

Уровень образования и кардиоваскулярный риск у женщин в климактерии

Н.В. Изможерова*, А.А. Попов

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава. Екатеринбург, Россия

Educational level and cardiovascular risk in climacteric women

N.V. Izmozherova*, A.A. Popov

Ural State Medical Academy. Yekaterinburg, Russia

Цель. Оценить влияние уровня образования на частоту важнейших факторов риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС) и шансы ее развития у женщин в климактерическом периоде.

Материал и методы. В одномоментное исследование включена 961 женщина в возрасте 28–64 лет (медиана 51 год), обратившаяся на специализированный прием по проблемам менопаузы. Образовательный статус оценивали путем анкетирования. Были определены антропометрические параметры, показатели липидного обмена, диагностировали артериальную гипертензию (АГ), ИБС, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), регистрировали документированные перенесенные нарушения мозгового кровообращения и инфаркты миокарда.

Результаты. Половина обследованных (n=481) имели высшее образование. Доля лиц со средним образованием (n=260) составила 27 %, 23 % (n=220) имели среднее специальное образование. Высшее образование по сравнению со средним ассоциировалось с уменьшением вероятности развития АГ, ИБС и сердечно-сосудистых катастроф, а также абдоминального ожирения и депрессии.

Заключение. Высокий образовательный ценз ассоциируется со снижением риска развития как сердечно-сосудистых заболеваний, так и их осложнений, и уменьшением тяжести их социальных последствий.

Ключевые слова: шансы развития сердечно-сосудистых заболеваний, женщины, кардиоваскулярный риск, уровень образования.

Aim. To study education effects on the prevalence of main risk factors (RFs) of coronary heart disease (CHD) and CHD incidence in climacteric women.

Material and methods. This cross-sectional study included 961 women aged 28–64 years (median age 51 years), who attended an out-patient menopause-related consultation. Educational level was assessed via questionnaire survey. The examination also included anthropometry, blood lipid profile assessment, diagnostics of arterial hypertension (AH), CHD and chronic heart failure (CHF). Previously documented strokes, transient ischemic attacks and myocardial infarctions were also registered.

Results. A half of the women had higher education (n=481), 27 % – secondary education (n=260), and 23 % – vocational training (n=220). Comparing to secondary education, higher educational attainment was associated with lower odds of AH, CHD and other cardiovascular events, as well as abdominal obesity and depression.

Conclusion. Higher education was linked to reduced odds of cardiovascular events and decreased social burden of cardiovascular pathology.

Key words: Cardiovascular disease odds, women, cardiovascular risk, educational level.

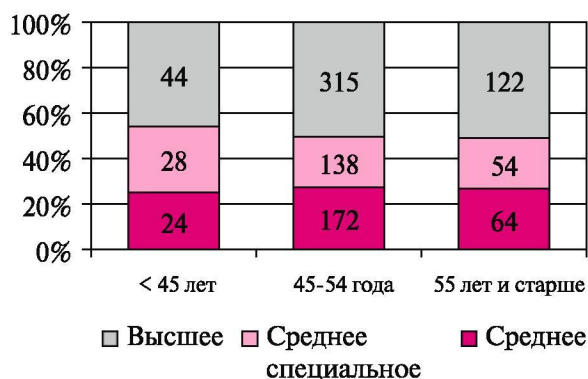
Менопаузальный переход – критический период в жизни каждой женщины, когда пациентка и ее лечащий врач должны вместе определить индивидуальный риск и стратегию профилактики основных заболеваний, ассоциированных с наступлением менопаузы [3].

Широко известно, что прогноз, социальные последствия и медицинские исходы хронических неин-

фекционных заболеваний, в т.ч. сердечно-сосудистых (ССЗ), в значительной мере определяются социальным статусом пациентов [14]. Статус образования признан наиболее удобным маркером для оценки социально-экономического положения, поскольку при его изучении минимален риск ошибки воспоминания [18]. Удобной мерой количественной оценки образования может служить число лет обучения.

©Коллектив авторов, 2006
e-mail: nadezhda_izm@sky.ru
Тел.: (3432) 40–63–5

[Изможерова Н.В. (*контактное лицо) – доцент кафедры внутренних болезней № 2, Попов А.А. – доцент кафедры].



Примечание: $\chi^2 = 2,446$, $df=4$; $p=0,654$.

Рис. 1 Структура обследованных по уровню образования в зависимости от возрастной категории.

Интерпретация образовательного уровня не подвержена риску трактовки следствия как причины [14].

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния статуса образования на частоту важнейших факторов риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС) и шансы ее развития у женщин в климактерическом периоде.

Материал и методы

В кросс-секционное исследование была включена 961 женщина в возрасте 28–64 лет (медиана возраста – 51 год), обратившаяся на специализированный прием по проблемам менопаузы. В I группу < 45 лет вошли 96 пациенток с синдромом раннего истощения яичников и перенесшие хирургические вмешательства на органах малого таза, следствием которых явилось наступление менопаузы [9]. II группу составили 625 женщин в возрасте 45–54 лет; III – 240 женщин > 55 лет.

Уровень образования участников исследования оценивали с помощью анкетирования.

Обследование включало клинический осмотр, измерение артериального давления (АД), массы тела (МТ), роста, с последующим вычислением индекса МТ (ИМТ); окружность талии (ОТ) измеряли гибкой сантиметровой лентой на середине расстояния между пупком и мечевидным отростком. Тяжесть климактерических расстройств анализировали, используя модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) [9]. Нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы оценивали по 4-балльной системе – от 0 до 3 баллов; сумма баллов трех шкал составляет ММИ. Значения ММИ < 10 баллов по шкале нейровегетативных симптомов рассматривали как

отсутствие климактерического синдрома, ММИ – 11–20 баллов – как легкую степень, ММИ – 21–30 баллов – среднюю степень, ММИ ≥ 31 – тяжелый климактерический синдром (КС).

Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) определяли ферментативным способом на анализаторе “Cobas Integra”, “Roche”, с помощью тест-систем “Roche Chol-2”, “Roche HDL-C plus 2 gen”, “TG Roche”. Уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) рассчитывали по формуле Friedwald W1972. Коэффициент атерогенности (КА) рассматривали как соотношение ОХС и ХС ЛВП. Аполипопротеины А₁ и В (АпоА₁ и АпоВ) определяли методом иммунотурбидиметрии, используя набор и стандартные образцы фирмы “Spinreact” (Испания) на анализаторе “Stat-Fax”. Рассчитывали соотношение АпоВ/АпоА₁.

Кровь для исследования брали натощак в 8 часов утра из локтевой вены после 14-часового голодания [2].

Артериальную гипертензию (АГ) и стабильную стенокардию диагностировали согласно Российским рекомендациям Комитета экспертов ВНОК 2004, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) – на основании “Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН” [1,7,8]. С целью диагностики нарушений углеводного обмена проводили пероральный 2-часовой глюкозотолерантный тест (ТТГ) с нагрузкой 75 г глюкозы, согласно рекомендациям ВОЗ 1999 [20].

Депрессивные расстройства определяли согласно критериям Международной классификации болезней X пересмотра [6].

При статистической обработке использовали пакет программ “Statistica for Windows 5.0”. После проверки характера распределения для оценки значимости различий между группами применяли критерий Краскала-Уоллиса. Данные приведены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Значимость различий частот в группах оценивали с помощью критерия χ^2 . Отношение шансов рассчитывали с помощью программного продукта “EpiCalc 2000, v.1.02”.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом центральной городской клинической больницы № 6 г. Екатеринбурга.

Результаты

По образовательному цензу пациентки распределились на три категории: имеющие среднее (10–11 учебных лет), среднее специальное (12–14 лет) и высшее образование (≥ 15 лет).

Таблица 1

Антропометрические показатели и тяжесть КС в зависимости от уровня образования (медиана, 25-й и 75-й процентиля)

Показатель	Среднее образование	Среднее специальное образование	Высшее образование	p
ИМТ, кг/м ²	28,44 (25,4 ÷ 31,6)	28,2 (24,9 ÷ 31,8)	26,58 (24,0 ÷ 30,1)	<0,001
ОТ, см	89,0 (81,0 ÷ 97,0)	88,0 (80,0 ÷ 96,0)	84,0 (77,0 ÷ 94,0)	<0,001
Нейровегетативные симптомы, баллы	16,0 (12,0 ÷ 20,0)	15,0 (11,0 ÷ 19,0)	15,0 (11,0 ÷ 19,0)	0,145
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	5,0 (3,0 ÷ 7,0)	5,0 (3,0 ÷ 7,0)	5,0 (3,0 ÷ 6,0)	0,071
Психоэмоциональные симптомы, баллы	12,0 (8,0 ÷ 15,0)	10,0 (6,0 ÷ 15,0)	9,0 (6,0 ÷ 13,0)	<0,001
ММИ, баллы	32,0 (26,0 ÷ 40,0)	30,0 (22,0 ÷ 40,0)	29,0 (21,0 ÷ 36,0)	0,004

Таблица 2

Показатели липидного обмена в зависимости от уровня образования (медиана, 25-й и 75-й процентиля)

Показатель	Среднее образование	Среднее специальное образование	Высшее образование	p
ОХС, ммоль/л	5,80 (4,90 ÷ 6,60)	5,70 (4,90 ÷ 6,77)	5,80 (5,10 ÷ 6,60)	0,929
ХС ЛНП, ммоль/л	3,64 (2,85 ÷ 4,52)	3,68 (2,93 ÷ 4,41)	3,66 (2,91 ÷ 4,46)	0,947
ХС ЛВП, ммоль/л	1,40 (1,06 ÷ 1,70)	1,40 (1,09 ÷ 1,70)	1,42 (1,16 ÷ 1,70)	0,771
ТГ, ммоль/л	1,42 (1,05 ÷ 1,88)	1,41 (1,02 ÷ 1,70)	1,39 (0,98 ÷ 1,88)	0,775
ХС ЛВП/ХС ЛНП	0,39 (0,27 ÷ 0,54)	0,38 (0,26 ÷ 0,51)	0,38 (0,27 ÷ 0,55)	0,969
КА	4,03 (3,30 ÷ 5,26)	4,18 (3,34 ÷ 5,69)	4,03 (3,23 ÷ 5,19)	0,647
Апо А ₁ , мг/дл	157,50 (122,85 ÷ 186,75)	144,40 (117,50 ÷ 164,00)	146,75 (120,90 ÷ 122,55)	0,685
АпоВ, мг/дл	122,50 (92,85 ÷ 140,95)	107,00 (87,90 ÷ 120,10)	107,25 (82,60 ÷ 127,55)	0,158
АпоВ/АпоА ₁	0,75 (0,65 ÷ 0,99)	0,71 (0,58 ÷ 0,91)	0,70 (0,57 ÷ 0,86)	0,421

Половина обследованных (n=481) имела высшее образование. Доля лиц со средним образованием (n=260) составила 27 %; 23 % (n=220) имели среднее специальное образование.

Уровень образования значимо не различался в возрастных группах (рисунок 1). В связи с этим при дальнейшем анализе от деления женщин на возрастные группы отказались.

Существенно большая степень выраженности климактерических расстройств зафиксирована в группе женщин со средним образованием (таблица 1), причем тяжесть КС определялась, прежде всего, психоэмоциональными расстройствами. Кроме того, у них были значимо выше ИМТ и ОТ.

Во всех группах выявлено типичное для климактерия повышение уровня ОХС за счет ХС ЛНП (таблица 2). Ни по одному из параметров липидного обмена различия между группами с разным образовательным цензом не выявлены.

В целом для обследованных была характерна высокая частота АГ, ИБС, ХСН. В группе лиц со средним образованием значимо чаще встречались АГ, ИБС, ХСН (таблица 3). В этой группе значимо выше, чем у более образованных, была частота сердечно-сосудистых катастроф: 9,2 % перенесли инфаркт миокарда (ИМ) или острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Наряду с этим женщины с невысоким уровнем образования существенно чаще имели абдоминальное ожирение (АО), тяжелое течение

КС и депрессии. По частоте нарушений углеводного обмена группы не различались.

Женщины с высшим образованием имели самую низкую частоту ССЗ и их осложнений; существенных различий по частоте стойкой утраты трудоспособности между группами не было.

Наличие высшего образования по сравнению со средним значимо уменьшало вероятность развития АГ, ИБС и их осложнений, а также АО и депрессии (таблица 4). Наиболее принципиальным является значительное снижение риска развития сердечно-сосудистых катастроф среди женщин с высшим образованием.

Низкий образовательный уровень напротив увеличивал вероятность развития ИБС, ХСН, ИМ и ОНМК, АО, сахарного диабета 2 типа (СД-2), тяжелого КС и депрессии.

Обсуждение

В настоящем исследовании отсутствовали участницы с образованием ниже среднего, что связано, главным образом, с требованиями всеобщего среднего образования в СССР.

У лиц с низким уровнем образования была выявлена более высокая частота ССЗ и сердечно-сосудистых катастроф. Заслуживает внимания значимо более редкое раннее развитие симптомов ИБС у женщин с высшим образованием. Аналогичные данные были получены как в проспективном, когортном исследовании популяции мужчин-жителей

Таблица 3

Частота ССЗ и их ФР в зависимости от уровня образования

Заболевание	Среднее образование, (n=260)	Среднее специальное образование, (n=220)	Высшее образование, (n= 481)	χ^2	p
АГ	17 (6,5 %)	158 (71,8 %)	295 (61,3 %)	8,356	0,015
ИБС	43 (16,5 %)	22 (10,0 %)	37 (7,7 %)	14,034	<0,001
ХСН	107 (41,2 %)	72 (32,7 %)	146 (30,4 %)	8,948	0,011
ИМ + ОНМК	24 (9,2 %)	6 (2,7 %)	9 (1,9 %)	24,777	<0,001
АО	192 (73,8 %)	160 (72,7 %)	295 (61,3 %)	15,802	<0,001
СД-2	14 (5,4 %)	7 (3,2 %)	12 (2,5 %)	4,305	0,116
Депрессия	72 (27,7 %)	62 (28,2 %)	87 (18,1)	13,124	0,001
Тяжелый КС	154 (59,2 %)	110 (50,0 %)	220 (45,7 %)	12,306	0,002
Стойкая утрата трудоспособности	18 (6,9 %)	10 (3,1 %)	21 (3,1 %)	2,461	0,292

Таблица 4

Отношение шансов развития ССЗ, СД, АО, депрессии, тяжелого КС и стойкой утраты трудоспособности у женщин с высшим и средним образованием

Заболевание	Среднее образование	Высшее образование
АГ	1,17 (0,86 – 1,58)	0,69 (0,53 – 0,90)
ИБС	2,16 (1,41 – 3,29)	0,53 (0,35 – 0,81)
ХСН	1,55 (1,15 – 2,08)	0,49 (0,37 – 0,65)
ИМ	5,53 (1,65 – 18,53)	0,20 (0,04 – 0,90)
ОНМК	4,12 (1,89 – 9,00)	0,34 (0,14 – 0,81)
ИМ + ОНМК	4,65 (2,40 – 9,02)	0,29 (0,13 – 0,61)
АО	1,52 (1,11 – 2,10)	0,58 (0,44 – 0,76)
СД-2	2,04 (1,01 – 4,14)	0,56 (0,27 – 1,15)
Тяжелый КС	1,63 (1,22 – 2,18)	0,69 (0,53 – 0,89)
Депрессия	1,41 (1,02 – 1,97)	0,57 (0,42 – 0,77)
Стойкая утрата трудоспособности	1,61 (0,88 – 2,93)	0,74 (0,41 – 1,32)

лей Санкт-Петербурга [17], так и при обследовании случайных представительных выборок г. Москвы и Санкт-Петербурга [5]. Вероятно, образовательный ценз может оказывать влияние на образ жизни, характер питания, обращение за медицинской помощью и другие аспекты, определяющие продолжительность жизни [14].

Аналогичные результаты получены при анализе приверженности терапии коморбидных депрессий и тревожно-фобических расстройств у кардиологических больных [4]. Наименее образованные пациентки имели наибольшую частоту пограничных психических расстройств, но именно эта группа была наименее склонна к длительному выполнению рекомендаций врача в силу, прежде всего, недооценки опасности своего заболевания [11].

Современное понимание механизмов, обуславливающих приверженность выполнению рекомендаций по первичной и вторичной профилактике социально значимых заболеваний, учитывает понимание значимости медикаментозной терапии с точки зрения особенностей мышления пациента [16]. Известно, что близкие образовательный и социальный уровни врача и пациента, облегчают

взаимодействие их в процессе профилактики и лечения хронических заболеваний [10]. Хотя среди лиц с высоким уровнем образования, при достаточно хорошем понимании ФР возникновения ИБС или развития осложнений АГ, не всегда такое знание побуждает пациентов изменять свой образ жизни [12,18].

Среди жителей Южной Кореи, образование не ассоциировалось с лучшей приверженностью выполнению рекомендаций по лечению АГ, однако в этом исследовании сравнивали пациентов, закончивших не менее 7 лет школы с теми, кто совсем не имел образования [15].

В другом исследовании пациентов общей врачебной практики выяснилось, что многие больные АГ заблуждались относительно природы своего заболевания и нуждались в доступном для своего образовательного уровня объяснении профессионала для адекватного понимания сущности АГ и ее осложнений [13]. Большинство больных относилось отрицательно к необходимости ежедневного приема антигипертензивных препаратов, хотя в целом считали их прием неизбежным. Нежелание принимать лекарства и риск потенциальных негативных побочных явлений при их приеме нейтрализовались страхом осложнений АГ при отсутствии лечения. Для многих пациентов надежда уменьшить зависимость от медикаментозных препаратов являлась значимой мотивацией для попыток изменить образ жизни [13,19]. Однако рекомендации врача могут быть перечеркнуты негативным личным опытом больного или мнением членов семьи и друзей. В подобной ситуации даже достаточно высокий образовательный уровень не гарантирует высокой приверженности выполнению рекомендаций [19].

Заключение

Таким образом, на выборке жительниц Среднего Урала получены дополнительные данные, подтверждающие ассоциацию высокого уровня образования со снижением риска развития ССЗ, их осложнений и уменьшения тяжести их социальных последствий.

Литература

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации, разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Кардиоваск тер профил 2004; 3 (Приложение): 28 с.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации. Кардиоваск тер профил 2004; 3(Приложение): 8–18.
3. Здоровье женщин и менопауза. Пер. с англ. Москва "ГЭОТАР-МЕД" 2004; 528 с.
4. Дробизев М.Ю. Низкая приверженность лечению антидепрессантами вне специализированной психиатрической сети (причины формирования и способы преодоления). Cons med. Псих психофармакотер 2006; 8 (5): http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/06_05/34.shtml.
5. Константинов В.В., Шальнова С.А., Киреев С.В. и др. Относительный риск смертности среди женского населения в связи со статусом курения, употребления алкоголя и уровнем образования. Кардиоваск тер профил 2007; 6: 100–5.
6. МКБ-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. ВОЗ/ Пер. с англ. Под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. Санк-Петербург "АДИС" 1994.
7. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Серд недостат 2006; 8(2 – Приложение): 35 с.

8. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профил 2004; 3 (Приложение): 20 с.
9. Руководство по климактерию. Под ред. Сметник В.П. и Кулакова В.И. Москва "Мед информ агентство" 2001; 685 с.
10. Мерта Дж. Справочник врача общей практики: пер. с англ. Москва "Практика" 1998; 27–34.
11. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Предварительные результаты программы КОМПАС. Кардиология 2004; 1: 48–55.
12. Ansa VO, Oyo-Ita A, Essien OE. Perception of ischaemic heart disease, knowledge of and attitude to reduction of its risk factors. East Afr Med J 2007; 84(7): 318–23.
13. Bane C, Hughes CM, Cupples ME, McElnay JC. The journey to concordance for patients with hypertension: a qualitative study in primary care. Pharm World Sci 2007; 29(5): 534–40.
14. Colhoun HM, Hemingway H, Poulter NR. Socio-economic status and blood pressure: an overview analysis. J Hum Hypertens 1998; 12: 91–110.
15. Jeong JY, Choi YJ, Jang SN, et al. Awareness, treatment, and control rates of hypertension and related factors of awareness among middle aged adult and elderly in Chuncheon: Hallym Aging Study (HAS). J Prev Med Pub Health 2007; 40(4): 305–12.
16. Murawski MM, Bentley JP. Pharmaceutical therapy-related quality of life: conceptual development. J Soc Adm Pharm 2001; 18(1): 2–14.
17. Plavinski SL, Plavinskaya SI, Klimov AN. Social factors and increase in mortality in Russia in the 1990s: prospective cohort study. BMJ 2003; 326: 1240–2.
18. Samal D, Greisenegger S, Auff E, et al. The relation between knowledge about hypertension and education in hospitalized patients with stroke in Vienna. Stroke 2007; 38(4): 1304–8.
19. Shoemaker SJ, Ramalho de Oliveira D. Understanding the meaning of medications for patients: The medication experience. Pharm World Sci 2008; 30(1): 86–91.
20. WHO. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diab Care 1999; 23(1): S4–16.

Поступила 19/07–2008

Особенности поражения органов-мишеней при стресс-индуцированной артериальной гипертонии

О.Н. Антропова^{1*}, И.В. Осипова¹, Н.А. Лобанова², К.И. Шахматова²

¹Алтайский государственный медицинский университет, ²НУЗ ОКБ на станции Барнаул. Барнаул, Россия

Target organ damage in stress-induced arterial hypertension

O.N. Antropova^{1*}, I.V. Osipova¹, N.A. Lobanova², K.I. Shakhmatova²

¹Altay State Medical University, ²Barnaul Station Clinical Hospital. Barnaul, Russia

Цель. Определить особенности поражения органов-мишеней у пациентов со стресс-индуцированной артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В исследование были включены 329 мужчин с АГ I и II степеней, мужского пола, в возрасте 20–55 лет. I группу составили 197 больных АГ “на рабочем месте” (АГ_{рм}), II группу – 132 пациента с эссенциальной АГ (ЭАГ). Средний возраст пациентов – 41,3±1,4 и 42,5±1,5 лет, соответственно. Всем пациентам проводили доплерэхокардиографическое исследование, дуплекс брахио-цефальных сосудов (БЦС).

Результаты. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) была выявлена у 38,1 % и 28,1 % больных I и II групп, соответственно, т. е. ее частота в группах была сопоставима. Концентрический тип ГЛЖ (КГЛЖ) встречался чаще у больных АГ_{рм} по сравнению с ЭАГ на 12,3 % ($\chi^2=7,9$; $p=0,05$). Нарушение диастолической функции (ДФ) I типа было выявлено у 87,3 % и 62,1 % больных I и II групп, соответственно. Нарушение ДФ у лиц с АГ_{рм} по сравнению с II группой наблюдалась чаще на 25,2 % ($\chi^2=28,5$; $p=0,001$). Утолщение стенки общей сонной артерии было определено у 47,2 % и 34,1 % пациентов в I и II группах, соответственно, т. е. чаще на 13,1 % ($\chi^2=5,6$, $p=0,02$) у лиц с АГ_{рм} по сравнению с больными ЭАГ.

Заключение. У больных АГ_{рм} и ЭАГ наиболее частыми проявлениями поражения ЛЖ являются нарушение ДФ и ГЛЖ. У пациентов с АГ_{рм} чаще по сравнению с больными ЭАГ, нарушается ДФ. Частота развития ГЛЖ у больных обеих групп одинакова, однако при АГ_{рм} по сравнению с больными ЭАГ чаще имеет место КГЛЖ. У больных АГ_{рм} по сравнению с ЭАГ чаще обнаруживают развитие атеросклеротического процесса в БЦС.

Ключевые слова: артериальная гипертония, стресс, гипертрофия левого желудочка, поражение органов-мишеней.

Aim. To investigate the features of target organ damage in patients with stress-induced arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 329 men, aged 29–55 years, with Stage I–II AH. Group I consisted of 197 individuals with workplace AH (WAH), Group II – of 132 patients with essential AH (AH); mean age was 41,3±1,4 and 42,5±1,5 years, respectively. All participants underwent Doppler echocardiography and brachio-cephalic (BC) duplex scanning.

Results. Left ventricular hypertrophy (LVH) was diagnosed in 38,1 % and 28,1 % of the patients from Groups I and II, respectively. Concentric LVH (CLVH) prevalence was 12,3 % higher in WAH individuals than in AH patients ($\chi^2=7,9$; $p=0,05$). Type I diastolic dysfunction (DD) was registered in 87,3 % and 62,1 % of the patients from Groups I and II, respectively. DD prevalence was 25,2 % higher in WAH subjects than in AH participants ($\chi^2=28,5$; $p=0,001$). In Groups I and II, increased thickness of common carotid artery wall was observed in 47,2 % and 34,1 %, respectively; its prevalence was 13,1 % higher in WAH patients comparing to people with AH.

Conclusion. In WAH and AH patients, DD and LVH were the most typical manifestations of LV damage. DD was more prevalent in WAH than in AH. LVH prevalence was similar in both groups, but CLVH was more typical for WAH than for AH. The same tendency was observed for BC atherosclerosis.

Key words: Arterial hypertension, stress, left ventricular hypertrophy, target organ damage.

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: antropovaon@mail.ru

[Антропова О.Н. (*контактное лицо) – доцент кафедры факультетской терапии, ¹Осипова И.В. – заведующая кафедрой; ²Лобанова Н.А. – врач функциональной диагностики, ²Шахматова К.И. – врач функциональной диагностики].

Современные исследования позволяют с позиций доказательной медицины утверждать, что стресс является независимым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–3]. Это стало основанием для выделения особой формы артериальной гипертонии (АГ) – стресс-индуцированной АГ, которая характеризуется повышением артериального давления (АД) под воздействием психоэмоциональных факторов на фоне нормального или стабильно повышенного его уровня [4–6]. По мнению авторов, стресс-индуцированная АГ является не безобидным феноменом, т. к. недиагностируемые и некоррегированные эпизоды повышения АД под влиянием стрессогенных факторов влекут за собой нераспознанную угрозу возникновения опасных осложнений АГ. Имеются сведения о том, что АГ “на рабочем месте” (АГ_{рм}) ассоциирована с ранним поражением органов-мишеней (ПОМ) [8,9]. Однако подобные исследования у пациентов с АГ_{рм} единичны; их результаты требуют уточнения и расширения.

Целью настоящего исследования было выявить особенности ПОМ у пациентов со стресс-индуцированной АГ.

Материал и методы

Критериями включения в исследование служили: мужской пол, возраст 20–55 лет, согласие на участие в исследовании, АГ I и II степеней (ст.). Критерии исключения: симптоматическая АГ, гипертонический криз, III ст. АГ, наличие ишемической болезни сердца и других ассоциированных клинических состояний, сахарный диабет, отказ от участия в исследовании.

В исследование были включены 329 мужчин больных АГ, которые в зависимости от данных мониторинга АД в рабочие и свободные часы (с помощью аппарата для автоматического измерения АД (модель UA-787 A&D Comrapu, Japan)) были распределены на группы. Учитывая продолжительность рабочей смены, у работников локомотивных бригад длительность мониторинга АД в рабочие и выходные часы составила 12 ч, с одинаковым интервалом между измерениями. Среднее число измерений за время мониторинга составило в рабочие часы – 12,6±4,6, в выходные – 13,4±2,6. В I группу вошли 197 больных АГ_{рм}; диагноз АГ_{рм} устанавливали, если уровень среднесуточного АД был >135/85 мм рт.ст., и разница между показателями среднесуточного АД, полученными в рабочие и свободные часы составляла ≥8/5 мм рт.ст., [4–6]. Во II группу были включены 132 пациента с эссенциальной АГ (ЭАГ). В таблице 1 представлены результаты клинического измерения и мониторинга АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных обеих групп. Средний возраст пациентов I и II групп составил 41,3±1,4 и 42,5±1,5 лет, соответственно. Диагноз АГ был поставлен впервые у 38,6 % и 31,8 % больных, соответственно; у 62,0 % и 60,0 % пациентов, соответственно, длительность заболевания составляла < 5 лет; у 19,0 % и 18,9 % больных, соответственно, имели анамнез болезни 5–9 лет, а у остальных 19,0 % и 21,1 % обследованных длительность периода повышения АД составляла > 10 лет. При анализе медикаментозной терапии, большинство пациентов с длитель-

ной АГ принимали антигипертензивные препараты ситуационно (чаще препараты короткого действия). Лишь четверть больных (n=30 и n=23, соответственно) получали рекомендуемую терапию регулярно. У пациентов, регулярно лечившихся, медикаментозная терапия была сопоставима в обеих группах: 46,7 % и 43,5 % больных, соответственно, принимали β-адреноблокаторы; 33,3 % и 39,1 % пациентов, соответственно, принимали диуретики – индапамид; 23,3 % и 26 %, соответственно, получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ); комбинацию диуретика и ИАПФ использовали 20,0 % и 21,7 % пациентов в I и II группах, соответственно. После обследования больным была рекомендована медикаментозная терапия [7].

Всем пациентам выполняли доплероэхокардиографическое (ДЭхоКГ) исследование с помощью ультразвукового аппарата “Acuson Aspen”. Измеряли: конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), размер левого предсердия (ЛП), пиковую скорость раннего и позднего наполнения по показателям трансмитрального кровотока (Е, А), с вычислением их соотношения Е/А. Рассчитывали: массу миокарда (ММЛЖ), Корнелльский ЭхоКГ критерий (ИММ ЛЖ), относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС).

Таблица 1

Показатели гемодинамики при клиническом измерении и мониторингировании АД у больных обеих групп

Показатель	I группа, (АГ _{рм}), n=197	II группа, (АГ), n=132
САД клин. (мм рт.ст.)	132,4±5,6	138,1± 8,1
ДАД клин. (мм рт.ст.)	79,5±22,8	80,8±19,3
ЧСС клин. (мм рт.ст.)	77,9±7,1	77,1±6,3
САДср.раб (мм рт.ст.)	140,5±7,6	135,5±7,3 ^{^^^}
САДср.св (мм рт.ст.)	130,0±5,4 ^{***}	133,1±6,3
ИИ САДраб	64,8±36,0	31,3±35,5 ^{^^^}
ИИ САДсв	11,8±20,3 ^{***}	15,4±24,2 ^{**}
Разница ср.САД (мм рт.ст.)	10,6±7,1	3,4±3,1
ДАДср.раб (мм рт.ст.)	87,9±4,8	82,6±5,2 ^{^^^}
ДАДср.св (мм рт.ст.)	79,9±4,6 ^{***}	80,8±5,8
ИИ ДАДраб.	76,8±22,8	38,9±35,7 ^{^^^}
ИИ ДАДсв	22,9±22,0 ^{***}	24,6±26,3
Разница ср.ДАД (мм рт.ст.)	8,1±3,5	1,8±2,8
ЧССср.раб (уд мин.)	78,7±7,6	76,5±7,9
ЧССср.св (уд мин.)	72,7±5,8 ^{***}	71,6±8,7 ^{***}
Разница ЧСС (уд мин.)	5,9±6,7	3,5±5,1 [^]

Примечание: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС клин. – клиническое измерение, ср.раб – среднее значение показателя в рабочие часы, ср.св – среднее значение показателя в свободные часы, ИИ САД – индекс измерений САД ≥ 135 мм рт.ст., ИИ ДАД – индекс измерений ДАД ≥ 85 мм рт.ст., разница САД (ДАД, ЧСС) – разница среднего САД (ДАД, ЧСС) в рабочие и свободные часы; ^{***}(p<0,001), ^{**}(p<0,01) – достоверность различий с показателем в рабочие часы, ^{^^^}(p<0,001), [^](p<0,05) – достоверность различий с показателем I группы.

Таблица 2
Структурно-функциональное состояние
ЛЖ у пациентов с АГ (М±s)

Показатель	I группа (АГрм), n=197	II группа (ЭАГ), n=132	Межгрупповые различия
КДР (см)	5,0±0,5	5,2±1,2	p=0,04
КСР (см)	3,2±0,3	3,2±0,9	нд
ТМЖ (см)	1,7±0,3	1,6±0,4	нд
ТЗС (см)	1,3±0,2	1,2±1,2	нд
ММ ЛЖ (г)	236,1±80,1	229,7±51,4	нд
ИММ (г/м ²)	124,6±32,7	113,3±24,4	p=0,001
ФВ (%)	65,4±15,6	67,2±14,4	нд
ЛП (см)	4,0±0,8	3,8±0,5	p=0,01
Е (м/с)	54,0±12,9	59,7±13,3	p=0,001
А (м/с)	69,8±18,1	56,5±18,9	p=0,001
Е/А	0,8±0,3	1,18±0,5	нд

Примечание: p – уровень значимости статистических различий, нд – различия недостоверны; ФВ – фракция выброса ЛЖ.

Гипертрофию миокарда ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ ≥ 125 г/м² (Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, ВНОК, 2004). Диастолическая дисфункция I типа определялась при $E/A < 1,0$. Тип геометрических изменений ЛЖ определялся по принципу Ganau A., et al. 1992, в соответствии с которым выделяют 4 модели структурно-геометрических изменений ЛЖ в зависимости от ММЛЖ и ОТС:

- нормальная геометрия (НГ) – ИММЛЖ в норме, ОТС $< 0,45$;
- концентрическое ремоделирование (КР) – ИММЛЖ в норме, ОТС $> 0,45$;
- концентрическая ГЛЖ (КГЛЖ) – ИММЛЖ ≥ 125 г/м², ОТС $> 0,45$;
- эксцентрическая ГЛЖ (ЭГЛЖ) – ИММЛЖ ≥ 125 г/м², ОТС $< 0,45$.

Для дуплекс брахио-цефальных сосудов (БПС) использовали аппарат PHILIPS (Голландия) с линейным сканером для поверхностных исследований. Состояние сосудистой стенки изучалось в В-режиме; кровотока – в импульсном доплеровском и режиме цветового доплеровского картирования. Определяли ультразвуковые признаки утолщения стенки артерий – толщина интима-медиа (ТИМ) сонной артерии (СА) $> 0,9$ мм или атеросклеротической бляшки (АБ).

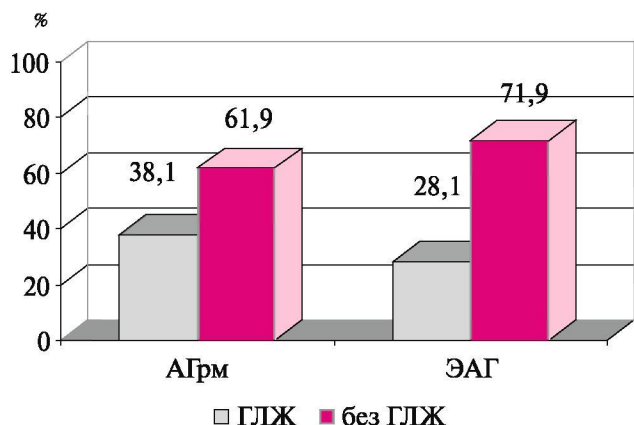


Рис. 1 Частота ГЛЖ у пациентов с АГрм и ЭАГ.

При обработке результатов исследования использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США). Все количественные результаты имели нормальный тип распределения, данные представлялись в виде: числа наблюдений (n), среднего значения признака (М), среднего квадратического отклонения (S). Группы сравнивали, используя критерий t Стьюдента для связанных и несвязанных групп. Для сравнения качественных переменных применяли критерий χ^2 . В качестве порогового уровня статистической значимости принималось значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблице 2 представлены показатели центральной гемодинамики у пациентов обеих групп.

У больных I группы по сравнению со II отмечен меньший КДР на 3,8 % ($p=0,04$), больший ИММЛЖ на 9,1 % ($p=0,001$). Таким образом, у пациентов с АГрм выявлены более значительные изменения, свидетельствующие о процессах ремоделирования миокарда по типу гипертрофии. Полученные данные согласуются с результатами предыдущих исследований, когда определили при АГ у лиц с высокой профессиональной нагрузкой выше ММЛЖ, чем без нее [8,9]. Было установлено, что реакция АД на стресс коррелирует с увеличением толщины стенки ЛЖ [10], и показано, что наличие психоментального фактора на рабочем месте тесно ассоциируется с толщиной миокарда ЛЖ [11]. Данный феномен можно объяснить гиперактивацией симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, которая лежит в основе патогенеза АГрм [3–6,12].

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных I группы по сравнению со II отмечена меньшая скорость раннего пика Е на 9,5 % ($p=0,001$) и большая скорость предсердного пика А на 19,1 % ($p=0,001$), а также больший размер ЛП на 5,0 % ($p=0,01$). Данные изменения свидетельствуют о нарушении расслабления ЛЖ при АГрм. Хотя отношение Е/А у пациентов обеих групп было сопоставимо, нарушение диастолической функции (ДФ) I типа было выявлено у 172 (87,3 %) и 82 (62,1 %) больных I и II групп, соот-

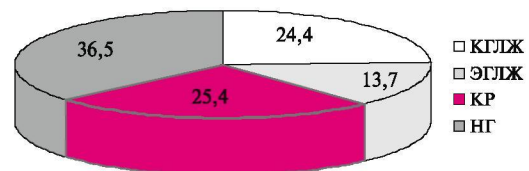
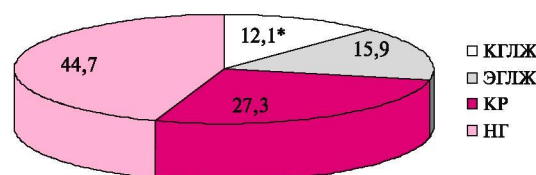


Рис. 2 Тип геометрии ЛЖ у больных АГрм.



Примечание: * – статическая достоверность различий с показателем I группы.

Рис. 3 Тип геометрии ЛЖ у больных ЭАГ.

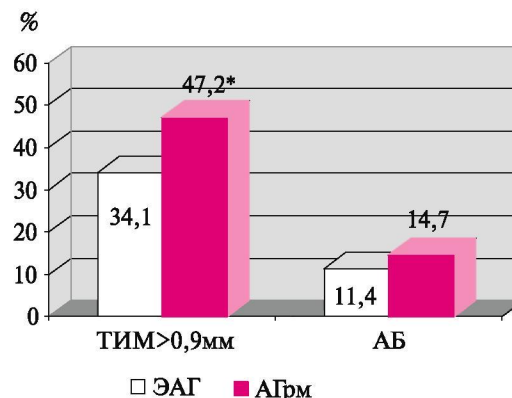
ветственно. Таким образом, диастолическая дисфункция (ДД) у лиц с АГрм по сравнению со II группой наблюдалась чаще на 25,2 % ($\chi^2=28,5$; $p=0,001$).

При анализе данных ЭхоКГ, (рисунок 1) ГЛЖ была обнаружена у 75 (38,1 %) и 37 (28,1 %) больных I и II групп, соответственно, т. е. частота ГЛЖ в группах была сопоставима. Следует отметить, что ДД диагностировалась чаще по сравнению с ГЛЖ как в I ($\chi^2=102,0$; $p=0,001$), так и во II группе ($\chi^2=30,9$; $p=0,001$).

При анализе типа геометрии ЛЖ у пациентов I группы НГ ЛЖ определена у 72 (36,5 %) больных, КР — у 50 (25,4 %), КГЛЖ — у 48 (24,4 %), ЭГЛЖ — у 27 (13,7 %) больных (рисунок 2). Среди пациентов II группы НГ ЛЖ имела место у 59 (44,7 %) больных, КР — у 36 (27,3 %), КГЛЖ — у 16 (12,1 %), ЭГЛЖ — у 21 (15,9 %) больных (рисунок 3). КГЛЖ встречалась чаще у больных АГрм по сравнению с ЭАГ на 12,3 % ($\chi^2=7,9$; $p=0,05$); с этим типом ГЛЖ ассоциируется неблагоприятный прогноз [13–15]. Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с КГЛЖ может быть связан со сниженным коронарным резервом, с уровнем циркулирующего АПФ, структурными изменениями магистральных сосудов и их вазоконстрикцией, тромбозом [6]. КГЛЖ ассоциируется с тяжелыми нарушениями ДФ ЛЖ [16]. И по данным настоящего исследования пациенты с АГрм чаще имеют и ДД I типа, и КГЛЖ.

Диагностика атеросклероза, в т.ч. ранних его проявлений, крайне важна у больных АГ, поскольку позволяет оценить ПОМ, имеет прогностическое значение. Косвенным маркером коронарного и системного атеросклероза может служить изучение ТИМ в общей СА [17–19]. Результаты крупных проспективных исследований позволяют рассматривать измерение ТИМ как независимый ФР инфаркта миокарда, инсульта и внезапной смерти у больных с клиническими проявлениями атеросклероза [19–22] и здоровых [23].

В исследовании отмечены УЗИ-признаки утолщения стенки артерии (ТИМ $\geq 0,9$ мм) или АБ (ТИМ $\geq 1,3$ мм). Утолщение стенки общей СА было определено у 93 (47,2 %) и 45 (34,1 %) пациентов в I и II группах, соответственно, из них у 29 (14,7 %) и 15 (11,4 %) больных в I и II группах, соответственно, обнаружили атерому (рисунок 4). Таким образом, у лиц с АГрм по сравнению с больными II группы



Примечание: * ($p<0,05$) — статистическая достоверность различий с больными АГ.

Рис. 4 Частота поражения БЦС у больных АГ.

на 13,1 % ($\chi^2=5,6$, $p=0,02$) чаще присутствует атеросклеротическое поражение БЦС.

Полученные данные согласуются с исследованием, в котором была установлена связь между повышением АД, обусловленным стрессом, и развитием атеросклероза СА [24], а также с результатами предыдущих исследований, показавших большую распространенность у лиц с АГрм дислипидемии и метаболического синдрома [25]. Обращает на себя внимание достоверная связь ТИМ с ИММ ($r=0,2$, $p=0,05$) и Е/А ($r=-0,4$, $p=0,03$), что свидетельствует об однонаправленности процессов сердечно-сосудистого ремоделирования. Причем ранние атеросклеротические процессы в сосудах имели большую ассоциацию с нарушением ДФ, нежели с ГЛЖ.

Выводы

У больных АГрм и ЭАГ наиболее частыми проявлениями поражения ЛЖ являются ДД — 87,2 % и 62,1 % пациентов, соответственно, и ГЛЖ — у 38,1 % и 28,1 % больных, соответственно.

У пациентов с АГрм по сравнению с больными АГ чаще нарушается ДФ ЛЖ.

Частота ГЛЖ у больных обеих групп одинакова. Однако при АГрм отмечен больший ИММ ЛЖ и чаще по сравнению с больными АГ имеет место ГЛЖ.

У больных АГрм по сравнению с ЭАГ чаще развивается атеросклероз СА, проявляющийся увеличением ТИМ.

Литература

1. Ford DE, Mead LA, Chang PP, et al. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. Arch Intern Med 1998; 158(13): 1422–6.
2. Kubansky L, Kawachi I, Weiss I, et al. Anxiety and coronary heart disease a synthesis of epidemiological, psychological, and experimental evidence. Ann Behav Med 1998; 20(2): 47–58.
3. Погосова Н.В. Стресскардиологических больных. Клинические аспекты влияния на прогноз и тактика врача общей практики в коррекции стресса. Сердце 2006; 6(6): 310–5.
4. Остроумова О.Д., Гусева Т.Ф. Гипертония на рабочем месте (современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение). РМЖ 2002;10(4): 3–6.
5. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А. Стресс-индуцированная гипертония. Москва 2004; 140 с.
6. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертонии: ответы на ваши вопросы. Москва 2004; 244 с.
7. Антропова О.Н., Осипова И.В., Кузнецова Е.И. и др. Сравнительная эффективность длительной гипотензивной

- монотерапии в лечении артериальной гипертензии на рабочем месте. РФК 2008; 1: 12–5.
8. Schnall PL, Schwartz JE, Landsbergis PA, et al. Relation between job strain, alcohol, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1992; 19(5): 488–94.
9. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure to regularly stress. *Circulation* 1983; 68: 470–6.
10. Armario P, Hernandez del Rey R, Torres G, et al. Relationship in cardiovascular reactivity to mental stress and early involvement of target organs in non-treated mild arterial hypertension. Hospitalet Study. *Med Clin* 1999; 113(11): 401–16.
11. Pickering TG. Psychosocial stress and blood pressure. In *Hypertension Primer*. AHA 2000.
12. Фолков Б. Эмоциональный стресс и его значение для развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология* 2007; 10: 4–11.
13. Devereux R, De Simone G, Ganau A, et al. Left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in hypertension: stimuli, functional consequence and prognosis implications. *J Hypertens* 1994; 12: 117–27.
14. Khattaz RS, Senior R, Lahiri A. Independent association of left ventricular geometric changes and essential hypertension. *Eur Heart J* 1998; 19: 474.
15. Roman MJ, Ganau A, Saba PS, et al. Impact of Arterial Stiffening on Left Ventricular Structure. *Hypertension* 2000; 36(94): 489–94.
16. Грачев А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У. и др. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца. *Кардиология* 2000; 3: 31–8.
17. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991; 134(3): 250–6.
18. Bots ML, Breslau PJ, Brilt E, et al. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. *Hypertension* 1992; 19(6): 717–20.
19. Sharrett AR, Sorlie PD, Chambless LE, et al. Relative Importance of Various Risk Factors for Asymptomatic Carotid Atherosclerosis versus Coronary heart Disease Incidence. The Atherosclerosis Risk In Communities Study. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 843–52.
20. Toubol P, Elbaz A, Koller C, et al. GENICI investigators. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction. *Circulation* 2000; 102: 313–8.
21. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, et al. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004; 109(9): 1089–94.
22. Toubol PJ, Hernandez R, Kucukoglu S, et al. Carotid artery intima media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: the PARC-AALA study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; 23(5): 557–67.
23. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, et al. Association of carotid artery intima media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Heart Study. *Circulation* 2007; 116(1): 32–8.
24. Everson SA, Lynch JW, Chesney MA, et al. Interaction of workplace demands and cardiovascular reactivity in progression of carotid atherosclerosis: population based study. *BMJ* 1997; 314: 553–7.
25. Осипова И.В., Зальцман А.Г., Воробьева Е.Н. и др. Факторы риска и поражения органов-мишеней при стресс-индуцированной гипертензии у мужчин трудоспособного возраста. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5: 10–6.

Поступила 28/10–2008

Избыточная масса тела, ожирение и артериальная гипертензия у военнослужащих молодого и среднего возрастов

И.М. Давидович^{1*}, О.В. Афонасков², А.В. Козыренко²

¹ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет»; ²301 Окружной военный клинический госпиталь. Хабаровск, Россия

Overweight, obesity and arterial hypertension in young and middle-aged military servants

I.M. Davidovich^{1*}, O.V. Afonaskov², A.V. Kozyrenko²

¹Far East State Medical University; ²Regional Military Clinical Hospital No. 301. Khabarovsk, Russia

Цель. Изучить распространенность нормальной, избыточной массы тела (МТ) и ожирения (Ож) у больных артериальной гипертензией (АГ), военнослужащих по контракту офицеров, и оценить вклад трофического статуса в формирование АГ, сопутствующих факторов риска (ФР) и ассоциированных клинических состояний (АКС) у этих пациентов.

Материал и методы. У 349 больных АГ, мужчин молодого и среднего возрастов, военнослужащих по контракту; средний возраст — $40,2 \pm 0,32$ года, измеряли рост (м) и массу тела (кг) с последующим расчетом индекса МТ (ИМТ), определяли содержание общего холестерина (ОХС) крови, устанавливали наличие ретинопатии и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) по индексу Соколова-Лайона. Контрольную группу составили 665 военнослужащих по контракту без АГ.

Результаты. Среди мужчин молодого и среднего возрастов, военнослужащих по контракту, офицеров с АГ избыточная МТ и Ож наблюдаются в 82,8 % случаев, что достоверно выше, чем в аналогичной группе без АГ. Наличие Ож сопровождается достоверно большими значениями систолического и диастолического артериального давления и ОХС крови, чем в группе больных АГ с нормальной МТ.

Заключение. Среди мужчин молодого и среднего возрастов при сочетании АГ и Ож преобладают пациенты с высоким добавочным риском сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, сердечно-сосудистый риск.

Aim. To study the prevalence of normal weight, overweight (OW) and obesity (O) in patients with arterial hypertension (AH) — contract military servants. To assess the impact of body weight variants into AH pathogenesis, risk factors (RFs) and associated clinical conditions (ACC) in this group of patients.

Material and methods. In 349 AH patients, young and middle-aged males working as contract military servants (mean age $40,2 \pm 0,32$ years), height (m) and weight (kg) were measured, with body mass index (BMI) calculation. Total cholesterol (TCH) level, retinopathy and left ventricular hypertrophy (LVH) by Sokolov-Lyon index were also assessed. The control group included 665 contract military servants without AH.

Results. In the main group of AH patients, OW and O were registered in 82,8%, significantly more often than in the controls. O was associated with significantly higher levels of systolic and diastolic blood pressure and TCH, comparing to those levels in AH patients with normal body weight.

Conclusion. Among young and middle-aged men with AH and O, the majority of the patients were at high cardiovascular risk.

Key words: Arterial hypertension, obesity, cardiovascular risk.

В настоящее время, как и прежде, артериальная гипертония (АГ) остается одним из наиболее распространенных заболеваний. Среди взрослого населения России АГ диагностируют у 39,2 % мужчин и 41,1 % женщин; тенденции к ее снижению пока не наблюдается [8,12]. Проблема АГ заключается в том, что она служит ведущим фактором риска (ФР) развития мозговых инсультов и, в меньшей степени, ишемической болезни сердца (ИБС), по смертности от которых страна занимает одно из ведущих мест в мире [11]. Поэтому особого внимания заслуживают выявление и исследование роли ФР, которые непосредственно связаны с повышенным артериальным давлением (АД) с целью их последующей коррекции.

Среди известных ФР, непосредственно связанных с АГ, избыточная масса тела (МТ) и ожирение (Ож), занимают одно из ведущих мест [6]. В 2007г Ludwig DS написал "...как и глобальное потепление, эпидемия ожирения — разрастающийся кризис, который требует действия до того, как получены все научные данные" [16]. Показано, что сочетание АГ с избыточной МТ и, особенно, с Ож, сопряжено с более высокими уровнями систолического и диастолического АД (САД и ДАД), а также более выраженными атерогенными изменениями по сравнению с группой больных АГ без Ож [7]. Распространенность избыточной МТ в популяции зависит от многих факторов, среди которых важное место принадлежит социально-экономическим, поведенческим и психологическим [15]. Характер и условия военной службы, как особого рода деятельности человека, создают предпосылки к формированию у военнослужащих, офицеров по контракту, определенного психологического состояния, что наряду с социально-экономическими факторами способствует формированию у них "болезней дезадаптации", таких как АГ и Ож [2].

Цель исследования — изучить распространенность нормальной, избыточной МТ и Ож у больных АГ мужчин молодого и среднего возрастов, военнослужащих по контракту офицеров и оценить вклад трофического статуса в формирование АГ, сопутствующих ФР и ассоциированных клинических состояний (АКС) у данной категории больных.

Материал и методы

Обследованы 349 больных АГ, военнослужащих по контракту из 6 регионов Дальневосточного военного округа в возрасте 25–50 лет (средний возраст — $40,2 \pm 0,32$); при этом более половины ($n=203$; 58,17 %) были в возрас-

те 41–50 лет. Пациентов с АГ в возрасте < 30 лет было 12,2 %, а < 40 лет — 35,2 %. В основном это были больные с I ($n=187$; 53,6 %) и II ($n=178$; 45,3 %) степенями (ст.) АГ и только 4 (1,1 %) с III ст. заболевания. Небольшое число пациентов с III ст. АГ обусловлено увольнением их из рядов Вооруженных Сил. Всем пациентам измеряли рост (м) и МТ (кг) с последующим расчетом индекса МТ (ИМТ). Согласно классификации ВОЗ 1997 за норму принят ИМТ <25 кг/м², избыточная МТ — при ИМТ 25–30 кг/м² и Ож — при ИМТ >30 кг/м² [9]. Определяли содержание общего холестерина (ОХС) крови, устанавливали наличие ретинопатии и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) по индексу Соколова-Лайона. Экспресс-оценку величины добавочного риска осуществляли по модели SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Контрольную группу (ГК) составили 665 военнослужащих по контракту аналогичного возраста и районов служб без АГ.

Полученные материалы обрабатывали с помощью специализированной компьютерной программы статистического анализа. Использовали методы описательной статистики и критерии значимости: вычисление средних значений, стандартной ошибки, коэффициент корреляции, критерия Пирсона χ^2 и t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Среди всех пациентов с АГ избыточная МТ и Ож имели место у 289 (82,8 %) военнослужащих, что было статистически достоверно чаще, чем у лиц без АГ ($n=33$; 50,5 %; $p=0,0001$). При сравнении полученных данных с результатами аналогичных исследований среди гражданского населения, обращает на себя внимание большая распространенность избыточной МТ и Ож среди военнослужащих с АГ. Распространенность этого ФР среди мужчин в возрасте 20–54 лет в городах различных регионов Российской Федерации составляла 39,4–71,8 %, в среднем 51,7 % [5]. Следовательно, избыточная МТ и Ож становятся в настоящее время одним из широко распространенных ФР АГ среди военнослужащих по контракту.

Средний ИМТ у больных АГ был $29,13 \pm 0,25$ кг/м², у здоровых людей — $25,46 \pm 0,13$ кг/м² ($p=0,0001$). Динамика ИМТ и распределение пациентов по трофическому статусу зависели от возраста (таблицы 1 и 2). Если среди больных АГ в возрасте < 30 лет практически каждый третий имел нормальные показатели ИМТ, то с увеличением возраста процент лиц с нормальным ИМТ прогрессивно снижался и, соответственно, возрастал процент пациентов с избыточной МТ и Ож.

В ряде эпидемиологических работ показана зависимость между уровнем АД и МТ [5,14].

Таблица 1

Динамика ИМТ у больных АГ в зависимости от возраста

Показатель	Возрастные границы (лет)		
	25–30 ($n=44$)	31–40 ($n=123$)	41–50 ($n=182$)
ИМТ	$26,72 \pm 1,1$	$29,0 \pm 0,44$ ($p=0,022$)	$29,37 \pm 0,32$ ($p=0,002$)

Примечание: p — достоверно с возрастом 25–30 лет.

Таблица 2

Распределение больных АГ по ИМТ в зависимости от возраста

ИМТ	Возрастные границы (лет)					
	25–30 (n=44)		31–40 (n=123)		41–50 (n=182)	
	n	%	n	%	n	%
≤ 25 кг/м ²	16	36,36	20	16,26	25	13,73
25–30 кг/м ²	15	34,09	59	47,97	96	52,75
> 30 кг/м ²	13	29,55	44	35,77	61	33,52

Таблица 3

Распределение больных ГБ по ИМТ в зависимости от стадии болезни

ИМТ	Стадии ГБ					
	I стадия (n=187)		II стадия (n=178)		III стадия (n=4)	
	n	%	n	%	n	%
≤ 25 кг/м ²	47*	25,13	13	8,23	-	-
25–30 кг/м ²	88	47,06	80	50,63	4	100
> 30 кг/м ²	52	25,16	65	41,13	-	-

Примечание: * – достоверно (p=0,001) по критерию χ^2 по сравнению со II стадией.

Таблица 4

Распространенность ФР, ПОМ и АСК у больных АГ мужчин в зависимости от отсутствия или наличия избыточной МТ

Показатели	Больные АГ (n=232)			
	Нет (n=60)		Есть (n=172)	
	n	%	n	%
ИМТ (кг/м ²)	23,67±0,14		27,55±0,11 (p=0,0001)	
САД (мм рт.ст.)	138,8±1,44		145,3±0,34 (p=0,0001)	
ДАД (мм рт.ст.)	88,4±1,05		93,2±0,64 (p=0,0001)	
ГХС	23	38,33	79	45,93
ОХС	5,1±0,13		5,48±0,09 (p=0,027)	
ГЛЖ	19	31,67	98	56,98 (p=0,0001)
Ретинопатия	13	21,67	69	36,63
ИБС	4	6,67	19	11,05
ЦВЗ	1	1,67	2	1,16
СД-2	0	0	4	2,33
Болезни почек	0	0	2	1,16
Болезни сосудов	0	0	6	3,47

Примечание: p – достоверно по сравнению с группой с нормальным ИМТ.

Сочетание АГ с избыточной МТ и Ож сопряжено с достоверно более высокими уровнями САД и ДАД, по сравнению с больными АГ без Ож; с увеличением ИМТ наблюдали статистически более высокие значения САД и ДАД (таблицы 4 и 5). Аналогичную закономерность у мужчин старших возрастных групп, отмечали ранее и другие авторы [4]. В России придают большое значение стадиям гипертонической болезни (ГБ) [10]. Имеется пропорциональная зависимость между стадией ГБ и увеличением числа лиц с избыточной МТ и Ож (таблица 3).

Избыточная МТ и Ож являются ФР не только АГ, но и часто сопутствующих ей нарушений липидного обмена. Доказано, что повышение ИМТ на каждые 10 % сопровождается увеличением концентрации ОХС в крови [13]. Среди больных АГ с увеличением статуса питания от нормального к Ож достоверно повышалось содержания ОХС крови

(таблицы 4, 5); установлена положительная, умеренной силы корреляционная связь между ИМТ и ОХС ($r=0,45\pm0,07$; $p=0,03$). Даже у лиц с нормальным ИМТ, но с АГ, уровень ОХС крови был достоверно выше, чем у здоровых людей – $5,1\pm0,13$ и $4,67\pm0,03$ ммоль/л ($p=0,001$).

Избыточная МТ, наряду с возрастом, длительностью и выраженностью АГ является ФР развития у больных АГ гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [11]. Доказано, что для Ож характерно увеличение объема циркулирующей крови, что сопровождается изменениями системной гемодинамики с последующей гемодинамической нагрузкой на миокард ЛЖ [3]. Среди обследуемых пациентов с АГ процент лиц с ГЛЖ увеличивался пропорционально нарастанию ИМТ, от 38,3 % у лиц с нормальной МТ до 74,4 % с наличием Ож ($p=0,04$) (таблицы 4,5).

Таблица 5

Распространенность ФР, ПОМ и АСК у больных АГ мужчин в зависимости от наличия или отсутствия Ож

Показатели	Больные АГ (n=349)			
	Есть (n=117)		Нет (n=232)	
	n	%	n	%
ИМТ (кг/м ²)	34,27±0,96		26,55±0,14 (p=0,0001)	
САД (мм рт.ст.)	148,3±1,24		143,6±0,82 (0,001)	
ДАД (мм рт.ст.)	95,7±0,83		92,0±0,56 (0,0001)	
ГХС	89	76,07	116	50,0 (p=0,025)
ОХС	6,01±0,09		5,34±0,07 (p=0,0001)	
ГЛЖ	87	74,36	117	50,43 (p=0,04)
Ретинопатия	51	43,59	76	32,76
ИБС	21	17,95	23	9,91 (p=0,09)
ЦВЗ	6	5,13	3	1,29 (p=0,083)
СД-2	13	11,11	4	1,72 (p=0,0001)
Болезни почек	2	1,17	2	0,86
Болезни сосудов	5	4,27	6	2,59

Примечание: p – достоверно по сравнению с группой с Ож.

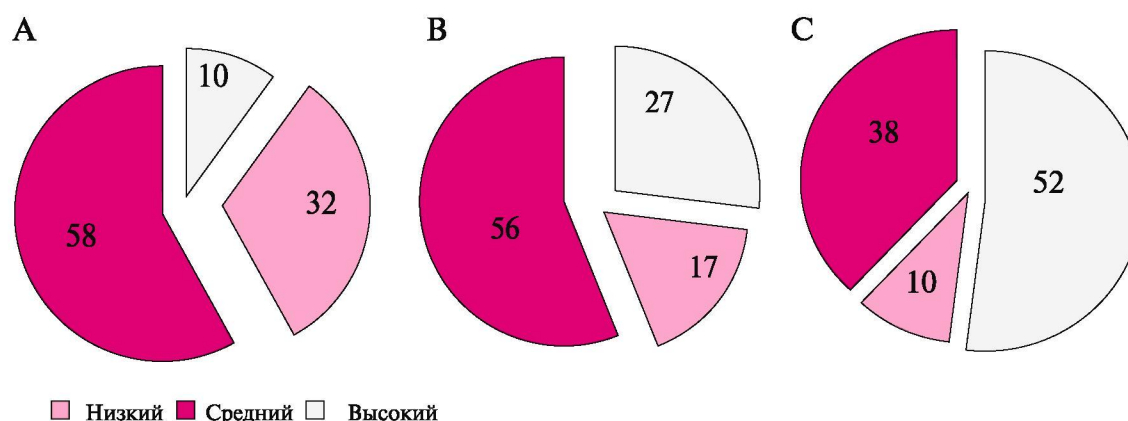
Избыточная МТ в сочетании с гиперхолестеринемией (ГХС) и ГЛЖ служат предикторами более частого развития у больных АГ мужчин ИБС [4]. Наблюдалась отчетливая тенденция увеличения случаев ИБС среди военнослужащих молодого возраста с АГ по мере нарастания МТ (таблицы 4, 5). Аналогичная ситуация прослеживалась при цереброваскулярных заболеваниях (ЦВЗ). Необходимо отметить, что статистически достоверные различия были установлены в отношении количества больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2), который среди больных АГ и Ож наблюдался в 6 раз чаще, чем среди пациентов только с АГ – 11,1 % и 1,7 % соответственно (p=0,0001).

В настоящее время тяжесть АГ, определяющая ее прогноз и тактику лечения, оценивается не только величиной АД. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит как от величины АД, так и наличия или отсутствия сопутствующих ФР, поражения органов-мишеней (ПОМ) и АКС [10]. Проведенная стратификация риска больных АГ мужчин, военнослужащих по контракту офицеров в зависимости

от состояния питательного статуса показала (рисунок 1), что с увеличением ИМТ от нормальных значений к Ож статистически достоверно уменьшался процент больных АГ и низким добавочным риском и достоверно возрастал процент лиц с высоким добавочным риском – 10 %, 27 % и 52 %, соответственно, (p=0,001) в основном за счет уменьшения числа пациентов с низким добавочным риском (рисунок 1).

Таким образом, проведенное исследование показало, что у мужчин молодого и среднего возрастов с АГ, военнослужащих по контракту офицеров, среди ФР АГ, избыточная МТ и Ож занимают довольно значительное место. Установлено, что МТ тесно коррелирует с АД, и Ож считается ведущим ФР развития АГ, поскольку > 50 % больных Ож страдают АГ [1]. По данным настоящего исследования в группе больных с Ож было не только выше АД, но пациентов с высоким добавочным риском было более половины случаев.

Проведенный анализ вовлеченных в процесс атерогенеза ФР в группе у мужчин молодого возраста с АГ и избыточной МТ или Ож в сравнении



Примечание: А – нормальная МТ, В – избыточная МТ, С – ожирение.

Рис. 1 Распределение (%) мужчин больных АГ по степени добавочного риска в зависимости от ИМТ.

с группой больных АГ и нормальной МТ показал, что, сочетание Ож с АГ сопряжено с большей выраженностью ФР заболеваний, связанных с атеросклерозом, а именно, с достоверно не только более высокими значениями САД и ДАД, но и содержанием ОХС в крови, по сравнению с больными АГ с нормальной МТ. Более того, наличие Ож явилось одной из причин того, что в группе пациентов, где было сочетание АГ и Ож, СД-2 наблюдался в 6 раз чаще, чем в группе больных АГ без Ож. Сочетание этих неблагоприятных факторов — повышенного АД, гиперлипидемии, Ож и СД, приводило к тому, что у таких пациентов, несмотря на еще достаточно молодой возраст, прослеживалась отчетливая тенденция к росту числа случаев ИБС и ЦВЗ, а также сосудистой патологии другой локализации.

Таким образом, наличие у мужчин молодого и среднего возрастов, военнослужащих офицеров

по контракту, избыточной МТ или Ож и АГ в сочетании с другими ФР, способствовало тому, что большинство из них имели высокий добавочный риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы

Среди мужчин молодого и среднего возрастов, военнослужащих по контракту офицеров с АГ избыточная МТ и Ож наблюдаются в 82,8 % случаев, что достоверно выше, чем в аналогичной группе лиц без АГ.

Наличие Ож у мужчин молодого и среднего возрастов с АГ сопровождается достоверно большими величинами САД, ДАД и ОХС крови, чем в группе больных АГ с нормальной МТ.

Среди мужчин молодого и среднего возрастов с АГ и Ож преобладают пациенты с высоким добавочным риском сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Аметов А.С. Ожирение — эпидемия XXI века. Тер архив 2002; 10: 5–7.
2. Глушко А.Н. Психофизиологические подходы к повышению работо- и боеспособности военнослужащих. Воен мед ж 2004; 1: 66–8.
3. Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия и ожирение: случайная ассоциация или причинно-следственная связь. Клин фармакол тер 2000; 9(3): 35–9.
4. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н. и др. Ишемическая болезнь сердца, факторы риска и смертность среди мужского населения в связи с уровнем образования. Кардиология 1996; 3: 37–41.
5. Константинов В.В., Деев А.Д., Капустина А.В. и др. Распространенность избыточной массы тела и ее связь со смертностью от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди мужского населения в городах разных регионов. Кардиология 2002; 10: 45–9.
6. Мартынов А.Г., Кодочигова А.И., Киричук В.Ф. и др. Артериальная гипертензия и масса тела. Решенные и нерешенные проблемы. Клин мед 2005; 8: 32–6.
7. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Метельская В.А. и др. Абдоминальное ожирение у больных артериальной гипертензией: атерогенные нарушения в системах транспорта липидов и обмена углеводов. РКЖ 2001; 5: 17–24.
8. Ощепкова Е.В. пятилетние итоги реализации федеральной целевой программы “Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации” (2002–2006). Тер архив 2007; 9: 25–30.
9. “Проект рекомендаций экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома”. Приложение к ж Кардиоваск тер профил 2007.
10. “Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии”. Российские рекомендации (второй пересмотр). Приложение к ж Кардиоваск тер профил 2004.
11. Руководство по артериальной гипертензии. Под редакцией Е.И.Чазова и И.Е.Чазовой 2005; 5–17.
12. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихрева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3–7.
13. Betteridge DJ. In: Obesity and cardiovascular diseases. London 1998: 6–7.
14. Dyer AK, Elliot P, Shipley M, et al. Body mass index and associations of sodium and potassium with blood pressure in intersalt. Hypertension 1994; 23: 729–36.
15. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, et al. Body Weight, Cardiovascular Risk Factors et Coronary Mortality. 15-Year Follow-up of Middle-aged Men and Women in Eastern Finland. Circulation 1996; 93: 1372–9.
16. Ludwig DS. Childhood Obesity — The Shape of Things to Come. N Engl J Med 2007; 357: 23–5.

Поступила 20/06–2008

Микроциркуляция у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возрастов

Г.Г. Ефремушкин*, Е.А. Денисова, С.А. Шацкевич, А.А. Молчанова

Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия

Microcirculation in elderly patients with arterial hypertension

G.G. Efremushkin*, E.A. Denisova, S.A. Shatsukevich, A.A. Molchanova

Altay State Medical University. Barnaul, Russia

Цель. Изучить особенности микроциркуляции и ее роль в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) у больных пожилого и старческого возрастов.

Материал и методы. Обследованы 39 больных — основная группа (ОГ) АГ I–III ст., средний возраст — $75,1 \pm 0,8$ лет. Всем пациентам проводили исследования с применением реовазографии (РВГ) конечностей, конъюнктивальной биомикроскопии, доплеровского сканирования плечевой и бедренной артерий. В группу контроля (ГК) включены 24 практически здоровых людей, средний возраст — $27,7 \pm 1,5$ лет. Определяли: скорость быстрого (СБКН), медленного (СМКН) и объемного (СОКН) кровенаполнения, скорость распространения пульсовой волны (СРПВ).

Результаты. У больных АГ I и II ст. в предплечье при снижении СБКН нормальное ОКН сохраняется за счет увеличения времени кровенаполнения (ВКН). АГ III ст. сопровождается снижением ОКН в быструю и медленную фазы кровенаполнения за счет снижения его скорости. В голени независимо от стадии АГ ОКН в фазу БКН не отличалось от ГК, в МКН было меньше в 2,5 раза за счет снижения скорости кровенаполнения при неизменном ВКН. У больных АГ пожилого возраста в фазу БКН микроциркуляторное русло заполняется беспрепятственно, ОКН уменьшается в фазу МКН за счет уменьшения притока крови из крупных артерий. СРПВ не влияет на ОКН. Дополнительная волна на дикроте основной волны РВГ по времени совпадает с дополнительными оцилляциями при доплеровском сканировании артерий конечностей, что свидетельствует о ее возникновении при прохождении малой пульсовой волны при демпфировании аорты в диастолу.

Заключение. У больных АГ пожилого и старческого возрастов в предплечье в начале заболевания изменяется только временно-скоростной режим при неизменном ОКН, при АГ III ст. снижается ОКН. В голени независимо от стадии АГ ОКН снижено за счет фазы МКН. Сохранение ОКН в фазу БКН и снижение ОКН в фазу МКН свидетельствуют об отсутствии спазма артериол как причины увеличения периферического сосудистого сопротивления и одной из причин повышения АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, микроциркуляторное русло, реовазография конечностей, пожилой возраст.

Aim. To study microcirculation (MC) and its role in arterial hypertension (AH) pathogenesis among elderly patients.

Material and methods. The main group (MG) included 39 patients with Stage I–III AH (mean age $75,1 \pm 0,8$ years). All participants underwent rheovasography (RVG), conjunctival biomicroscopy, and Doppler ultrasound of brachial and femoral arteries. The control group (CG) included 24 healthy people (mean age $27,7 \pm 1,5$ years). Velocity of fast, slow and volume blood filling (FFV, SFV, VFV), as well as pulse wave velocity (PWV), was measured.

Results. In patients with Stage I–II AH, forearm FFV was decreased, but VF remained normal, due to increased blood filling time (BFT). Stage III AH was characterised by reduced VF in fast and slow phases. Calf VF, independently of AH stage, was similar to that in controls, while SF was 2,5 times lower, due to reduced blood filling velocity and unchanged BFT. In elderly AH patients, microcirculation vessels are filled normally in the FF phase, while VF is decreased in the SF phase, due to reduced blood influx from large arteries. PWV did not affect VF. The timing of the additional wave at main RVG dicrete coincided with additional oscillations at Doppler ultrasound. Therefore, this wave could be explained by diastolic aortal damping of the small pulse wave.

Conclusion. In elderly patients with early AH stages, forearm VF remained unchanged, with changes only in time and volume parameters, while Stage III AH was characterised by reduced VF. Calf VF, due to SF phase, is reduced regardless of the AH stage. Unchanged VF in the FF phase and reduced VF in the SF phase demonstrated that arteriole spasm could not be an explanation of increased peripheral vessel resistance and elevated blood pressure.

Key words: Arterial hypertension, microcirculation, rheovasography, elderly age.

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: rector@agmu.ru

Тел.: 8 (385–2) 62–79–79

[Ефремушкин Г.Г. (*контактное лицо) — профессор кафедры внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов, Денисова Е.А. — клинический ординатор, Шацкевич С.А. — аспирант].

Если исследования аорты и артерий у больных изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) пожилого и старческого возрастов проводятся довольно широко [1–4], то выяснению роли микроциркуляторного русла (МЦР), по сути, нет специально посвященных исследований. Больше эта тема освещена в экспериментальных работах [5] или у больных АГ без акцента на возрастные особенности [6–8]. Проведенные исследования не внесли ясности в общее понимание патогенетической роли МЦР в формировании и поддержании повышенного артериального давления (АД), т. к. оказалось, что при эссенциальной АГ в магистральных сосудах наблюдается гиперплазия, а в пространстве МЦР происходит только реорганизация мелких сосудов [9–11], что свидетельствует скорее о реакции МЦР на изменение кровотока, обусловленное состоянием магистральных артерий.

Целью настоящего исследования было изучить особенности МЦ и ее роль в патогенезе АГ у больных пожилого и старческого возрастов.

Материалы и методы

Обследованы 39 больных АГ основной группы (ОГ) в возрасте 60–90 лет ($M=75,1\pm0,8$), из них – 8 (20,5 %) женщин. АД максимальное (АД_{max}) было в пределах 200–130 мм рт.ст. ($158,6\pm1,8$ мм рт.ст.), минимальное (АД_{min}) – 100–80 мм рт.ст. ($87,0\pm0,6$ мм рт.ст.). ИСАГ регистрировали у 14 (35,9 %) больных с АД_{max} – $145,4\pm2,5$ мм рт.ст., АД_{min} – $80,0\pm0,0$ мм рт.ст. У больных с повышенным АД_{max} и АД_{min} значения их были $168,4\pm3,1$ мм рт.ст. и $93,7\pm0,5$ мм рт.ст., соответственно. Нормальное АД при поступлении в стационар отмечено у 4 (10,3 %) больных. Из сопутствующих заболеваний и ассоциированных состояний зарегистрированы: стенокардия напряжения II–III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов (69,7 %); перенесенный инфаркт миокарда (18,2 %); фибрилляция предсердий постоянная форма (18,2 %); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – I стадии – 18,2 %, II A стадии – 75,7 %. Контрольную группу (ГК) составили 24 здоровых человека, из них женщин – 22,7 % в возрасте 18–52 лет (средний возраст $27,7\pm1,5$). Уровень АД у них находился в пределах: max – 130–115 ($124,1\pm0,7$) мм рт.ст., min – 87–75 ($81,9\pm0,5$) мм рт.ст.

МЦР в ОГ и ГК исследовалось с применением аппаратно-программного реографического комплекса “Мипар – РЕО” (Россия) с автоматической обработкой кривых

реоэзограммы (РЕВГ). Электроды накладывались на область предплечья и голени. Рассчитывались следующие показатели:

- амплитуда систолической волны,
- скорость быстрого кровенаполнения (СБКН),
- скорость медленного кровенаполнения (СМКН),
- дикротический индекс в % – отношение величины амплитуды реографической волны на уровне инцизуры к максимальной амплитуде,
- диастолический индекс в % – отношение величины амплитуды на уровне дикротического зубца к максимальной амплитуде реографической волны.

На основании анализа кривой РЕВГ предложена формула определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) от сердца до предплечья и от сердца до голени с использованием показателей РЕВГ:

$$\text{СРПВ} = \frac{L}{0,02 \cdot I} \text{ (м/с); [1]}$$

L – расстояние (м) от сердца до голени (предплечья);

0,02 – значение (цена) 1 мм на РЕВГ в с;

I – расстояние (в мм) от окончания комплекса QRS на электрокардиограмме (ЭКГ) до начала восходящей части (анакрота) основной волны РЕВГ.

Определялось также объемное кровенаполнение (ОКН) исследуемого участка конечности в быструю и медленную фазы:

$$\text{ОКН (бф или мф)} = \frac{\text{СКН} \cdot \text{ВКН (Ом)}}{1000}; [2]$$

ОКН – объемное кровенаполнение (Ом),
бф – быстрая фаза кровенаполнения,
мф – медленная фаза кровенаполнения,
СКН – скорость кровенаполнения в бф или мф (Ом/с),

1000 – постоянная величина для определения ОКН за 1/1000 с,

ВКН – время кровенаполнения в бф или мф (с).

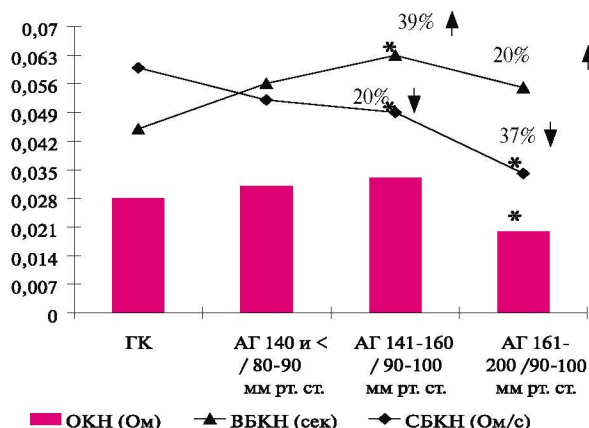
Всем больным выполняли конъюнктивальную биомикроскопию с помощью щелевой лампы (ШЛ 2Б, Россия). Артерии эластического (бедренная) и мышечного (плечевая) типов исследовались методом доплеровского сканирования на аппарате “Vivid-7” (Япония) с использованием линейного датчика с фазированной решеткой с частотой 7,0 МГц (разрешающая способность 0,01 мм). Подвергнуты анализу расстояние от конца комплекса QRS на ЭКГ до начала появления осцилляций на эхограмме артерии при прохождении ПВ и между вершинами основных и дополнительных осцилляций, формирующихся в результате прохождения основной и малой дополнительной ПВ.

Таблица 1

Параметры РЕВГ у больных АГ пожилого и старческого возрастов

Зона регистрации РЕВГ	Группы обследованных	Показатели РЕВГ			
		СБКН (Ом/с)	СМКН (Ом/с)	Дикротический индекс (%)	Диастолический индекс (%)
Предплечье	ГК	$0,59\pm0,03$	$0,33\pm0,06$	$7,9\pm8,6$	$36,8\pm5,8$
	ОГ	$0,46\pm0,02^*$	$0,20\pm0,01^*$	$28,7\pm2,0$	$38,1\pm2,6$
Голень	ГК	$0,69\pm0,06$	$0,52\pm0,04$	$14,5\pm6,2$	$28,2\pm7,0$
	ОГ	$0,56\pm0,02^*$	$0,29\pm0,01^*$	$24,7\pm1,7$	$25,3\pm3,3$

Примечание: * – $p<0,05$ по сравнению с контролем.



Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению со значением в ГК.
Рис. 1 СКН, ВКН и ОКН в быструю фазу (предплечье).

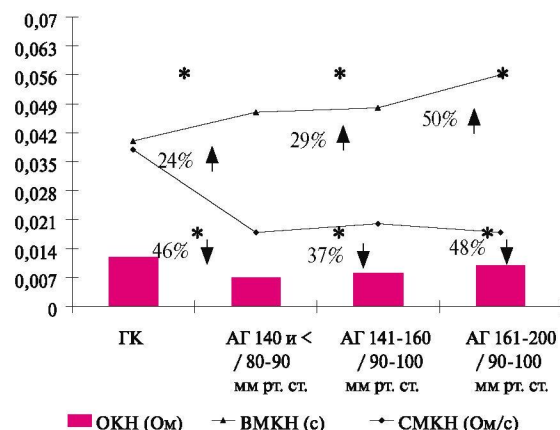
Статистическая обработка материала выполнена с помощью пакета программ Microsoft Excel – 2000. Статистически значимыми считали различия между значениями показателей при уровне $p < 0,05$ [12].

Результаты и обсуждение

Анализ реовазограмм показал, что у обследованных больных нормальная СБКН отмечена в 39,4 % случаев, в остальных зарегистрировано снижение. Между сниженной СБКН и $АД_{\min}$ существовала прямая корреляция ($r = 0,3 \pm 0,12$). Если у больных с нормальной СБКН $АД_{\max}$ составляло $141,9 \pm 5,4$ мм рт.ст., $АД_{\min} = 84,6 \pm 1,5$ мм рт.ст., то со сниженной $АД_{\max} = 162,7 \pm 3,5$ мм рт.ст., $АД_{\min} = 90,0 \pm 1,0$ мм рт.ст., соответственно ($p < 0,01$). У больных со сниженной СБКН АГ III ст. (≥ 180 мм рт.ст.) диагностировали в 2,3 раза чаще, чем с нормальной СБКН. В ОГ СБКН в обеих конечностях была меньше по сравнению с таковой в ГК (таблица 1). СМКН в предплечье и голени у больных АГ была снижена по сравнению с ГК в 1,8 раза. В МЦР предплечья ГК СБКН превышала СМКН в 1,8; в голени – в 1,3 раза; в ОГ – в 2,3 и в 2 раза, соответственно.

У больных АГ с нарастанием величины $АД_{\max}$ (рисунок 1) СБКН в предплечье последовательно снижалась: при $АД \leq 140$ мм рт.ст. на 8,5 %, $АД = 156–160$ мм рт.ст. – на 20,3 % и $АД \geq 170$ мм рт.ст. – на 37,3 %. В голени СБКН была снижена уже при незначительном повышении $АД_{\max}$ и оставалась такой при высоких его значениях – на 15–20 % меньше, чем в ГК. СМКН в ОГ в предплечье была уменьшена по сравнению с ГК в 2 раза независимо от величины АД, в голени – в 2,5–3 раза. Таким образом, у больных АГ в конечностях снижается в первую очередь СМКН.

Время БКН (ВБКН) (рисунок 2) в предплечье в ОГ было больше на 20–39 % ($p < 0,01$) по сравнению с его значением в ГК независимо от величины АД. Еще больше увеличивалось на 29–50 % ($p < 0,01$) время МКН (ВМКН), особенно у больных с высоким АД (до 200/100 мм рт.ст.). Соответственно, суммарное время кровенаполнения (ВКН) в ОГ воз-



Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению со значением в ГК.
Рис. 2 СКН, ВКН и ОКН в медленную фазу (предплечье).

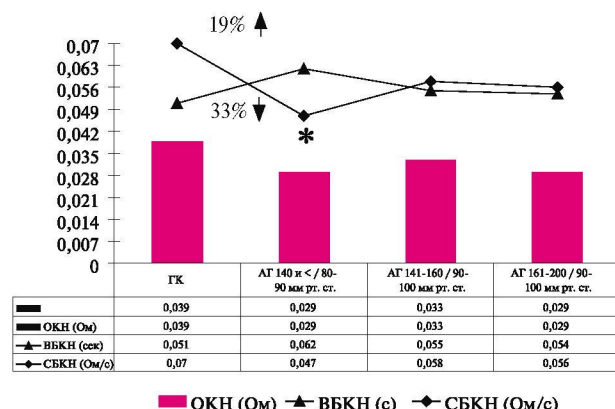
растало по сравнению с ГК в 1,2–1,4 раза ($p < 0,05$). В голени, в отличие от предплечья, ВКН существенно не отличалось от такового в ГК в обе фазы кровенаполнения, соответственно, суммарное ВКН было в пределах нормальных значений (рисунки 3 и 4).

Таким образом, на предплечье (кровоснабжение через артерию мышечного типа) снижение СКН сопровождается компенсаторным увеличением ВКН. На голени (преимущественно магистральная артерия эластического типа) уменьшение СМКН не сопровождается увеличением ВКН. Чтобы уточнить характер изменения кровенаполнения МЦР, оно определялось не как скорость прироста сопротивления в единицу времени (с), а как интегральный показатель изменения сопротивления (Ом) в каждый отдельный промежуток времени с заранее определенной величиной прироста сопротивления в Ом в 0,001 с индивидуально у каждого обследуемого в фазы БКН и МКН. Эту величину (Ом) обозначили как ОКН (формула 2).

В ГК (рисунки 1 и 2) ОКН в предплечье за ВБКН было в 2 раза больше, чем за ВМКН ($p < 0,01$). В голени, наоборот, большее ОКН – в 1,4 раза ($p < 0,05$) регистрировалось за ВМКН, но в то же время в фазу ВБКН ОКН было больше такового в предплечье на 37 % ($p < 0,05$), а в фазу МКН – в 4 раза ($p < 0,001$).

У больных АГ с АД в пределах “высокого нормального” ОКН в предплечье в обе фазы РВГ не отличалось от его значения у здоровых. Сохранялось и соотношение ОКН в бф и мф. В ОГ в голени в фазу ВБКН ОКН существенно не отличалось от такового у здоровых, в фазу ВМКН было в 2,5 раза меньше ($p < 0,01$) (рисунок 4). Одновременно изменялось и количественное соотношение в ОКН – в обе фазы поступали одинаковые объемы крови. Снижение ОКН в мф происходило за счет снижения СМКН в 2,3 раза ($p < 0,01$) при неизменном ВМКН.

При АГ I степени (ст.) – $АД = 150–160/90$ мм рт.ст.; ОКН в предплечье в обе фазы не отличалось от такового в ГК и ОГ с $АД \leq 139/89$ мм рт.ст. (рисунок 3).

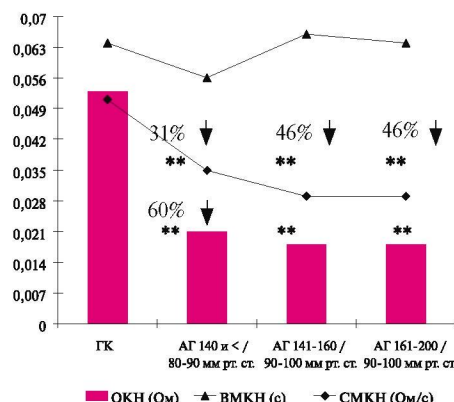


Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению со значением в ГК.
Рис. 3 СКН, ВКН и ОКН в быструю фазу (голень).

ки 1 и 2), а в голени оставалось на уровне его значения в ОГ с АД $< 139/89$ мм рт.ст. (рисунки 3 и 4). В фазу ВМКН ОКН было меньше ($p < 0,05$), чем в фазу ВБКН. При этом в ОГ в предплечье СКН была ниже по сравнению с ГК в обе фазы ($p < 0,01$) с одновременно увеличенным временем бф ($p < 0,01$) и в меньшей степени мф на 29 % ($p > 0,05$). Таким образом, у больных АГ с АД $= 150-160/90$ мм рт.ст. в предплечье при неизменном по сравнению с ГК ОКН в обе фазы уже имелась его структурная перестройка: снижение скорости ($p < 0,01$) при одновременном увеличении ($p < 0,01$) ВБКН. Это свидетельствует об ограничении притока крови в МЦР из артерий за счет повышенного тонуса стенок последних, что хорошо иллюстрирует снижение ОКН в эластическом типе артерий (голень).

При более высокой степени АГ (АД_{max} $\geq 170/90-100$ мм рт.ст.), по-видимому, произошло ремоделирование плечевой артерии (ПА) и ее ветвей, что выразилось в уменьшении на 26 % ($p < 0,05$) ОКН в бф. Снижение ОКН произошло за счет уменьшения скорости в 1,5 раза ($p < 0,01$) по сравнению с ГК при неизменном ВКН. ОКН в голени у больных с АД_{max} $\geq 170/90-100$ мм рт.ст. было таким же как и у больных с более низким АД, что свидетельствует о ремоделировании сосудов эластического типа еще на фоне “высокого нормального” АД в связи с инволюционными процессами в организме пожилых людей в возрасте ≥ 60 лет. Поэтому у них в нижних конечностях показатели СКН, ВКН и ОКН не зависят от степени увеличения АД и даже у больных с “нормально-повышенным” АД уже резко отличаются от таковых в ГК. ХСН, степень ее выраженности, не оказывали какого-либо влияния на СКН верхних и нижних конечностей.

Вышеизложенное позволяет предположить, что снижение СКН у пожилых лиц с АГ в значительной мере связано с повышенным АД_{min}. Подтверждает это и большее количество больных АГ III ст. (77,8 %) в группе со сниженной СКН. Большинство авторов [13,14] считает повышение, особенно АД_{min}, следс-



Примечание: ** - $p < 0,01$ по сравнению со значением в ГК.
Рис. 4 СКН, ВКН и ОКН в медленную фазу (голень).

твием спазма или ремоделирования артериол, другие [15] не уточняют локализацию спазма. Но если учитывать, что последний тон Короткова при измерении АД возникает при прохождении систолической ПВ и, хотя и при незначительном, но сдавлении ПА и формировании при этом неполного гемодинамического удара, то более высокие цифры АД_{min} будут связаны с более значительным напряжением сосудистой стенки в месте измерения АД. Именно спазм, увеличение модуля упругости сосудистой стенки ПА обуславливают появление последнего тона Короткова при более высоком, чем у здоровых лиц, давлении рт.ст. тонометра. Дистальнее спазмированных артерий, по-видимому, в единицу времени поступает меньший объем крови, что и сказывается на СКН в районе МЦР.

В настоящем исследовании СКН была больше в голени, чем в предплечье, как в ГК на 14 %, так и в ОГ на 18 %. Одновременно СРПВ на отрезке сердце-предплечье была в ГК $- 3,4 \pm 0,2$ м/с, в ОГ пожилого и старческого возрастов $- 5,4 \pm 0,2$ м/с; на отрезке сердце-голень $- 6,1 \pm 0,3$ м/с и $11,4 \pm 0,5$ м/с, соответственно, что свидетельствует о повышении в ОГ модуля упругости. Снижение КН при РВГ, связанное с повышенным АД_{min}, свидетельствует об уменьшении притока крови в МЦР за счет повышения тонуса и спазма в зоне артериального русла. Проведенные исследования [16] не дали никаких указаний на влияние структуры “резистивных” сосудов на кровяное давление, доминирующим эффектом обладали другие факторы. Эти данные дают основание предполагать разобщение между сосудистой структурой МЦР и ее способностью поддерживать кровяное давление.

У больных АГ пожилого возраста в предплечье (СРПВ < 5 м/с) суммарное ОКН и его значения в отдельные фазы не отличались от таковых в ГК, т. е. большая по сравнению со здоровыми СРПВ на отрезке сердце-предплечье существенно не меняла ОКН и распределение его по фазам. В голени при СРПВ < 11 м/с ОКН в обе фазы было меньше, чем

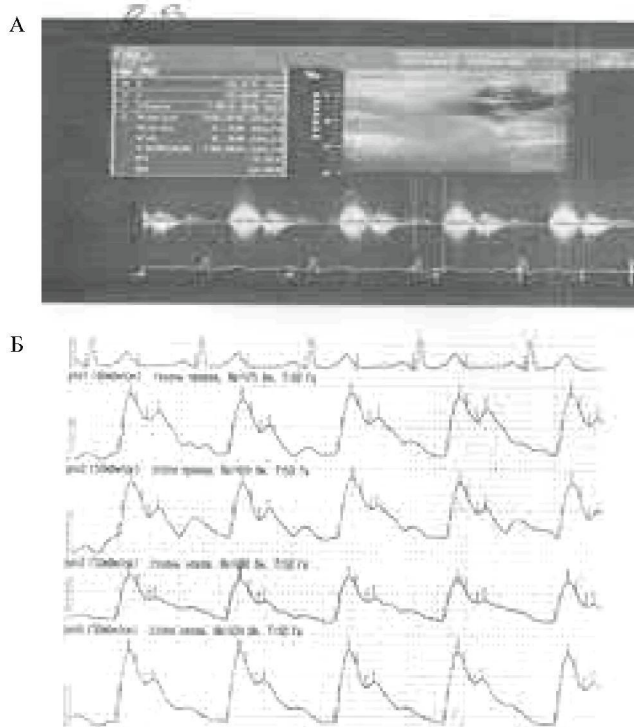


Рис. 5 Синхронная регистрация доплерограммы бедренной артерии (А) и реовазограммы голени (Б).

у ГК на 47,8 %. И если в фазу ВБКН ОКН было на 21 % меньше, чем в ГК, то в фазу ВМКН — на 66 % ($p < 0,01$). По-видимому, если заполнение МЦР в фазу ПВ происходит беспрепятственно, то во вторую фазу кровотока затруднен по крупным и средним артериям, т. к. под влиянием ПВ — 8–10 м/с МЦР заполняется беспрепятственно.

У больных АГ пожилого возраста с большей СРПВ (сердце-предплечье > 5 м/с, сердце-голень > 11 м/с) структура кровенаполнения и ОКН по фазам в предплечье не отличались от таковых в ГК и ОГ с меньшей СРПВ. В голени суммарное ОКН за обе фазы, как и у больных со СРПВ < 11 м/с, было меньше, чем у здоровых на 36,7 % и уменьшение формировалось только за счет фазы ВМКН на 60,4 % ($p < 0,01$).

Таким образом, в предплечье, несмотря на повышенное АД и почти вдвое большую по сравнению со здоровыми СРПВ, ОКН не отличалось от такового в ГК, что скорее всего указывает на сохранение нормальной транспортной составляющей МЦР, т.е., последнее не заблокировано из-за “спазма” артериол и прекапилляров. Отсутствие блокады на этом участке подтверждается ОКН в голени, где его показатели в бф не отличались от значения их в ГК. И только ОКН в мф, более связанное с объемным притоком крови, зависящим от напряжения стенки сосуда, степени его спазма и гистоморфологического ремоделирования, значительно уменьшено, но не связано со СРПВ.

У всех больных АГ пожилого возраста имелись низкие значения дикротического индекса, что свидетельствует о значительном (!) снижении сопротивления кровотоку в артериолах, а снижение “диастолического” индекса — о значительном снижении сопротивления в посткапиллярах и венулах. В ГК эти показатели в подавляющем числе случаев также свидетельствовали о снижении сопротивления кровотоку на всем протяжении МЦР. Полученные данные можно расценить как свидетельство уменьшения притока крови из артерий среднего калибра, либо значительного снижения тонуса сосудов МЦР. Но тогда почему эти изменения имеются у здоровых лиц?

При АД_{max} 150–200 мм рт.ст. и повышенной кинетической энергии ПВ вправе можно ожидать не замедленное, а ускоренное КН. А замедленное КН можно было бы связать с увеличением периферического сопротивления за счет, так называемых, “резистивных” сосудов, под которыми чаще подразумеваются артериолы и прекапилляры. Но исходя из существующей методики оценки результатов РВГ верхних и нижних конечностей сложилась парадоксальная ситуация, при которой снижение СКН нельзя объяснить ни величиной и структурой АД, ни состоянием МЦР.

Для выяснения причины возникших вопросов были проведены исследования с использованием непосредственного наблюдения и изучения пространства МЦ методом конъюнктивальной биомикроскопии, которая позволяет с большой долей вероятности судить о МЦР и в других регионах [17].

В ГК МЦР характеризовалось единичными зонами периваскулярного отека, извитостью единичных артериол, капилляров и венул. Резкое замедление кровотока в артериолах, венулах, сладж-феномен в венулах наблюдались в 8 % случаев. По-видимому, морфологические изменения в МЦР начинаются еще в молодом возрасте (19–20 лет) и затрагивают все его звенья. Но объем поражения минимален и не сопровождается нарушением функций: нет резкого замедления кровотока, прерывистого кровотока, нет сладж-феномена.

При конъюнктивальной биомикроскопии в ОГ МЦР характеризовалось распространенным (59 % случаев) и в единичных зонах (41 %) периваскулярным отеком, неравномерностью калибра артериол: множественная — в 28,2 %, единичная — в 66,7 % случаев, и венул: множественная — в 43,6 %, единичная — в 51,3 % случаев, редкими аневризмами артериол (15,4 %) и венул (10,3 %). Извитость сосудов у большинства больных выражалась в виде множественного поражения артериол, венул — по 64 % соответственно, извитости капилляров — множественная — в 51,3 % случаев.

У всех больных ОГ имелись в той или иной мере выраженные морфологические изменения сосудов

МЦР. Едва ли при неравномерности калибра у 94,9 % и извитости артериол у 89,7 % больных возможно умеренное и значительное снижение сопротивления в артериолах, которое получили при использовании дикротического индекса РВГ. Резкое замедление кровотока в различных звеньях МЦР у 66,7 %, в частности, резкое замедление кровотока в капиллярах у 20,5 % и венулах у 23,1 % не согласуется с величиной диастолического индекса, свидетельствующего в большинстве случаев о значительном снижении сопротивления в посткапиллярах и венулах и ускорении кровотока.

Возможно, замедление кровотока в капиллярах и венулах обусловлено меньшим притоком крови из-за спазма крупных и средних артерий (повышение AD_{min}) или наличия ХСН. При нормальной СБКН нормальный кровоток в МЦР отмечен у 30,5 % больных, а резко замедленный — у 69,2 %. Чаще замедление кровотока отмечалось в венулах или в венулах + артериолах (60,8 %). При сниженной СБКН резко замедленный кровоток определялся уже не только в венулах (30 %), но и в капиллярах (25 %). Связь СБКН с величиной AD_{min} подтверждается тем, что у больных с нормальной СБКН $AD_{min} < 84,6 \pm 1,5$ мм рт.ст., чем у больных со сниженной СБКН — $90,0 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), т. е. при повышенном AD_{min} к периферии крови поступает меньше обычно. По-видимому, с этим связаны структурные изменения МЦР и всего пространства МЦ, одновременно с дистрофией и редификацией капилляров, как одна из фаз последней может быть запустение капилляров. При этом необходимо учитывать влияние на МЦР помимо АГ инволютивных процессов старения [17].

Распространенный периваскулярный отек у больных с ХСН IIА стадии встречался в 85,7 % случаев, в то время как при ХСН I стадии — в 14,3 % ($r = 0,31 \pm 0,15$). При ХСН I стадии чаще наблюдались единичные зоны отека (62,5 %). Распространенный периваскулярный отек сочетался также со значительной извитостью артериол — в 82,6 % случаев ($r = 0,35 \pm 0,14$) и выраженной неравномерностью калибра сосудов — в 81,8 % ($r = 0,3 \pm 0,14$). Различной степени выраженности периваскулярный отек присутствовал на фоне морфологических и отчасти функциональных изменений МЦР. Наличие ХСН и повышение AD_{min} обуславливали снижение скорости кровотока, развитие гипоксемии и гипоксии, что способствовало повышению проницаемости сосудов МЦР. Это подтверждается и формированием сладжа в большинстве артериол, который наблюдается у 100 % больных с ХСН IIА стадии. Ни у одного больного с ХСН I стадии не обнаружен сладж в большинстве артериол. Последний регистрировали только при распространенном периваскулярном отеке — в 100 % случаев ($r = 0,32 \pm 0,15$). При значительном сладже морфологические изменения сосудов МЦР были более выражены — в 1,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению со сладжем в единичных сосудах и без сладжа.

На основании вышеизложенного можно заключить, что дикротический индекс не отражает состояние кровотока в артериолах и не свидетельствует о снижении или повышении сопротивления в них. То же самое можно сказать и о диастолическом индексе, интерпретация которого не может быть связана с величиной сопротивления посткапилляров и венул. На этом этапе исследования оставалось неизвестным происхождение дополнительной волны на дикроте (диастолический индекс) основной волны РВГ. Считается, что дополнительная волна на дикроте является информативным признаком состояния сосудистого тонуса [18]. При повышении тонуса сосудистой стенки дополнительная волна на нисходящей части смещается к вершине волны, при понижении — резко увеличиваются ее выраженность и смещение к изолинии. Можно предположить, что это так называемая отраженная волна (от артериол, капилляров?), но, возможно, она пришла из артерий во время начала диастолического оттока крови из МЦР.

Для ответа на этот вопрос было использовано доплеровское сканирование артерий (плечевая, бедренная). Звуковые осцилляции, появляющиеся с ускорением тока крови при систоле левого желудочка (ЛЖ), возникают одновременно с волной быстрого КН на РВГ (рисунок 5). Непосредственно после основных осцилляций возникают дополнительные, значительно меньшие осцилляции, и временной интервал между вершинами основных и дополнительных осцилляций идентичен таковому между вершинами волн КН и дополнительной волны на дикроте. Значит, так называемая волна диастолического индекса совпадает с дополнительным ускорением тока крови в артерии. За счет чего ускоряется ток крови?

Известно, что во время систолы ЛЖ и при быстром поступлении систолического объема крови в аорту она демпфирует, растягиваясь за счет ее эластических свойств и расширяясь снижает сопротивление току крови из ЛЖ, уменьшает скорость кровотока, за счет чего снижается энергия «напора» (кинетическая энергия).

После окончания систолы ЛЖ давление в аорте снижается и растянутые стенки ее возвращаются в исходное положение за счет энергии, полученной от поступившей в аорту крови и собственной потенциальной энергии (обмен веществ, нейрогенные влияния). Процесс сжатия аорты приводит к росту давления в ее полости и повторному, после систолического, ускорению кровотока с формированием более слабой, чем систолическая, по кинетической энергии ПВ. Это ускорение кровотока возникает сразу после окончания систолы и регистрируется при доплеровском сканировании артерий сразу после основных осцилляций. Осцилляции аортального ускорения тока крови меньше основных (систола ЛЖ) в среднем в 2,5 раза за счет меньшей кинетичес-

кой энергии дополнительной ПВ. Временной интервал между наибольшими осцилляциями при доплеровском сканировании систолического и аортального ускорения тока крови полностью совпадает по продолжительности (0,18–0,20 с) с интервалом между вершинами основной и дополнительной волн РВГ.

“Отраженная” волна является обязательным физическим следствием существования на конце каждой артерии, имеющей низкое сопротивление, артериол, обладающих высоким сопротивлением [19]. С этим нельзя согласиться, т. к. артериальные сосуды ветвятся и постепенно переходят в более мелкие по сравнению с проксимальным отделом, и, наконец, в артериолы, где по одному из важнейших законов гидравлики, подобному второму закону Кирхгофа в электротехнике, происходит потеря напора одинаково во всех артериолах, связанных с одной артерией ($\sum h_{n1} = \sum h_{n2} = \sum h_{n3}$) [20]. В этом случае “отраженная” волна не возникает, это может случиться только при гемодинамическом ударе (полном или неполном). Но даже если допустить формирование “отраженной” волны на периферии, то скорость распространения ее в крови должна быть не менее 1000 м/с [20]. Значит “отраженная” волна встретила бы с систолической не через 0,20 с как в этом случае при РВГ и доплерографии артерии, а через 0,001 с, т. е. в 200 раз быстрее, чем появляется дополнительная на РВГ. Практически в аорте, а тем более в МЦР, “отраженная” волна должна сталкиваться с началом ПВ и значительно уменьшать ее кинетическую энергию напора, необходимую для продвижения крови на периферию. Такой вариант не целесообразен с биологической точки зрения (увеличение постнагрузки, замедление кровотока).

Единый центр инициации сокращения сердца (сердечный пейсмейкер) и работы сосудов обеспечивает высокую синхронизацию в подготовке сосуда к движению ПВ [4]. При этом скорость нервного импульса, распространяющегося вдоль сосуда, и СПВ должны быть строго одинаковыми [21,22]. В эксперименте было зарегистрировано,

что волна диаметральной деформации бедренной артерии собак и ПА человека в 65 % случаев предшествует ПВ. Все вышеизложенное подтверждает, что именно последовательное формирование процессов в аорте (расширение, сокращение с формированием дополнительной ПВ) и артериях направлено на продвижение крови на периферию.

Вышеизложенное позволяет расценить дополнительную волну на дикроте основной волны РВГ как маркер второй ПВ, возникающей за счет демпфирующих свойств аорты как активного участника единой сердечно-сосудистой системы, призванной обеспечить наиболее экономичную доставку крови к тканям и органам. Так называемый диастолический индекс РВГ как показатель МЦ в посткапиллярах и венулах не имеет под собой ни теоретического, ни практического базиса. Что касается дикротического индекса, то становится понятно, что он никакого отношения к сопротивлению кровотоку в артериолах не имеет, а является лишь отражением начала дополнительной ПВ (аортальной) и ускорения кровотока.

Проведенные исследования позволяют утверждать, что повышение АД_{min} у пожилых лиц зависит не от повышения сопротивления в “резистивных” сосудах (артериолы), а связано с повышением модуля упругости сосудистой стенки крупных и средних артерий. Снижение ОКН и резкое замедление кровотока ведет к структурным изменениям (ремоделирование) МЦР и всего пространства МЦ, дистрофии и rareфикации капилляров, периваскулярному отеку, сладжу. Об ограничении притока крови в МЦР из артерий свидетельствуют и реструктуризация СКН (снижение), и ВКН (удлинение) в начальных стадиях АГ.

Дикротический и диастолический индексы на РВГ не связаны с состоянием артериол и венул и не имеют отношения к сопротивлению кровотоку. При устранении этих “показателей” из описания РВГ, она может использоваться для характеристики КН МЦР, структуры ОКН, а также для определения СРПВ.

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Маркова М.А., Виллевалде С.В. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий. Кардиоваск тер профил 2006; 6: 10–6.
2. Ратова А.Г., Чазова И.Е. Изолированная систолическая артериальная гипертония. Кардиоваск тер профил 2007; 6(2): 93–104.
3. Toutouras P, Vlachopoulos C. Pressurediameter relationship of the human aorta: a new method of determination by the application of a Special ultrasonic dimension catheter. Circulation 1995; 92: 2210–9.
4. Крюков Н.Н., Волобуев А.Н., Романчук П.И. Изменение функций локальных гемодинамических регуляторных систем в генезе изолированной систолической гипертонии (ИСГ). Кардиология 1998; 7: 76–8.
5. Pewitt RL, Chen IH, Dowell R. Microvascular alterations in the onekidney, one clip renal hypertensive rat. Am J Physiol 1984; 246: H728–32.
6. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. Кардиология 2003; 5: 60–7.
7. Подзолков В.И., Булатов В.А. Нарушения микроциркуляции при артериальной гипертензии: причины, следствие или еще один “порочный круг”. Сердце 2005; 4(3): 132–7.
8. Кириченко А.А., Вострякова О.В., Бабич Ю.А. др. Состояние микроциркуляции у больных артериальной гипертонией на фоне применения β-адреноблокаторов. Кардиоваск тер профил 2006; 5(6): 27–31.
9. Baumbach GL, Heisted DD. Remodeling of cerebral arteriols in chronic hypertension. Hypertension 1989; 13: 968–72.

10. Baumbach GL, Heisted DD. Adaptive changes in cerebral blood vessels during chronic hypertension. *J Hypertension* 1991; 9: 987–91.
11. Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund ST, et al. Small artery structure in hypertension: dual processes of remodeling and growth. *Hypertension* 1993; 21: 391–7.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва. “Практика” 1999; 459 с
13. Borders TI, Granger HT. Power dissipation as a measure of peripheral resistance in vascular networks. *Hypertension* 1986; 8: 184–91.
14. Imig TD, Anderson GL. Small artery resistance increases during the development of renal hypertension. *Hypertension* 1991; 17: 317–22.
15. Бойцов С.А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии? *Con Med* 004; 6(5): 315–9.
16. Korner PI, Bobik A, Tenning GL, et al. Significance of Cardiovascular hypertrophy in the development and maintenance of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(Suppl 2): 525–32.
17. Stanton AV, Wasan B, Cerutti A, et al. Vascular network changes in the retina with age and hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1724–8.
18. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. Москва “Медицина” 1982; 233–45.
19. O'Rourke MF, Kelly RP. Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function. *J Hypertension* 1993; 11: 327–37.
20. Справочное пособие по гидравлике, гидромашинам и гидроприводам. Под ред. Некрасова Б.Б. Минск 1985; 126–9.
21. Mangel A, Fahim M, Breeman C. Control of vascular contractility by the cardiac pacemaker. *Science* 1982; 215: 1627–9.
22. Mangel A, Fahim M, Breeman C. Rhythmic contractile activity of the in vivo rabbit aorta. *Nature (London)* 1981; 289: 692–4.

Поступила 10/06–2008

Состояние эндотелиальной функции и перекисного окисления липидов у пациентов с артериальной гипертонией и ее церебральными осложнениями

М.В. Казак^{1*}, Т.С. Романенко¹, М.Г. Омеляненко¹, А.В. Лебедева¹, И.К. Томилова¹, В.Н. Вяткин², А.В. Концевая³

¹ГОУ ВПО “Ивановская государственная медицинская академия Росздрав”. Иваново, Россия; ²ОГУЗ “Ивановская областная клиническая больница”. Иваново, Россия; ³ФГУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий”. Москва, Россия

Endothelial function and lipid peroxidation in patients with arterial hypertension and its cerebral complications

M.V. Kazak^{1*}, T.S. Romanenko¹, M.G. Omelyanenko¹, A.V. Lebedeva¹, I.K. Tomilova¹, V.N. Vyatkin², A.V. Kontsevaya³

¹Ivanovo State Medical Academy. Ivanovo, Russia; ²Ivanovo Region Clinical Hospital. Ivanovo, Russia; ³State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Цель. Оценить состояние эндотелиальной функции (ЭФ) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и ее церебральными осложнениями.

Материал и методы. Обследованы 49 больных ишемическим инсультом (ИИ), 37 пациентов с неосложненной эссенциальной АГ и 25 доноров крови – контрольная группа (ГК). Содержание оксида азота (NO) определяли по методу Грисса, концентрацию цитрулина (Ц) и малонового диальдегида (МДА) – фотокolorиметрическим методом. Оценка десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) проводилась по методу Hladovec J. Интенсивность ПОЛ и антиокислительную активность (АОА) плазмы определяли с помощью биоchemилуминесцентного анализа.

Результаты. У пациентов с ИИ концентрация NO, а также Ц оказалась ниже по сравнению с больными АГ и в ГК, а число ДЭ – выше. Эти показатели достоверно формировали один действующий фактор, который определили как “интегральный показатель эндотелиальной дисфункции” (ИПЭД). Он составил у пациентов с ИИ, АГ и в ГК – $-0,86 \pm 0,19$; $0,12 \pm 0,09$ и $1,21 \pm 0,23$ усл.ед., соответственно ($p < 0,005$). Интенсивность ПОЛ у пациентов с ИИ была выше, чем в ГК. Это подтверждалось более высоким содержанием МДА. АОА у пациентов с ИИ не отличалась от ГК. Выявлены сильные достоверные корреляционные связи между ИПЭД и интенсивностью ПОЛ, между ИПЭД и концентрацией МДА у пациентов с ИИ.

Заключение. При неосложненной АГ наблюдается компенсированная ЭД, а инсульт сопровождается декомпенсацией системы NO-эндотелий. Определен ИПЭД, достоверно отражающий ЭФ в целом. Этот показатель формируют концентрация NO, цитрулина и количество ДЭ. При инсульте происходит активация свободнорадикальных процессов без компенсаторного усиления АОА.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов, артериальная гипертония, ишемический инсульт.

Aim. To assess endothelial function (EF) and lipid peroxidation (LPO) in patients with arterial hypertension (AH) and its cerebral complications.

Material and methods. In total, 49 patients with ischemic stroke (IS), 37 patients with uncomplicated essential AH (EAH) and 25 blood donors as controls were examined. NO concentration (its stable metabolites, nitrates and nitrites) was measured by Griss method; citrulline (C) and malonic dialdehyde (MDA) levels were assessed with photocolormetric method. Desquamated endotheliocytes (DE) were counted according to the method by J. Hladovec. LPO and plasma antioxidant activity (AOA) were studied with biochemiluminescence analysis.

Results. In IS patients, NO and C concentrations were lower than in AH patients and controls, while DE numbers

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: mvkazak@rambler.ru

[*Казак М.В. (*контактное лицо) – ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, аспирант; ¹Романенко Т.С. – аспирант кафедры; ¹Лебедева А.В. – доцент кафедры; ¹Омеляненко М.Г. – заведующий кафедрой; ¹Томилова И.К. – доцент кафедры общей и биорганической химии; ²Вяткин В.Н. – заведующий нейрососудистым отделением; ³Концевая А.В. – ст.н.с. отдела разработки технологий реализации профилактических программ].

were higher in the former. These parameters were combined into one factor, "integral index of endothelial dysfunction" (IIED), with values of $-0,86 \pm 0,19$, $0,12 \pm 0,09$, and $1,21 \pm 0,23$ units in patients with IS, AH and in controls, respectively ($p < 0,005$). LPO intensity was higher in IS individuals than in the controls; the same was true for MDA levels. AOA in IS subjects was similar to that in the control group. IIED was significantly correlated with LPO intensity and MDA concentration in IS patients.

Conclusion. Uncomplicated AH was characterised by compensated endothelial dysfunction, while NO-endothelium system was decompensated in stroke. IIED parameter, representing EF in general, encompassed NO and C concentrations as well as DE count. In stroke patients, LPO activation was not associated with compensatory increase in AOA. Endothelial dysfunction and LPO were strongly correlated.

Key words: Endothelial dysfunction, lipid peroxidation, arterial hypertension, ischemic stroke.

В настоящее время заболеваемость артериальной гипертонией (АГ) в России сравнивают с неинфекционной пандемией. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Российской Федерации (РФ), повышенные цифры артериального давления (АД) наблюдались у 39,2 % мужчин и 41,1 % женщин [10]. В многочисленных работах было продемонстрировано, что наличие АГ существенно ухудшает прогноз жизни, в первую очередь за счет увеличения риска развития инфаркта миокарда и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [10,15,18]. Результаты эпидемиологического мониторинга инсульта (МИ) методом Национального регистра, проводившегося в 2001–2004 гг. в 25 регионах РФ под эгидой Национальной ассоциации по борьбе с МИ, показали, что АГ имела место у 92,5 % больных, перенесших ОНМК [15]. В России ежегодно регистрируется ~500 тыс. МИ. Ранняя 30-дневная летальность после МИ составляет 34,6 %, а в течение последующего года умирают ~50 % больных; трудоспособными остаются ~15 % пациентов, остальные становятся инвалидами, нуждающимися в медико-социальной помощи до конца жизни. Численность этой категории пациентов в России >1 млн. человек [15].

Исследования, проведенные за последние 10–15 лет, существенно изменили представление о роли эндотелия сосудов в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы [3,9]. Существует множество подтверждений того, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) играет важную роль в развитии осложнений АГ. Установлено, что ЭД коронарных сосудов являлась предиктором прогрессирования заболевания и развития осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). При этом прогностическая значимость ЭД не зависела от традиционных факторов риска (ФР) [26]. На большом контингенте больных ИБС в рамках исследования EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) было продемонстрировано положительное значение медикаментозной коррекции ЭД периндоприлом [20]. Доказана роль ЭД в развитии острого коронарного синдрома [11,12]. Показаны изменения эндотелиальной функции (ЭФ) при офтальмологических сосудистых осложнениях АГ [22]. Выявлено снижение суммарных нитритов в плазме крови [7]; нарушение

системы гемостаза, эндотелий-зависимой вазодилатации [5] у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ). Таким образом, наличие ЭД является фактором, ухудшающим течение и прогноз АГ.

Роль нарушений окислительно-восстановительного гомеостаза крови и нервной ткани в патогенезе ишемической патологии головного мозга и других неврологических заболеваний часто не дооценивается. Однако в настоящее время накоплены экспериментальные и клинические данные, указывающие на существенную роль активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при атеротромбозе и мозговой ишемии [1–4,6,9]. Активация свободнорадикальных процессов помимо прямого повреждающего воздействия на сосуды и головной мозг может также способствовать возникновению и усугублению ЭД, например, за счет инактивации оксида азота (NO) и превращения его в пероксинитрит [2,9].

Однако исследования, посвященные роли ЭД и окислительного стресса (ОС) в развитии церебральных осложнений АГ, крайне немногочисленны. Не разработана интегральная оценка ЭД, не учитывается влияние длительного предшествующего повышения АД. До сих пор не проанализированы взаимосвязи маркеров ЭД при НМК с другими патогенетическими факторами, в частности с ОС.

Цель исследования — оценить состояние ЭФ и ПОЛ у пациентов с АГ и ее церебральными осложнениями.

Задачи работы:

- сравнить и оценить показатели ЭФ и ОС у пациентов с ИИ, неосложненной АГ и у здоровых лиц;
- разработать интегральный показатель ЭД и с его помощью оценить ЭФ сосудов у пациентов с ИИ, неосложненной АГ и у здоровых лиц;
- определить взаимосвязи маркеров ЭД и показателей ПОЛ у больных ИИ.

Материалы и методы

Обследованы 49 больных ИИ, поступивших в невро-сосудистое отделение ОГУЗ "Ивановская областная клиническая больница" в 2007–2008 гг. Критерии отбора больных: наличие в анамнезе АГ; первое в жизни ОНМК; ишемический тип ОНМК в бассейне сонных артерий (полушарный инсульт); возраст больных < 59 лет. Критерии исключения: злокачественные новообразова-

Таблица 1

Показатели ЭФ у пациентов с ИИ, неосложненной АГ и у здоровых лиц ($M \pm m$)

Показатели	I группа (n=49) 1	II группа (n=37) 2	ГК (n=25) 3	p
Суммарная концентрация нитритов и нитратов в плазме крови, мкмоль/л	144,2 $\pm$ 12,6	186,2 $\pm$ 9,2	242,6 $\pm$ 27,3	p ₁₋₃ <0,005 p ₂₋₃ <0,05 p ₁₋₂ <0,05
Концентрация Ц в плазме крови, ммоль/л	14,2 $\pm$ 4,85	17,2 $\pm$ 3,85	31,8 $\pm$ 4,19	p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,01 p ₁₋₂ >0,05
Количество ДЭ в плазме крови, кл.	15,6 $\pm$ 2,3	6,9 $\pm$ 0,9	3,6 $\pm$ 1,5	p ₁₋₃ <0,01 p ₂₋₃ <0,05 p ₁₋₂ <0,05

ния; заболевания легких, поджелудочной железы, печени и почек в стадии декомпенсации; застойная сердечная недостаточность; прием пациентами нитросодержащих препаратов; аутоиммунные и эндокринные заболевания; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; диффузные заболевания соединительной ткани; наличие в анамнезе органических поражений, травм головного мозга и эпизиндрома. Отобранные больные составили I – основную группу (ОГ) в возрасте 37–59 лет (средний возраст 53,6 $\pm$ 1,6), среди них мужчин – 26 (53 %), женщин – 23 (47 %).

Группу сравнения (ГС) – II группа, составили 37 пациентов (19 мужчин и 18 женщин) с неосложненной эссенциальной АГ без ассоциированных клинических состояний, средний возраст 54,4 $\pm$ 1,5.

В группу контроля (ГК), сопоставимую по полу и возрасту с обследованными пациентами, вошли 25 практически здоровых доноров крови без сердечно-сосудистых ФР.

Верификация диагноза у пациентов, включенных в исследование, была выполнена на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных с учетом соответствующих классификационных требований. Дополнительно определялись показатели ЭД и ПОЛ. Все исследования по оценке показателей ЭД и ПОЛ проводили в утренние часы, натощак, с исключением курения, употребления крепкого чая, кофе, чрезмерных физических нагрузок, приема всех лекарственных препаратов. Для β -адреноблокаторов, антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента свободный промежуток составлял не менее 24 ч. Всем обследуемым исходно объясняли необходимость строгого соблюдения безнитратной диеты накануне исследования [8,21].

Для определения суммарной концентрации нитрит- и нитрат-ионов предварительно плазма крови депротеинизировалась с помощью этанола, нитраты восстанавливались до нитритов в реакции с хлоридом ванадия. Содержание нитритов в плазме крови оценивалось по методу Грисса спектрофотометрически при длине волны 540 нм [8,25]. Для определения концентрации цитрулина (Ц) в плазме крови был использован метод, основанный на реакции остатков Ц с диапетилмоноксимом в присутствии разбавленной серной кислоты и хлористого железа. Оптическая плотность полученного окрашенного комплекса измерялась на спектрофотометре при длине волны 464 нм [24]. Подсчет десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) проводили по методу Hladovec J 1978 [23].

Интенсивность ПОЛ и антиокислительная активность (АОА) плазмы оценивались с помощью биохеми-

люминесцентного анализа на приборе БХЛ-07. Использовали следующие параметры: S – площадь под кривой интенсивности индуцированного ПОЛ, или общая мощность ПОЛ, мВ $\cdot$ с; tg2 – тангенс угла максимального наклона кривой фотолюминесценции к оси времени, характеризующей АОА [19]. Концентрация малонового диальдегида (МДА) в плазме крови определялась с помощью реакции с тиобарбитуровой кислотой фотоколориметрическим методом [17].

При статистической обработке полученных результатов использовали пакет прикладных программ “Statistica – v.6.0 for Windows” с применением описательной статистики, t-критерия Стьюдента, корреляционного, факторного и регрессионного анализов.

Результаты и обсуждение

Суммарная концентрация нитритов и нитратов (таблица 1) в плазме крови у больных I, II групп и ГК составила 144,24 $\pm$ 12,6; 186,2 $\pm$ 9,2 и 242,63 $\pm$ 27,3 мкмоль/л, соответственно, (p<0,05). У пациентов с ИИ продукция NO оказалась ниже почти в 2 раза по сравнению с ГК. Сниженная концентрация Ц (таблица 1) в крови пациентов ОГ и ГС по сравнению с ГК – 14,2 $\pm$ 4,85; 17,2 $\pm$ 3,85 vs 31,8 $\pm$ 4,19 ммоль/л (p<0,05), косвенно подтвердила нарушение эндогенной продукции NO. Процесс десквамации эндотелия (таблица 1) оказался наиболее выражен у пациентов ОГ по сравнению с ГС и ГК – 15,6 $\pm$ 2,3; 6,9 $\pm$ 0,9 и 3,6 $\pm$ 1,5 клеток, соответственно (p<0,05).

В организме млекопитающих существует цикл NO [13,14]. В клетках млекопитающих NO ферментативно образуется из терминального гуанидинового азота L-аргинина семейством трех изоферментов NO-синтазы: конститутивными нейрональными (nNOS), индуцибельными (iNOS) и конститутивными эндотелиальными (eNOS). L-аргинин в ходе этой реакции превращается в L-цитруллин. NO является очень нестойким соединением. В результате неферментативного / ферментативного окисления NO в организме быстро образуются нитрит- и нитрат-ионы. Обратное восстановление нитритов в NO осуществляется в ходе нитритредуктазной реакции.

Несмотря на то, что NO-синтазная реакция – основной, но не единственный источник NO и нитрит-ионов, уже на протяжении ряда лет определение суммарной концентрации нитрит- и нитрат-ионов

Таблица 2

Состояние ПОЛ и АОА у пациентов с ИИ и у здоровых лиц ($M \pm m$)

Показатели	I группа (n=49) 1	Контрольная группа (n=25) 2	P1-2
Общая мощность ПОЛ, мВ • с	998,5±41,8	789,3±25,7	<0,01
Содержание МДА в плазме крови, нмоль/л	5,58±0,64	3,68±0,26	<0,05
АОА плазмы крови	30,48±1,56	31,83±1,38	>0,05

является общепризнанным методом оценки активности eNOS и продукции NO в организме человека [3,9,25]. В литературе есть данные, что определение содержания Ц в плазме крови и других биологических жидкостях также может являться косвенным методом оценки NO-синтазной активности [16]. Использование этих двух методов в совокупности позволяет увеличить точность и достоверность оценки продукции NO у обследуемых пациентов.

Эндотелий служит одновременно мишенью и медиатором сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), изменения его функции наблюдаются уже на ранних стадиях заболевания. Усиление десквамации эндотелиальных клеток в кровь наблюдается при повреждении эндотелия при том или ином патологическом процессе. Автор метода связывал увеличение количества ДЭ с тенденцией к тромбозу и повышенной проницаемостью сосудистой стенки [23].

Полученные закономерности изменения исследованных показателей ЭФ отражают основные звенья патогенеза ССЗ в целом и ИИ в частности и хорошо согласуются с данными литературы [1–7,9,11,12,15,18,20–23,26]. Важными факторами патогенеза ИИ служит высокое АД, ЭД, нарушения в прокоагулянтной системе, активации тромбоцитов, ОС, а также такие изменения сосудистой стенки, как повышение жесткости, увеличение поперечного сечения и склонность к вазоконстрикторным реакциям [1].

Традиционно оценка ЭД сводится к определению отдельных ее маркеров. С помощью факторного анализа удалось найти показатель, достоверно отражающий ЭФ в целом. Факторный анализ позволяет объединять несколько факторов в один на основе построения диаграммы рассеяния. Суммарная концентрация нитритов и нитратов, содержание Ц в плазме крови и количество ДЭ статистически достоверно формировали один действующий фактор, который определили как “интегральный показатель эндотелиальной дисфункции” (ИПЭД).

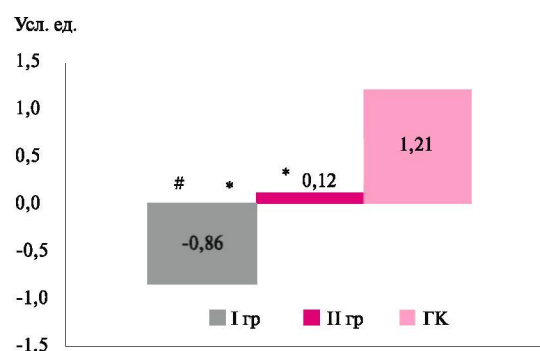
Правомерность включения именно этих составляющих в ИПЭД можно объяснить следующими предпосылками: NO — важнейший эндотелиальный медиатор, и его продукция при развитии патологического процесса нарушается в первую очередь; содержание Ц в плазме крови косвенно отражает активность NO-синтазы и подтверждает эндогенное происхождение NO; десквамация эндотелиоцитов является конечным этапом нарушения ЭФ сосудов. Вклад этих показателей в результирующий фактор (Factor Score

Coefficients) оказался примерно одинаков: -0,39; -0,43 и 0,37, соответственно.

Полученный ИПЭД (рисунок 1) составил в I, II группах и ГК: $-0,86 \pm 0,19$; $0,12 \pm 0,09$ и $1,21 \pm 0,23$ усл. ед., соответственно ($p < 0,005$). У пациентов с неосложненной АГ ИПЭД выходит за пределы полученного контрольного значения, приближаясь к 0, но все же остается положительным. При развитии ИИ этот показатель достоверно снижается и становится отрицательным. Таким образом, интегральная оценка ЭФ показывает, что у больных АГ наблюдается ЭД, но она компенсирована; тогда как у пациентов с ИИ происходит декомпенсация системы NO-эндотелий. Эти данные дополняют концепцию о компенсации и декомпенсации ЭД, предложенную ранее [11,12].

Возможно, исследованные показатели ЭД имеют определенное прогностическое значение в отношении развития осложнений АГ, в частности МИ. Более того, в полученной с помощью регрессионного анализа модели установлены достоверные причинно-следственные связи между показателями, характеризующими ЭФ, и наличием АГ и/или ИИ. Однако данное предположение требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Интенсивность ПОЛ по данным биохемилюминесцентного анализа в ОГ почти на 25 % превысила таковую в ГК (таблица 2). Это подтверждалось и более высоким содержанием МДА у пациентов с ИИ. АОА у пациентов с ИИ, несмотря на активацию ПОЛ, достоверно не отличалась от контрольного значения (таблица 2). Таким образом, показано, что в острый период ИИ происходит активация



Примечание: * — различия достоверны по сравнению с ГК; # — различия достоверны по сравнению с группой II.

Рис. 1. Интегральный показатель ЭД у пациентов с ИИ, неосложненной АГ и здоровых лиц (ГК).

свободнорадикальных процессов без компенсаторного усиления антиокислительной защиты (АОЗ).

Корреляционный анализ по Спирмену позволил выявить достоверные сильные взаимосвязи между ИПЭД и общей интенсивностью ПОЛ ($r=0,81$, $p<0,05$), между ИПЭД и концентрацией МДА в плазме крови пациентов с ИИ ($r=0,87$, $p<0,05$), в то время как в ГК эти корреляции были слабыми и недостоверными. Полученные данные подтверждают, что активация ПОЛ способствует усугублению ЭД.

Заключение

Таким образом, исследование показало, что при неосложненной АГ наблюдается ЭД, но она компен-

сирована, а развитие ИИ на фоне АГ сопровождается декомпенсацией системы NO-эндотелий. Определен ИПЭД, достоверно отражающий ЭФ в целом. Этот показатель в равной степени формируют концентрация метаболитов NO, Ц и количество ДЭ.

В острый период ИИ происходит активация свободнорадикальных процессов без компенсаторного усиления АОЗ. При этом показатели ОС и ЭД тесно взаимосвязаны.

Учитывая активное участие эндотелиальных и свободнорадикальных механизмов в патогенезе ОНМК, перспективным является широкое использование препаратов, способных корригировать ЭД и ОС, не только для лечения, но и для профилактики церебральных осложнений АГ.

Литература

1. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Артериальная гипертензия, цереброваскулярная патология и сосудистые когнитивные расстройства. Актуальные вопросы. Под ред. З.А.Суслиной. Москва 2006.
2. Голиков П.П., Картавенко В.И., Николаева Н.Ю. и др. Состояние вазоактивных факторов у больных с сочетанной травмой. Патол физиол 2000; 40(8): 65–70.
3. Гомазков О.А. Пептиды в кардиологии. Биохимия. Физиология. Патология. Информация. Москва 2000.
4. Давиденкова Е.Ф., Шафран М.Г. Атеросклероз и процесс перекисного окисления липидов. Вестник АМН СССР 1998; 3: 10–2.
5. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения на фоне ИБС. Сердце 2006; 7: 376–8.
6. Закирова А.И. Корреляционные связи перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ишемической болезни сердца. Тер архив 1996; 9: 37–40.
7. Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Система оксида азота при церебральном ишемическом инсульте: некоторые патогенетические аспекты. Укр мед ж 2007; 2(58): 97–100.
8. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. Клиническая и лабораторная диагностика 2005; 5: 15–8.
9. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии. Системные гипертонии. Приложение к журн. Cons Med 2005; 07: 1.
10. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертонии в России и возможности профилактики. Тер архив 1997; 8: 66–9.
11. Омеляненко М.Г., Мясоедова Е.Е., Арсеничева О.В. и др. Медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. Кардиоваск тер профил 2004; 2: 49–52.
12. Омеляненко М.Г., Суховой Н.А., Назаров СБ. и др. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет. РКЖ 2003; 4: 36–40.
13. Реутов В.П. Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности. Москва 1999.
14. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. NO-синтазная и нитрит-редуктазная компоненты цикла оксида азота. Биохимия 1998; 63(7): 1025–40.
15. Руководство по артериальной гипертонии. Под ред. акад. Е.И.Чазова, проф. И.Е.Чазовой. Москва 2005.
16. Савельев С.А. Чувствительный метод определения цитрулина для прижизненного мониторинга продукции оксида азота в ЦНС. Росс физиол ж И.М. Сеченова 2005; 91(9): 587–91.
17. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. Под ред. акад. АМН СССР В.Н. Ореховича. Москва 1977.
18. Трошин В.Д., Густов А.В., Трошин О.В. Острые нарушения мозгового кровообращения. Нижний Новгород, 2000.
19. Цапок П.И., Галкин А.А. Хемилуминесцентный метод определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови. Информационный листок NN75–98 Кировского ЦНТИ. Киров 1998.
20. Ceconi C, Fox K, Remme W, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. Cardiovasc res 2007; 73: 237–346.
21. Granger DL, Anstey NM, Miller WC, et al. Measuring nitric oxide production in human clinical studies. Methods Enzymol 1999; 301: 49–61.
22. Haefliger IO, Meyer P, Flammer J, et al. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology? Surv Ophthalmol 1994; 39(2): 123–32.
23. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. Physiol Bohemoslov 1978; 27(2): 140–4.
24. Sugawara K, Yoshizawa Y, Tzeng S. Colorimetric determination of Citrulline residues in proteins. Analyt biochem 1998; 265: 92–6.
25. Miranda KM, Espey MG, Wink D. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. Nitric oxide: biology and chemistry 2001; 5: 62–71.
26. Schachinger V, Britten MB, Zeither AM. Prognostic impact of coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long-Term Outcome of Coronary Heart Disease. Circulation 2000; 101: 1899–906.

Поступила 14/05–2008

Плейотропные эффекты различных вариантов комбинированной терапии артериальной гипертензии

С.В. Мальчикова*, Е.И. Тарловская

Кировская государственная медицинская академия. Киров, Россия

Pleiotropic effects of antihypertensive therapy variants

S.V. Malchikova*, E.I. Tarlovskaya

Kirov State Medical Academy. Kirov, Russia

Цель. Сравнить влияние различных видов двухкомпонентной антигипертензивной терапии (АГТ) на эндотелиальную дисфункцию (ЭД) и экскрецию альбумина с мочой у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование включены 140 больных АГ (средний возраст $57,0 \pm 8,9$), из них 28,6 % мужчин и 71,4 % женщин. Критерием включения служил анамнез неэффективной предшествующей АГТ. Функцию эндотелия (ФЭ) определяли ультразвуковым методом, уровень экскреции альбуминов с мочой иммунотурбидиметрическим методом, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD. Больные были рандомизированы на 4 группы ($n=35$). Длительность лечения составила 12 нед.

Результаты. У большинства больных АГ были выявлены признаки ЭД, в т.ч. парадоксальная вазоконстрикция. Наиболее неблагоприятные варианты ЭД чаще встречались у пациентов с сахарным диабетом. Существенное снижение артериального давления было достигнуто во всех группах, в то время как положительное влияние комбинированной АГТ на ЭД имело место только в группах А, В и С. Вместе с тем, комбинация с периндоприлом более выражено по сравнению с D снижала альбуминурию (АУ). Небольшое, но статистически достоверное увеличение СКФ, достигнуто при лечении комбинацией лизиноприл + амлодипин. На фоне терапии бисопролол + амлодипин не было получено достоверных результатов в отношении ЭД и АУ.

Заключение. Комбинированная АГТ (периндоприл + индапамид ретард, амлодипин + индапамид ретард, лизиноприл + амлодипин) в течение 12 нед. позволяет добиться достоверного улучшения ЭФ. Наибольшими способностями в коррекции ЭД обладают антигипертензивные комбинации, содержащие ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Комбинированная АГТ бисопролол + амлодипин не является оптимальной при снижении СКФ и наличии микроальбуминурии, поскольку не было получено положительного действия этой комбинации на ЭФ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, эндотелиальная функция, микроальбуминурия.

Aim. To compare the effects of different two-component antihypertensive therapy (AHT) variants on endothelial dysfunction (ED) and albuminuria (AU) in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 140 AH patients (mean age $57,0 \pm 8,9$ years): 28,6 % men and 71,4 % women. Inclusion criterion was ineffective AHT in anamnesis. Endothelial function (EF) was assessed by ultrasound, AU – by turbidimetry, and glomerular filtration rate (GFR) – by MDRD formula. All participants were randomised into 4 groups, containing 35 persons each. The treatment phase lasted for 12 weeks.

Results. Most AH patients demonstrated ED symptoms, including paradox vasoconstriction. The most severe ED variants were observed in patients with diabetes mellitus. A significant reduction in blood pressure level was achieved in all groups, while AHT benefits for EF were observed only in Groups A, B and C. Comparing to Group D, perindopril combination more effectively reduced AU. A small, but significant increase in GFR was achieved in patients receiving lisinopril and amlodipine. The combination of bisoprolol and amlodipine did not show any significant effects on ED and AU.

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: malchikova@list.ru

Тел.: (8332) 53–58–93

[Мальчикова С.В. (*контактное лицо) – ассистент кафедры госпитальной терапии; Тарловская Е.И. – профессор кафедры]

Conclusion. Twelve-week combined АГТ (perindopril + indapamide retard, amlodipine + indapamide retard, lisinopril + amlodipine) was associated with significantly improved EF. The most effective combinations included ACE inhibitors. The combination of bisoprolol and amlodipine was not effective in patients with reduced GFR and microalbuminuria, as it did not improve EF.

Key words: Arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, endothelial function, microalbuminuria.

С позиций современной медицины артериальная гипертензия (АГ) уже не рассматривается только как “болезнь высоких цифр” артериального давления (АД) [1]. В определении Американского Общества по изучению гипертензии 2005 заболевание характеризуется как прогрессирующий полиэтиологичный сердечно-сосудистый синдромокомплекс, приводящий к структурным и функциональным изменениям сердца и сердечно-сосудистой системы, причем на ранних стадиях болезнь может не сопровождаться подъемом АД. По мере прогрессирования заболевания морфо-функционально повреждаются сердце, почки, головной мозг, сосуды и другие органы-мишени. При этом уровень АД и степень его коррекции не могут служить достоверными критериями тяжести имеющихся изменений и полноты терапевтического воздействия, а игнорирование этого постулата увеличивает количество осложнений и смертность [2]. Именно поэтому для профилактики неблагоприятных исходов необходимы препараты, которые, снижая АД, оказывают множественные, положительные, плейотропные эффекты, нормализующие или максимально улучшающие работу органов, пострадавших в результате АГ [3].

Плейотропия антигипертензивных препаратов (АГП) неразрывно связана с воздействием на эндотелий, нормальная работа которого рассматривается как ключевая в поддержании сосудистого гомеостаза. У лиц с наличием одного или нескольких факторов риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО): курение, гиперхолестеринемия (ГХС), ожирение, как правило, обнаруживают те или иные нарушения функции эндотелия (ЭФ) сосудов [4]. Параллельно с генерализованной эндотелиальной дисфункцией (ЭД) развивается нарушение функции гломерулярных эндотелиоцитов, что определяется появлением альбумина в моче. В связи с этим уже на стадии микроальбуминурии (МАУ) значительно возрастает не только вероятность прогрессирования почечного поражения, но и риск ССО [5]. Именно поэтому особое значение с точки зрения влияния на долгосрочный прогноз приобретают АГП, оказывающие непосредственное положительное действие на ЭФ, проявляющееся в т.ч. снижением мочевой экскреции альбумина [6]. В настоящее время среди всех классов современных АГП доказательства о способности улучшать ЭФ получены лишь по 3 группам АГП: ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторам рецепторов к ангиотензину II (БРА)

и антагонистам кальция (АК) [7,8]. Данные о положительном влиянии на ЭД диуретиков (Д) и β -адреноблокаторов (β -АБ) противоречивы [9–11].

В настоящее время основной стратегией лечения АГ является комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ), и показания к ее назначению еще более расширились в новых Европейских рекомендациях 2007 [12] и отечественных Рекомендациях третьего пересмотра [13], необходимо более детально изучать синергизм не только антигипертензивного, но и плейотропных эффектов всех групп препаратов, входящих в комбинацию.

В литературе опубликовано не так много исследований, изучающих влияние комбинированной АГТ на ЭФ и МАУ [14]. Еще реже можно встретить данные о сравнении различных типов комбинаций между собой.

Целью настоящего исследования было сравнение влияния различных видов двухкомпонентной АГТ на ЭФ и экскрецию альбумина с мочой у больных АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 140 больных эссенциальной АГ в возрасте 18–70 лет, из них 40 (28,6 %) мужчин и 100 (71,4 %) женщин. Критерием включения служил анамнез неэффективной предшествующей АГТ. Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время. Критерии исключения из исследования: вторичная или злокачественная АГ; ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения, острый коронарный синдром (ОКС); тахикардии; синдром слабости синусового узла, синоатриальная или атриовентрикулярная блокады II-III степеней (ст.); мозговой инсульт в предшествующие 6 мес; хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА); гипокалиемия < 3,4 ммоль/л; креатинин сыворотки > 220 мкмоль/л; подагра; неконтролируемый сахарный диабет 2 типа (СД-2); печеночно-клеточная недостаточность или увеличение сывороточной активности печеночных трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ) более 3 верхних границ нормы; тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; тяжелая депрессия; ретинопатия III-IV ст.; анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками; беременность и лактация.

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Из 140 пациентов 56 (40 %) имели критерии метаболического синдрома Х, 32 (22,9 %) – СД-2. У 91 (65 %)

больного было констатировано наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в семейном анамнезе, у 111 (79,3 %) выявлены нарушения обмена липопротеидов, у 90 (64,3 %) – ожирение, 7 (5 %) – курильщики.

Для изучения влияния АГП различных фармакологических групп все больные были рандомизированы на 4 группы по 35 человек в каждой, сопоставимые по возрасту, полу, клиническим и лабораторным данным. Группа А – получала индапамид ретард + периндоприл; группа В – индапамид ретард + амлодипин; группа С – амлодипин + лизиноприл; группа D – амлодипин + бисопролол. Длительность лечения составила 12 недель (нед.).

До начала приема назначенной терапии определяли ЭФ [15] с помощью ультразвука на аппарате Acuson 128 XP/10 в В-режиме линейным датчиком с частотой 7,5 МГц.

Для количественного определения уровня экскреции альбуминов с мочой применяли иммунотурбидиметрический метод на аппарате Интегра-700 (фирма “Roche”). Для этой цели использовали первую утреннюю порцию мочи. Для исключения ложноположительных результатов в день сбора мочи пациентам рекомендовалось исключить высокобелковую диету, избегать тяжелых физических нагрузок.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле, полученной в исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [16]. СКФ (мл/мин) = $186 \cdot (\text{креатинин крови, мг/дл})^{-1,154} \cdot (\text{возраст, лет})^{-0,203}$. Для женщин результат умножается на 0,742.

Обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ “Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz”. Для изучаемых параметров рассчитывали средние выборочные значения и стандартное отклонение $M \pm \sigma$. Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента, парный критерий Стьюдента, дисперсионный анализ, для остальных – непараметрические критерии Манна-Уитни, Вилкоксона. Различия средних величин признавались статистически значимыми по уровню $p < 0,05$.

Результаты исследования

Известно, что у здоровых людей прирост диаметра (d) плечевой артерии (ПА) при пробе с реактивной гиперемией (РГ) должен быть $> 10 \%$. Если данный показатель составляет $< 10 \%$, это свидетельствует о наличии ЭД [17]. У пациентов, включенных в исследование, этот показатель был снижен и составлял $6,1 \pm 6,3 \%$. При анализе показателей эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) установлено, что только у 35 (25 %) лиц с АГ наблюдался адекватный вазодилатационный ответ, а у 105 (75 %) больных отмечалась ЭД (ЭЗВД $< 10 \%$). Из числа больных АГ с нарушенным вазодилатационным

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=140)

Признак	Значение ($M \pm \sigma$)
Возраст, годы	$57,0 \pm 8,9$
Продолжительность АГ, годы	$9,7 \pm 6,9$
САД, мм рт.ст.	$160,8 \pm 14,3$
ДАД, мм рт.ст.	$93,0 \pm 9,9$
ЧСС, уд/мин	$70,4 \pm 9,4$
Креатинин, мкмоль/л	$93,3 \pm 18,8$
Калий, мэкв/л	$4,3 \pm 0,5$
АЛТ, МЕ/л	$25,8 \pm 10,2$
АСТ, МЕ/л	$24,9 \pm 8,3$
ОХС, ммоль/л	$6,2 \pm 1,1$
Глюкоза, ммоль/л	$5,5 \pm 1,8$

ответом у 15 (10,7 %) выявлена парадоксальная вазоконстрикция (ЭЗВД < 0), у 10 (7,1 %) не отмечалось динамики показателей ЭЗВД во время фазы РГ (ЭЗВД = 0), у 80 (57,2 %) наблюдался неадекватный вазодилатационный ответ (ЭЗВД = 0–9,9 %).

При изучении частоты различных вариантов ответа ПА на РГ и, прежде всего, выраженных нарушений вазорелаксирующей ЭФ (ЭЗВД < 0 , ЭЗВД = 0), отражающих наиболее неблагоприятное состояние эндотелиоцитов, в зависимости от наличия метаболических нарушений у больных АГ получено, что с утяжелением состояния у пациентов возрастала не только частота ЭД в виде снижения средней величины вазодилатационного ответа, но и выраженность этих нарушений (таблица 2).

Наиболее неблагоприятные варианты нарушения ЭФ чаще имели место у пациентов с СД и в 87,1 % случаях, при этом средняя величина ЭЗВД была в 3 раза меньше по сравнению с другими больными.

При сравнении влияния различных комбинаций АГП на параметры ЭФ получено увеличение ЭЗВД в группах А, В и С. Прирост ЭЗВД в этих группах составил 5,7 %; 4,4 % и 5,8 % соответственно (таблица 3).

Согласно данным литературы, прирост ЭЗВД в ответ на определенное воздействие, например лечение, более чем на 4,5 % рассматривают как достоверный критерий улучшения ЭФ у конкретного больного [17]. При сравнении результатов между группами видно, что вазопротекторный эффект комбинации в группе D достоверно уступает А и С.

ЭЗВД связана с выделением эндотелий-зависимого фактора – оксида азота (NO), тогда как расши-

Таблица 2

ЭФ в зависимости от метаболических нарушений

Показатель ЭФ	ГБ=52	МС=56	СД=32
ЭЗВД, %	$6,6 \pm 5,1^*$	$7,8 \pm 6,7^*$	$2,4 \pm 6,2$
Частота нарушений ЭФ, %	78,8	64,3*	87,5

Примечание: * – различия с группой СД достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 3

Влияние различных типов двухкомпонентной АГТ на ЭД

Показатель	Исходно			
	A (n=35)	B (n=35)	C (n=35)	D (n=35)
d ₀ , мм	4,3±0,07	4,2±0,06	4,1±0,05	4,3±0,06
d ₁ , мм	4,6±0,07	4,5±0,07	4,3±0,05	4,5±0,06
V ₀ , см/с	99,5±31,0	105,4±25,6	106,6±25,6	102,3±24,3
V ₁ , см/с	106,8±20,3	105,8±21,9	107,3±21,3	102,4±27,0
τ ₀ , дин/см ²	46,9±14,0	51,2±16,0	53,2±14,7	49,5±15,1
τ ₁ , дин/см ²	47,9±12,7	47,7±10,0	50,3±10,7	46,5±14,5
ЭЗВД, %	6,1±6,6	6,0±4,1	6,1±6,6	6,2±7,7
K	-0,22±1,58	-0,21±1,96	-0,2±1,57	-0,22±1,06
ЭНЗВД, %	9,7±5,5	8,6±5,5	10,3±6,9	9,9±4,9
Через 12 недель				
	A (n=28)	B (n=27)	C (n=30)	D (n=27)
d ₀ , мм	4,3±0,07	4,1±0,05	4,1±0,05	4,3±0,06
d ₁ , мм	4,8±0,07	4,5±0,05	4,6±0,05	4,6±0,05
V ₀ , см/с	115,3±22,9^	100,1±20,7	103,3±23,1	98,7±18,1
V ₁ , см/с	128,0±25,6	101,0±19,0*	106,3±20,2*	95±17,7*
τ ₀ , дин/см ²	55,4±14,9^	49,6±13,1	50,8±12,6	47,5±11,0
τ ₁ , дин/см ²	54,3±12,4	45,1±11,4*	47,0±10,3*	42,1±9,7*
ЭЗВД, %	12,3±7,0^	10,6±7,9^	11,6±7,5^	7,9±7,2
Δ ЭЗВД, %	5,7±7,7®	4,2±7,5	5,8±6,3®	0,7±6,4
K	0,16±1,38	0,13±1,76	0,23±2,08	0,06±2,41
ЭНЗВД, %	12,5±5,3	15,5±5,2^	12,0±6,9	11,5±6,3

Примечание: d₀ – базальный диаметр ПА; d₁ – диаметр ПА в фазу РГ; V₀ – исходная скорость кровотока; V₁ – изменение скоростных параметров кровотока в фазу РГ; τ₀ – исходное напряжение сдвига на эндотелии; τ₁ – напряжение сдвига на эндотелии в фазу РГ; K – коэффициент чувствительности к напряжению сдвига на эндотелии; ^ – различия с исходным значением достоверны (p<0,05); * – различия с группой А достоверны (p<0,05); ® – различия с группой D достоверны (p<0,05).

рение сосудов под действием эндотелий-независимых вазодилаторов связано с их непосредственным влиянием на гладкомышечные клетки (ГМК). Эндотелий-независимая вазодилатация (ЭНЗВД) свидетельствует о сохраненной чувствительности ГМК артерий к нитратам, если d артерии увеличивается на 19–23 % [17].

В исследовании во всех группах ЭНЗВД исходно была снижена, что свидетельствует о нарушении чувствительности ГМК артерий к нитратам. В процессе наблюдения определялась тенденция к увеличению ЭНЗВД, однако достоверный ее прирост удалось получить только в группе В: 15,5 % vs 8,6 % до лечения.

При анализе влияния АГТ на скоростные доплерографические характеристики сосудодвигательной функции и напряжение сдвига на эндоте-

лии отмечалось достоверное увеличение этих показателей от исходных величин только в группе А. Причем, они значимо отличались от данных в других трех группах. Согласно литературным источникам [17] недостаточный прирост скорости кровотока по артериям в фазу РГ подтверждает нарушение эндотелий-опосредованных механизмов регуляции периферического кровотока.

Частота МАУ в группе А составила 21,4 %; В – 20 %; С – 23,1 %; D – 16,7 %, что полностью согласуется с данными литературы [18].

Динамика альбуминурии (АУ) в процессе лечения представлена в таблице 4.

Прием АГП в течение 12 нед. не позволил получить достоверного уменьшения экскреции альбумина с мочой ни в одной из групп. Возможно, это связано с небольшим числом наблюдений и незна-

Таблица 4

Влияние различных типов двухкомпонентной АГТ на содержание альбумина в моче

Показатель	Исходно			
	A (n=14)	B (n=15)	C (n=13)	D (n=18)
АУ, мг/л	20,8±24,9	20,2±28,2	20,5±25,6	17,4±23,7
Через 12 нед.				
	A (n=14)	B (n=14)	C (n=12)	D (n=15)
АУ, мг/л	14,9±14,5	20,8±37,1	14,2±15,6	14,9±26,6
Δ АУ, %	-9,9±23,4	8,3±20,4	-5,8±23,6	13,0±24,6^

Примечание: ^ – различия с группой А достоверны (p<0,05).

Таблица 5

Влияние различных типов двухкомпонентной АГТ на СКФ

Показатель	Исходно			
	A (n=35)	B (n=35)	C (n=35)	D (n=35)
СКФ, мл/мин	68,0±19,7	65,0±16,8	62,6±12,2	67,2±21,4
Через 12 нед.				
	A (n=28)	B (n=27)	C (n=30)	D (n=27)
СКФ, мл/мин	68,0±14,9	69,9±16,0	65,8±12,3*	64,4±17,8*
Δ СКФ, %	0,04±15,1	4,7±12,5	6,1±14,7	-2,9±8,0^

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; * – различия с исходным значением достоверны ($p < 0,05$); ^ – различия с группой С достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 6

Динамика АД в процессе лечения

Показатель	Исходно			
	A (n=35)	B (n=35)	C (n=35)	D (n=35)
САД, мм рт.ст.	164±10,7	159,1±16	157,6±12,9	162,6±16,5
ДАД, мм рт.ст.	94,6±8,1	92±11,3	90,9±9,7	94,6±10,4
Через 12 нед.				
	A (n=28)	B (n=27)	C (n=30)	D (n=27)
САД, мм рт.ст.	131,2±15,6*	122,6±16,7*	115,3±15,0*^	123,7±14,9*
ДАД, мм рт.ст.	79,6±10,7*	74,1±12,5*	69,2±8,8*^	74,4±11,6*
Δ САД, мм рт.ст.	-30,7±17,5	-35,2±19,2	-42,5±20,4^	-38,1±14,5
Δ ДАД, мм рт.ст.	-13,9±13,2	-17,4±13,5	-21,7±14,4^	-20,7±12,1

Примечание: * – различия с исходным значением достоверны ($p < 0,05$); ^ – различия с группой А достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 7

Корреляции между динамикой АД, АУ и ЭЗВД

Показатели	r	p
Δ САД, мм рт.ст. и Δ ЭЗВД, %	0,142	0,135
Δ ДАД, мм рт.ст. и Δ ЭЗВД, %	0,029	0,761
Δ САД, мм рт.ст. и Δ АУ, %	0,052	0,762
Δ ДАД, мм рт.ст. и Δ АУ, %	0,074	0,666
Δ АУ, % и Δ ЭЗВД, %	-0,475	0,004

чительной долей больных с МАУ в данном исследовании.

Вместе с тем, были получены достоверные, межгрупповые различия, касающиеся более выраженного снижения АУ под влиянием препаратов в группе А по сравнению с D.

Наряду с определением уровня экскреции альбуминов с мочой, важным показателем, позволяющим оценить функцию почек, является расчет СКФ. Нормальная функция почек выявлена у 13 (9,3 %) больных, включенных в исследование. Степени нарушения СКФ распределились следующим образом: незначительное снижение СКФ определялось у 68 (48,6 %) пациентов; СКФ < 60 мл/мин, соответствующая 3 стадии хронической болезни почек [19], в 59 (42,1 %) случаев.

Как и в случае с АУ, не удалось получить достоверных изменений СКФ в процессе лечения (таблица 5).

Однако в результате расчета Δ СКФ стало очевидным, что АГТ в группе С лучше влияла на функцию почек, чем в группе D.

К концу исследования было зарегистрировано достоверное снижение систолического и диастоли-

ческого АД (САД и ДАД) во всех группах (таблица 6). Под влиянием комбинированной АГТ в группе С АД снизилось более значимо, чем в группе А.

Достоверных корреляций между динамикой САД, ДАД, ЭЗВД и мочевого экскреции альбумина установлено не было. Вместе с тем удалось выявить статистически значимую обратную корреляцию между изменением ЭЗВД и экскрецией альбумина (таблица 7).

Заключение

Результаты исследования подтверждают существование взаимосвязи между системной и локально-почечной ЭФ, выраженность нарушений которой у больных эссенциальной АГ зависит от тяжести метаболических расстройств. Комбинированная АГТ (периндоприл + индапамид ретард, амлодипин + индапамид ретард, лизиноприл + амлодипин) в течение 12 нед. позволяет добиться достоверного улучшения ЭЗВД, что свидетельствует в пользу возможностей данных комбинаций в предупреждении поражения органов-мишеней при АГ. Наибольшими способностями в коррекции ЭД обладают антиги-

пертензивные комбинации, содержащие ИАПФ. Нормализация функции клубочковых эндотелиоцитов под действием таких комбинаций, сопровождающаяся частичным устранением расстройств внутрипочечной гемодинамики, проявляется не только уменьшением мочевой экскреции альбумина,

но и улучшением фильтрационной функции почек (для лизиноприла + амлодипин). Вместе с тем, комбинированная терапия бисопролол + амлодипин не является оптимальной при снижении СКФ и наличии МАУ, поскольку не было обнаружено положительного действия этой комбинации на ЭФ.

Литература

1. Haas M. Hypertension, race, and glomeruli: more than simply a numbers game. *Kidney Int* 2006; 69(4): 640–2.
2. New hypertension definition proposed. American Society of Hypertension annual meeting. San Francisco, California: 14 – 18 May 2005.
3. Dendorfer A, Dominiak P, Schunkert H. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 170: 407–42.
4. Luscher TF, Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis* 1995; 118(Suppl): 81–90.
5. Ochodnický P, Henning RN, van Dokkum RP, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47(Suppl): 151–62.
6. Taddei S, Virdis A, Chiadoni L, et al. The pivotal role of endothelium in hypertension. *Medicographia* 1999; 21(1): 22–9.
7. Фельдшперова Н.А., Семернин Е.Н. Амлодипин: обзор клинических исследований. *Качест клин прак* 2002; 2: 27–33.
8. Кремкова М.М., Грачёв А.В., Аляви Б.А. Сравнительная оценка влияния валсартана и лизиноприла на эндотелиальную функцию плечевой артерии у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q. *РКЖ* 2005; 1: 55–9.
9. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. Гипотензивная эффективность и влияние на функцию эндотелия индапамида ретард и эналаприла у больных артериальной гипертонией. *Кардиология* 2007; 4: 53–7.
10. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. Comparison of ACE Inhibitors, Calcium Antagonists, Blockers, and Diuretic Agents on Reactive Hyperemia in Patients with Essential Hypertension: A Multicenter Study. *JACC* 2000; 35: 284–91.
11. Дупляков Д. В., Глухова В. Л., Вожаева З. И. и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности кардиоселективных β-блокаторов у больных со стабильной стенокардией. *Тер архив* 2006; 9: 15–8.
12. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
13. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Москва 2008.
14. Липшевская В.Ю., Корушко О.В., Бодрецкая Л.А. и др. Комбинированная терапия артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. *Мед неотл сост* 2007; 1(8): 7–14.
15. Celermajer D, Sorensen K, Gooch V, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
16. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–70.
17. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология* 1997; 7: 41–7.
18. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 445–59.
19. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации комитета экспертов ВНОК. Москва 2008.

Поступила 18/11–2009

Ремоделирование сердца у больных артериальной гипертензией без нарушения углеводного обмена и при сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Э.И. Начкина

ГОУ ВПО "Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева". Саранск, Россия

Heart remodeling in patients with arterial hypertension and normal glucose metabolism or Type 2 diabetes mellitus

E.I. Nachkina

N.P. Ogarev Mordovian State University. Saransk, Russia

Цель. Изучить особенности ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией (АГ) без нарушения углеводного обмена и при сочетании АГ с сахарным диабетом 2 типа (СД-2).

Материал и методы. Проводили анкетирование, анализ историй болезни, электрокардиограмм, заключений эхокардиографического исследования 120 пациентов с АГ и СД-2 с оценкой типов ремоделирования и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ).

Результаты. В ходе исследования выявлено, что сочетание АГ + СД-2 характеризуется большей частотой развития гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) с преобладанием концентрической и эксцентрической ГЛЖ в структуре вариантов ремоделирования сердца и диастолической дисфункции ЛЖ (ДД ЛЖ) по сравнению с больными АГ без нарушения углеводного обмена. Эксцентрический тип ГЛЖ характеризуется более высокой частотой формирования ДД ЛЖ II типа.

Заключение. Более высокая распространенность прогностически неблагоприятных вариантов ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ + СД-2 увеличивает риск сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ремоделирование сердца, диастолическая дисфункция, гипертрофия левого желудочка.

Aim. To study heart remodeling features in arterial hypertension (AH) patients with normal glucose metabolism or Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Material and methods. Questionnaire survey and analysis of medical history, electrocardiography and echocardiography data was performed in 120 patients with AH and DM-2, taking into consideration heart remodeling types and left ventricular (LV) diastolic function.

Results. The combination of AH and DM-2 was characterized by higher prevalence of LV hypertrophy (LVH), with typical concentric and eccentric LVH as heart remodeling variants, and LV diastolic dysfunction (LV DD), comparing to AH patients with normal glucose metabolism. Eccentric LVH was associated with Type II LV DD.

Conclusion. Higher prevalence of more adverse LV remodeling variants in patients with AH and DM-2 increases their cardiovascular risk.

Key words: Arterial hypertension, diabetes mellitus, heart remodeling, diastolic dysfunction, left ventricular hypertrophy.

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время является одним из самых распространенных, социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения во всем мире. Результаты отечественных эпидемиологических исследований,

в т.ч. ЭПОХА-АГ (ЭПидемиологическое Обследование больных в Европейской чАсти России – Артериальная Гипертензия), показывают, что стабильно повышенное АД имеют до 40 % взрослого населения России, и по этому показателю АГ опережает все другие болезни системы кровооб-

©Начкина Э.И., 2009

e-mail – morga99@rambler.ru

Тел.: (8342) 35–45–18

[Начкина Э.И. – доцент кафедры госпитальной терапии]

ращения вместе взятые, а Россия — все другие страны [2]. Заболеваемость АГ ежегодно увеличивается. В Республике Мордовия в 2002г зарегистрированы 25,2 тыс. человек с повышенным АД, в 2004г — 31,1 тыс., в 2006г — 38,5 тыс., в 2007г — 40,7 тыс. человек [3].

Сахарный диабет (СД) у больных АГ по значимости относится к ассоциированным клиническим состояниям и обуславливает очень высокий риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [9]. В последние несколько десятилетий СД в большинстве стран принял масштабы неинфекционной эпидемии.

АГ у больных СД 2 типа (СД-2) наблюдается значительно чаще, чем в общей популяции, составляя до 70–80 % случаев [6,8]. Такая нозологическая комбинация в 2–3 раза увеличивает риск ССО, обуславливая высокий процент преждевременной инвалидизации и смертности [5,15,17]. Сочетание этих двух патологий сопровождается общностью поражений органов-мишеней, к основному из которых относится сердце. Признаками повреждения сердца при сочетании АГ + СД-2 являются гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), нарушение диастолической функции ЛЖ, изменение его геометрии с развитием ремоделирования сердца. При этом недостаточно ясен вклад сопутствующей патологии, в частности, СД-2 в ремоделирование сердца у больных АГ, тем более что СД-2 и при отсутствии АГ может вызывать структурно-функциональные изменения сердца [6,11,12].

Цель работы — изучить особенности ремоделирования сердца у больных АГ без нарушения углеводного обмена и при сочетании АГ + СД-2, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом и эндокринологическом отделениях МУЗ “Городская клиническая больница № 4” г. Саранска в 2007–2008 гг.

Материал и методы

Обследованы 120 пациентов, которые были разделены на две группы: основную группу (ОГ) составили 60 больных АГ + СД-2, в группу сравнения (ГС) вошли 60 пациентов с АГ без нарушений углеводного обмена. Среди пациентов ОГ были 38 женщин (63 %) и 22 мужчины (37 %) в возрасте 45–70 лет (средний возраст $55,80 \pm 4,74$). В ГС включены 32 женщины (53 %) и 28 мужчин (47 %) в возрасте 40–68 лет (средний возраст $54,60 \pm 4,53$). Величина АД у пациентов, включенных в исследование, соответствовала II и III степеням (ст.) АГ: в ОГ — 10 % и 90 %; в ГС — 15 % и 85 %, соответственно. По стратификации сердечно-сосудистого риска все отобранные пациенты в ОГ и ГС характеризовались очень высоким риском развития ССО. Сравнимые группы достоверно не различались по длительности гипертонического анамнеза, составившего в ОГ — $15,21 \pm 0,49$ года, в ГС — $14,70 \pm 0,51$ года. На момент проведения исследования все пациенты продолжали принимать антигипертензивные препараты. В большинстве случаев больные получали комбинированную (двух- и трехкомпонентную)

антигипертензивную терапию (АГТ), в состав которой входили ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы, диуретики и антагонисты кальция: в ОГ — 87 % пациентов, ГС — 75 % больных.

Пациенты имели следующие сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 38 % (n=23) в ОГ и 33 % (n=20) — в ГС; заболевания желудочно-кишечного тракта — 17 % (n=10) в обеих группах; заболевания нервной системы — 30 % (n=18) и 10 % (n=6) соответственно; заболевания органов дыхания — 10 % (n=6) в обеих группах; 17 % (n=10) ОГ и 13 % (n=8) ГС имели заболевания мочевыделительной системы. В исследование включались только те пациенты с АГ, у которых ИБС в варианте стенокардии напряжения была диагностирована на фоне длительного течения АГ, а не предшествовала или развивалась параллельно АГ. Из исследования были исключены пациенты с инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функциональных классов (NYHA) в анамнезе. СД-2 у всех пациентов ОГ был выявлен на фоне длительно существующей АГ. Средняя продолжительность СД составила $9,18 \pm 0,17$ года. Течение СД-2 оценивалось как тяжелое у 23 % пациентов ОГ, средней степени тяжести — в 68 % случаев, легкое — у 9 % пациентов. В стадии компенсации поступили 41 % больных, субкомпенсации — 29 %, декомпенсации — 30 % пациентов.

При поступлении в стационар у больных измеряли антропометрические параметры, такие как рост и вес, используемые для вычисления индекса массы тела (ИМТ) — показателя, позволяющего оценить степень ожирения. В ОГ преобладали пациенты с предожирением, составившие 43,3 %; 26,7 % больных имели ожирение I ст., 6,7 % пациентов — ожирение 2 ст. Нормальная МТ была у 23,3 % пациентов из ОГ. В ГС нормальная МТ была у 56,7 % пациентов, у 16,7 % больных наблюдалось предожирение, у 16,7 % — ожирение I ст.; в 10 % случаев отмечалось ожирение II ст. Среднее значение ИМТ в ОГ составило $28,360 \pm 0,024$ кг/м², в ГС — $25,280 \pm 0,344$ кг/м².

Инструментальное обследование включало регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях на аппарате “FUKUDA DENSHI CARDIMAX FX-326U” (Япония). Каждому больному проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на аппарате “AU 4 Idea” фирмы “ESAOTE BIOMEDICA” (Италия).

Оценивались следующие показатели ЭхоКГ: толщина задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), конечный диастолический и систолический размеры ЛЖ (КДР, КСР ЛЖ), размер левого предсердия (РПП), фракция выброса (ФВ).

По результатам измерений рассчитывались показатели, необходимые для определения типов ремоделирования ЛЖ.

Индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС) вычисляли по формуле:

$$\text{ИОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ}.$$

Значения ИОТС в норме не должны превышать 0,45.

Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R.B. 1996 [16]:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times ((\text{ТМЖП} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3) - 13,6.$$

Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ) по формуле: $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ}$.

За верхнюю границу нормы ИММЛЖ принимали такие значения, как 110 г/м² для женщин и 125 г/м² для мужчин [6].

Для расчета ППТ использовали формулу:

$$\text{ППТ} = 0,007184 \times p^{0,725} + m^{0,425},$$

где p – рост (м), m – масса тела (кг).

На основании значений ИММЛЖ и ИОТС выделяли следующие типы ремоделирования ЛЖ, используя классификацию Ganau A, et al.: нормальная геометрия (НГЛЖ) – ИММЛЖ в пределах нормы и ИОТС < 0,45; концентрическое ремоделирование (КР) – ИММЛЖ в пределах нормы и ИОТС > 0,45; концентрическая ГЛЖ (КГЛЖ) – ИММЛЖ больше нормальных значений и ИОТС > 0,45; эксцентрическая ГЛЖ (ЭГЛЖ) – ИММЛЖ больше нормальных значений и ИОТС < 0,45 [10].

Для оценки диастолической функции ЛЖ (ДФЛЖ) исследовали трансмитральный кровоток и движение фиброзного кольца митрального клапана в режиме импульсно-волнового доплера из верхушечной четырехкамерной позиции. Определяли максимальную скорость потока в фазу раннего наполнения (пик Е), максимальную скорость потока в фазу предсердной систолы (пик А) и их соотношение (Е/А) и время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT).

По результатам исследования трансмитрального кровотока выделяли следующие три типа нарушений ДФЛЖ: гипертрофический, псевдонормальный и рестриктивный.

Для статистического анализа полученных результатов применяли пакет статистических программ Microsoft Office XP и Excel, расчеты средних арифметических (M), ошибок средних арифметических ($\pm m$), оценку достоверности различий между группами по t -критерию Стьюдента (при $p < 0,05$ различия считались достоверными). Для корреляционного анализа использовали коэффициент корреляции Пирсона (r). Вычисления производили на CPU 1600 MHz “Intel Pentium-IV”.

Результаты

Проведенное исследование показало, что по данным ЭКГ ГЛЖ была обнаружена в 50 % случаев ($n=30$) в ГС и в 87 % случаев ($n=52$) в ОГ. При оценке данных ультразвукового исследования (УЗИ) было выявлено, что ГЛЖ имела место в 100 % случаев ($n=60$) в ОГ и в 70 % случаев ($n=42$) в ГС.

Нарушения ДФ ЛЖ были обнаружены у 50 из 60 пациентов из ГС, т. е. в 83,3 % случаев, и в 100 % случаев в ОГ. Структура нарушений ДФ ЛЖ была следующей: в ГС 10 больных (16,7 %) имели II тип диастолической дисфункции ЛЖ (ДД ЛЖ), 40 (66,7 %) – I тип ДД. В ОГ I тип ДД имели 44 пациента (73,3 %), у 16 (26,7 %) – II тип ДД ЛЖ. Рестриктивный тип ДД в обследованных группах отсутствовал (рисунок 1).

Пациенты из ОГ имели достоверно большие показатели ТЗС ЛЖ и ТМЖП, превышавшие на 9,3 % и 12,8 % соответственно, данные ГС. ОТС ЛЖ в ОГ была на 7,7 % больше, чем в ГС ($p < 0,001$). ИММЛЖ в ГС составляла $223,990 \pm 2,532$ г, что достоверно ниже показателя ОГ – $268,539 \pm 4,007$ г ($p < 0,001$). ИММЛЖ в ОГ на 20 % превышал показатель ГС ($p < 0,001$) (таблица 1).

Анализируемые группы достоверно различались по показателям КДР ЛЖ, КСР ЛЖ и РЛП, которые на 3,1 % ($p < 0,005$); 3,8 % ($p < 0,001$) и 4,3 % ($p < 0,001$), соответственно, были выше в ОГ. В обеих исследуемых группах пациенты имели нормальные значения ФВ, при этом в ОГ ФВ на 10,9 % была больше, чем в ГС ($p < 0,001$).

Между группами больных обнаружены существенные расхождения в характере ремоделирования ЛЖ. У больных ГС КГЛЖ имела место у 20 % обследованных, ЭГЛЖ – у 46,7 %, КР – у 6,7 %, НГЛЖ – у 26,6 % больных. При сочетании АГ + СД-2 наиболее часто выявляли КГЛЖ – в 56,6 % случаев, ЭГЛЖ была обнаружена у 40 % больных, КРЛЖ – у 3,4 % пациентов, больные с НГЛЖ в данной группе отсутствовали (рисунок 2).

Механизмы развития ЭГЛЖ у больных АГ + СД-2 до конца не расшифрованы. По всей видимости, большую роль в этом играет усиление реабсорбции натрия в почечных канальцах в условиях инсулинорезистентности (ИР), характерной для больных СД-2. Происходит задержка жидкости, увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса. Перегрузка объемом способствует расширению полости ЛЖ и тем самым детерминирует формирование ЭГЛЖ.

Обнаружена также высокая частота КГЛЖ у больных АГ + СД-2. Учитывая, что оба указанных варианта ремоделирования ЛЖ ассоциируются с высоким кардиоваскулярным риском, большинство пациентов с АГ + СД-2 имеют неблагоприятный прогноз в отношении развития ССО [5].

На следующем этапе были проанализированы показатели ЭхоКГ больных ОГ и ГС с разными типами ремоделирования ЛЖ (таблица 2). Вследствие малого количества больных с КР миокарда, выполнение каких-либо исследований в данной группе пациентов не представилось возможным.

Три группы пациентов с АГ без нарушений углеводного обмена достоверно различались по структурно-геометрическим показателям сердца между собой, а также имели отличия по сравнению с данными ОГ.

В ГС ТЗС ЛЖ и ТМЖП были наибольшими у пациентов с КГ ЛЖ. ИОТС ЛЖ в группе больных с КГ ЛЖ составлял $0,480 \pm 0,006$ ед., что на 14,3 % ($p < 0,001$) и 29,7 % ($p < 0,001$), соответственно, превышало показатель пациентов с ЭГЛЖ и НГЛЖ. У больных ОГ наблюдались аналогичные различия показателей среди пациентов с ЭГЛЖ и КГЛЖ. При этом сравнение значений ТЗСЛЖ и ТМЖП в ГС и ОГ выявило достоверно большие показатели в ОГ с ЭГЛЖ. Показатель ИОТС в ОГ среди пациентов с КГЛЖ на 7,7 % ($p < 0,001$) был выше, чем в ГС.

ИММЛЖ в ОГ и ГС имела наибольшие значения у больных с КГЛЖ, но достоверного различия пока-

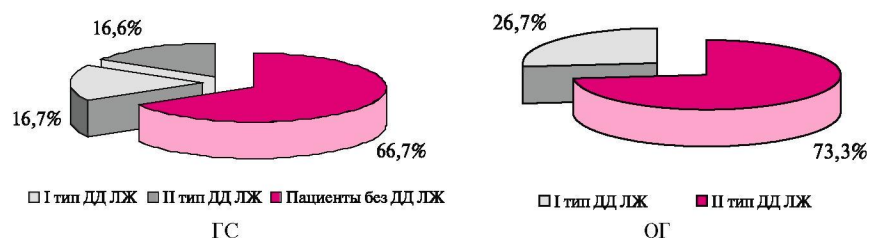


Рис. 1 Структура нарушений ДФ ЛЖ в исследуемых группах (в % от общего числа обследованных больных)

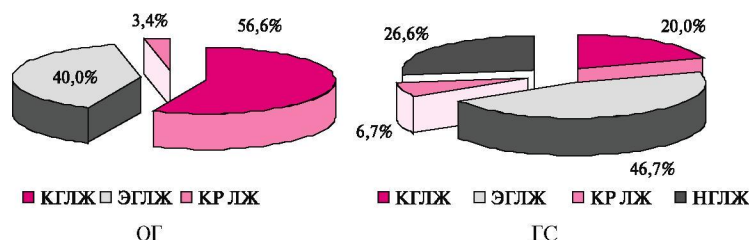


Рис. 2 Типы ремоделирования сердца у пациентов исследуемых групп.

зателя в сравниваемых группах не наблюдалось. В ГС ММЛЖ у больных с КГЛЖ на 67,5 % была выше, чем среди пациентов с НГЛЖ ($p < 0,001$). У пациентов с ЭГЛЖ показатель на 65,3 % превышал данные больных с НГЛЖ ($p < 0,001$), достоверно не отличаясь от показателя больных КГЛЖ. Достоверные различия ММЛЖ в ОГ среди пациентов с ЭГЛЖ и КГЛЖ отсутствовали.

ИММЛЖ среди пациентов ОГ был более высоким, составив у больных с ЭГЛЖ $148,631 \pm 3,857$ г/м² и $148,119 \pm 1,340$ г/м² в группе с КГЛЖ, что на 5,3 % ($p > 0,05$) и 3,2 % ($p > 0,05$), соответственно, выше результатов ГС. У больных ГС ИММЛЖ при КГЛЖ на 77,7 % ($p < 0,001$) превышал показатель пациентов с НГЛЖ, достоверно не отличаясь от данных больных с ЭГЛЖ. В группе пациентов с ЭГЛЖ ИММЛЖ на 74,7 % ($p < 0,001$) был выше, чем у пациентов с НГЛЖ.

При сравнении показателей КДР ЛЖ и КСР ЛЖ в ОГ и в ГС наибольшие значения были выявлены у больных с ЭГЛЖ, но достоверных различий показателя не наблюдалось. РЛП в ГС среди пациентов с ЭГЛЖ и КГЛЖ на 11,3 % был выше, чем у больных с НГЛЖ ($p < 0,001$). В ОГ при ЭГЛЖ РЛП составил $3,960 \pm 0,082$ см, что на 2,8 % выше, чем у больных с КГЛЖ ($p > 0,05$). Сравнение соответствующих показателей РЛП в ОГ и ГС с ЭГЛЖ и КГЛЖ обнаружило недостоверно более высокие значения среди больных АГ + СД-2.

ФВ ЛЖ была достоверно выше у больных с НГЛЖ в ГС на 13,5 % ($p < 0,001$) и 10 % ($p < 0,001$), соответственно, превышая показатели больных с ЭГЛЖ и КГЛЖ. В ОГ у больных с ЭГЛЖ и КГЛЖ ФВ была достоверно ниже, чем в ГС, составив $57,009 \pm 0,264$ % ($p < 0,001$) и $59,042 \pm 0,231$ % ($p < 0,001$), соответственно.

При исследовании нарушений ДФ ЛЖ в сравниваемых группах были обнаружены различия, представленные на рисунке 3. Наиболее часто в обеих исследуемых группах наблюдалась ДД ЛЖ I

типа. В ГС у пациентов с НГЛЖ I тип ДД ЛЖ отмечался у 6 из 16 пациентов (38 %); у больных с ЭГЛЖ – у 18 из 28 (64 %); при КГЛЖ – у 10 из 12 (83 %). ДД ЛЖ отсутствовала у 10 пациентов с НГЛЖ (63 %) в ГС. Среди больных ОГ с ЭГЛЖ I тип ДД ЛЖ наблюдался у 15 (63 %) из 24 пациентов, при КГЛЖ – у 27 (79 %) из 34. ДД ЛЖ II типа отмечалась у 10 больных из ГС – в 36 % случаев среди больных с ЭГЛЖ, 17 % – при КГЛЖ и у 16 пациентов ОГ – в 37 % случаев при ЭГЛЖ и 21 % – у больных с КГЛЖ.

Изучение клинических особенностей пациентов сравниваемых групп с разными типами ремоделирования сердца не выявило достоверных различий среднего возраста пациентов ОГ с ЭГЛЖ и КГЛЖ. В ГС пациенты с ЭГЛЖ имели наиболее высокое значение среднего возраста, на 24,5 % ($p < 0,05$) превышавшее показатель пациентов с НГЛЖ и на 13 % – данные больных с КГЛЖ ($p > 0,05$). Отмечена прямая положительная связь возраста и ММЛЖ в ОГ ($r = 0,32$, $p < 0,05$) и в ГС ($r = 0,28$, $p < 0,05$).

При анализе продолжительности гипертонического анамнеза обнаружено, что в ОГ больных с КГЛЖ показатель выше, чем в других анализируемых группах пациентов с АГ без метаболических нарушений и при сочетании АГ + СД-2. Среднее систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) в ОГ и в ГС было более высоким у больных с ЭГЛЖ и КГЛЖ. Выявлена корреляция между уровнем АД и ММЛЖ в ОГ ($r = 0,42$ для САД и $r = 0,28$ для ДАД, $p < 0,01$), а также корреляция с длительностью АГ ($r = 0,33$, $p < 0,05$), что наблюдалось также в ГС.

При обнаружении зависимости частоты ГЛЖ от вида АГТ было установлено, что у больных, которые не принимали ИАПФ на амбулаторном этапе лечения, ГЛЖ встречалась чаще, чем у пациентов, которые принимали их в течение не менее 1 года в адекватных дозах.

Таблица 1

Показатели ЭхоКГ у больных в исследуемых группах

Изучаемые показатели	ГС (n=60)	ОГ (n=60)
ТЗС ЛЖ, см	1,070±0,001	1,170±0,020 (p<0,01)
ТМЖП, см	1,058±0,003	1,193±0,008 (p<0,001)
КДР, см	4,800±0,023	4,950±0,022 (p<0,005)
КСР, см	3,150±0,008	3,271±0,015 (p<0,001)
ИОТС	0,444±0,002	0,478±0,001 (p<0,001)
ММЛЖ, г	223,990±2,532	268,539±4,007 (p<0,001)
ИММЛЖ, г/м ²	121,990±1,462	146,361±0,618 (p<0,001)
ФВ, %	64,790±0,121	58,420±0,187 (p<0,01)
РЛП, см	3,680±0,013	3,840±0,007 (p<0,001)

Примечание: достоверность различия p рассчитана по отношению к данным группы больных АГ; различия достоверны при p<0,05.

ИМТ у больных из ГС имел большую величину у пациентов с ЭГЛЖ, из ОГ – у больных с ЭГЛЖ и КГЛЖ. Отмечена выраженная взаимосвязь между типом ГЛЖ и ИМТ. Среди больных ОГ 80 % составляли пациенты с избыточной МТ и ожирением; среди больных этой же группы с КГЛЖ 64,2 % составляли пациенты с избыточной МТ и ожирением. В ГС доля таких пациентов составила 85,7 % и 16,7 % соответственно, в то время как среди пациентов с НГЛЖ избыточную МТ имели только 12,5 % больных. При этом выявлена положительная корреляционная зависимость между ИМТ и ММЛЖ в обеих исследуемых группах (r=0,38, p<0,01 при АГ + СД-2, r=0,28, p<0,05 – в ГС).

Не удалось выявить какой-либо закономерности в частоте ГЛЖ в зависимости от наличия или отсутствия ИБС и степени компенсации СД-2.

Обсуждение

Повышение интереса к процессам ремоделирования сердца в последние годы обусловлено изменением представлений об их значении в отношении прогноза для пациента. Ранее ГЛЖ расценивалась, как закономерное и необходимое следствие повышенного АД, как компенсаторная реакция, направленная на уменьшение нагрузки на единицу ткани миокарда. В настоящее время она рассматривается, как один из наиболее значимых факторов риска (ФР), а также промежуточная точка в лечении АГ [14].

В случае АГ + СД-2 ГЛЖ формируется намного раньше, диагностируется чаще, чем у больных АГ без СД, сопровождается существенным риском внезапной кардиальной смерти вследствие асистолии или грозных для жизни нарушений сердечного ритма. При этом подчеркивается усугубляющее влияние таких специфических для СД факторов, как метаболические нарушения, развитие диабетических микро- и макроангиопатий, диабетической автономной нейропатии. Присоединение СД-2 к АГ приводит к раннему и более выраженному нарушению ДФ ЛЖ, что детерминирует развитие сердечной недостаточности (СН) [5].

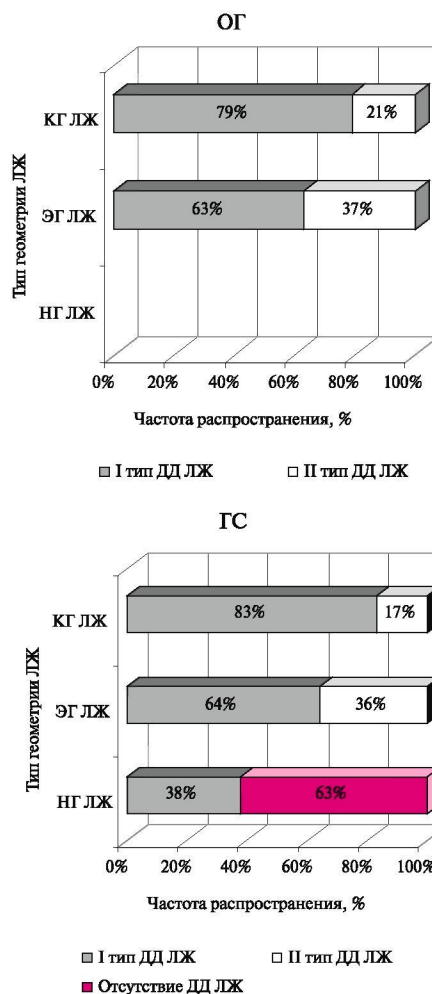


Рис. 3 Структура нарушений ДФ ЛЖ у пациентов сравниваемых групп с разными типами ремоделирования сердца (в % от общего количества больных в каждой группе).

Результаты исследования свидетельствуют также о большей частоте распространения ГЛЖ у больных АГ + СД-2. В доступной литературе недостаточно сведений о распространенности ГЛЖ у пациентов с АГ в зависимости от варианта метаболических нарушений. Имеются указания на более частое развитие ГЛЖ при метаболическом синдроме, что связывается с прямым влиянием на сердце повышенного АД и с опосредованными нейрогуморальными влияниями. Сообщается, что СД-2 является независимым предиктором увеличения ММЛЖ и его дисфункции, в особенности ДД [10].

Поданным проведенного исследования, ДД ЛЖ наблюдалась у всех пациентов с ГЛЖ, как в ОГ, так и в ГС. Для больных ОГ характерен больший процент развития II типа ДД ЛЖ. Нарушение ДФ ЛЖ многие авторы рассматривают как характерную особенность поражения сердца при сочетании АГ + СД-2. Развитие ДД ЛЖ сопряжено с увеличением ригидности (жесткости) миокарда, снижением его эластических свойств. Предполагают, что в патогенезе увеличения жесткости большую роль играют нарушения транспорта ионов, особенно ионов кальция, и развитие электромеханического дисба-

Таблица 2

Показатели ЭхоКГ у пациентов с различными типами ремоделирования сердца в исследуемых группах

Изучаемые показатели	ГС			ОГ	
	НГЛЖ (n=16)	ЭГЛЖ (n=28)	КГЛЖ (n=12)	ЭГЛЖ (n=24)	КГЛЖ (n=34)
ТЗС ЛЖ, см	0,890±0,012	1,070±0,004 (p<0,001)	1,180±0,003 (p<0,001) (p ₁ <0,001)	1,150±0,007 (p ₂ <0,001)	1,210±0,004 (p ₃ <0,001) (p ₄ <0,001)
ТМЖП, см	0,860±0,011	1,060±0,007 (p<0,001)	1,180±0,054 (p<0,001) (p ₁ <0,05)	1,130±0,010 (p ₂ <0,001)	1,254±0,070 (p ₃ >0,05) (p ₄ >0,05)
КДР ЛЖ, см	4,680±0,009	4,980±0,056 (p<0,001)	4,880±0,043 (p<0,005) (p ₁ >0,05)	5,130±0,043 (p ₂ >0,05)	4,820±0,015 (p ₃ <0,001) (p ₄ >0,05)
КСР ЛЖ, см	2,940±0,062	3,290±0,007 (p<0,001)	3,170±0,029 (p<0,005) (p ₁ <0,005)	3,350±0,029 (p ₂ >0,05)	3,200±0,002 (p ₃ <0,001) (p ₄ >0,05)
ИОТС	0,370±0,001	0,420±0,005 (p<0,001)	0,480±0,006 (p<0,001) (p ₁ <0,001)	0,443±0,001 (p ₂ <0,005)	0,517±0,001 (p ₃ <0,001) (p ₄ <0,001)
ММЛЖ, г	156,140±0,534	258,110±5,193 (p<0,001)	261,520±12,676 (p<0,001) (p ₁ >0,05)	268,539±9,705 (p ₂ >0,05)	278,163±3,456 (p ₃ >0,05) (p ₄ >0,05)
ИММЛЖ, г/м ²	80,770±1,561	141,110±2,911 (p<0,001)	143,540±11,743 (p<0,001) (p ₁ >0,05)	148,631±3,857 (p ₂ >0,05)	148,119±1,340 (p ₃ >0,05) (p ₄ >0,05)
ФВ, %	69,50±0,905	61,210±0,042 (p<0,001)	63,170±0,429 (p<0,001) (p ₁ <0,005)	57,009±0,264 (p ₂ <0,001)	59,042±0,231 (p ₃ <0,001) (p ₄ <0,001)
РЛП, см	3,350±0,017	3,730±0,003 (p<0,001)	3,730±0,074 (p<0,001) (p ₁ >0,05)	3,960±0,082 (p ₂ <0,05)	3,853±0,087 (p ₃ >0,05) (p ₄ >0,05)

Примечание: достоверность различия p рассчитана по отношению к данным пациентов с АГ, имеющим НГЛЖ; p₁ – при сравнении больных АГ с ЭГЛЖ и КГЛЖ; p₂ – при сравнении больных АГ и сочетанием АГ + СД-2, имеющим ЭГЛЖ; p₃ – при сравнении больных АГ + СД-2, имеющих ЭГЛЖ и КГЛЖ; p₄ – при сравнении больных АГ и сочетанием АГ + СД-2, имеющим КГЛЖ; различия достоверны при p<0,05.

ланса, который сопровождается асинхронностью процесса расслабления с механическими факторами. Особое значение придается дезорганизации мышечных волокон гипертрофированного миокарда. Все эти механизмы формирования ДД ЛЖ присутствуют и в случае сочетания АГ + СД-2. Однако более выраженное нарушение диастолической релаксации ЛЖ у этой категории больных связывают с эффектами гипергликемии в виде нарушения метаболизма сократительных белков и стимуляции процессов фиброобразования в миокарде. Фиброзу также способствуют специфическая для СД микроангиопатия, т. е. поражение мелких артерий миокарда, увеличение количества клеток миокарда с признаками апоптоза, метаболические нарушения, особенно активация перекисного окисления липидов в мышце сердца [5].

Среди основных факторов, способствующих развитию ремоделирования миокарда при сочетании АГ + СД-2 можно выделить: повышенное АД (гемодинамический фактор); ИР и воздействие гиперинсулинемии на сердечную мышцу; активацию интракардиальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая сопровождается увеличением размеров кардиомиоцитов (КМЦ), гиперплазией фибробластов с гиперпродукцией и накоплением коллагена; выделение фибробластами, гладкомышечными клетками сосудов, эндотелиальными клетками локальных факторов, стимулирующих гипертрофию КМЦ, а также, безусловно, генетическую предрасположенность. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы является сложным мультифакторным многоуровне-

вым процессом и результатом взаимодействия гемодинамических и гуморальных составляющих, процессов адаптации и дезадаптации [1].

По данным Фремингемского исследования основными ФР развития ГЛЖ являются возраст, ИМТ, нарушение толерантности к глюкозе и уровень САД, что нашло подтверждение в настоящем исследовании. Важное значение придается таким факторам, как ожирение, отягощенная наследственность, повышенная солевая нагрузка и активация РААС [7,13].

При сравнимой степени повышения АД у пациентов с АГ без нарушений углеводного обмена и в сочетании с СД-2 в выполненном исследовании в ОГ значимо чаще определяли изменения геометрической модели сердца. Данный факт может отражать участие в процессе ГЛЖ и ремоделирования миокарда ЛЖ при АГ не только гемодинамических, но и метаболических, а также гормональных факторов. В работе [10] показаны более высокие значения ММЛЖ и ИММЛЖ при АГ в сочетании с ИР, по сравнению с АГ без признаков последней при сравнимых уровнях АД и особенностях гемодинамики.

ИМТ является независимым предиктором ГЛЖ, особенно у мужчин, что продемонстрировано в крупных популяционных исследованиях [4]. ЭГЛЖ ассоциировался с большей частотой избыточной МТ в обеих анализируемых группах. Известно, что у больных с ЭГЛЖ наблюдается увеличение КДР ЛЖ с тенденцией к дилатации полости ЛЖ, что может служить предпосылкой для раннего развития СН [10].

Таким образом, проведенное исследование выявило достоверно более высокую распространенность прогностически неблагоприятных вариантов ремоделирования ЛЖ – ЭГЛЖ и КГЛЖ у пациентов с АГ + СД-2. Оба типа ремоделирования ЛЖ определяют высокий риск сердечно-сосудистых событий у данной категории больных.

Выводы

Сочетание АГ + СД-2 характеризуется большей частотой развития ГЛЖ по сравнению с больными АГ без нарушения углеводного обмена.

Литература

1. Григоричева Е.А. Типовые реакции и особенности многоуровневых взаимосвязей ремоделирования миокарда и сосудов у пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени, их вклад в конечные точки сердечно-сосудистого континуума (15-летнее проспективное наблюдение). Дисс докт мед наук. Екатеринбург 2007.
2. Джагани Н.А. Преимущества комбинированной терапии артериальной гипертензии. РМЖ 2006; 14(4): 217–22.
3. Здоровье населения Республики Мордовия и деятельность учреждений здравоохранения в 2006–2007 гг. Статистические материалы. Саранск 2008; 198.
4. Конради А.О., Жукова А.В., Винник Т.А. и др. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена. Артер гипертенз 2002; 8(1): 105–11.
5. Масляева Л.В., Резник Л.А., Коваль С.Н. и др. Особенности ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа. Украин тер ж 2005; 3: 62–6.
6. Машина Т.В. Клинико-гемодинамические особенности артериальной гипертензии и ремоделирование сердца у больных сахарным диабетом 2 типа. Дисс канд мед наук. Ульяновск 2006.
7. Минушкина Л.О., Затеишикова А.А., Хотченкова Н.В. и др. Активность ренин-альдостероновой системы и особенности структуры и функции миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией. Кардиология 2000; 9: 23–6.
8. Рунихин А.Ю. Синдром гипергликемии в практике кардиолога. Кардиология 2005; 10: 85–9.
9. Рязанов А.С., Аракелянц А.А., Юренев А.П. Патогенез артериальной гипертензии в рамках метаболического синдрома. Тер архив 2003; 3: 86–8.
10. Сапожникова И.Е., Тарловская Е.И., Тарловский А.К. Ремоделирование сердца у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и гипертонической болезнью. Вятск мед вест 2005; 3–4: 24–9.
11. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия. Сердце 2003; 2 (3): <http://www.trimm.ru/php/content.php?group=2¶m=print&id=4088/>.
12. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Стукалова О.В. Роль ингибиторов АПФ в лечении сахарного диабета типа 2: фокус на аккумуля. Артер гипертенз 2002; 8(6): http://www.consilium-medicum.com/media/gyper/02_06/209.shtml.
13. Шарапандак А.П., Ежова Е.О., Кириченко Л.Л. О конституциональной предрасположенности к типу ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией. Кардиология 2004; 44(4): <http://www.cardiosite.ru/>.
14. Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни. Сердце 2002; 1(5): 232–4.
15. Curd JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. JAMA 1996; 276: 1886–92.
16. Devereux RB, Agabiti-Rosei E, Dahlöf B. Regression of left ventricular hypertrophy as surrogate end-point for morbid events in antihypertensive treatment trials. J Hypertens 1996; 14: 95–101.
17. Kaplan NM. Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: guidelines based on current evidence. Ann Intern Med 2001; 1(35): 1075–83.

Поступила 30/09–2008

Может ли уровень глюкозы быть критерием тяжести энергетического дефицита в миокарде при прогрессировании коронарной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца?

И.А. Телкова

ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН. Томск, Россия

Could glucose level be a marker of myocardial energy deficit severity in progressing coronary insufficiency among patients with coronary heart disease?

I.L. Telkova

Research Institute of Cardiology, Tomsk Scientific Centre, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk, Russia

Цель. Изучить возможные механизмы изменений показателя гликемии у больных ишемической болезнью сердца при прогрессировании коронарной недостаточности.

Материал и методы. Обследованы 108 мужчин в возрасте $48,7 \pm 6,5$ лет; из них 19 — с прогрессирующей стенокардией без инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, 74 — с острым ИМ (ОИМ) и 15 здоровых мужчин — группа контроля. После верификации диагноза в крови определяли содержание глюкозы глюкозурическим методом и инсулина радиоиммунным методом. В зависимости от уровня гликемии анализировали клиническое течение заболевания, исходы, состояние инсулинорезистентности (ИР) и инсулинопродукции.

Результаты. К моменту развития острого коронарного синдрома у всех больных нарастает ИР, и продукция инсулина компенсаторно повышается, достигая порой 5-кратного увеличения. При формировании ОИМ у 44,4 % больных манифестирует гипергликемия (ГГ), которая тесно сопряжена с тяжестью повреждений миокарда и неблагоприятным прогнозом.

Заключение. ГГ является метаболическим маркером тяжести энергетического дефицита в миокарде и нарушений его эндокринной регуляции. Длительная не скорректированная ИР снижает компенсаторные возможности продукции инсулина, способствует развитию внутриклеточной инсулиновой недостаточности и гибели кардиомиоцитов. Уровень глюкозы у больных ИБС может быть информативным диагностическим критерием состояния энергетического метаболизма миокарда при прогрессировании коронарной недостаточности и развитии ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, гипергликемия, гипогликемия, энергетический метаболизм, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия.

Aim. To study possible mechanisms of glycemia changes in patients with coronary heart disease (CHD) and progressing coronary insufficiency.

Material and methods. In total, 108 men aged $48,7 \pm 6,5$ years were examined: 19 with progressing angina without previous myocardial infarction (MI), 74 with acute MI (AMI), and 15 healthy men as controls. After diagnosis verification, glucose and insulin levels were measured by glucosuric and radio-immune methods, respectively. According to glycemia level, clinical course, outcomes, insulin resistance (IR) and insulin production were analysed.

Results. Acute coronary syndrome development was associated with increased IR and compensatory increase in insulin production, up to five-fold elevation of the latter. AMI development was characterized by hyperglycemia (HG) in 44,4 % of the patients, which correlated with myocardial damage severity and adverse prognosis.

Conclusion. HG could be regarded as a metabolic marker of myocardial energy deficit severity and myocardial endocrine dysregulation, possibly due to increased IR in ischemia. Long-term non-corrected IR decreases compensatory potential of insulin production, increases intracellular insulin deficit and cardiomyocyte death. This process is reflected by transient HG in AMI patients. Therefore, in CHD patients, glycemia could be an informa-

tive diagnostic criterion of myocardial energy metabolism in progressing coronary insufficiency and MI development.

Key words: Myocardial infarction, hyperglycemia, hypoglycemia, energy metabolism, insulin resistance, hyperinsulinemia.

Неоднородность содержания глюкозы в крови больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с острым коронарным синдромом (ОКС) и, в первую очередь, ее повышение, — явление, давно отмеченное клиницистами [1–3]. В последние годы в ряде работ показана неблагоприятная прогностическая значимость гипергликемии (ГГ) в исходах ОКС [4–8]. В стремлении объяснить появление преходящей ГГ при ОКС исследователи сходятся во мнении, что это, прежде всего, одно из ранних проявлений инсулинорезистентности (ИР) и сахарного диабета (СД) [9–11]. Вместе с тем в настоящее время установлено, что ИБС, равно как и артериальная гипертензия, — заболевания, неразрывно связанные с ИР [12–15]. Тем не менее, ГГ пока не входит в перечень симптомов, патогномоничных для клинических проявлений и осложнений ИБС, т. к. причины и механизмы ее кратковременного появления при ОКС остаются неясными. В этой связи не совсем понятна диагностическая ценность ГГ, а потому — и выбор терапевтической тактики у таких больных [9].

Цель этого исследования — изучить возможные механизмы изменений показателя гликемии у больных ИБС при прогрессировании коронарной недостаточности.

Материал и методы

В определении ОКС руководствовались рекомендациями Американской ассоциации сердца и Всероссийского научного общества кардиологов, согласно которым это состояние подразумевает совокупность клинических симптомов, соответствующих проявлениям нестабильной стенокардии — впервые возникшей либо прогрессирующей стенокардии (ВВС/ПС), либо острого инфаркта миокарда (ОИМ) [16, 17].

В исследовании участвовали 108 мужчин; из них 19 поступили с ВВС/ПС (без ИМ в анамнезе) и 74 — с ОИМ. Остальные 15 здоровых мужчин составили группу контроля (ГК). Исходы заболевания в группе ОИМ отслеживались в течение 5 лет. Возраст обследованных составил 34–59 лет (средний возраст $48,7 \pm 6,5$).

Методы исследования включали верификацию диагноза согласно рекомендациям [17]; выполняли диагностические коронароангио- и вентрикулографию по методу Judkins M 1967 и ультразвуковое исследование сердца. Оценивали толерантность к физической нагрузке (ТФН) с помощью велоэргометрического теста (ВЭМ-тест) по методу непрерывной, ступенчато возрастающей ФН с мощностью каждой ступени 25 Вт и длительностью 5 мин. При поступлении в клинику и спустя неделю в венозной крови больных определяли содержание глюкозы глюкозурическим методом. У части пациентов после стабилизации ОКС выполнялся тест толерантности к

глюкозе (ТТГ). За нормальные показатели принимали 5,55–6,1 ммоль/л натощак и $\leq 7,8$ ммоль/л через 2 часа после нагрузки водным раствором глюкозы (75 г) per os. Содержание инсулина определяли в сыворотке венозной крови — его базальный уровень, на пороговой мышечной нагрузке при выполнении ВЭМ-теста, индуцировавшего коронарную и миокардиальную недостаточность, и при выполнении ТТГ.

Из кубитальной вены (после ночного отдыха и голодания в течение 14 ч) в положении пациента сидя забирали кровь в коническую пробирку с 8.00 до 9.00 утра. После отстаивания в течение 1 ч при комнатной температуре кровь центрифугировали со скоростью 2700 об/мин, отделившуюся сыворотку раскапывали в пластиковые пробирки и замораживали до температуры -20°C . Использовались радиоиммунные наборы производства США (Insulin RIA DSL-1600, и C-peptide of insulin RIA DSL-7000), Чехии (фирма “Immunotech”) и Беларуси.

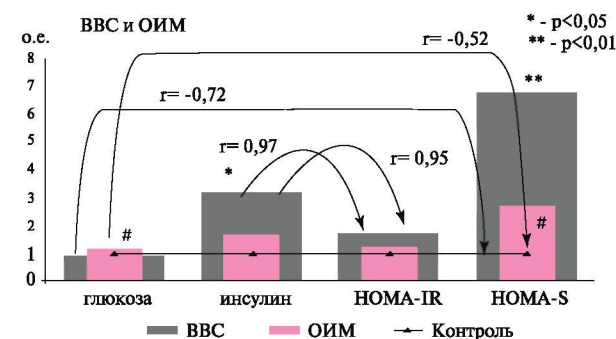
Для оценки степени ИР и состояния инсулинопродуцирующей функции рассчитывались индексы продукции инсулина и ИР:

$\text{HOMA-S} = [(20 \cdot I_0) / (G_0 - 3,5)]$ и $\text{HOMA-IR} = [(I_0 \cdot G_0) / 22,5]$ по Matthews DR 1985, соответственно, где I_0 — базальный уровень инсулина, G_0 — уровень глюкозы натощак.

Протокол исследований был согласован с региональным этическим комитетом.

В исследование не включали лиц с СД, нарушениями толерантности к глюкозе (НТГ), ожирением и другими эндокринопатиями в анамнезе, а также с тяжелой сопутствующей патологией.

Статистическая обработка осуществлялась параметрическими и непараметрическими методами с использованием пакета прикладных программ STATISTICA-6. Данные представлены в виде значений среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Рассчитывалась достоверность различий по t-критерию Стьюдента для независимых количественных переменных [18]. За достоверность различий принимали $p < 0,05$.



Примечание: данные представлены в виде отношений показателей при клинических состояниях к контролю (о.е.); r — коэффициент корреляции между показателями; p — достоверность различий; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Рис. 1. Уровни инсулина и состояние инсулинопродуцирующей функции у больных ВВС и при развитии ОИМ.

Таблица 1

Показатели уровней инсулина, состояния ИР и инсулинопродуцирующей функции у больных ИМ в зависимости от содержания глюкозы в остром периоде заболевания

Показатели/количество	Гипогликемия (n=8)	Изогликемия (n=35)	ГГ (n=32)	ГК (n=15)
Глюкоза в остром периоде ИМ (мМоль/л)	3,33±0,41	5,05±0,59	8,06±2,25* °	5,02±0,6
Стабильный уровень глюкозы (мМоль/л)	4,79±0,85	4,82±0,44	4,66±0,66	5,10±0,10
Инсулин (мкЕд/дл)	10,45±9,04 °	18,96±15,02*	14,89±10,0	7,72±0,52
НОМА-IR (у.е.)	2,41±2,35*	3,98±3,28** °	3,23±2,04**	1,75±0,44
НОМА-S (у.е.)	270,6±306,7**	310,92±284,09** °	534,29±699,77** °	96,25±65,8

Примечание: * - достоверность различий между ГК и клиническими группами; ° - достоверность различий между клиническими группами; *, ° - $p < 0,05$; **, ° - $p < 0,01$.

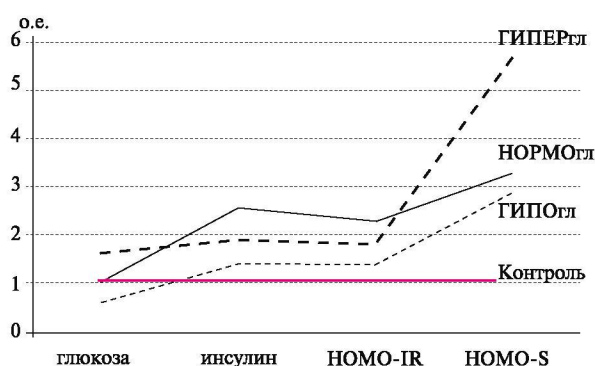
Результаты

У всех пациентов с ВВС либо НС без ИМ в анамнезе уровень глюкозы находился в интервале 3,5–5,5 мМоль/л (в среднем $4,55 \pm 1,43$ мМоль/л). При этом у 100 % больных содержание инсулина превышало контрольный уровень ($7,72 \pm 0,52$ мкЕд/дл) и находилось в пределах 8,0–84,8 мкЕд/дл (в среднем $15,2 \pm 13,0$ мкЕд/дл), а индекс НОМА-IR увеличивался в 2 раза (таблица 1). Согласно расчетам индекса НОМА-S, продукция инсулина также оказалась значительно повышена – в 2,2 раза в сравнении с контрольной группой (ГК) (рисунок 1). У больных в остром периоде ИМ уровень глюкозы составил в среднем $6,29 \pm 4,5$ мМ/л, но внутригрупповое его распределение оказалось неоднородным (таблица 1). ГГ установлена у 44,4 % обследованных, и содержание глюкозы находилось в пределах 6,2–15,5 мМоль/л (в среднем $8,38 \pm 2,41$ мМоль/л). У 11,3 % больных выявлена гипогликемия – 2,8–3,9 мМоль/л, и только у 44,2 % заболевших сохранялся изогликемический уровень ($5,05 \pm 0,59$ мМ/л). В этой группе значитель-

но различалось базальное содержание инсулина: гиперинсулинемия (ГИ) выявлена только у 58 % участников. Вероятно поэтому его средний уровень в крови, как и индекс НОМА-S, оказались ниже, чем у больных с ВВС ($p < 0,05$), что могло означать тенденцию к снижению продукции инсулина (рисунок 1). Интересно, что по данным корреляционного анализа содержание глюкозы в крови больных и с ВВС/ПС, и с ОИМ больше зависело не от абсолютных значений инсулина и степени тканевой ИР, а от мощности его образования (рисунок 1). Спустя неделю после стабилизации симптомов коронарной недостаточности повышенный уровень глюкозы нормализовался у 81,2 % больных (лица с сохранившейся ГГ в анализ не включали). Анализ возможных причин отклонений содержания глюкозы от изогликемического уровня в остром периоде ИМ показал, что у больных с ГГ в остром периоде ИМ уровень инсулина действительно был несколько ниже такового даже при нормогликемии, хотя продукция (индекс НОМА-S) была значительно повышена (рисунок 2). У больных с ГГ клинические проявления ИМ в остром периоде оказались наиболее тяжелыми, а исходы заболевания в течение дальнейших 5 лет – наиболее неблагоприятными [8].

Обсуждение

По данным клинических исследований в 75 % случаев ИБС манифестирует ОИМ “среди полного здоровья” и только 1/4 от общего числа заболевших обращается к врачу с жалобами на приступы стенокардии до его развития [19]. Это не удивительно, если учесть, что процесс формирования атеросклеротических бляшек и стенозирования ими коронарных артерий начинается гораздо раньше клинической манифестации ИБС, протекая долгие годы бессимптомно. В этот “доклинический” период, как показали исследования, вместе с ремоделированием структуры и функционального состояния эндотелия сосудов, происходит изменение характера энергетического метаболизма миокарда и его эндокринной регуляции [20,21]. Начальные признаки коронарной недостаточности наряду с синдромом стенокардии впервые проявляются за 5–10 лет до развития ИМ снижением физической толерантности и работоспособности, повышенной



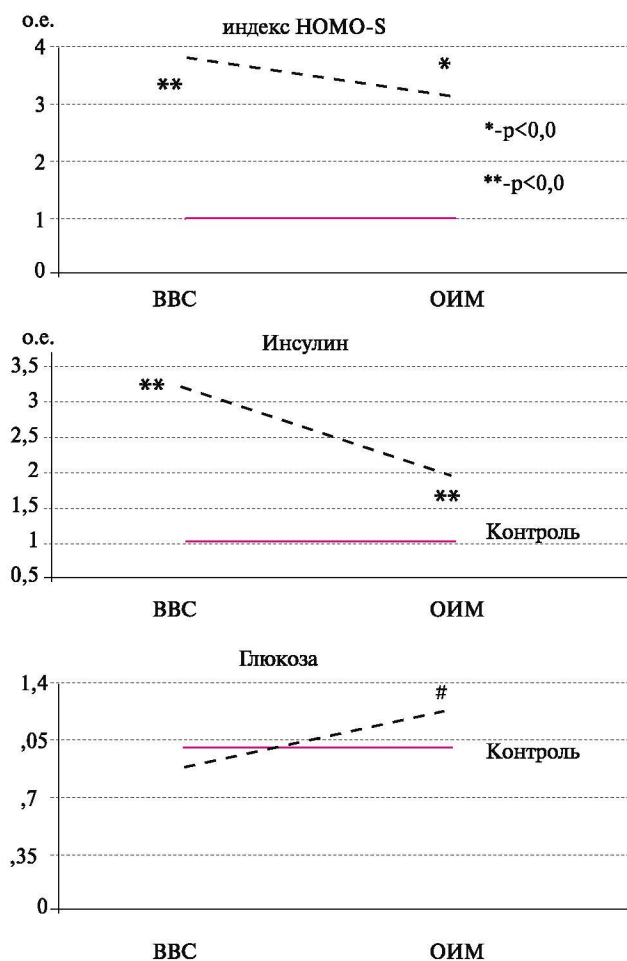
Примечание: данные представлены в виде отношения к контрольным значениям (о.е.). Уровни глюкозы в остром периоде заболевания: НОРМОгликемия – $5,05 \pm 0,59$ мМ/л; ГИПЕРгликемия – $8,06 \pm 2,25$ мМ/л; ГИПОгликемия – $3,33 \pm 0,41$ мМ/л; ГК – $5,02 \pm 0,60$ мМ/л. Расчеты произведены после стабилизации клинического состояния и нормализации содержания глюкозы в крови; * – достоверность различий между ГК и клиническими подгруппами; r – коэффициент корреляции между анализируемыми показателями (достоверность приведенных показателей на уровне $p < 0,05$).

Рис. 2 Соотношения индексов ИР (НОМО-IR) и продукции инсулина (НОМО-S) у больных ИМ при разных уровнях гликемии в остром периоде заболевания.

утомляемостью либо общим дискомфортом, нарастанием чувства тревоги [8,22]. Из-за отсутствия специфичности такие ощущения редко привлекают внимание пациента и врача. Тем не менее, в этот период при выполнении ВЭМ-теста на ТФН обнаруживают, что уровень переносимости ФН снижен, а потребление миокардом кислорода уменьшается на ~ 35–40 %. При исследовании миокарда методом сцинтиграфии у таких пациентов отмечают переходящее нарушение его перфузии [23]. Вероятно, для миокарда такое снижение доставки и потребления кислорода — критический уровень, после которого соотношение путей синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и его эндокринная регуляция претерпевают радикальные изменения, т. к. именно в этом периоде при повышении нагрузки на миокард (например, при выполнении пороговой мощности нагрузки), манифестируют ГИ и появляется латентная ИР [22,23].

Исследователи склоняются к мнению, что развитие ИР — это многофакторный процесс [14,26–30]. Основную роль в нем играет эндотелиальная дисфункция (ЭД), к которой в условиях ишемии приводит избыточная активация симпатoadреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), образование патогенных продуктов перекисного окисления липидов, водорода, воспалительных цитокинов, оксида азота (NO) и других факторов. Но вследствие формирования ИР, уже на ранних стадиях ИБС увеличивается потребность в инсулине и, соответственно, его продукция (рисунок 3). Вероятно, благодаря такой адаптивной реакции при стабильном течении ИБС в крови длительно сохраняется изогликемия, а в покое преобладают нормальный и/либо субнормальный уровни инсулина. При прогрессировании коронарной недостаточности у больных с ВВС/ПС и ОИМ ИР нарастает и ГИ проявляется в покое [24]. Однако у части больных ИБС, как показали исследования, к моменту развития ОИМ компенсаторные возможности инсулинопродуцирующей функции, вероятно, оказываются недостаточными, хотя образование инсулина увеличилось в среднем в 5 раз (рисунки 1,3). У таких пациентов в периферической крови проявляется ГГ. Этот феномен отмечают клиницисты, сообщая о его неблагоприятной прогностической значимости для больного [1–3,4–8].

В исследованиях миокарда позитронно-эмиссионной компьютерной томографией, позволяющей визуализировать метаболические процессы, происходящие в кардиомиоцитах (КМЦ), установлено, что при продолжении умеренных и кратковременных ишемических эпизодов доминирующим источником АТФ служит аэробный гликолиз с использованием глюкозы и внутриклеточных запасов гликогена [31–35]. При затяжных ишемических приступах основным путем синтеза АТФ становится анаэробный гликолиз [31,36,37]. Но чтобы



Примечание: ** - достоверность различий между ГК и клиническими группами; # - достоверность различий между клиническими группами. Развитие ИБС начинается с формирования латентной ИР. Это подтверждает появление компенсаторной ГИ при индуцировании повышения потребности миокарда в кислороде, а также при ОКС в ответ на ишемию миокарда. Компенсаторная ГИ увеличивает нагрузку на инсулинопродуцирующую функцию β -клеток. Т.к. в остром периоде ИМ ИР усугубляется, то весьма вероятно, что наступает функциональное снижение компенсаторных возможностей β -клеток. Как следствие у части больных развивается относительная инсулиновая недостаточность, которая и проявляется ГГ.

Рис. 3 Изменение соотношений уровня глюкозы и инсулина от ВВС до ОИМ.

обеспечить энергией одно сердечное сокращение с использованием глюкозы, ее потребление миокардом должно увеличиться в ~ 5 раз. А т. к. основной путь поступления глюкозы в КМЦ происходит при участии инсулина [14,36,38–40], то логично предположить, что потребность миокарда в инсулине также должна эквивалентно возрастать. Инсулин, взаимодействуя со своими рецепторами на поверхности клетки, запускает в КМЦ целый каскад биохимических реакций, благодаря которым его сигналы опосредованно достигают ядерного генома и активируют либо подавляют ряд процессов. Среди них, в частности, — управляющие синтезом дополнительного количества глюкозных транспортеров,

гликогена, каспаз, инициирующих синтез цитокинов, и т. д. [40]. Но и внутри клетки реализация эффектов инсулина — это, прежде всего, энергозависимый процесс. Ишемия усугубляет, вероятно, не только ЭД, но препятствует действию сигналов инсулина на внутриклеточном уровне. Возникает ситуация, когда при избытке гормона в крови его регулирующие эффекты внутри КМЦ недостаточны либо неэффективны (рисунок 2). Это само по себе вызывает серьезные внутриклеточные энергетический и метаболический дисбалансы, которые могут привести и приводят к гибели клеток. Внешним проявлением этой критической ситуации становится ГГ. Имеются экспериментальные подтверждения тому, что ГГ способствует избыточному образованию ангиотензина II, длительной активации локальной РААС, апоптозу КМЦ [15,25,26]. Есть также сообщения, которые подтверждают, что при терапии инсулином в критических состояниях поддержание нормогликемии защищает эндотелий, в частности, через ингибирование избыточного высвобождения NO, индуцированного iNO-синтетазой. Это способствует защите миокарда и других органов от гибели, предупреждая неблагоприятный исход для больного [42]. Поэтому трудно не согласиться с мнением коллег, что терапевтическое вмешательство при ОКС в первую очередь, по-видимому, должно быть направлено на улучшение функционального состояния эндотелия, повышение чувствительности к инсулину и, таким образом нормализацию уровня глюкозы [9,41–43]. Очевидно также и то, что необходимы хорошо спланированные и корректно выполненные исследования обсуждаемых показателей в остром периоде заболевания ИМ,

а не только ретроспективный их анализ, который, тем не менее, привлёк внимание к проблеме.

В исследованиях было обнаружено, что не только высокий, но и низкий уровень глюкозы оказывает неблагоприятное влияние на клиническую картину ОКС. Подобные сведения содержит сообщение о том, что у больных с гипогликемией ГИ не столь значительна, как при ГГ (рисунок 2) [44]. Степень ИР и продукция инсулина (по данным индекса НОМА–S) у этих пациентов сопоставимы с таковыми у больных с изогликемией. Тем не менее, отдаленный прогноз у больных с гипогликемией также неблагоприятен [8]. Причина и механизмы развития и влияния гипогликемии на проявления болезни при ОИМ не совсем ясны и требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, ГГ, по сути, является не только и не столько признаком НТГ, сколько метаболическим маркером тяжести энергетического дефицита в миокарде и нарушений его эндокринной регуляции, вероятно, как следствия усугубления ИР в условиях ишемии. Длительная, не скорректированная ИР ведет к снижению компенсаторных возможностей продукции инсулина, развитию внутриклеточной инсулиновой недостаточности и гибели КМЦ. Преходящая ГГ у больных ОИМ отражает этот процесс. Поэтому уровень глюкозы у больных ИБС, как представляется, может быть информативным диагностическим критерием состояния энергетического метаболизма миокарда при прогрессировании коронарной недостаточности и развитии ИМ.

Литература

1. Оганов Р.Г., Александров А.А., Виноградова И.В. и др. Содержание иммунореактивного инсулина, катехоламинов в плазме крови и нарушение углеводного обмена у больных инфарктом миокарда. Кардиология 1975; 15 (9): 91–100.
2. Gale CP, Kashinath C, Brooksby P. The association between hyperglycemia and elevated troponin levels on mortality in acute coronary syndromes. Diab Vasc Dis Res 2006; 3(2): 80–3.
3. Rasoul S, Ottervanger JP, Bilo HJ, et al. Glucose dysregulation in nondiabetic patients with ST-elevation myocardial infarction: acute and chronic glucose dysregulation in STEMI. Neth J Med 2007; 65(3): 95–100.
4. Timmer JR, van der Horst IC, Ottervanger JP, et al. Prognostic value of admission glucose in non diabetic patients with myocardial infarction. Am Heart J 2004; 148(3): 399–404.
5. Straumann E, Kurz DJ, Muntwyler J, et al. Admission glucose concentrations independently predict early and late mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary or rescue percutaneous coronary intervention. Am Heart J 2005; 150(5): 1000–6.
6. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. Eur Heart J 2006; 27(11): 1289–97.
7. van der Horst IC, Nijsten MW, Vogelzang M, Zijlstra F. Persistent hyperglycemia is an independent predictor of outcome in acute myocardial infarction. 2007; 6: 6–12.
8. Телкова И.Л., Карпов Р.С. Диагностическая и прогностическая значимость гликемии в остром периоде инфаркта миокарда. Кардиоваск тер профил 2007; 8: 46–52.
9. Моисеев В.С. Должен ли терапевт лечить нарушения углеводного обмена? Клин фармако тер 2005; 14(2): 40–4.
10. Рунихин А.Ю. Синдром гипергликемии в практике кардиолога. Кардиология 2005; 10: 85–90.
11. Скибчик В.А., Соломенчук Т.Н. Диагностика сахарного диабета в остром периоде инфаркта миокарда. Клин мед 2005; 9: 27–9.
12. Стаут З.У. Гормоны и атеросклероз: пер с англ. Москва “Медицина” 1985.
13. Тепляков А.Т., Телкова И.Л. Способ диагностики хронической ишемической болезни сердца. Официальный Бюлл. Российского агентства по патентам и товарным знакам. Изобретения. Полезные модели 2003; 8: 1–10.
14. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction. Circulation 2006; 113: 1888–904.
15. Devos P, Chiolerio R, Van den Berghe G, Preiser JC. Glucose, insulin and myocardial ischaemia. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9(2): 131–9.

16. Рекомендации Американской коллегии кардиологов. Американской ассоциации сердца по диагностике острого коронарного синдрома, 2007г. Кардиология 2008; 4: 77–95.
17. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом ST-электрокардиограммы. Российские рекомендации. Москва 2007; 146 с.
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика. ПМ.: Практика 1999.
19. Телкова И.Л. Роль гиперинсулинемии в патогенезе и клинических проявлениях ИБС. В кн. Коронарная и сердечная недостаточность. Под ред. Карпов Р.С. Томск “СТТ” 2005; 74–107.
20. Телкова И.Л., Тепляков А.Т. Клинические и патофизиологические аспекты влияния хронической гипоксии/ишемии на энергетический метаболизм миокарда. Обзор литературы. Клин мед 2004; 3: 4–11.
21. Телкова И.Л., Тепляков А.Т. Взаимосвязи между изменениями коронарного кровотока, энергетическим метаболизмом миокарда и гиперинсулинемией у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2005; 8: 61–8.
22. Телкова И.Л., Крылов А.Л., Гольцов С.Г. и др. Гиперинсулинемия при микрососудистом поражении коронарных артерий как возможный диагностический критерий ишемической дисфункции миокарда. Клин мед 2005; 6: 43–7.
23. Телкова И.Л., Карпов Р.С. Диагностическое значение инсулинемии в оценке “оглушенного” и “спящего” миокарда у больных ишемической болезнью сердца”. Клин мед 2006; 11: 40–5.
24. Телкова И.Л., Тепляков А.Т., Карпов Р.С. Клинические условия манифестации гиперинсулинемии у больных ишемической болезнью сердца. Клин мед 2006; 4: 18–23.
25. Fiordaliso F, Leri A, Cesselli D, et al. Hyperglycemia activates p53 and p53-regulated genes leading to myocyte cell death. Diabetes 2001; 50(10): 2363–75.
26. Martin C, Schulz R, Post P, Heusch G. Effect of NO synthase inhibition on myocardial metabolism during moderate ischemia. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284(6): H2320–4.
27. Salt IP, Morrow VA, Brandie FM, et al. High Glucose Inhibits Insulin-stimulated Nitric Oxide Production without Reducing Endothelial Nitric-oxide Synthase Ser1177 Phosphorylation in Human Aortic Endothelial Cells. J Biol Chem 2003; 278(21): 18791–7.
28. Taubert D, Rozenkranz A, Berkels R, et al. Acute effects of glucose and insulin on vascular endothelium. Diabetologia 2004; 47(12): 2059–71.
29. Sydow K, Mondon CE, Cooke JP. Insulin resistance: potential role of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA. Vasc Med 2005; 10(Suppl 1): S35–43.
30. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Беленков Ю.Н. Первые результаты Российской программы “Апрель” (Эффективность применения акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертензией). Ожир метаб 2005; 1(3): 13–21.
31. King LM, Opie LH. Glucose delivery is a major determinant of glucose utilization in the ischemic myocardium with a residual coronary flow. Cardiovasc Res 1998; 39(2): 381–92.
32. Apstein CS. Metabolic approaches in ischemic heart disease. Eur Heart J 1999; 1 (Suppl.O): O1–11.
33. Opie LH. Cardiac metabolism in ischemic heart disease. Arch Mal Coeur Vaiss 1999; 92(12): 1755–60.
34. McNulty PH, Jagasia D, Cline GW, et al. Persistent changes in myocardial glucose metabolism in vivo during reperfusion of a limited-duration coronary occlusion. Circulation 2000; 101: 917–22.
35. Ng DW, Sathish S, Khan A, et al. Identification of hibernating myocardium by acoustic microscopy. Ultrasound Med Biol 2004; 30(5): 693–6.
36. Young LH, Russell RR, Yin R, et al. Regulation of myocardial glucose uptake and transport during ischemia and energetic stress. Am J Cardiol 1999; 83(12A): 25H–30.
37. Taegtmeyer H. Myocardial ischemia, fluorodeoxyglucose and severity of coronary artery stenosis: the complexities of metabolic remodeling in hibernating myocardium. Circulation 2004; 109(12): e167–70.
38. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Terlizzi MD, et al. Regional myocardial blood flow and glucose utilization during fasting and physiological hyperinsulinemia in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002; 282(5): E1163–71.
39. Городецкий В.К. Патофизиология углеводного обмена. Клин лаб диагн 2006; 2: 26–32.
40. Телкова И.Л. Инсулин и сердце. Молекулярно-клеточные механизмы регуляции метаболизма миокарда. Обзор литературы. УФН 2005; 36(2): 55–65.
41. Taegtmeyer H, King LM, Jones BE. Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for pharmacotherapy. Am J Cardiol 1998; 82(5A): 54K–61.
42. Langouchel L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. J Clin Invest 2005; 115(8): 2277–86.
43. Углов ЕС, Кратнов АЕ, Королев АВ. Уровень глюкозы капиллярной крови и окислительный стресс у больных с острым коронарным синдромом. Кардиоваск тер профил 2005; 4(Приложение 4): 226–7.
44. Дмитриев Л.Ф., Дугин С.Ф. Механизмы развития гипергликемии и возможные способы нормализации углеводного обмена (обзор). Тер архив 2005; 10: 24–9.

Поступила 05/08–2008

Смертность от инфаркта миокарда и ее связь с некоторыми факторами риска по данным проспективного исследования

Д.А. Мамараджапова*, Р.Ш. Мамутов

Республиканский специализированный центр кардиологии. Ташкент, Узбекистан

Myocardial infarction mortality and its association with selected risk factors: prospective study data

D.A. Mamaradzhapova*, R.Sh. Mamutov

Republican Specialized Cardiology Centre. Tashkent, Uzbekistan

Цель. Изучить смертность от инфаркта миокарда (ИМ) в популяции 40-59-летних мужчин в зависимости от наличия у них отдельных факторов риска (ФР) и их сочетания при проспективном 25-летнем наблюдении в неорганизованной популяции.

Материал и методы. Основой исследования послужили результаты одномоментного, эпидемиологического обследования репрезентативной выборки мужской популяции г. Ташкента в 1979-80 гг. С момента первичного обследования до 2005г, т.е. в течение 25-летнего периода наблюдения производили выкопировку данных из свидетельств о смерти всех умерших из числа первично обследованных мужчин 40-59 лет в районе обследования.

Результаты. За период 25-летнего проспективного наблюдения первично обследованных 1528 мужчин в возрасте 40-59 лет зарегистрировано 257 (16,8%) случаев смерти от ИМ. В структуре общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на ИМ приходилось 32,2% и 56,8% соответственно. За 25-летний период наблюдения количество умерших от ИМ повысилось с 4,4 до 10,5 случаев на 1 тыс. чел./год.

Заключение. Наличие ФР, особенно гиперлипидемии, артериальной гипертензии, курения сопряжено с неблагоприятным прогнозом в отношении смертности от ИМ. Увеличение числа ФР значительно ухудшает прогноз, что наиболее выражено при сочетании ≥ 4 ФР.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, смертность, факторы риска.

Aim. To study myocardial infarction (MI) mortality and its links with selected risk factors (RFs) in an non-organized population of 40-59-year-old men followed up for 25 years.

Material and methods. The baseline examination was performed as a cross-sectional epidemiologic study in a representative sample from Tashkent City male population (1979-80). Up to 2005, during 25 years of the follow-up, mortality certificates of all previously examined 40-59-year-old men were analyzed.

Results. Over 25 years, among 1528 40-59-year-old men, examined at baseline, 257 (16,8%) MI deaths were registered. MI deaths accounted for 32,2% and 56,8% of all-cause and cardiovascular disease (CVD) mortality, respectively. During the follow-up period, MI mortality increased from 4,4 to 10,5 deaths per 1000/year.

Conclusion. RFs, particularly, hyperlipidemia, arterial hypertension and smoking, were associated with higher risk of MI death. Increased number of RFs was linked with higher risk, especially for 4 RFs or more.

Key words: Myocardial infarction, mortality, risk factors.

©Коллектив авторов, 2009

e-mail: cardio@sarkor.com

Тел.: 237-36-88, факс: 234-16-67

[Мамараджапова Д.А. (*контактное лицо) — мл.н.с. отдела профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Мамутов Р.Ш. — заведующий отделом].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться основной причиной смерти среди населения. В Узбекистане в структуре общей смертности (ОС) в 2006г на долю смертности от ССЗ приходилось 57,9%, при этом показатель смертности на 100 тыс. населения составил 305,2 [1]. По данным популяционных исследований до 10% взрослого населения республики имеют ишемическую болезнь сердца (ИБС) [2]. Схожая картина наблюдается в Центральном азиатских республиках (1999г), Российской Федерации (РФ) и Республике Беларусь (2002г.), где на долю ССЗ в структуре ОС приходится 56,4%, 56,1% и 54,0%, соответственно [5-8]. Основной вклад в смертность от ССЗ вносят ИБС и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), на долю которых приходится ~ 90% всех смертей, что согласуется данными литературы [3,7]. Широкая распространенность ИМ, высокий уровень смертности больных, перенесших это заболевание, определяют необходимость разработки эффективных мер его первичной профилактики.

Известно, что в развитии ССЗ и их осложнений ведущая роль принадлежит факторам риска (ФР), причем не только отдельным, но и особенно, их сочетаниям, которые потенцируют развитие болезни.

Целью работы стало изучение смертности от ИМ в популяции 40-59-летних мужчин в зависимости от наличия у них отдельных ФР и их сочетаний при проспективном 25-летнем наблюдении в неорганизованной популяции.

Материал и методы

Представленные данные основаны на анализе материалов проспективного наблюдения за ОС и смертностью от ССЗ, в т.ч. от ИБС и ИМ, среди репрезентативной выборки неорганизованного населения Ташкента – 1528 мужчин в возрасте 40-59 лет, прошедших первичное эпидемиологическое обследование в 1979-1980 гг. С момента первичного обследования до 2005г, т.е. в течение 25-летнего периода, производили выкопировку данных из свидетельств о смерти всех умерших из числа первично обследованных мужчин 40-59 лет в районе обследования. Жизненный статус мужчин, прошедших обследование, верифицировался через Центральное адресное бюро. Уровень смертности в популяции рассчитывался на 1 тыс. человек в год (чел./год) наблюдения. Анализировались связи фатальных случаев ИМ с такими ФР как курение (К), артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела (МТ), гиперхолестеринемия (ГХС) и их сочетаний. ФР определяли на основании следующих критериев.

Оценка АГ проводилась в соответствии с рекомендациями ВНОК 2004: I степень (ст.) АГ – 140-159/90-99 мм рт.ст., II – 160-179/100-109 мм рт.ст., и III > 180/110 мм рт.ст. [4]; ГХС – уровень ХС в сыворотке крови $\geq 5,15$ ммоль/л; К – регулярное курение хотя бы одной сигареты (папиросы) в день; индекс МТ (ИМТ) = $18,5-24,9$ кг/м² считали нормальным, ИМТ = $25,0-29,9$ кг/м² – избыточная МТ, а ИМТ > 30 кг/м² свидетельствовал об ожирении [9]. Влияние ФР на смертельные исходы от ИМ оценивали по показателям относительного риска (ОР).

При статистической обработке массива данных анализируемого контингента использовалась система статистического анализа SAS. Применялись стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних арифметических величин, которые представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее и m – стандартная ошибка среднего, а также, моды, медианы, коэффициента вариации, среднеквадратического отклонения σ , минимальных и максимальных значений показателей. Достоверность отличий сравниваемых показателей оценивалась по парному t-критерию Стьюдента. Результат считался достоверным при вероятности ошибки ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

За период 25-летнего, проспективного наблюдения первично обследованных 1528 мужчин в возрасте 40-59 лет зарегистрированы 799 случаев смерти от всех причин – общая смертность (ОС) (52,3%). В изучаемой выборке зарегистрировано 257 случаев смерти от ИМ (16,8%). Смертность от ИМ в структуре ОС составила 32,2%, а в структуре смертности от ССЗ – 56,8%, что указывает на ее «лидирующее» положение в структуре ОС и смерти от ССЗ.

У лиц с ИБС при первичном исследовании ($n=220$) смерть от ИМ составила 48 случаев (21,8%). Среди лиц без ИБС при первичном обследовании ($n=1308$) выявлено 209 фатальных случаев ИМ (16,0%). ИМ в анамнезе при первичном обследовании определен у 45 (20,4%), из них за 25-летний период умерли от ИМ 16 (35,5%) человек. Стенокардия при первичном обследовании диагностирована у 111 (50,4%) пациентов, из них за период наблюдения умерли 22 (19,8%), а из 13 (5,9%) с безболевого формы ИБС умерли 3 (23,1%) человека (таблица 1).

Средний возраст умерших от ИМ мужчин в момент первичного обследования составил $49,4 \pm 0,47$ лет, на момент смерти – $65,2 \pm 0,34$ лет. Смертность от ИМ среди мужчин с исходным возрастом в 40-49 лет составила 58,8%, с исходным возрастом в 50-59 лет – 66,2%.

Практический интерес представляет изучение влияния ФР на смертность от ИМ у лиц без ИБС при первичном исследовании. Показатели смертности от ИМ у мужчин в возрасте 40-59 лет в зави-

Таблица 1

Показатели смертности от ИМ у мужчин 40-59 лет за 25-летний период наблюдения

Показатель	Число первично обследованных (1528) n (%)	Из них умерли от ИМ (257) n (%)
Возраст, годы	$47,8 \pm 0,53$	$65,5 \pm 0,34$
Наличие ИБС	220 (14,4)	48 (21,8)*
Стенокардия напряжения	111 (50,4)	22 (19,8)
Перенесенный ИМ	45 (20,4)	16 (35,5)*
Безболевая ИБС	13 (5,9)	3 (23,1)
Возможная ИБС	51 (23,2)	7 (13,7)
Без признаков ИБС	1308 (85,6)	209 (15,9)

Примечание: * - $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели смертности от ИМ у мужчин 40-59 лет в зависимости от ФР за 25-летний период наблюдения

Показатель	Число первично обследованных (n=1308)	Из них умерли от ИМ (n=209)
	n (%)	n (%)
Нормальный уровень АД	866 (66,2)	117 (13,5)
АГ I ст.	286 (21,9)	59 (20,6)*
АГ II ст.	118 (9,0)	25 (21,2)*
АГ III ст.	38 (2,9)	8 (21,1)*
К: некурящие	238 (18,2)	25 (10,5)
курящие	748 (57,2)	141 (18,8)*
курящие в прошлом	316 (24,1)	43 (13,6)
Нормальная МТ	611 (46,7)	89 (14,6)
Избыточная МТ	436 (33,3)	74 (15)
Ожирение	261 (19,9)	46 (17,6)
Нормальный уровень ХС в крови	316 (34,7)	48 (15,2)
ГХС	594 (65,3)	111 (18,7)
Лица без ФР	29 (2,2)	2 (6,9)
Лица имеющие 1 ФР	145 (11,0)	19 (13,1)*
2 ФР	336 (25,7)	50 (14,9)*
3 ФР	389 (29,7)	62 (16,0)*
≥ 4 ФР	408 (31,2)	76 (18,6)*

Примечание: * $p=0,05$ - достоверность различий между нормальным и повышенным уровнем ФР.

симости от ФР представлены в таблице 2. Из 442 мужчин при первичном обследовании с АГ I ст.; II ст. и III ст. смерть от ИМ зарегистрирована в 20,8%; 21,2% и 21,1%, соответственно, что 1,5 раза больше, чем при нормальном уровне АД — 13,5% ($p<0,05$). Определенный вклад в смертность при ИМ вносит К. Фатальных случаев ИМ у регулярно курящих было больше, чем у бросивших курить и некурящих — 10,5%, 13,6% и 18,8%, соответственно ($p<0,05$). Из обследованных 1308 мужчин 436 имели избыточную МТ, из них умерли от ИМ — 15,0%. Фатальные случаи от ИМ чаще регистрировались у лиц с ожирением (17,6%). У лиц с ГХС в течение 25 лет зарегистрировано 111 (18,7%) фатальных исходов ИМ.

При наличии одного ФР, и особенно при увеличении их количества у обследованных, смертность от ИМ достоверно увеличивалась ($p<0,05$). За пери-

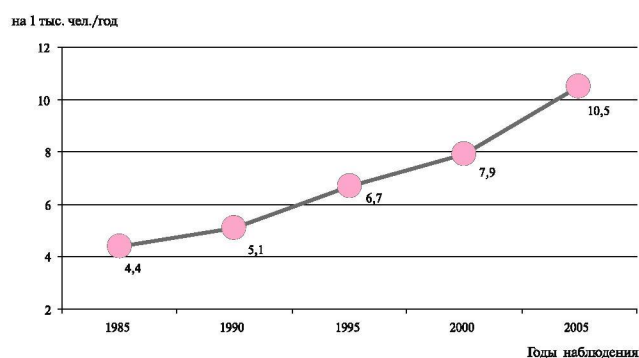


Рис. 1. Динамика смертности от ИМ 40-59 летних мужчин за 25-летний период наблюдения.

од наблюдения у 29 лиц без ФР смерть наступила у 6,9%. Из имеющих 1, сочетание 2, 3 и ≥ 4 ФР умерли 13,1%, 14,9%, 16,0% и 18,6%, соответственно.

Изучена динамика показателей смертности от ИМ за 1979-80–2005 гг. среди первоначально обследованной популяции мужчин в возрасте 40-59 лет, которая на протяжении всего периода наблюдения по 5-летним интервалам имела тенденцию к повышению. Смертность от ИМ за первые 5 лет наблюдения составила 4,4 случаев смерти на 1 тыс. чел./год с последующим ростом до 7,9 и 10,5 случаев смерти на 1 тыс. чел./год через 20 и 25 лет наблюдения (рисунок 1).

Для определения прогностической значимости ФР в развитии смертельного ИМ при длительном наблюдении проведен сравнительный анализ смертности в зависимости от наличия и отсутствия ФР в 5-летних интервалах. Одним из основных ФР в анализируемой популяции являлась АГ, что согласуется с литературными данными [1,4,13]. Взаимосвязь величины АД и показателей смертности от ИМ была более выражена в первые 5-10 лет наблюдения, а в отдаленные сроки зависимость несколько снижалась. К концу 5 лет наблюдения случаи смерти от ИМ у лиц с исходной АГ I ст. выявлялись в 2,2 раза чаще, АГ II ст. — в 8 раз чаще, АГ III ст. — в 9,2 раза чаще, чем у лиц с нормальным уровнем АД при первичном исследовании — 0,4; 0,9; 3,2 и 3,7 случаев на 1 тыс. чел./год, соответственно. В течение 10-летнего наблюдения у лиц с АГ I ст. смертность от ИМ возрастала в 2,2 раз, АГ II ст. в 4,5 раза и АГ III ст. — в 3,9 раза, чем при исходно нормальном уровне АД — 1,3; 2,9; 6,1 и 5,0 случая на 1 тыс. чел./год, соответственно ($p<0,001$). Смертность от ИМ к концу 20 и 25 лет наблюдения в группе больных АГ I ст. регистрировалась в 1,8 раза, АГ II ст. — 3,2 и 2,8 раза, АГ III ст. — 2,5 и 2,1 раза чаще, чем среди обследованных с нормальными значениями АД — 4,8; 9,0; 15,2; 12,2 случаев на 1 тыс. чел./год, соответственно, и 7,3, 13,7, 20,3, 15,3 случаев на 1 тыс. чел./год, соответственно (рисунок 2).

Таким образом, в обследуемой популяции показатели смертности от ИМ имеют четкую зависимость от первоначальных уровней АД. При

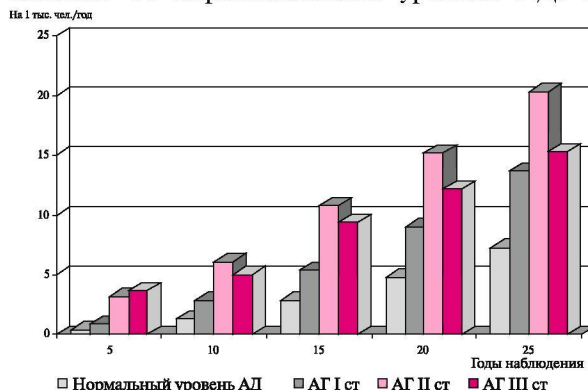


Рис. 2 Показатели смертности от ИМ в зависимости от исходного уровня АД по результатам 25-летнего проспективного наблюдения.

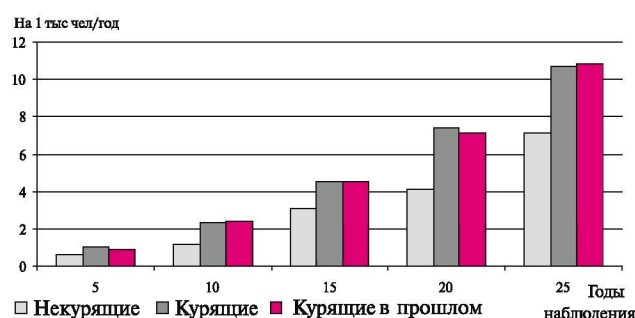


Рис. 3 Показатели смертности от ИМ в зависимости от К по результатам 25-летнего проспективного наблюдения.

25-летнем наблюдении среди мужчин 40-59 лет ОР смерти от ИМ у лиц с АГ был достоверно выше, в первом и втором пятилетии наблюдения.

Анализ влияния К в динамике смертности показал, что у курящих и куривших в прошлом показатели смертности от ИМ независимо от срока наблюдения были в 1,6 раза выше, чем у никогда не куривших. При этом вклад К в развитие сердечно-сосудистой смертности был практически одинаковым за весь период наблюдения (рисунок 3).

При оценке влияния ГХС на смертность от ИМ отмечено, что значимость высоких исходных значений ОХС более выражена в отдаленные сроки наблюдения. В первые 5 лет наблюдения случаи смерти от ИМ у лиц с ГХС регистрируются в 2,6 раза — 0,3 и 0,8 случая на 1 тыс. чел./год, соответственно, а через 20-25 лет наблюдения в 3,9 раза чаще — 2,0 и 7,8 случая на 1 тыс. чел./год и 2,9 и 11,3 случая на 1 тыс. чел./год, соответственно, чем у лиц с нормальным содержанием ОХС в крови (рисунок 4).

Таким образом, ОР смерти от ИМ в зависимости от уровня ОХС в крови достоверно увеличивается с количеством 5-летних периодов наблюдения.

Изучение показателей смертности от ИМ при наличии отдельных ФР и их сочетаний среди мужчин показало, что с увеличением количества ФР наблюдается тенденция к прямолинейному повы-

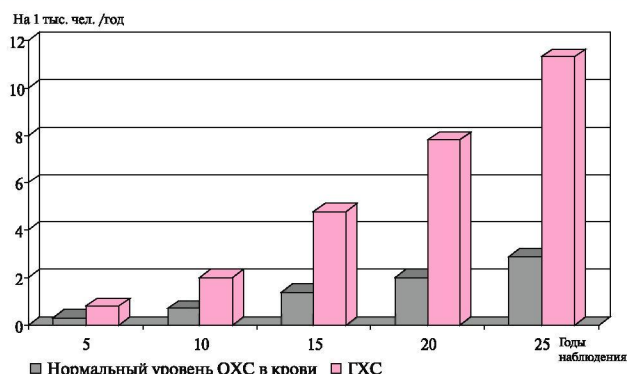


Рис. 4 Показатели смертности от ИМ в зависимости от уровня ОХС в крови по результатам 25-летнего проспективного наблюдения.

шению смертности от ИМ. Если смертность от ИМ среди мужчин без ФР составляла 3,5 случаев на 1 тыс. чел./год, то при наличии одного ФР она была в 1,9 раза выше — 6,9 случаев на 1 тыс. чел./год; при наличии 2 и 3 ФР в 2,5 раза — 8,2 и 8,4 на 1 тыс. чел./год, а при наличии ≥ 4 ФР в 3,2 раза выше — 11,1 на 1 тыс. чел./год, чем у лиц без ФР ССЗ.

Выводы

За период 25-летнего проспективного наблюдения первично обследованных 1528 мужчин в возрасте 40-59 лет зарегистрировано 257 (16,8%) случаев смерти от ИМ.

За период наблюдения количество умерших от ИМ увеличилось с 4,4 до 10,5 случаев на 1 тыс. чел./год.

Наличие ФР, особенно ГХС, АГ, сопряжено с неблагоприятным прогнозом в отношении смертности от ИМ. Увеличение числа ФР значительно ухудшает прогноз, наиболее выражено при сочетании ≥ 4 ФР.

При 25-летнем наблюдении среди мужчин 40-59 лет ОР смерти от ИМ у лиц с АГ был достоверно выше, в первом и втором пятилетии наблюдения, а К сохранило прогностическую значимость за весь период наблюдения. ОР смерти в зависимости от содержания ОХС в крови достоверно увеличивается с количеством 5-летних периодов наблюдения.

Литература

1. Курбанов Р.Д., Мамутов Р.Ш., Умаров Р.Т. Состояние Кардиологической службы Республики Узбекистан на современном этапе. Кардиология Узбекистана 2007; 4: 110-2.
2. Мамутов Р.Ш., Умаров Р.Т., Мамараджалова Д.А. и др. Эпидемиология ишемической болезни сердца в неорганизованной популяции трудоспособного и пожилого возраста одного из районов г. Ташкента. Кардиология Узбекистана 2007; 1: 36-8.
3. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология от гипотез к практике. Кардиология 1999; 2: 4-10.
4. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй просмотр) Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Москва 2004.
5. Разводовский Ю.Е. Анализ структуре смертности городского и сельского населения Республики Беларусь. Пробл соц гиг орг здравоохран 2004; 6: 10-3.
6. Ситина В.К., Дмитриев В.М., Шипова В.М. Заболеваемость и смертность населения в связи с болезнями системы кровообращения. Здравоохранение 2005; 2: 14-20.
7. Чазов Е. И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Тер архив 2002; 9: 5-8.
8. WHO CAR NEWS. 1999; 8 (15): 5-7.
9. World Heart Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report. Series 894. Geneva. Who 2000.

Поступила 26/11-2008

Влияние триметазидина на состояние липидов мембран эритроцитов и размер зоны некроза при тромболитической терапии острого инфаркта миокарда

Т.Ю. Реброва*, С.А. Афанасьев, В.А. Перчаткин, И.В. Максимов, В.А. Марков

Учреждение РАМН Научно-исследовательский институт кардиологии СО РАМН. Томск, Россия

Trimetazidine effects on red blood cell membrane lipids and necrosis area size in thrombolytic therapy of myocardial infarction

T.Yu. Rebrova*, S.A. Afanasyev, V.A. Perchatkin, I.V. Maksimov, V.A. Markov

Research Institute of Cardiology, Tomsk Scientific Centre, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences.

Цель. Оценить влияние антиишемического препарата триметазидина (Предуктала® МВ, Лаборатории Сервье, Франция) на размер зоны некроза, перекисидацию липидов (ПОЛ) и фосфолипидный (ФЛ) состав мембран при проведении тромболитической терапии (ТЛТ) острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Материал и методы. В исследование включены 79 больных ОИМ. Реканализация коронарных артерий достигалась внутривенным болюсным введением стрептазы (750 000 ЕД). Всем пациентам проводили терапию антикоагулянтами, дезагрегантами, β-адреноблокаторами, нитратами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента согласно принятым показаниям. Контрольную группу (ГК) составили 39 пациентов. 40 пациентам основной группы (ОГ) перед началом ТЛТ *per os* назначали триметазидин в дозе 40 мг, в дальнейшем в дозе 60 мг/сут. Выраженность ишемического поражения миокарда оценивали по QRS-индексу и активности общей креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови. Об интенсивности процессов ПОЛ судили по накоплению малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Процентное соотношение ФЛ в экстрактах мембран эритроцитов оценивали методом тонкослойной хроматографии.

Результаты. Назначение в реперфузионном периоде триметазидина (60 мг/сут. *per os*) сопровождалось достоверным в сравнении с ГК уменьшением количества ангинозных приступов, среднесуточной потребности в нитратах, степени реперфузионного повреждения миокарда и концентрации МДА в сыворотке крови. В мембранах эритроцитов пациентов ОГ было отмечено повышение в сравнении с ГК содержания фосфатидилхолина, фосфатидилсерина и сфингомиелина, что указывает на способность триметазидина влиять на их обмен при реперфузии миокарда. Одновременное снижение содержания фосфатидилэтаноламина может происходить в результате его включения в процессы синтеза фосфатидилхолина и фосфатидилсерина, усиливающиеся под влиянием триметазидина.

Заключение. Лечение триметазидином больных ОИМ повышает эффективность ТЛТ в результате ограничения свободнорадикальных процессов и нормализации состава ФЛ клеточных мембран, что способствует сохранению жизнеспособности кардиомиоцитов и может существенно влиять на процесс постинфарктного ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, тромболитическая реперфузия, перекисное окисление липидов, фосфолипиды, триметазидин.

Aim. To assess the effects of an anti-ischemic medication trimetazidine on necrosis area size, lipid peroxidation (LPO) and membrane phospholipids in thrombolytic therapy (TLT) of acute myocardial infarction (AMI).

Material and methods. The study included 79 AMI patients. Coronary artery recanalisation was achieved by intravenous bolus administration of streptase (750 000 Units). All patients received anticoagulants, disaggregants, beta-adrenoblockers, nitrates, and ACE inhibitors, according to the relevant indications and contraindications. The control group (CG) included 39 patients. Before TLT, the main group (MG; n=40) was administered trimetazidine 40 mg/kg *per os*, followed by the dose of 60 mg/day. Myocardial ischemia severity was assessed by QRS-index and total creatine phosphokinase activity (CK) in plasma. LPO activity was assessed by serum levels of malonic dialdehyde (MDA). Phospholipid (PHL) profile of red blood cell membranes was measured by thin layer chromatography method.

© Коллектив авторов, 2008
e-mail: Rebrova@cardio.tsu.ru

[Реброва Т.Ю. (*контактное лицо) — мл.н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Афанасьев С.А. — руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Перчаткин В.А. — заведующий отделением реабилитации, Максимов И.В. — вед.н.с. отделения неотложной кардиологии, Марков В.А. — руководитель отделения неотложной кардиологии].

Results. Trimetazidine administration (60 pg/day per os) in reperfusion period was associated with significant decrease in anginal attack number, daily nitrate dose, reperfusion myocardial damage severity, and serum MDA concentration, comparing to the controls. In red blood cell membranes, concentrations of phosphatidyl choline, phosphatidyl serine and sphingomyelin were significantly higher in the MG than in the CG, which points to trimetazidine impact on these metabolites in myocardial reperfusion. Simultaneous reduction in phosphatidyl ethanolamine level could be due to its involvement in phosphatidyl choline and phosphatidyl serine synthesis, stimulated by trimetazidine.

Conclusion. Trimetazidine therapy in AMI patients increased TLT effectiveness, due to reduced LPO and cell membrane PL normalization, improved myocardiocyte viability and beneficial effects on post-MI myocardial remodeling.

Key words: Acute myocardial infarction, thrombolytic reperfusion, lipid peroxidation, phospholipids, trimetazidine.

В настоящее время уже не вызывает сомнения, что скорейшее открытие коронарной артерии (КА) имеет ключевое значение в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ). Изучение внутриклеточных реакций, которые развиваются при смене острой ишемии состоянием острой реперфузии, заставило обратить внимание исследователей не только на ишемическое, но и на реперфузионное повреждение миокарда [1,2]. Результаты экспериментальных и клинических исследований убедительно показали, что патогенез реперфузионного повреждения миокарда связан с энергодифицитом и избыточной активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1,2]. Эти процессы запускаются еще при ишемии и тесно взаимосвязаны, поскольку ингибирование каскадных реакций в дыхательной цепи, развивающееся в результате острой нехватки кислорода, является одним из факторов, запускающих процессы ПОЛ [2,3], а активация свободнорадикального окисления липидов в мембранах митохондрий, сопровождается нарушением синтеза макроэргов, что ведет к энергодифициту кардиомиоцитов (КМЦ) [2,4]. Этот факт, несомненно, необходимо учитывать при совершенствовании фармакологических подходов к лечению ОИМ. Одним из таких

подходов служит создание препаратов, способных восстанавливать энергетический метаболизм поврежденных КМЦ [5]. Препараты подобного действия условно выделяют в группу “метаболических”. Эффективность их использования и, в частности, триметазидина в терапии ишемической болезни сердца (ИБС) и ИМ активно обсуждается в публикациях, посвященных экспериментальным и клиническим исследованиям [6,7].

Целью настоящей работы явилось исследование эффектов триметазидина (Предуктала® МВ, Лаборатории Сервье, Франция) на степень повреждения миокарда, перекисидацию липидов и фосфолипидный состав плазматической мембраны при проведении тромболитической терапии (ТЛТ) у больных ОИМ.

Материал и методы

В рандомизированное (методом конвертов), контролируемое исследование были включены 79 больных ОИМ. Краткая клиническая характеристика групп обследованных больных представлена в таблице 1. У всех пациентов эффективная реканализация КА достигалась в ходе ТЛТ путем внутривенного (в/в) болюсного введения стрептазы – 750 000 ЕД. Всем больным, включенным в исследование, проводили терапию антикоагулянтами, дезагре-

Таблица 1

Клиническая характеристика групп обследованных больных ОИМ

Показатели	группы		p
	ГК	ОС	
Количество	39	40	
мужчины	72 %	68 %	0,88
Стаж ИБС (лет)	4,6±1,1	4,8±0,9	0,89
Возраст (лет)	56,04±8,84 (36 – 72)	55,94±9,31 (37 – 75)	0,89
Время от начала ИМ до начала проведения ТЛТ (ч)	3,6±0,9	3,3±0,8	0,80
Время от начала ИМ до наступления реперфузии (ч)	4,2±1,1	4,7±0,3	0,66
ИМ задней стенки ЛЖ	50 %	51 %	0,89
ИМ передней стенки ЛЖ	50 %	49 %	0,89
Гипертоническая болезнь I – III ст.	14 (35 %)	22 (55 %)	0,12
Сахарный диабет	1 (2,5 %)	3 (7,5 %)	0,61
Постинфарктный кардиосклероз	3 (7,5 %)	7 (17,5 %)	0,31
Killip – I	33 %	49 %	0,22
Killip – II	47 %	31 %	0,22
Killip – III	20 %	20 %	0,78

Таблица 2

Концентрации МДА (мкМ/л) в плазме крови больных ОИМ в разные сроки госпитального периода после ТЛТ ($M \pm m$)

Сроки исследования	Группы больных	
	КГ (n=39)	ОГ (n=40)
До ТЛТ	6,86±0,64	6,24±0,54
Через 6 ч	14,36±0,94	*** 9,74±0,72
Через 1 сут.	13,85±0,80	*** 10,20±0,81
Через 2 сут.	9,23±0,51	** 12,02±0,86
Через 3 сут.	8,20±0,41	* 10,60±0,74
Через 12 сут.	9,66±0,51	** 6,5±0,44
Через 21 сут.	8,71±0,43	** 6,5±0,59

Примечание: *, ** и *** — достоверность различий по сравнению с показателями в ГК (соответственно — $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$).

гантами, β -адреноблокаторами (β -АБ), нитратами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) согласно показаниям и потребности в их назначении. Достоверного различия в сопутствующей терапии пациентов, входящих в различные группы, не было.

Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые на момент включения в исследование по возрасту, коронарному анамнезу, локализации ОИМ, исходному размеру ОИМ, выраженности сердечной недостаточности (СН) (таблица 1). В контрольной группе (ГК) 39 пациентам ТЛТ проводили без предварительного введения триметазидина. Пациентам II группы, основной (ОГ, $n=40$) за 20 мин до начала ТЛТ *per os* назначали миокардиальный цитопротектор — триметазидин в дозе 40 мг/сут. В дальнейшем, пациенты этой группы получали препарат в дозе 60 мг/сут. на протяжении всего периода госпитализации. Все пациенты дали свое согласие на участие в исследовании.

Тяжесть клинического течения заболевания оценивали по частоте приступов постинфарктной стенокардии, потребности в нитратах для купирования приступов стенокардии и степени выраженности острой сердечной недостаточности (ОСН) по классификации Т. Killip. Динамику формирования очага и выраженность процессов ишемического поражения миокарда оценивали путем регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) электрокардиографом Cardimax FX-326U, Япония, с последующим расчетом QRS-индекса пораженного миокарда [8]. В первые 3 суток от начала ОИМ в плазме крови пациентов определяли активность общей креатинфосфокиназы (КФК) (наборы фирмы "Bioson", Германия).

Интенсивность окислительного стресса при достижении тромболитической реперфузии оценивали по концентрации в плазме малонового диальдегида (МДА) [9]. Кровь для исследования брали до проведения ТЛТ и приема исследуемого препарата, через 6 и 12 ч от момента введения стрептазы, а также на 1, 2, 3, 7, 12 и 21 сут.

Активация ПОЛ сопровождается значительным изменением состава мембранных фосфолипидов (ФЛ)

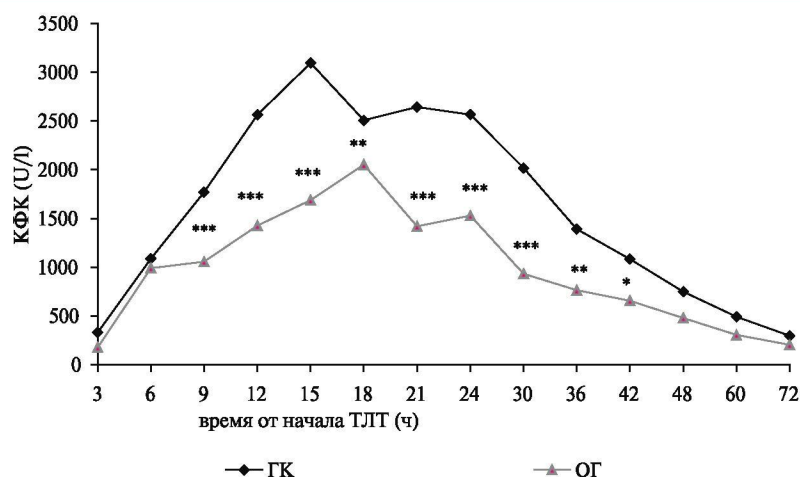
[10]. Поскольку в постинфарктном периоде миокард претерпевает комплекс структурных и функциональных нарушений, которые могут развиваться не только в очаге поражения, но и в форменных элементах крови, контактирующих с пораженным участком миокарда [11], в качестве объекта для оценки состава ФЛ клеточных мембран у больных ОИМ были выбраны эритроциты в силу их доступности. Забор крови проводили в пробирку с гепарином в соотношении 1:10 до проведения ТЛТ, через 6 ч и на 1, 2, 3 сут. от начала проведения тромболитизиса. Для получения мембран эритроцитов выполняли гемолиз стабилизированной гепарином крови дистиллированной водой с последующим центрифугированием при 7300 g в течение 15 мин. Полученный осадок мембран трехкратно отмывали 0,9 % раствором хлористого натрия и центрифугировали в аналогичных условиях. ФЛ экстрагировали по модифицированному методу Фолча [12]. Разделяли ФЛ на основные классы методом тонкослойной хроматографии в слое силикагеля на пластинах "SORBFIL" АО "Сорбполимер" (Россия) в системе растворителей хлороформ — метанол — ледяная уксусная кислота — вода (60: 25: 1: 4) [12]. Пластины окрашивают 2 % этанольным раствором фосфорномолибденовой кислоты с последующим их прогреванием при 100°C [13]. Количественную обработку хроматографических пластинок осуществляли при помощи компьютерной программы "Gel-Pro Analyzer" версия 4.0. Оценивалось соотношение: сфингомиелин (СМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилинозитол (ФИ) и фосфатидилэтаноламин (ФЭА). Идентифицировали определяемые фракции на пластинках с помощью стандартов фирмы "Sigma". Полученные соотношения фракций ФЛ (X) в % нормализовали к значениям клинически здоровых людей (N) по формуле: $X_n = X/N$.

Достоверность различий полученных результатов оценивали с помощью двустороннего t-критерия Стьюдента, используя пакет программ StatGraphs (Statistika 6.0).

Результаты

В ходе исследования было установлено, что триметазидин не влияет на степень выраженности ОСН у больных ОИМ. В то же время у пациентов ОГ такие показатели как количество ангинозных приступов и средняя потребность в нитратах были достоверно меньше, чем в ГК — $0,9 \pm 0,13$ vs $3,4 \pm 0,6$ и $2,0 \pm 0,5$ мг/сут. vs $10,0 \pm 2$ мг/сут., соответственно ($p < 0,001$).

Восстановление кровотока в КА в результате ТЛТ чаще всего не позволяет избежать некротического поражения миокарда в зоне ишемии [14]. В настоящем исследовании высокая активность КФК в сыворотке крови больных ГК (рисунок 1), сохранялась в течение 48 ч после реканализации. При этом максимум выхода КФК в кровь был отмечен к 15 часу реперфузионного периода. Кроме гиперферментемии в ГК, уже в первые сутки отмечалось увеличение в 1,7 раза ЭКГ QRS-индекса (рисунок 2), что также свидетельствует о гибели КМЦ в зоне нарушения кровоснабжения и развитии некротического процесса. Отмеченное повы-



Примечание: * - достоверность отличий от показателей в ГК ($p < 0,05$); ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Рис. 1 Динамика активности общей КФК (U/l) в плазме крови у больных ОИМ ГК и ОГ после ТЛТ.

шение QRS-индекса сохранялось после ТЛТ на протяжении всего периода наблюдения.

Данные, представленные на рисунке 1, свидетельствуют о том, что применение триметазидина не повлияло на динамику увеличения активности КФК в первые часы после ТЛТ. Однако, уже начиная с 12 ч после реканализации КА и на протяжении всего остального срока наблюдения в ОГ отмечали достоверно значимое снижение поступления КФК в кровь по сравнению с ГК. В группе больных, получавших триметазидин, достоверное снижение ЭКГ QRS-индекса относительно значений в ГК было отмечено только спустя 48 ч от начала применения препарата (рисунок 2). В дальнейшем выраженный кардиопротекторный эффект триметазидина сохранялся на протяжении всего срока наблюдения.

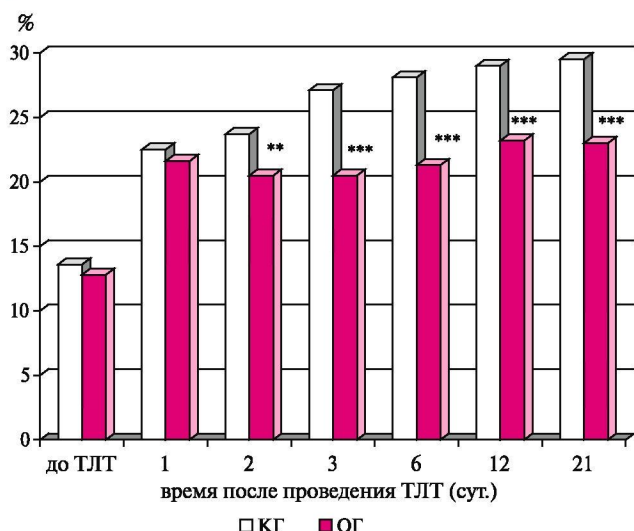
Ишемические и реперфузионные повреждения сердечной мышцы во многом обусловлены нарушением синтеза макроэргических соединений, активацией фосфолипаз, освобождением из мембранных ФЛ свободных жирных кислот (СЖК), усилением процессов ПОЛ [1,2]. В исследовании на активацию процессов свободнорадикального окисления липидов после восстановления кровотока по инфаркт-связанной артерии указывало двукратное увеличение концентрации МДА в плазме крови пациентов ГК, зафиксированное через 6 ч после открытия сосуда (таблица 2), снижение этого показателя до исходного уровня происходило только к 21 сут.

Применение триметазидина в терапии ОИМ способствовало менее выраженному по сравнению с ГК увеличению концентрации МДА в сыворотке (таблица 2), а также более позднему появлению

Таблица 3

Влияние триметазидина на содержание ФЛ в мембранах эритроцитов больных ОИМ в реперфузионном периоде ($M \pm m$)

Время от начала ИМ	ФЛ Группы сравнения	СМ	ФХ	ФС	ФИ	ФЭА
до ТЛТ	ГК	0,89±0,05	0,95±0,06	0,79±0,04	1,1±0,08	1,22±0,07
	ОГ	0,97±0,07	1,03±0,1	0,81±0,06	1,01±0,09	1,17±0,07
	p	0,061	0,12	0,59	0,74	0,08
6 ч	ГК	0,93±0,07	0,95±0,05	0,78±0,03	1,1±0,16	1,19±0,07
	ОГ	0,87±0,09	0,93±0,06	0,94±0,04	1,09±0,1	1,18±0,06
	p	0,61	0,058	0,032	0,063	0,054
1 сут.	ГК	0,95±0,05	0,97±0,05	0,77±0,09	1,2±0,05	1,12±0,06
	ОГ	0,91±0,1	1,28±0,08	0,88±0,07	1,09±0,08	1,13±0,1
	p	0,31	0,008	0,12	0,26	0,24
2 сут.	ГК	0,95±0,05	0,92±0,04	0,76±0,04	1,19±0,04	1,12±0,06
	ОГ	0,92±0,1	1,18±0,06	0,97±0,05	1,12±0,09	0,94±0,04
	p	0,48	0,010	0,04	0,18	0,035
3 сут.	ГК	0,96±0,04	0,97±0,06	0,72±0,03	1,13±0,06	1,19±0,04
	ОГ	1,04±0,05	1,07±0,04	0,99±0,04	0,98±0,03	0,98±0,03
	p	0,045	0,35	0,012	0,04	0,011



Примечание: * - достоверность отличий от показателей в ГК ($p < 0,05$); ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Рис. 2 Влияние триметазидина на динамику ЭКГ QRS-индекса у больных ОИМ после ТЛТ на протяжении госпитального периода.

максимума активации ПОЛ, только на вторые сут. после проведения ТЛТ. Полученные результаты указывают на наличие у исследуемого препарата антиперекисного эффекта, что способствует сохранению целостности клеточных мембран и активности ферментов.

Реализация цитопротекторного эффекта триметазидина у больных ИМ может быть связана с его влиянием на состояние ФЛ в биомембранах, поскольку их переоокисление активными формами кислорода и нарушение соотношения отдельных классов отражается на целостности мембран и их физико-химических свойствах.

По данным проведенного исследования назначение триметазидина больным ОИМ способствовало уже к 6 ч от начала ИМ достоверному повышению относительно показателя в ГК содержания в мембранах эритроцитов ФС (таблица 3). Отмеченная положительная динамика содержания в мембранах этого ФЛ сохранялась в последующие сроки наблюдения. Аналогичным образом проявлялось влияние триметазидина и на содержание более ненасыщенного ФЛ – ФХ. Достоверное увеличение его содержания в мембранах эритроцитов пациентов ОГ было отмечено по прошествии первых суток от начала ТЛТ и оставалось значимым на протяжении последующих сут. (таблица 3). В дальнейшем отмечалось снижение содержания ФХ, но оно по-прежнему оставалось выше соответствующих показателей в ГК. Изменения содержания других ФЛ у пациентов, получавших триметазидин, проявлялись в более поздние сроки. Только на 2–3 сут. было отмечено снижение относительно ГК содержания ФЭА (таблица 3). Также на 3 сут. в ОГ было отмечено достоверное

увеличение содержания СМ. В отношении ФИ отмечалась лишь тенденция уменьшения его содержания относительно ГК.

Обсуждение

В клинических исследованиях триметазидина было показано, что препарат в качестве монотерапии ИБС оказывает антиишемическое действие, уменьшая количество приступов и увеличивая время нагрузки [15,16]. Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение триметазидина эффективно при купировании ангиальных приступов не только у больных ИБС, но и у пациентов с ОИМ.

Наряду с антиишемическим эффектом в исследовании у триметазидина были выявлены кардиопротекторные свойства, о чем свидетельствуют достоверные различия концентрации КФК в крови пациентов ОГ по сравнению с ГК на протяжении всего периода наблюдения (рисунок 1).

Оценка QRS-индекса в ГК, с одной стороны, подтверждает факт поражения КМЦ, а с другой, дает основание предполагать, что, несмотря на восстановление кровотока в КА, процессу некротизации, по всей видимости, подвергается и часть КМЦ первоначально представляющих “оглушенный” и “гибернированный” миокард [17]. Динамика формирования очага некроза в постреперфузионном периоде свидетельствует о необходимости использования препаратов, обладающих протекторными свойствами в условиях реперфузии миокарда. Применение триметазидина в комплексной терапии ОИМ способствовало достоверному снижению ЭКГ QRS-индекса относительно значений в ГК только спустя 48-часовой латентный период, необходимый для реализации его защитного эффекта (рисунок 2). Снижение КФК и QRS-индекса указывает на то, что триметазидин оказывает благоприятное влияние на жизнеспособность КМЦ в бассейне инфаркт-связанной артерии в условиях реперфузионного повреждения миокарда.

Одним из механизмов реализации кардиопротекторного эффекта триметазидина в реперфузионном периоде может являться его способность ослаблять активацию процессов ПОЛ, что показано для данного препарата [18]. В литературе отмечается способность триметазидина влиять как на интенсивность выведения свободных радикалов из уже поврежденных клеток [19], так и предотвращать их образование, блокируя окисление СЖК [6]. Несмотря на то, что ЖК составляют основу энергетического обеспечения миокарда, дисбаланс в их метаболизме может приводить к прерыванию дыхательной цепи митохондрий [4]. Такие нежелательные последствия могут развиваться в т.ч. при ишемии в результате усиленной внутриклеточной аккумуляции ЖК или уменьше-

ния соотношения β -окисление/поступление ацил-КоА в митохондриях. Известно, что дисбаланс между окислением глюкозы и СЖК в сторону последних, а также повышенная концентрация СЖК в зоне ишемии являются факторами, которые во многом определяют развитие дисфункции сердечной мышцы и нарушений ритма, в т.ч. и при реперфузии миокарда [2,6]. Действительно, в исследованиях на изолированном сердце лабораторных животных, было показано, что при ишемии под влиянием триметазидина увеличивалось окисление глюкозы, и резко снижалось β -окисление ЖК за счет блокады последней стадии цикла [6]. Помимо этого показано, что триметазидин способен стимулировать синтез ФЛ de novo и параллельно увеличивать их включение в клеточную мембрану [20]. Следовательно, использование триметазидина позволяет не только снижать утилизацию ЖК в качестве источника энергии в КМЦ, но и способствует восстановлению мембранных структур клетки, поврежденных в период ишемии.

Изменения структуры клеточных мембран отражаются на характере клеточных функций. Изменения в мембранах эритроцитов, отмеченные у больных ИБС, ведут к снижению деформируемости клеток, гемолизу эритроцитов, ухудшению кислород-транспортной функции [10]. Повышение или менее выраженное снижение содержания ФХ, ФС и СМ отмечено в мембранах эритроцитов пациентов, получавших триметазидин, в сравнении с ГК указывает на то, что исследуемый препарат в условиях жесткого окислительного стресса при реперфузии миокарда способен влиять на обмен ФЛ и обеспечивать сохранение основных физико-химических характеристик липидного бислоя. Это отражается на механических свойствах мембран эритроцитов, поддерживая их способность к деформации и проникновению в самые мелкие сосуды, что улучшает в свою очередь обеспеченность КМЦ кислородом.

Повышение содержания ФХ в составе клеточных мембран может оказывать благоприятное влияние на состояние внутриклеточных процес-

сов. В экспериментах на модели изолированного сердца крысы показано, что предварительная перфузия раствором, содержащим ФХ, уменьшает выраженность контрактильной дисфункции миокарда и нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях, вызванные ишемией и последующей реперфузией [21]. Отмеченный факт увеличения содержания ФХ в эритроцитарных мембранах позволяет предположить возможность улучшения в них процессов энергообразования при применении триметазидина, что в свою очередь положительно сказывается на процессах оксигенации гемоглобина, поскольку активность ферментов гликолиза тесно связана с функционированием гемоглобина и уровнем снабжения тканей кислородом [22].

Обнаруженное снижение содержания ФЭА может происходить в результате того, что этот ФЛ, являясь предшественником образования ФХ и ФС, расходуется на их синтез, усиливающийся под влиянием триметазидина. С другой стороны, можно предположить, что уменьшение содержания легкоокисляемого ФЭА в мембране снижает вероятность ее окислительного повреждения [10].

Заключение

Триметазидин (Предуктал® МВ), включенный в комплекс терапии больных ОИМ, оказывает выраженный антиангинальный эффект. Наряду с этим в условиях реперфузии миокарда триметазидин проявляет протекторные свойства в отношении КМЦ, что находит выражение в достоверном снижении концентрации КФК в плазме крови и QRS-индекса. Кардиопротекторные свойства исследуемого препарата начинают проявляться в течение первых двух сут. после проведения ТЛТ и сохраняются на протяжении всего периода госпитализации. Цитопротекторные свойства триметазидина, вероятно, связаны его способностью снижать активность процессов ПОЛ и оказывать благоприятное влияние на спектр ФЛ плазматических мембран, увеличивая содержание ФХ и снижая уровень повышенного ФЭА.

Литература

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М: Медицина 1989.
2. Литвицкий П.Ф. Патогенные и адаптивные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующем возобновлении коронарного кровотока. Пат физ экспер тер 2002; 2: 2–12.
3. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 7: 48–61.
4. Гринберг А. Роль липидов в метаболизме сердечной мышцы. Медикография 1999; 21(2): 29–38.
5. Mody FV, Schelbert H, Coyle K, et al. Mechanism of a novel metabolically active antianginal agent (trimetazidine) delineated by PET. JACC 1996; 27: (Suppl A): 132A.
6. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circulation Res 2000; 86: 580–8.
7. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project—Free Radicals. Eur Heart J 2000; 21: 1537–46.
8. Wagner G, Freye C, Palmery S, et al. The evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. I. Specificity and observer agreement. Circulation 1982; 65: 342–7.

9. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Лабор дело 1989; 7: 8–10.
10. Чернов Ю.Н., Васин М.В., Батищева Г.А. Патологические изменения клеточных мембран при ишемической болезни сердца и возможные пути фармакологической коррекции. Экспер клин фармакол 1992; 57(4): 67–72.
11. Фатенков В.Н., Зарубина Е.Г., Миляков М.Н. Нарушения в структуре мембран эритроцитов у больных инфарктом миокарда. Кардиология 2002; 6: 54–9.
12. Хитгинс Д.А. Разделение и анализ липидных компонентов мембран. В: Финдлей Дж., Эванз У. (ред.) Биологические мембраны. Москва “Мир” 1990; 150–95.
13. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск “Беларусь” 2000.
14. Руда М.Я. Тромболитики и восстановление коронарного кровотока при инфаркте миокарда. Кардиология 1997; 8: 57–67.
15. Detry L, Sellier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. Br J Clin Pharmacol 1994; 37: 279–88.
16. Жарова Е.А. Клиническая эффективность предуктала в моно- и комплексной терапии ишемической болезни сердца. Материалы Научного симпозиума “Миокардиальная цитопroteкция: от концепции к практике” в рамках VI национального конгресса “Человек и лекарство”. Москва 1999; 3–4.
17. Соколова Р.И., Жданов В.С. Механизмы развития и проявления “гибернации” и “станнинга” миокарда. Кардиология 2005; 9: 73–8.
18. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Жарова Е.А. и др. Исследование антиоксидантных свойств цитопroteкторного препарата триметазидина. Кардиология 2001; 3: 21–8.
19. Fantini E, Demaison L, Sentex E, et al. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hipoxia and reoxygenation. J Mol Cell Cardiol 1994; 26: 949–58.
20. Sentex E, Sergiel J, Lucien A, et. al.. Trimetazidine increases phospholipids turnover in ventricular myocyte. J Mol Cell Biochem 1997; 175: 153–62.
21. Duan JM, Karmazyn M. Protection of the reperfused ischemic isolated rat heart by phosphatidylcholine. J Cardiovasc Pharmacol 1990 Jan; 15(1): 163–71.
22. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. и др. Основы биохимии. Москва “Мир” 1981.

Поступила 03/07–2008

Диагностические критерии метаболического синдрома у детей и подростков

Н.И. Громнацкий^{1*}, Н.Н. Громнацкая²

¹Курский государственный медицинский университет. Курск, Россия; ²Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого. Львов, Украина

Diagnostic criteria of metabolic syndrome in children and adolescents

N.I. Gromnatsky^{1*}, N.N. Gromnatskaya²

¹Kursk State Medical University. Kursk, Russia; ²Danila Galitsky Lvov National Medical University. Lvov, Ukraine

Цель. Определить частоту наличия и характер основных компонентов метаболического синдрома (МС) у детей и подростков.

Материал и методы. У 22 детей и подростков в возрасте 4–18 лет (средний возраст $15,09 \pm 3,7$), 10 девочек и 12 мальчиков исследовали факторы риска артериальной гипертензии (АГ); проводили антропометрию: измерение роста, массы тела (МТ), окружности талии и бедер, исключали симптоматическую АГ с помощью лабораторных и инструментальных методов, определяли общий холестерин (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), триглицериды (ТГ), индекс атерогенности (ИА), вегетативный индекс Кердо, лептин и др.

Результаты. Выявлены осложненный акушерский анамнез, гестоз 1-ой и 2-ой половины беременности у 36,4 % матерей детей с МС; превышение индекса Кетле > 90 %, АГ у 90 % детей и подростков (среднее АД $143 \pm 11 / 83 \pm 12$ мм рт.ст.); частота сердечных сокращений в пределах 76–120 уд/мин у 70 % детей; вегетативный индекс Кердо с $(-20,9)$ до $(+47,30)$, что свидетельствует о превалировании симпатического влияния; превышение индекса МТ ≥ 90 % у 50 % детей с ожирением; повышение уровня лептина в 7 раз ($21,4$ – $185,6$ нг/мл), снижение содержания ХС ЛВП ($0,16$ – $1,12$ ммоль/л), повышение ХС ЛНП ($1,48$ – $2,65$ ммоль/л) и ТГ ($1,56 \pm 1,85$ ммоль/л), а также ИА ($2,83 \pm 26,06$) у 50 % детей.

Заключение. Диагностические критерии МС у детей и подростков включают наличие АГ и гиперсимпатикотонии, ожирение, уменьшение ХС ЛВП, увеличение ТГ, высокий уровень атерогенности и гиперлептинемии. Предикторы МС у детей – осложненный акушерский анамнез, гестоз 1-й и 2-й половины беременности, у матерей.

Ключевые слова: метаболический синдром, диагностика, кластеры у детей и подростков.

Aim. To investigate the prevalence and the clustering of main metabolic syndrome (MS) components in children and adolescents.

Material and methods. In total, 22 children and adolescents (10 girls, 12 boys) aged 4–18 years (mean age $15,09 \pm 3,7$ years), underwent arterial hypertension (AH) risk factor assessment, with exclusion of possible symptomatic AH causes, anthropometry (height, body mass (BM), waist and hips circumference), measurement of total cholesterol (TCH), high an low-density lipoprotein CH (HDL-CH, LDL-CH), triglycerides (TG), leptin, atherogenicity index (AI), Kerdo index, etc.

Results. Pregnancy complications, including gestosis, were identified in 36,4% of the MS children's mothers. MS children and adolescents themselves were characterised by increased BM index (over 90%), AH (90%; mean blood pressure, BP, $143 \pm 11 / 83 \pm 12$ mm Hg), heart rate of 76–120 bpm (70%), Kerdo index varying from $-20,9$ to $+47,30$, which pointed to increased sympathetic tonus, seven-fold increase in leptin level ($21,4$ – $185,6$ ng/ml), decreased HDL-CH ($0,16$ – $1,12$ mmol/l), as well as increased LDL-CH ($1,48$ – $2,65$ mmol/l), TG ($1,56 \pm 1,85$ mmol/l) and IA ($2,83 \pm 26,06$) in 50% of the children.

Conclusion. Diagnostic criteria of MS in children and adolescents included AH, increased sympathetic tonus, obesity, decreased HDL-CH and increased LDL-CH, TG, leptin and AI. Other MS predictors in children included pregnancy complications and gestosis in their mothers.

Key words: Metabolic syndrome, diagnostics, clusters in children and adolescents.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: Gromnackiy@yandex.ru

[¹Громнацкий Н.И. (*контактное лицо) – профессор кафедры внутренних болезней № 2 лечебного факультета; ²Громнацкая Н.Н. – доцент кафедры поликлинического дела и семейной медицины].

Введение

Метаболический синдром (МС) характеризуется комплексом взаимосвязанных метаболических и гормональных нарушений: жирового, белкового и углеводного обменов, симпатoadреналовой системы (САС), эндотелиальной функции, регуляции артериального давления (АД), основными и патогенетическими факторами которых признаны инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия (ГИ) [6,16], способствующие развитию атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета 2 типа (СД-2).

Согласно резолюциям Национального института здоровья США (NCEP Adult Treatment Panel III, 2001, Executive Summary of the Third Report), Международной Федерации по изучению диабета (IDF), 2005 и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), 2007 [11,14] МС у лиц зрелого возраста включает ряд компонентов (кластеров): центральное ожирение (Ож), АГ – систолическое АД (САД) >140 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) >90 мм рт.ст., дислипидемию (ДЛП) – повышение уровня триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) <1,2 ммоль/л для женщин и <1,0 ммоль/л для мужчин, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – глюкоза плазмы крови >6,0 ммоль/л. В последнее время МС дополняют гиперурике-

мией и гиперфибриногенемией. Между кластерами МС обнаружена причинно-следственная зависимость.

Общепризнано, что МС чаще диагностируют у лиц среднего и пожилого возрастов. Идентификация пусковых механизмов развития взаимосвязанных и взаимозависимых метаболических нарушений у взрослого населения остается актуальной и нерешенной проблемой.

Существуют предложения проводить диагностический поиск МС и его истоков уже в детском, а еще лучше в антенатальном периодах [8].

Считают, что у детей МС характеризуют: индекс массы тела (ИМТ) > 75 персентиля, имунореактивный инсулин > 25 мкОД/мл, содержание глюкозы в крови $\geq 5,5$ ммоль/л, индекс Нома > 4, САД – 120–160 мм рт.ст., ДАД – 70–100 мм рт.ст. [13].

Одновременно есть мнение [1–4], что маркерами МС у детей являются абдоминально-висцеральное Ож, снижение ХС ЛВП, и/или гипертриглицеридемия (ТТГ), гиперурикемия. Указывают на наличие Ож, ИР, ДЛП и АГ у детей с МС [17]. Таким образом, отсутствуют единые критерии в определении кластеров МС в детском возрасте; отсюда целесообразно исследование диагностических критериев МС в детском и подростковом возрастах.

Цель исследования – определить частоту и характер основных компонентов МС у детей и подростков.

Таблица 1

Основные клинические и биохимические показатели у детей и подростков с МС

Показатели	Границы цифровых показателей	Средние цифровые показатели
САД / ДАД	130/60 – 180/120	
Семейная АГ	По материнской линии у 50 %, по отцовской линии – у 44 % детей	
Осложненный акушерский анамнез	47,3 % матерей	
ЧСС, уд./мин.	76–120, у 70 % детей превышала возрастную норму	
ИМТ	у 100 % детей > 90 персентиля, у 57 % детей > 95 персентиля согласно возраста	
Индекс Кердо	-20,9 – +47,3	+20,8
ОХС, (ммоль/л)	2,64 – 5,7	3,8 $\pm$ 0,28
Гиперхолестеринемия (>4,6 ммоль/л)	27,2 % детей	
ХС ЛНП, ммоль/л	1,48 – 2,65	2,36 $\pm$ 0,26
ХС ЛВП, ммоль/л	0,16 – 1,12	0,95 $\pm$ 0,13
КА	1,2 – 8,23	3,2 $\pm$ 2,2
ТГ, ммоль/л	0,8 – 1,85	1,14 $\pm$ 0,4
β -липопротеиды, ед.	30 – 58	44,46 $\pm$ 2,8
Лептин, нг/мл	21,4 – 185,6	75,8 $\pm$ 39,5
Мочевина, ммоль/л	3,3 – 5,7	4,8 $\pm$ 0,28
Креатинин, ммоль/л	0,088 – 0,140	0,182 $\pm$ 0,02
Клиренс креатинина, ммоль/л	86,7 – 164,0	115,8 $\pm$ 22,4.
Мочевая кислота (ммоль/л)	0,239 – 0,416	0,253 $\pm$ 0,92
Глюкоза, ммоль/л	3,5 – 6,9	4,93 $\pm$ 0,31
Калий, ммоль/л	3,3 – 4,2	3,7 $\pm$ 0,4
Натрий, ммоль/л	116 – 154	136,1 $\pm$ 12,2
Кальций, ммоль/л	2,0 – 2,32	2,11 $\pm$ 0,02

Материал и методы

Под наблюдением находились 22 детей и подростков с МС в возрасте 14–18 лет (средний возраст – $14,4 \pm 2,5$); из них 10 девочек и 12 мальчиков.

В анамнезе имели место жалобы обследуемых, особенности течения беременности, родов, постнеонатального периода. Исследовали основные факторы риска (ФР) АГ, проводили общий клинический осмотр, антропометрию: измерение роста, МТ, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Для исключения симптоматической АГ использовали пробы С.С.Зимницкого и А.З.Нечипоренко, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, реоэнцефалографию, ультразвуковое исследование почек, надпочечников, щитовидной железы, рентгенографию органов грудной клетки, холтеровское мониторирование АД. Измеряли уровень глюкозы, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, калия, натрия, кальция в сыворотке крови. Метаболический статус определяли, изучая содержание глюкозы, общего холестерина (ОХС), ХС ЛВП и низкой плотности (ХС ЛНП), ТГ, β -липопротеидов, рассчитывая индекс атерогенности (ИА), процентное соотношение ОХС / ХС ЛВП, а также ХС ЛНП / ХС ЛВП, которые характеризуют градиент уровня липопротеидов атерогенного класса к неатерогенному [1]. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле А.Н.Климова: $КА = (ОХС - ХС ЛВП) / ХС ЛВП$ [9]. Определяли вегетативный индекс Кердо = $[1 - ДАД / частота сердечных сокращений (ЧСС)] \cdot 100$, который оценивали при (+) значениях как превалирование симпатического влияния, при (-) значениях – парасимпатического доминирования, (0) значениях – в качестве равновесия в вегетативной иннервации.

Определение содержания липидов в крови проводилось энзиматическим методом с аппаратом “Cobas Integra 400 Plus” (фирмы Roshe) и наборов фирмы “Lachema”.

При статистической обработке полученных результатов использовали стандартные методы вариационного анализа, применяя пакеты статпрограмм Microsoft Excel Statistica и критерий Стьюдента. В качестве достоверных признаны показатели при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Осложненный акушерский анамнез, гестоз первой и второй половины беременности были отмечены у 43,7 % матерей детей с МС. В раннем неонатальном периоде у 2 детей была диагностирована задержка внутриутробного развития и по 1 ребенку имели морфофункциональную незрелость, натальную травму шейного отдела позвоночника, хроническую внутриутробную гипоксию плода, асфиксию и недоношенность. В постнеонатальном периоде 2 ребенка перенесли электротравму, 2 страдали гипоксическим ишемическим поражением центральной нервной системы и по одному: неврозом навязчивых движений, фебрильными судорогами, ночным энурезом.

ИМТ у всех детей был > 90 персентиля, а у 43 % детей > 95 персентиля согласно возраста и пола, т. е. 57 % детей имели избыточную МТ, а остальные – Ож. Средний показатель ИМТ составил для группы $28,1 \pm 5,1$ кг/м². Установлена достоверная корреляция возраста и ИМТ у детей и подростков с МС ($r = 0,04$; $p < 0,05$).

Соотношение (градиент) ОТ/ОБ у детей и подростков, которое указывает на выраженность абдоминального Ож, составило $0,86–0,97$.

Вегетативный индекс Кердо колебался в пределах от $(-20,9)$ до $(+47,3)$, при среднем значении $+20,8$. В 90 % случаев индекс Кердо имел (+) значение, в 10 % – (-) значение. Иными словами, у детей с МС превалировало симпатическое влияние. Установлена тесная отрицательная корреляция индекса Кердо и возраста ребенка ($r = -0,9$; $p < 0,05$), а также индекса Кердо и β -липопротеидов крови ($r = -0,94$; $p < 0,05$). Существует мнение, что абдоминально-висцеральное Ож способствует развитию ИР с последующей ГИ, активацией САС, снижением активности парасимпатической нервной системы, увеличением среднесуточной ЧСС, увеличением чувствительности сосудистой стенки к прессорному влиянию, стимуляцией пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, сужением артериол и повышением сосудистого сопротивления. Таким образом, Ож, гиперсимпатикотония и МС связаны и определяют развитие друг друга.

Семейная АГ по материнской линии в первом и втором поколении имела место у 50 % детей, а по отцовской линии в 44 % случаев.

Среднее значение САД в группе наблюдаемых составляло $143 \pm 11,83$ мм рт. ст. Показатель САД у 95 % детей с МС был > 90 персентиля согласно возраста, пола, роста и составлял от 130 до 180 мм рт. ст., у 69,2 % детей был > 95 персентиля, у 23 % > 97 персентиля. Значения ДАД колебались от 60 до 120 мм рт.ст., у 45 % детей были нормальными, у остальных > 90 персентиля согласно пола, возраста и роста. Согласно данным рекомендаций Европейского общества по гипертензии, Европейского общества кардиологов, Всероссийского научного товарищества кардиологов и ассоциации детских кардиологов выделяют предгипертензию: АД > 90 персентиля, но < 95 персентиля; АГ I ст. – средние уровни АД равны или превышают менее чем на 10 мм рт.ст. значения 95 персентиля согласно данной возрастной группы; АГ II ст. – средние уровни АД превышают на 10 мм рт.ст. и больше значения 95 персентиля согласно данной возрастной группы [9]. Таким образом, 5 % детей имели нормальные значения САД; 30,8 % детей – предАГ; 46,2 % – АГ I ст., 23 % – АГ II ст. Принято считать, что АГ является одним из основных составляющих МС у детей [19], и диагностируют ее у всех детей с МС [16]. Однако существует мнение, что АГ не является обязательной составляющей МС у детей, но встречается в 80 % случаев [10].

ЧСС у детей с МС находилась в пределах $76–120$ уд./мин; у 70 % детей она превышала возрастную норму, что свидетельствует о повышении реактивности сердечно-сосудистой системы в ответ на патологические стимулы.

Уровень мочевой кислоты в крови находился в пределах 0,239–0,416 ммоль/л, составляя для группы $253,3 \pm 92,04$ ммоль/л, и у 50 % обследуемых превышал нормальные показатели. Считают, что мочевая кислота обладает диабетогенными и гипертензивными свойствами. Отмечают, что гиперурикемия встречается у 52,4–71,3 % детей с АГ за счет повышенного ее синтеза и сниженного выделения почками, т. е. мочевая кислота выступает маркером и этиопатогенетическим звеном АГ и МС [7].

Содержание мочевины у детей колебался в пределах 3,3–5,7 ммоль/л, ни у одного ребенка не превышало возрастной нормы, составляя для группы $4,8 \pm 0,28$ ммоль/л. Показатели креатинина достигали уровня 0,088–0,140 ммоль/л и не превышали референтных значений, при клиренсе креатинина от 86,7 до 164,0 мкмоль/л и среднем значении $115,8 \pm 22,4$ мкмоль/л. Установлена тесная корреляционная связь показателей мочевины и креатинина у детей с МС ($r = 0,58$; $p < 0,01$).

Уровень кальция в крови находился в пределах 2,0–2,32 ммоль/л, составляя для группы $2,12 \pm 0,026$ ммоль/л, и у 66,6 % детей и подростков был ниже физиологической нормы. Содержание калия в крови детей и подростков соответствовало норме (3,3–4,2 ммоль/л) и тесно отрицательно коррелировало с уровнем мочевины у детей с МС ($r = -0,66$; $p < 0,05$).

Содержание глюкозы в венозной крови достигало 3,5–6,9 ммоль/л, в среднем $4,93 \pm 0,31$ ммоль/л. Показатели гликемии были повышены у 23,0 % детей с МС, что свидетельствует о НТГ. Известно, что ИР и гипергликемия приводят к развитию МС и АГ через активацию САС, гипертрофию, повышение содержания натрия и кальция в стенках сосудов, спазм сосудов и повышение общего сосудистого сопротивления.

Уровень лептина в крови, основного регулятора жирового обмена у детей и подростков, находился в пределах 29,3–185,6 нг/мл (средний показатель в группе – $68,9 \pm 15,65$ нг/мл), что в 7 раз превышало норму (3,84 нг/мл у мужчин и $7,36 \pm 3,79$ нг/мл у женщин).

При абдоминально-висцеральном ожирении с ИМТ > 95 персентиля показатели лептина ($94,24 \pm 79,2$ нг/мл) в 1,6 раза превышали аналогичные ($56,1 \pm 20,3$ нг/мл) у детей с избыточной МТ (ИМТ > 90 персентиля согласно возрасту и полу), т. е. с увеличением МТ у детей, растет уровень лептина в крови при МС.

Уровни лептина крови не достоверно коррелировали с содержанием глюкозы ($r = 0,6$; $p > 0,05$). Установлено, что гиперлептинемия коррелирует с ИМТ, ожирением, повышенным АД, гиперлипидемией – основными компонентами МС, что дает воз-

можность считать ее независимым компонентом МС или его базисом [18].

У детей и подростков с МС имеют место признаки ДЛП. Концентрация ОХС составила 2,64–5,7 ммоль/л, в среднем $3,8 \pm 0,28$ ммоль/л и только у 27,2 % детей она превышала нормальные значения (4,6 ммоль/л согласно Бураковой С.В. с соавт. [5]), а у 18 % детей была $< 3,0$ ммоль/л. Установлена высокая прямая корреляционная зависимость между ОХС и возрастом детей ($r = 0,62$; $p < 0,05$), ХС ЛНП ($r = 0,93$; $p < 0,05$), КА ($r = 0,64$; $p < 0,05$), и обратная – ХС ЛВП ($r = 0,4$).

Уровень ХС ЛВП достигал 0,16–1,12 ммоль/л (средний показатель $0,95 \pm 0,13$ ммоль/л); у 90 % детей был ниже нормы. Обнаружена достоверная обратная зависимость между ХС ЛВП и КА ($r = -0,96$; $p < 0,05$), β -липопротеидами ($r = -0,7$; $p < 0,05$), ТГ ($r = -0,7$; $p < 0,01$), ИМТ ($r = -0,68$; $p < 0,05$). Соотношение ТГ / ХС ЛВП рассматривают в качестве предикторов МС.

Содержание ХС ЛНП составляло 1,48–2,65 ммоль/л (средний показатель для группы $-2,36 \pm 0,26$ ммоль/л).

КА у детей с МС составлял 1,2–8,23; при среднем значении в группе $3,2 \pm 2,2$ и у 30 % детей превышал нормальные показатели – 0–4. Выявлена тесная корреляционная зависимость КА и ОХС ($r = 0,64$; $p < 0,05$), ХС ЛВП ($r = -0,7$; $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,9$; $p < 0,05$).

Показатели ТГ определялись в границах 0,8–1,85 ммоль/л (в среднем $1,14 \pm 0,4$ ммоль/л); у 50 % детей превышали норму, что считают основным патогенетическим фактором при МС. Уровень ТГ находился в тесной прямой зависимости с КА ($r = 0,9$; $p < 0,05$) и обратной зависимости с ХС ЛВП ($r = -0,7$; $p < 0,05$).

Уровень β -липопротеидов составлял от 30 до 58 ед., при среднем значении для группы $44,46 \pm 2,8$ ед.; у 15 % детей он превышал физиологическую норму, а у 30,7 % был ниже ее.

Заключение

На основании полученных и литературных данных можно сделать вывод, что основными клиническими критериями МС у детей и подростков следует считать наличие АГ, гиперсимпатикотонии, избыточной МТ и абдоминально-висцерального ожирения, гиперурикемии, снижения ХС ЛВП и увеличения содержания ТГ в крови, высокого КА и гиперлептинемии. Предикторами развития МС у детей признаны осложненный акушерский анамнез, гестоз 1-й и 2-й половины беременности.

Анализ полученных данных позволяет разработать стратегию по выявлению ФР раннего развития МС и сердечно-сосудистых заболеваний и их своевременной коррекции у детей и подростков.

Литература

1. Ахмеджанов Н.М., Мамедов М.Н. Роль статинов в снижении сердечно-сосудистых осложнений у больных с метаболическим синдромом. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции "Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома". Москва 21–22 ноября 2006 г.; 5.
2. Белоус А.М., Малахов В.А. Клеточные механизмы сосудистой патологии (обзор литературы). Ж Академии МН Украины 1998; 4: 581–6.
3. Богмат Л.Ф. Формирование предвестников атеросклероза у подростков из групп риска на этапах полового созревания. Врач дело 1997; 32: 68–72.
4. Богмат Л.Ф. Нейрогуморальные и метаболические аспекты артериальной гипертензии у подростков. Врач практ 2000; 4: 42–4.
5. Буракова С.В., Денисова Д.В., Завьялова Л.Г. Семейные ассоциации липидного профиля крови и дислипотеидемий. Материалы конгресса "Перспективы российской кардиологии". Москва, 18–20 октября 2005; 53–4.
6. Бурангулова А.В., Муталов А.Г. Метаболический синдром у детей. Тезисы Российского национального конгресса кардиологов "От диспансеризации к высоким технологиям", Москва, 10–12 октября 2006. Кардиоваск тер профил 2006; 5: 62.
7. Горша О.В., І.Л.Бабій, Черниш С.Б., Давидченко О.С., Нікулова С.В. Центральна гемодинаміка та деякі аспекти метаболізму у дітей з артеріальною гіпертензією. ПАГ 2000; 2: 56–7.
8. Завьялова Л.Г., Денисова Д.В., Симонова Г.И., Иванова М.В., Потеряева О.Н. Распространенность метаболического синдрома в подростковой популяции Сибири. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции "Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома". 21–22 ноября 2006; 43.
9. Климов А.Н., Никульчева Л.Г., Криворученко И.В. Фенотипирование гиперлипотеидемий. Кардиология 1974; 14(12): 103–13.
10. Маколкин В.И. Метаболический синдром с точки зрения кардиолога: диагностика и особенности антигипертензивной терапии. Артериальная гипертензия. Диабет 2007; Выпуск 2: 11 с.
11. Мамедов М.Н. Метаболический синдром с точки зрения кардиолога Материалы III Всероссийской научно-практической конференции "Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома". 21–22 ноября 2006; 9.
12. Плехова О.І., Хижняк О.О., Багацька Н.В та ін. Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду у хлопців. Клініка, діагностика, прогнозування перебігу, лікування. Методичні рекомендації. Харків 2005; 23 с.
13. Попова Т.М., Домрачева Э.Г. Опыт применения сифора в лечении метаболического синдрома у детей и подростков. Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома. 21–22.11.06. Москва 2006; 91.
14. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. <http://www.cardiosite.ru/medical/recommend-diagnoz.asp>.
15. Сборник клинических рекомендаций. Практична ангіологія. К.: Видавничий дім "Здоров'я України" 2007; 228 с.
16. Томашевська О.Я., Дзісь Є.І. Метаболічний синдром: підходи для діагностики, лікування та реабілітації. Ж АМН України 2006; 12(2): 282–95.
17. Шостакович-Корецька Л.Р., Гайдук Т.А. Артеріальна гіпертензія та метаболічні предиктори кардіоваскулярних захворювань у дітей. Науково-практична конференція "Сучасні проблеми клінічної педіатрії". Київ 2008; Педіатрія, акушерство і гінекологія. 2008; 4: 81.
18. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18(6): 928–33.
19. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. Diabetes 2002; 51(1): 204–9.

Поступила 02/10–2008

Современные позиции β -адреноблокаторов в терапии ишемической болезни сердца. В помощь практическому врачу

И.А. Либов^{1*}, Ю.Н. Моисеева², А.Р. Гайнуллина¹

¹ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования; ²Городская клиническая больница им. С.П. Боткина. Москва, Россия

Current position of beta-adrenoblockers in coronary heart disease management: information for clinicians

I.A. Libov^{1*}, Yu.N. Moiseeva², A.R. Gaynullina¹

¹Russian Medical Academy of Post-Diploma Education; ²S.P. Botkin Moscow City Clinical Hospital. Moscow, Russia

β -адреноблокаторы (β -АБ) — одни из наиболее часто назначаемых медикаментозных средств при лечении ИБС. Обсуждается выбор β -АБ и место препаратов этого класса в оптимальных схемах лечения больных ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, β -адреноблокаторы, антиаритмический эффект.

Beta-adrenoblockers (BAB) are widely used in coronary heart disease (CHD) management. The choice of specific BAB and their place in optimal schemes for CHD treatment are discussed.

Key words: Coronary heart disease, beta-adrenoblockers, antiarrhythmic effect.

Выбор терапии в практической деятельности врача представляет большие трудности, несмотря на наличие европейских и национальных рекомендаций по лечению ишемической болезни сердца (ИБС). Улучшение результатов лечения во многом связано с использованием в практической работе данных исследований доказательной медицины. Наличие в рекомендациях общих принципов лечения и указание классов лекарственных препаратов без конкретных схем приводит к назначению медикаментозных средств, не всегда имеющих доказательную базу.

После конгресса в Барселоне в 2006г, в рекомендациях по лечению ИБС β -адреноблокаторы (β -АБ) вынесены на первое место среди антиангинальных и антиишемических препаратов. При этом β -АБ настолько разнородны, что существует целый ряд их классификаций: по селективности к β_1 -адренорецепторам, гидро- или липофильности, наличию или отсутствию внутренней симпатомиметической активности (ВСА), продолжительности эффекта, выраженности антиаритмического действия и т.д.

На рисунке 1 представлены результаты мета-анализа эффективности β -АБ по снижению смертности у больных ИБС после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Несмотря на наличие “класс-эффекта”, β -АБ без ВСА снижают смертность в большей степени, чем препараты с ВСА. Это указывает на более предпочтительное использование именно этих лекарственных средств. К β -АБ без ВСА относятся: метопролола сукцинат, карведилол, небиволол, бетаксолол и др.

Разделение β -АБ по гидро- и липофильности также имеет практическое значение. По мнению экспертов, липофильные β -АБ, проникая через гематоэнцефалический барьер, оказывают более выраженное органопротективное действие, чем гидрофильные. Возможно, именно с этим связана низкая эффективность атенолола, относящегося к гидрофильной группе, в целом ряде исследований. К липофильным β -АБ относятся метопролол, бетаксолол, небиволол, пропранолол.

Одним из главных аргументов “противников” широкого использования β -АБ в кардиологической

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: igor.libov@mail.ru

Тел.: (499) 728–81–97

[¹Либов И.А. (*контактное лицо) — доцент кафедры терапии и подростковой медицины; ¹Гайнуллина А.Р. — клинический ординатор кафедры;

²Моисеева Ю.Н. — врач-кардиолог.

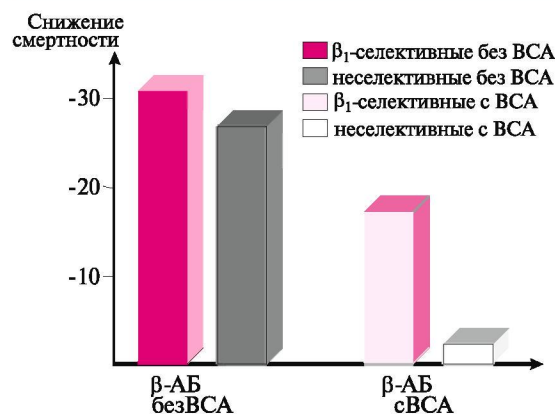


Рис. 1 Вторичная профилактика ИМ: эффект различных групп β -АБ.

практике является их “отрицательный” метаболический эффект. У больных, имеющих наряду с ИБС нарушения липидного и углеводного обменов, в ряде случаев на фоне лечения β -АБ ухудшаются биохимические показатели. Поэтому в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2007 по лечению больных артериальной гипертензией, указано, что β -АБ среди данной группы пациентов с сопутствующим метаболическим синдромом или нарушенной толерантностью к глюкозе не являются средством выбора в отличие от ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА). Основанием для такого заключения послужили мета-анализы исследований, в которых преимущественно использовались “старые” β -АБ и, особенно, атенолол. В то же время известно, что метопролола сукцинат (Беталок®ЗОК, АСТРАЗЕНЕКА, Великобритания) четко доказал свое антиатеросклеротическое действие. В исследовании BCAPS (Beta-blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study) [1], целью которого явилась оценка влияния

метопролола сукцината и флувастатина на толщину комплекса интима-медия (ТИМ) сонных артерий (СА) у 793 пациентов с атеросклеротической бляшкой (АБ) в правой СА, без признаков ее значимой окклюзии. Было показано, что метопролола сукцинат в небольшой дозе 25 мг/сут. вызывал статистически значимое уменьшение прогрессирования ТИМ. В этом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, продолжительностью 36 мес., был выявлен положительный антиатеросклеротический эффект метопролола сукцината.

Можно ли этот положительный эффект объяснить применением небольшой дозы, или он характерен для данного β -АБ? Косвенно ответить на этот вопрос могут результаты другого исследования ELVA (Effect of Long-term Treatment of Metoprolol CR/XL on Surrogate Variables for Atherosclerotic Disease) [2], где оценивали антиатеросклеротический эффект метопролола сукцината в дозе 100 мг/сут. в дополнение к гиполипидемической терапии у пациентов с дислипидемией (ДЛП). Метопролола сукцинат значительно замедлял нарастание толщины ТИМ СА по сравнению с плацебо — 0,01 мм vs 0,08 мм за год, соответственно. Уровень общего холестерина (ОХС) был снижен в обеих группах до сопоставимых значений.

Отсутствие отрицательного действия на показатели липидного обмена продемонстрировано и на фоне использования других современных β -АБ. Высокий процент больных ИБС с ДЛП, а, значит, повышение риска поражения других сосудистых бассейнов при наличии поражения хотя бы одного, диктует необходимость использования при ИБС β -АБ с максимально выраженным антиатеросклеротическим действием.

Еще сложнее ситуация в лечении сердечной недостаточности (СН) у больных ИБС. Наличие

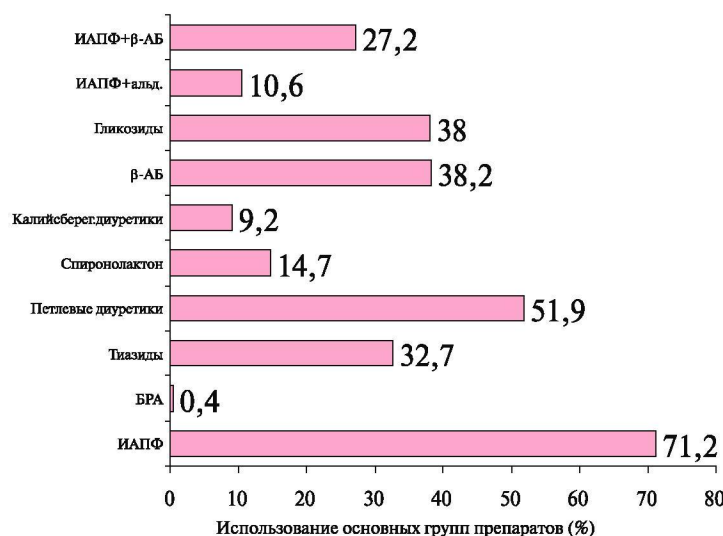


Рис. 2 Использование основных классов лекарственных средств при лечении ХСН по данным Российской части исследования IMPROVEMENT [3].

	Плацебо [n=2497] n ¹	Розувастатин [n=2514] n ¹	ОШ	95%ДИ	p
Первичная конечная точка (СС смерть, нефатальные ИМ или МИ)	732 (12,3)	692(11,4)	0,92	0,83-1,02	0,12
СС смерти	487	488			
ВС	284	284			
Прогрессирование СН	161				
ИМ	8		9		
МИ [†]	11		14		
ТЭЛА	7		1		
Острая аневризма	5		0		
Другие причины	15		19		
Нефатальный ИМ	141		115		
Нефатальный МИ	104		89		

Примечание: ¹ Частота распространения событий на 100 пациенто-лет периода наблюдения. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал. СС - сердечно-сосудистая; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

Рис. 3 Сердечно-сосудистая смертность, нефатальные ИМ и МИ в исследовании CORONA [4]. Количество пациентов, достигших какого-либо компонента первичной конечной точки

в европейских рекомендациях только четырех β-АБ — карведилола, бисопролола, метопролола сукцината и небиволола, показывает отсутствие “класс-эффекта” и необходимость использования у этой категории больных именно указанных средств.

Результаты Российской части исследования IMPROVEMENT HF (Improvement Program in Evaluation and Management of Heart Failure)[3] показали, что, несмотря на относительно высокий процент применения β-АБ у данной группы больных (рисунок 2), рекомендуемые средства используются относительно редко. Чаще всего врачи-терапевты поликлиник назначали пропранолол (36,9 %) и гидрофильный кардиоселективный препарат атенолол (57,0 %). На остальные β-АБ пришлось лишь 5,1 % больных с СН, из них 3,6 % — на метопролол.

Другим очень важным моментом в лечении хронической СН (ХСН) на фоне ИБС является антиаритмическая эффективность β-АБ. Несколько последних исследований, таких как CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure) [4], GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico — Heart Failure) [5] показали, что в этой “когорте” больных наиболее частой причиной летального исхода является внезапная смерть (ВС). В исследовании CORONA (рисунок 3) анализ структуры смертности в группе больных с СН показал, что среди 5011 пациентов случаи смерти от ИМ и инсульта (МИ) зарегистрированы у 40 из них, а ВС — фатальные нарушения ритма, как причина летального исхода, зарегистрирована у 568 больных, что в ~ 15 раз больше. Поэтому, даже статистически значимое уменьшение количества случаев ИМ и МИ в группе, леченых розувастатином, не привело к достоверному снижению общей и сердечно-сосудистой смертности. Обращает на себя внимание, что только у метопролола сукцината в качестве официального пока-

зания в аннотации присутствуют различные нарушения ритма. Практический опыт показывает, что при наличии ХСН у больных ИБС в сочетании с нарушениями ритма метопролола сукцинат может иметь определенные преимущества и, несмотря на отсутствие крупных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, сравнивающих антиаритмическое действие β-АБ, может быть рекомендован как один из препаратов “первой линии”.

В исследовании COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) [6] у 3029 больных с СН II-IV функциональных классов (ФК) и фракцией выброса (ФВ) ≤35 % или размером левого желудочка (ЛЖ) >60 мм, β-АБ добавляли к плановой терапии ИАПФ и диуретиками. Исследование, продолжавшееся 4,5 года, показало преимущество использования карведилола при титровании дозы от 6,25 до 25 мг/сут. над метопролола тартратом. Смертность от сердечно-сосудистых причин в группе карведилола составила 29 %, а метопролола тартрата 35 % (p=0,0004). Результаты этого исследования указывают на необходимость использования метопролола сукцината, а не тартрата, чей эффект у данной категории больных значительно хуже.

В исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Study in Heart Failure) [7], где оценивался эффект метопролола сукцината при добавлении его к стандартной терапии у 3991 больного с застойной СН II-IV ФК по NYHA и ФВ ≤ 40 %, было показано достоверное снижение смертности от всех причин на 34 % (p<0,00009), сердечно-сосудистой смертности на 38 % (p<0,00003). При этом основной вклад в уменьшение сердечно-сосудистой смертности внесло высоко достоверное снижение количества случаев ВС на 41 %. Исследование было остановлено досрочно в связи со статистически значимым снижением конечных точек уже через 1 год наблюдения.

Антиаритмический эффект метопролола касается и больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании METAFER (Metoprolol in Atrial Fibrillation: Effect in preventing Relapse) [8] было получено достоверное уменьшение количества рецидивов мерцательной аритмии на фоне приема метопролола сукцината.

Уменьшение случаев ВС у больных ИМ, начиная с острого периода (11–18 дней) и на протяжении последующих 3 лет лечения метопрололом, отмечено в исследовании SMT (Stockholm Metoprolol Trial) [9]. Это снижение было статистически высоко достоверным и нарастало в процессе наблюдения.

Создается впечатление, что антиаритмический эффект значительно более выражен у метопролола сукцината, чем у метопролола тартрата. В открытом рандомизированном исследовании SSSD (Spanish Study of Sudden Death) [10], где сравнивался антиаритмический эффект амиодарона и метопролола тартрата, только на фоне лечения амиодароном получено уменьшение смертности от эктопических аритмий. При этом снижение общей смертности по сравнению с плацебо было в группе амиодарона недостоверно, а смертность в группе метопролола тартрата была достоверно выше.

Важно отметить возможность сочетанного применения амиодарона (как одного из лучших представителей III класса антиаритмических средств) с β -АБ. Одним из основных маркеров проаритмического эффекта антиаритмиков является удлинение электрической систолы ЛЖ (QT-интервал) более чем на 10 % по сравнению с должной величиной или $> 0,45$ с. β -АБ уменьшают величину QT интервала и проаритмический эффект амиодарона. Аналогичные амиодарону отрицательный хронотропный – уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и дромотропный – влияние на атриовентрикулярную проводимость, эффекты β -АБ требуют тщательного контроля за ЧСС и продолжительностью PR-интервала на электрокардиограмме.

Высокая эффективность и широкое применение β -АБ в кардиологии на протяжении многих лет привели к уменьшению в последние годы количества международных исследований этих препаратов. Поэтому нередко в мета-анализах используются результаты исследований, проведенных много лет назад и не с лучшими современными β -АБ, что и послужило поводом к обсуждению этой проблемы.

Литература

1. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the beta-blocker cholesterol-lowering asymptomatic plaque study. *Circulation* 2001; 103: 1721–6.
2. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, et al. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia. A 3-year randomized study. *Stroke* 2002; 33: 572–7.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF. *Cons med* 2001; 3(2): 65–72.
4. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248–61.
5. GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231–9.
6. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol European trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
7. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Study in Heart Failure. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. *JAMA* 2000; 283: 1295–302.
8. Kuehlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprolol CR to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Circulation* 1998; 98(Suppl I): I-633.
9. Olsson G, Rehnkvist N. Reduction in nonfatal reinfarctions in patients with a history of hypertension by chronic postinfarction treatment with metoprolol. *Acta Med Scand* 1986; 220: 33–8.
10. Navarro-López F, Cosin J, Marrugat JB, et al. Comparison of the effects of amiodarone versus metoprolol on the frequency of ventricular arrhythmias and on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1243–8.

Поступила 27/01–2009

Клинический случай в ГУЗ СО Клинико-диагностическом центре “Кардиология”

Д.П. Кузнецов*, С.В. Бердышев, Я.А. Габинский

ГУЗ СО Клинико-диагностический центр “Кардиология”. Екатеринбург, Россия

A clinical case in the Clinical and Diagnostic Centre “Cardiology”

D.P. Kuznetsov*, S.V. Berdyshev, Ya.L. Gabinsky

Clinical and Diagnostic Centre “Cardiology”. Yekaterinburg, Russia

У больного Н. 39 лет, без отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, курящего до 1 пачки сигарет в день, хорошо переносящего физические нагрузки 20.01.08 в 20:30 во время игры в хоккей впервые в жизни появились давящие боли в области сердца с иррадиацией в левую руку, умеренная слабость, потливость. Вернулся домой, принял валидол, корвалол, снова валидол — без эффекта. Вызвал бригаду скорой медицинской помощи (СМП). При осмотре на электрокардиограмме (ЭКГ) — ритм синусовый, с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 85 уд/мин, депрессия ST в I, aVL, V₁-V₆ подъем сегмента ST в II, III, aVF, единичные желудочковые экстрасистолы (Lown II). Больному введены ненаркотические анальгетики (анальгин 4,0 + димедрол 2,0 и кетарол 30 мг). Доставлен в 22:23 в ГУЗ СО КДЦ “Кардиология”.

Объективный статус на момент поступления в приемный покой КДЦ “Кардиология”

Больной жалуется на умеренные давящие боли в области сердца (менее интенсивные) с иррадиацией в правую руку. Сознание ясное. Кожный покров физиологической окраски, бледный, нормальной гидратации, подкожно-жировая клетчатка распределена равномерно. Тип телосложения — нормостенический. Вес — 96 кг, рост 186 см, индекс массы тела (ИМТ) — 27,7 кг/м². В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 15 в мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумы не выслушиваются, ЧСС — 85 уд/мин, артериальное давление (АД) — 150/100 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги. Периферических отеков нет.

Обезболивание наркотическими анальгетиками (фентанил 0,005 % 2,0 + дроперидол 0,25 % — 2,0).

Лабораторные показатели:

Общий анализ крови 20.01.08: лейкоциты — $14,6 \cdot 10^3$ /мкл; эритроциты — $5,29 \cdot 10^6$ /мкл; гемоглобин (Hb) — 156 г/л; гематокрит (Ht) — 46,1 %; тромбоциты — $279 \cdot 10^3$ /мкл; СОЭ — 6 мм/ч.

Биохимический анализ крови 20.01.08: глюкоза — 12,0 ммоль/л; калий — 4,7 мэкв/л; натрий — 152 мэкв/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 21 МЕ/л; аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 36 МЕ/л; общий билирубин — 12,0 мкмоль/л; мочевины — 8,1 ммоль/л; общий белок — 81 г/л.

Ферменты крови 20.01.08: креатинфосфокиназа (КФК) — 151 МЕ/л; МВ фракция (МВ)-КФК — 20 МЕ/л.

Липидный спектр 20.01.08: общий холестерин (ОХС) — 5,3 ммоль/л; ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) — 0,6 ммоль/л; триглицериды — 2,54 ммоль/л; ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) — 3,46 ммоль/л; липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП) — 1,17 ммоль/л.

Кислотно-щелочное состояние (КЩС) 20.01.08: pH — 7,34; pCO₂ — 41; избыток оснований (BE) — (-3) моль/л; буферные основания (BB) — 45 ммоль/л; стандартный бикарбонат (SB) — 22 ммоль/л.

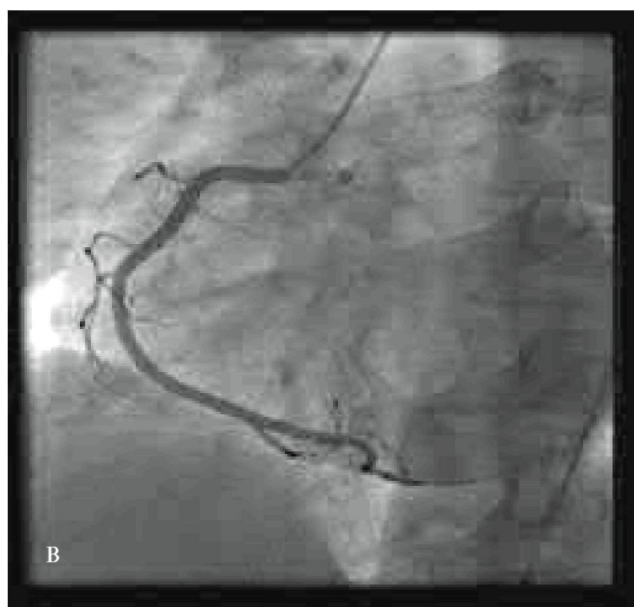
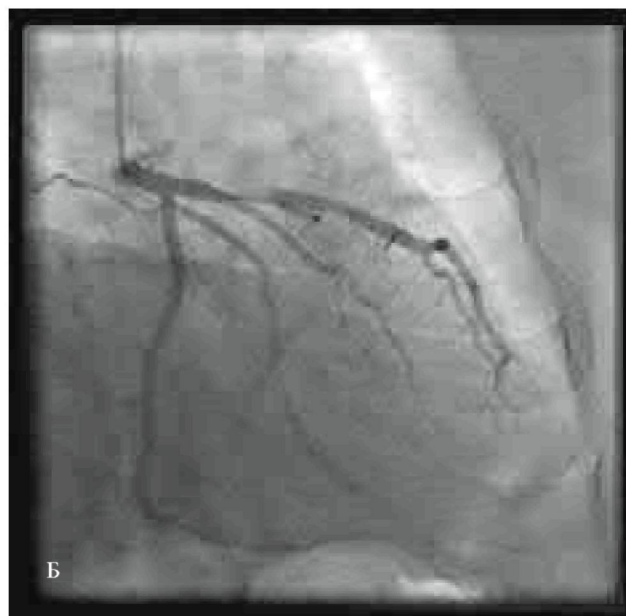
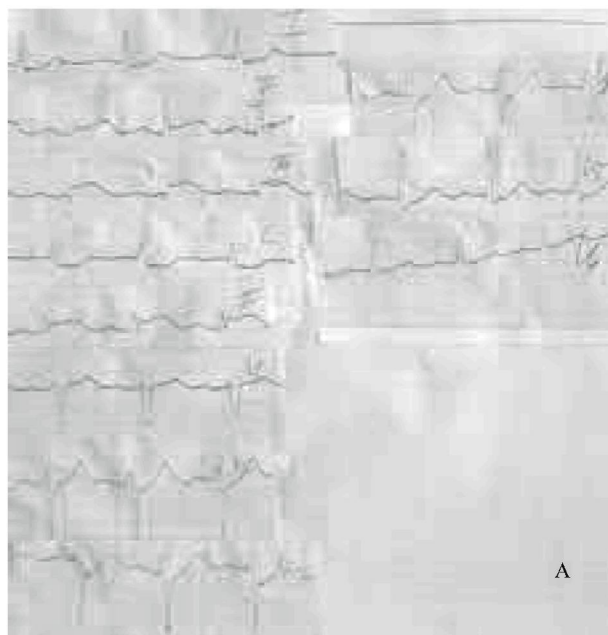
Тропонин I 20.01.08: 0,722 мкг/л.

Данные инструментальных методов исследования:

ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС 85 уд/мин, депрессия ST в I, aVL, V₁-V₆ подъем сегмента ST в II, III, aVF, единичные желудочковые экстрасистолы (Lown II) (рисунок А).

Тактика ведения:

На основании клинической картины, динамики ЭКГ больному выставлен диагноз: ишемическая

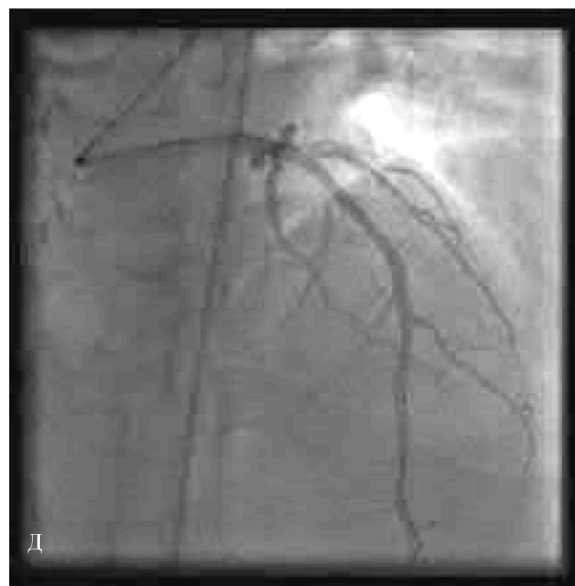


болезнь сердца (ИБС): Первичный острый инфаркт миокарда без зубца Q задней стенки левого желудочка от 20.01.08.

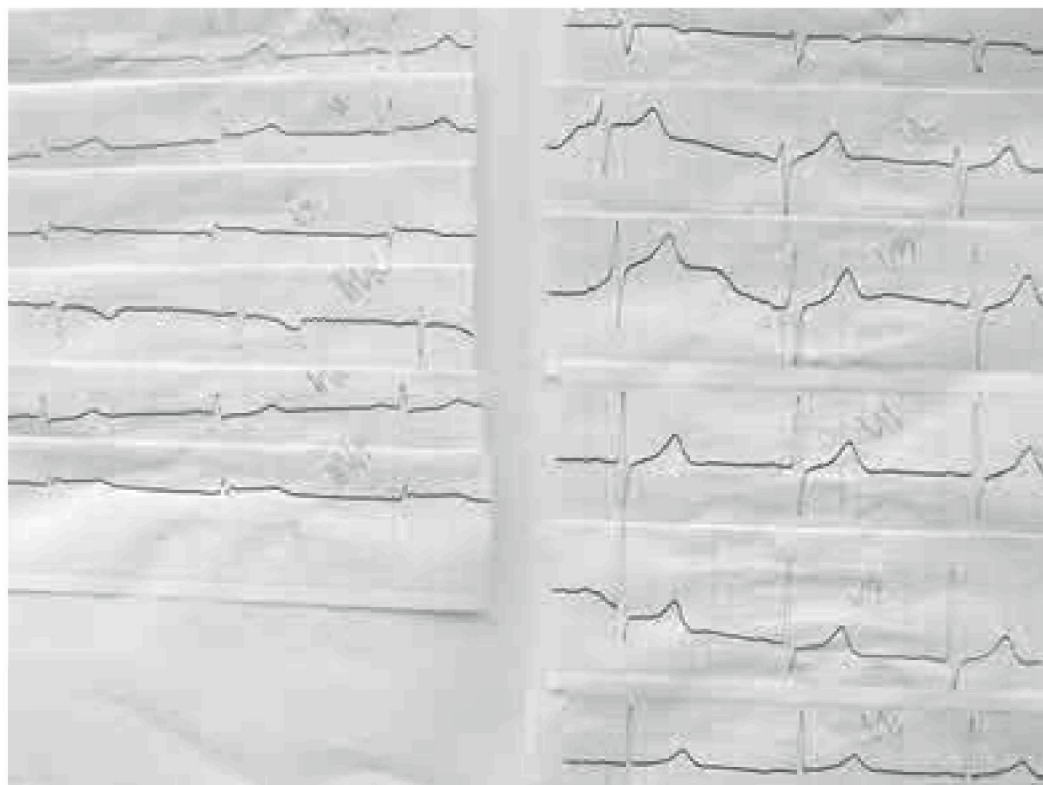
Методом реваскуляризации выбрано чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Больной подписал информированное согласие на проведение процедуры. Вызвана бригада коронароангиографической лаборатории. В 23:55 больному проведена катетеризация левой коронарной артерии (ЛКА): Ствол и огибающая артерия (ОА) не изменены. Правая нисходящая артерия (ПНА) — во втором сегменте стеноз 70 % с признаками тромбоза (рисунок Б).

Катетеризация правой коронарной артерии (ПКА) — не изменена (рисунок В).

В дистальный отдел ПНА установлено уст-



Е



ройство Angioguard. Во втором сегменте проведена ангиопластика баллоном SPRINTER 3,5/15мм (рисунок Г).

На контрольной рентгенограмме — ПНА проходима, диссекций нет, сохраняется стеноз 30 % во 2-м сегменте. Учитывая большой диаметр сосуда 4,5 мм и отсутствие видимых поражений остального коронарного русла, молодой возраст больного, от стентирования решено воздержаться (рисунок Д).

За время процедуры ангинозных приступов не было, гемодинамика стабильная, на манипуляции в ПНА ЭКГ реагировала изменениями сегмента ST (рисунок Е). В 01:00 Больной переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОР и ИТ). АД 125/78 мм рт.ст., ЧСС — 65 уд./мин.

ЭКГ после проведения ангиопластики (рисунок Е):

Лабораторные показатели в динамике:

Общий анализ крови 21.01.08: лейкоциты — 10,0; эритроциты — 4,8; Hb — 142; Ht — 42,4; тромбоциты — 272; СОЭ — 5.

Ферменты крови в динамике 21.01.08: КФК — 773—2200—1088; МВ-КФК — 107—175—122.

Тропонин 21.01.08: 19,5 мкг/л.

Сахар крови натощак: 6,2 ммоль/л.

Заключение коагулограммы: Агрегационная активность эритроцитов и тромбоцитов, коагуляция, фибринолиз в пределах нормы. Дезагрегации тромбоцитов на 1,25 мкМ АДФ нет.

Ультразвуковое исследование сердца:

Сегментарная сократимость не нарушена. Утолщение стенок ЛЖ. Митральная регургитация 1 ст. Увеличение полости ЛЖ.

На 3 сутки больной переведен из ОР и ИТ в реабилитационное кардиологическое отделение.

Литература

1. Гогин Е.Е., Груздев А.К., Сальникова Д.В. и др. Возможности интервенционной реперфузионной при остром коронарном синдроме. Кремль мед. Клин вестн 1999; 2.
2. Бакланов Д.В., Федоров В.В., Пристансков В.Д. Коронарная ангиопластика: риск и осложнения. Мир медицины 1998; 11—2.
3. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г., Бузиашвили Ю.И. и др. Стентирование венечных артерий при остром инфаркте миокарда — современное состояние вопроса. Москва 2006.

Поступила 05/02—2005

Клинические эффекты статинов: фокус на симвастатин

Д.М. Аронов*, М.Г. Бубнова

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Росмедтехнологии

Clinical effects of statins: focusing on simvastatin

D.M. Aronov*, M.G. Bubnova

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies

Представлена точка зрения о значимости статинов в лечении и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений и негативных исходов у больных ишемической болезнью сердца высокого риска на примере широко известных исследований с применением симвастатина. Детально анализируются эффекты, связанные как с гиполипидемическими, так и с плеiotропными свойствами статинов у больных различных клинических групп, пола и возраста.

Ключевые слова: статины, симвастатин, острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, вторичная профилактика.

The role of statins in the treatment and secondary prevention of cardiovascular events and adverse outcomes among high-risk coronary heart disease patients is discussed, using well-known clinical trials on simvastatin as an example. Lipid-lowering and pleiotropic statin effects are analysed in detail, by age, gender, and clinical group.

Key words: Statins, simvastatin, acute coronary syndrome, coronary heart disease, secondary prevention.

В 1976г молодой японский исследователь Акиро Эндо, работавший с грибами, обнаружил, что один из грибковых метаболитов ингибирует ключевой фермент в синтезе холестерина (ХС) – γ -метил-глутарил КоА редуктазу (ГМГ-КоА редуктазу). Он синтезировал несколько сот мг вещества для исследования, назвав его компактином. Крупные фармакологические компании Японии, к которым он обратился за помощью, не захотели рисковать, создавать антихолестериновый препарат, ссылаясь на то, что атеросклеротические заболевания в Японии редки, а уровень ХС в крови в популяции самый низкий в мире. Молодой ученый был вынужден обратиться к американцам, предварительно успев опубликовать в японском журнале тезисы своего выступления. Не сумев договориться с американской компанией, он упустил момент запатентовать свое изобретение; компания же успела. Тем не менее, когда отмечали 30-летие создания первого ингибитора ГМГ-КоА редуктазы, названного компактином, лауреаты Нобелевской премии в области биохимии атеросклероза Bawn MS и Goldstein J 2004, отметив выдающийся вклад А. Эндо в медицину, назвали его открывателем “пенициллина для холестерина” (discoverer of “the Penicillin for cholesterol”), имея в виду, что внедрение в клини-

ческую практику статинов произвело в медицине и здравоохранении многих стран мира такой же переворот в лечении больных, как и внедрение пеницилина, предотвратив смерть от инфаркта миллионов больных. Возможно, такое сравнение статинов с пенициллином, и в широком плане с антибиотиками вообще, несколько несоразмерно. Но революционный переворот в кардиологии, произошедший в конце XX века, благодаря появлению статинов, не вызывает ни малейшего сомнения. Под влиянием статинов стала уязвимой самая распространенная и крайне опасная болезнь человечества – атеросклероз.

Проблема атеросклероза была настолько трудна для решения, что выдающиеся ученые считали атеросклеротические заболевания: инфаркт миокарда (ИМ), головного мозга (МИ), неизбежным следствием старения. Напрашивался вывод, что лечение и предупреждение атеросклероза бесперспективны.

Автор этих строк слышал подобное высказывание из уст выдающегося патологоанатома И.В.Давыдовского; подобная концепция изложена в его трудах. Стенокардия (Ст), ИМ в начале и середине XX века определенно связывались с атеросклерозом. Старое поколение врачей конкретизиро-

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: aronovdm@mail.ru

[Аронов Д.М. (*контактное лицо) – руководитель лаборатории сочетанной патологии отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний, Бубнова М.Г. – вед.н.с. лаборатории].

вали их, используя термины “острая коронарная недостаточность” для ИМ, “хроническая коронарная недостаточность” — для Ст и кардиосклероза (КС). Определенное понимание тесной связи Ст, ИМ, МИ, перемежающейся хромоты (ПХ) с атеросклерозом нашло логическое и важное для клиники применение в классификации форм и стадий атеросклероза [3]. Был выделен доклинический (латентный) и клинически манифестированный периоды атеросклероза. Ст, острый ИМ (ОИМ), КС — постинфарктный и диффузионный, соответственно, отражали ишемическую, некротическую и склеротическую стадии атеросклероза венечных артерий. Подобные же стадии имел атеросклероз и других жизненно важных органов.

Наряду с созданием оригинальной классификации занимались поисками методов снижения холестерина. К сожалению, без особого эффекта. Но вскоре гиполипидемическое средство было найдено. Всем теперь известные фибраты были созданы благодаря несчастливой случайности. В одном из районов Франции при опылении растений пестицидами случайно облако пестицидов пронеслось над жилым поселком. В результате этого несчастного случая в группе отравленных, попавших в больницу, были обнаружены случаи гипохолестеринемии. Это послужило толчком к созданию одного из первых гиполипидемических средств — фибратов.

Грандиозные по объему, сложности и количеству включенных больных, исследования ВОЗ по применению клофибрата (первого из группы фибратов) закончились тем, что в основной группе (ОГ) была выявлена тенденция к большей общей смертности (ОС) по сравнению с контрольной (ГК), хотя ХС крови при лечении снизился.

Атмосфера неудовлетворенности попытками лечения атеросклероза и парадоксальные находки патологоанатомов о необязательном соответствии выраженности атероматоза сосудов с его клинической картиной, в конце концов, привели к появлению новой концепции, которая подразумевала, что в жизненно важных органах (сердце, головном мозге) возникает ишемия, характер которой остается неясным и, возможно, даже экстракардиальным, и что роль атеросклероза артерии, кровоснабжающей орган, при этом неопределенна. Иначе говоря, органная ишемия была отделена от атеросклероза артерии, кровоснабжающей этот орган. В поисках неведомой причины ишемии органов и в связи с неудовлетворительностью концепцией атерогенной природы происхождения клинических синдромов ишемии миокарда, вместо “атеросклероз венечных артерий” стали использовать неопределенный термин “ишемическая болезнь сердца” (ИБС). Диагноз ИБС на практике привел к тому, что атеросклероз исчез из клинической практики как диагноз из историй болезни. Прекратился

в СССР и поиск действенных средств лечения атеросклероза. Применительно к ИБС, т. е. к коронарной недостаточности, обусловленной атеросклерозом, все внимание было сосредоточено на лечении “антиангинальными” средствами. Стало очевидным, что “антиангинальные” препараты, не действующие на атеросклероз, к снижению смертности привести не могут. В настоящее время известно, что есть только один путь патогенетического лечения атеросклероза — эффективное воздействие на атеросклероз через уменьшение в крови количества атерогенных липопротеидов и улучшение их качественного состояния, включая предотвращение в организме перекисного окисления липопротеидов, превращающего их в особо атерогенные и тромбогенные субстанции.

В самом конце XX века удалось сделать еще одно важное открытие, удостоенное Нобелевской премии. Было установлено истинное значение эндотелия. Оказалось, что эндотелий чуть ли не один из главных регуляторов состояния артерий и отчасти самой крови, протекающей по ним. Эндотелиальная дисфункция (ЭД), для которой характерно усиление сосудосуживающих, проатерогенных, протромбогенных реакций и есть та невидимая причина ишемии, которая подразумевалась в термине “ишемической болезни сердца”. Сейчас можно смело говорить о том, что сформировалось определенное представление об эндотелии как о важном паракринном органе, поражение которого чревато ранним и ускоренным развитием атеросклероза и связанных с ним заболеваний и осложнений. Восстановление нарушенной функции эндотелия (ЭФ) является гарантом стабилизации и даже регресса атеросклероза.

В последние 2 десятилетия XX века стало ясно, что атеросклероз жизненно важных артерий — главная причина Ст, ИМ, МИ, ПХ. Поскольку снижение уровня атерогенной гиперхолестеринемии (ГХС) с помощью статинов приводило к достоверному снижению смертности, причем выявлена прямая связь между степенью снижения уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и степенью снижения смертности, была полностью реабилитирована холестеринотворная теория происхождения атеросклероза.

Могло случиться так, что открытие функциональной роли эндотелия осталось бы мало замеченным и вылилось бы в основном в признание виагры. Но это произошло на волне широко распространившихся разносторонних исследований статинов, нейтрализовавших клинические эффекты недостающего звена в патогенезе ИБС — ЭД. Апологеты так называемой ИБС в свое время ожидали найти это недостающее звено в каких-то экстракоронарных и даже экстракардиальных сферах, а оно — это недостающее звено, оказалось в самом сосуде, а точнее в его интимае.

Многочисленные исследования показывают, что статины кроме основного гиполипидемического свойства имеют дополнительно не менее важное свойство прямого влияния на эндотелий, который при ИБС быстро (в течение 4–8 нед.) существенно восстанавливается, приводя к уменьшению ишемии, снижая концентрации сосудосужающих, проатерогенных и провоспалительных факторов. Именно исследования со статинами, и в первую очередь с симвастатином, дали наиболее ценную и полную информацию о том, что происходит с ЭД при лечении статинами. Оказалось, что статины являются лучшими средствами для поддержания нормальной ЭФ при наличии факторов риска (ФР) и начавшегося атеросклероза и, более того, наилучшим средством для восстановления функционального состояния эндотелия. Число исследований по изучению ЭФ при назначении статинов превосходит таковое с применением любого другого препарата.

Таким образом, статины на сегодня не только лучшие средства для лечения атеросклероза. Они подтвердили и, конечно, расширили представления о холестериновой теории атеросклероза и способах его лечения. Теперь в руках практических врачей появилась мощная группа препаратов, обладающих двойным действием на атеросклероз, через снижение уровня ХС ЛНП и через улучшение ЭФ.

Первым наиболее ярким исследованием по лечению атеросклероза, вдохновившим врачебный мир своими успехами, было Скандинавское исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) 1994 [11]. Целью исследования явилось снижение ОС и сердечно-сосудистой летальности у больных, перенесших ИМ и/или страдающих Ст напряжения с высоким уровнем ГХС (ОХС – 5,5–8,0 ммоль/л или 215–310 мг/дл).

Исследование проводили в 24 клинических центрах Скандинавии. Больных приглашали в клинику и информировали об исследовании. При отсутствии критериев исключения и согласия больного на участие определяли уровни ХС и триглицеридов (ТГ) крови натощак. Если концентрация ХС > 5,5 ммоль/л, больному предлагали принять участие в испытании и давали рекомендации относительно диеты. Через 8 нед. сыворотку больного отправляли в центральную лабораторию для анализа липидного профиля и начинали 2-недельный плацебо-период. Если уровни ХС в сыворотке – 5,5–8,0 ммоль/л, ТГ < 2,5 ммоль/л, и больной, по-прежнему, был согласен участвовать в испытании, получали информированное согласие пациента на участие в исследовании и назначали симвастатин в дозе 20 мг/сут. или плацебо перед вечерним приемом пищи.

Больные являлись на прием каждые 6 нед. в течение первых 18 мес. и каждые 6 мес. в последующем.

Доза симвастатина титровалась в течение первых 6 мес. с учетом сывороточного уровня ХС через 6 и 18 нед. Максимально допустимая его доза была 40 мг/сут. Целью было снижение сывороточного уровня ХС до 3,0–5,2 ммоль/л.

Главной конечной точкой (КТ) служили ОС, следующей по значимости – смертность от коронарной болезни сердца (КБС) и нефатальный ИМ.

Из 7027 больных, отобранных для диетотерапии, отвечали критериям включения в исследование и были рандомизированы в период с 19.05.1988г по 16.08.1989г 4444 больных. Основными причинами исключения были уровень ХС вне заранее определенных рамок 5,5–8,0 ммоль/л (n=1300), повышение содержания ТГ > 2,5 ммоль/л (n=864) и нежелание участвовать (n=396).

Длительность наблюдения составила в среднем 5,4 года; у выживших больных она варьировала от 4,9 до 6,3 года. Во всех случаях в конце исследования отмечали, выжил ли больной или умер. Обе группы больных были сопоставимы по исходным характеристикам. 13 % из 2223 больных ГК и 10 % из 2221 больного ОГ прекратили прием плацебо и симвастатина. Нежелательные явления послужили причиной для отмены плацебо у 129 больных, симвастатина – у 126.

В течение исследования в ОГ уровни ОХС, ХС ЛНП и ТГ снизились на 25 %, 35 % и 10 %, соответственно, по сравнению с исходными показателями, а содержание ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) увеличилось на 8 %. В ГК перечисленные показатели выросли на 1 %, 1 % и 7 %, соответственно.

За период наблюдения всего умерли 256 пациентов (12 %) в ГК и 182 (8 %) – в ОГ. Относительный риск (ОР) смерти при лечении симвастатином составил 0,70 (p=0,0003). Предполагаемая 6-летняя выживаемость (70 мес.), рассчитанная по методу Каплана-Мейера, была равна 87,7 % и 91,3 % в ГК и ОГ, соответственно. В ГК отмечены 189 случаев смерти от КБС (74 % от общего числа смертей), в ОГ – 111 случаев (61 %). ОР смерти от КБС при приеме симвастатина составил 0,58, т. е. произошло снижение риска коронарной смерти на 42 %. Смертность от несердечных причин достоверно не отличалась в двух группах. В ранних работах по изучению влияния липид-корректирующей терапии на атеросклероз отмечали, что она сопровождалась увеличением числа самоубийств, смерти от различных происшествий (исследования с клофибратом, гемфибрилом) и ростом онкозаболеваемости (исследования с эстрогенами, клофибратом). С учетом этих данных были проанализированы: число случаев насильственной смерти (самоубийства, травмы) – оно также было одинаковым (7 и 6); 35 и 33 больных, лечившихся плацебо и симвастатином соответ-

ственно, умерли от рака: у 12 и 9 пациентов опухоль локализовалась в желудочно-кишечном тракте. Цереброваскулярная смертность в двух группах была одинаковой, а разница в числе случаев смерти от других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) оказалась недостоверной — 6 vs 11 соответственно.

КТ второго плана служили основные осложнения КБС: смерть, нефатальный определенный или возможный ИМ, остановка сердца с последующей успешной реанимацией. Одно или более осложнений наблюдали у 622 (28 %) и 431 (19 %) больных в ГК и ОГ, соответственно. ОР развития основных осложнений при лечении симvastатином составил 0,66 ($p < 0,00001$). Вероятность отсутствия подобных осложнений в течение 6-летнего периода, рассчитанная по методу Каплана-Мейера, равнялась 70,5 % в ГК и 79,6 % в ОГ. ОР развития нефатального определенного и подтвержденного в стационаре или возможного ОИМ составил 0,63. ОР развития любых осложнений КБС при лечении симvastатином был равен 0,73 ($p < 0,00001$). Вероятность отсутствия любых осложнений КБС в течение 6-летнего периода в ГК — 56,7 %, в ОГ — 66,6 %. ОР смерти или развития любых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) атеросклероза составил 0,74 ($p < 0,00001$), а вероятность их отсутствия — 53,0 % и 62,9 % в ГК и ОГ, соответственно. Симvastатин снижал также частоту потребности в аортокоронарном шунтировании или ангиопластике коронарных артерий. ОР при его применении составил 0,63 ($p < 0,00001$). Частота обострений КБС без ИМ не отличалась в двух группах.

После завершения исследования была проанализирована частота развития фатальных и нефатальных цереброваскулярных осложнений: в ГК они наблюдались у 98 больных, в ОГ у 70 (ОР — 0,70).

Авторы специально проанализировали результаты лечения у женщин и лиц > 60 лет. В течение периода наблюдения умерли только 52 из 827 женщин, в т.ч. 25 (6 %) в ГК и 27 (7 %) в ОГ. 17 и 13 случаев смерти были связаны с КБС. Как для первичных, так и для вторичных КТ исследования не было выявлено существенных различий между больными обоих полов в ОГ и ГК. Также не обнаружены различия в эффекте лечения между больными $>$ и < 60 лет.

Таким образом, исследование 4S оказалось наиболее эффективным из всех, проводившихся с целью лечения и вторичной профилактики атеросклероза у больных КБС.

Ни в одном из предшествовавших однофакторных исследований гиполипидемических средств не было продемонстрировано снижение ОС или даже коронарной смертности в течение запланированного периода наблюдения. При увеличении срока наблюдения больных, в исследовании, проведенном в Осло, через 11 лет было отмечено

достоверное снижение частоты фатального ИМ. В исследовании The Coronary Drug Project 1970 больных наблюдали 15 лет. Отмечено достоверное снижение смертности на 11 % у больных, лечившихся никотиновой кислотой [6]. Ни в одном из этих исследований, за исключением POSCH (Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias [4], в котором больным КБС частично шунтировали подвздошную кишку, вследствие чего произошло снижение уровня ХС ЛНП на 38 %, не было достигнуто такого снижения содержания ЛНП, которое было бы сопоставимо с динамикой уровня ХС ЛНП (-35 %), наблюдавшейся в исследовании 4S. В более ранних работах уровень ХС ЛНП менялся на ~ 10 %. Исследование POSCH по числу больных было менее крупным, что не позволило продемонстрировать снижение ОС или коронарной смертности. Тем не менее, и в этом исследовании было отмечено достоверное снижение (на 35 %) числа случаев смерти от КБС и нефатального ИМ в течение > 5 лет, что соответствует результатам, полученным в 4S.

Обобщив результаты 28 испытаний гипохолестеринемических средств [8] впервые пришли к выводу, что риск смерти от КБС и число случаев нефатального ИМ снижается на 7 %: 95 % доверительный интервал (ДИ) 0–14 %, на каждые 0,6 ммоль/л снижения сыровоточного уровня общего ХС (ОХС) в течение 2 лет лечения, на 22 % в течение последующих 3–5 лет. В исследовании 4S уровень ХС снизился в среднем на 1,8 ммоль/л (25 %). При этом риск смерти от КБС и число случаев нефатального ИМ уменьшились на 26 % в течение первых 2 лет и на 46 % в течение последующих.

Исследование 4S продемонстрировало также благоприятное влияние симvastатина на риск фатальных и нефатальных цереброваскулярных нарушений. Эти данные соответствуют результатам более поздних работ с другими статинами, в которых подтверждалось, что и другие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, приостанавливают прогрессирование атеросклероза сонных артерий (СА).

Симvastатин снижал риск основных осложнений от ИБС у женщин в той же степени, что и у мужчин. Он также улучшал выживаемость больных > 60 лет.

Следует отметить, что увеличение выживаемости при лечении симvastатином не сопровождалось каким-либо ростом смертности, не связанной с ИБС, в т.ч. случаев смерти от рака, что было обнаружено при обобщенном анализе результатов испытаний некоторых гипохолестеринемических средств раннего периода. Общая частота фатальных и нефатальных случаев рака также схожа в двух группах. Переносимость симvastатина была хорошей; частота неблагоприятных явлений, в т.ч. требовавших прекращения лечения, не отличалась

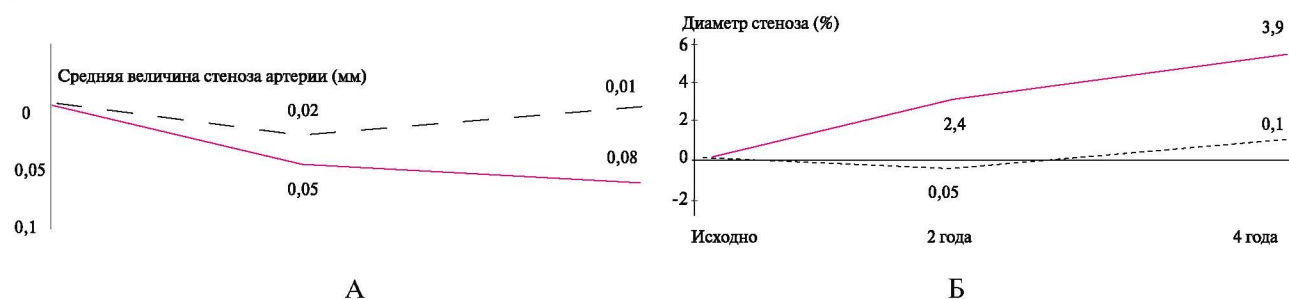


Рис. 1 А, Б. Влияние симвастатина на динамику коронарного атеросклероза у больных КБС [9].

в ОГ и ГК. Рабдомиолиз, который является наиболее существенным побочным эффектом статинов, развился у одного больного; после отмены препарата его признаки исчезли. Какие-либо неблагоприятные явления в данном исследовании отсутствовали. Таким образом, значительное и продолжительное снижение уровней ОХС и ХС ЛНП при лечении симвастатином не сопровождалось какими-либо серьезными неблагоприятными последствиями.

Симвастатин хорошо переносится, безопасен. Установлено, что его назначение в виде препарата — Вазилип (КРКА, Словения) — больным с гиперлипидемией в сочетании с патологией печени (жировой гепатоз) не вызывало каких-либо патологических изменений со стороны маркеров безопасности: печеночных ферментов, а также билирубина, креатинина, глюкозы крови. Наблюдение за больными длилось 1 год. Был достигнут хороший гиполипидемический эффект — уровень ХС ЛНП снизился на 27,8 %, а ИА — на 36,7 % [1].

Продолжение дальнейшего анализа результатов исследования 4S показало, что достигнутый клинический эффект был связан в основном со снижением концентрации апо В-содержащих липидов. Снижение ХС ЛНП на 1 % в группе больных, принимавших 20–40 мг/сут. симвастатина, было сопряжено со снижением смертности на 1,7 % ($p < 0,00001$) [10].

Установлено, что симвастатин не только уменьшает атеросклеротическое поражение сердца, уменьшая случаи Ст на 26 %, но и оказывает генерализованное воздействие на артериальные регионы. Установлено, что под его влиянием риск цереброваскулярных случаев сократился на 28 %, риск появления или усиления ПХ — на 38 % [10].

В исследовании MAAS (Multicentre Anti-Atheroma Study) (1994) [9] с ангиографическим контролем венечных артерий при 4-летнем лечении больных симвастатином обнаружены признаки торможения прогрессирования атеросклероза и более частого обратного развития коронарного атеросклероза.

Благоприятный эффект симвастатина на КБС начинает проявляться к двум годам после начала лечения и постоянно повышается при его продолжении, что соответствует результатам

нескольких ангиографических исследований, продемонстрировавших влияние гиполипидемических средств на течение коронарного атеросклероза в пределах 2 лет эффективной терапии. Известно, что прогрессирование атеросклеротических поражений коронарных артерий при повторных исследованиях является сильным предиктором клинически неблагоприятного течения КБС и развития осложнений. В исследовании MAAS с помощью количественного анализа коронарных ангиограмм было продемонстрировано замедление прогрессирования атеросклеротических поражений коронарных артерий через 2 и 4 года после начала лечения симвастатином у больных, сопоставимых по исходным характеристикам, с больными, включенными в исследование 4S. Новые поражения и полные окклюзии значительно реже развивались у больных, принимавших симвастатин.

Под влиянием симвастатина за 4 года лечения не наблюдалось существенной динамики со стороны пораженной артерии, в то время как в ГК происходило дальнейшее стенозирование просвета артерии на 0,08 мм или 3,9 % (рисунок 1, фрагменты А и Б соответственно) [9].

Нестабильная атерома может стабилизироваться, если из липидного ядра бляшки удаляются ХС и макрофаги, подавляется воспаление. При этом снижается риск разрыва бляшки с последующим интрамуральным кровоизлиянием и интралюминальным тромбозом, которые могут привести к развитию тяжелых осложнений. Стабилизация коронарных поражений, по всей вероятности, является основной причиной увеличения выживаемости больных при эффективном лечении КБС. Назначение симвастатина с первых дней поступления в стационар у больных ОИМ достоверно улучшает выживаемость, начиная с первых месяцев лечения (рисунок 2). Снижение смертности в значительной степени происходит за счет противовоспалительного эффекта симвастатина: у больных с пятой (самой высокой) квинтилью содержания С-реактивного белка (СРБ) смертность в 4 раза ниже при лечении симвастатином, чем при приеме плацебо [13].

В настоящее время необходимость назначения статинов с первых дней поступления больных ОКС в стационар постулируется международными и рос-

Пациенты : 889 больных ИМ; срок наблюдения - 4 года

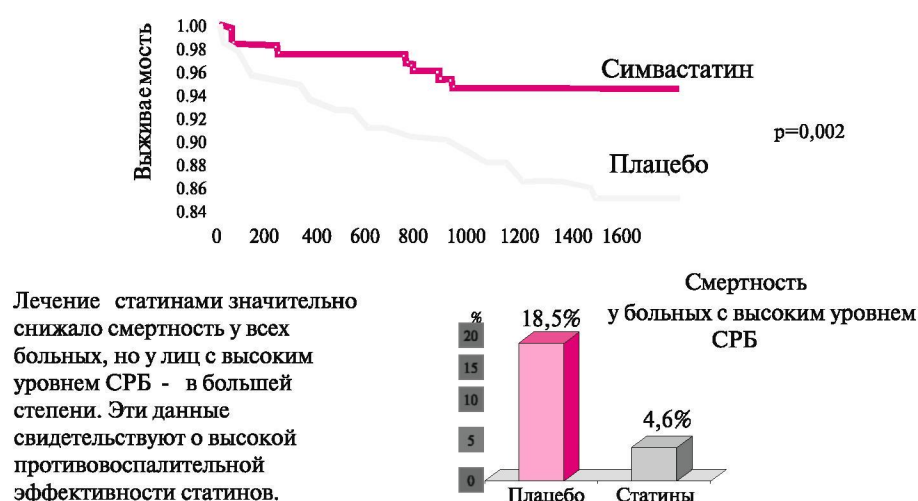


Рис 2. Выживаемость больных ОИМ в зависимости от уровня СРБ крови и лечения симвастатином [13].

сийскими рекомендациями по лечению больных ОИМ [14].

Установлено антиишемическое действие симвастатина при его применении у больных КБС уже через 3 мес. лечения [5]. Более того, через 1 мес. от начала лечения препаратом можно обнаружить признаки улучшения ЭФ по результатам исследования кровотока в сосудах предплечья в ответ на введение ацетилхолина. Симвастатин у больных с ГХС уже через 1 мес. уменьшает экспрессию антигена к тканевому фактору моноцитов и снижает активность тканевого фактора моноцитов, что может играть позитивную роль в предотвращении атерогенеза с улучшением клинического течения КБС.

Назначение симвастатина – Вазилипа в течение 6 мес. больным АГ и сопутствующим СД-2 на фоне антигипертензивной терапии ИАПФ и верапамилом привело через 1 мес. к достоверному и стабильному снижению уровня атерогенных липопротеидов, а через 6 мес. к увеличению метаболитов NO на 58,4 % ($p<0,08$) и уменьшению фактора некроза опухоли α с 20,13 пг/мл до 11,37 пг/мл ($p<0,004$). Эти изменения свидетельствуют об вазодилатирующей и противовоспалительной активности препарата [2].

Симвастатин обладает сложным влиянием на пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) стенки артерии. Известно, что ГХС усиливает деление и рост ГМК. В опытах на крысах установлено, в культуре ГМК симвастатин подавляет их воспроизводство, что напрямую связано с ингибированием внутриклеточного ХС. Добавление к культуре клеток мевалоната, важной промежуточной субстанции на пути синтеза ХС, восстанавливает прежнюю пролиферативную активность. Интересно, что правастатин оказался неэффективным в подавлении пролиферации клеток [7].

Крупным достижением в исследовании терапевтических свойств симвастатина явилось завершение исследования The Heart Protection Study [12], организованного и выполненного Оксфордским университетом в Англии. С 07.1994 по 05.1997гг. 15454 мужчин и 5082 женщин в возрасте > 65 лет были включены в рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами для изучения эффективности симвастатина (40 мг/сут.) и витаминных антиокислителей у больных с диагнозами перенесенного ИМ (41 %), ИБС без ИМ (24 %), атеросклероза мозговых (16 %), периферических артерий (33 %), сахарного диабета (СД) обоих типов (29 %), леченной артериальной гипертензии (АГ) (41 %). Треть больных была пожилого возраста.

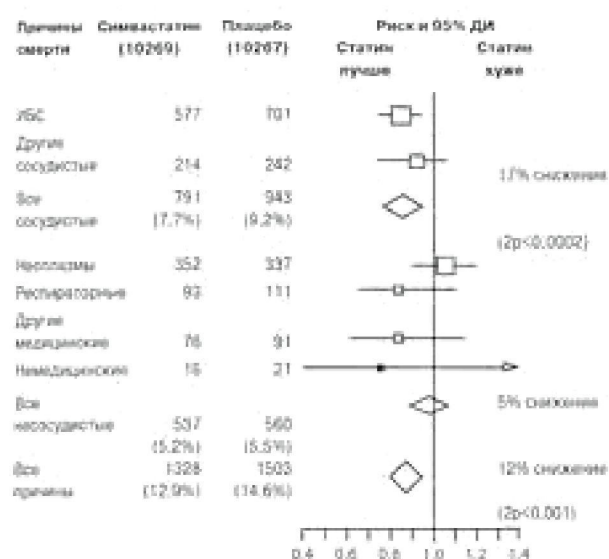


Рис. 3 Основные клинические результаты The Heart Protection Study [12].

Наблюдение за больными длилось 6 лет. Оказалось, что 6-летнее лечение симвастатином 40 мг/сут. больных с рядом серьезных хронических заболеваний, перечисленных выше, и пожилых людей с низким, нормальным, умеренно повышенным уровнями ОХС и ХС ЛНП привело к снижению сердечно-сосудистой смертности на 17 % ($2p < 0,0002$), ОС на 12 % ($2p < 0,001$) (рисунок 3). Установлено также снижение риска нефатальных сосудистых осложнений на 24 % ($2p < 0,00001$), в т.ч. уменьшение всех инсультов на 27 % ($2p < 0,00002$). В отличие от других исследований со статинами расхождение кривых выживаемости без сосудистых осложнений между группами симвастина и плацебо стали отмечать еще до истечения первого года наблюдения. Это более выражено, чем в исследовании 4S, и подтвердило полную безопасность симвастина (включая онкологическую). Значимые биохимические отклонения: увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) >3 раза, креатин-

фосфокиназы (КФК) >10 раз, наблюдалось у 0,8 % и 0,6 % и у 0,09 % и 0,05 %, соответственно, в группах симвастина и плацебо ($p > 0,05$).

Проводившееся параллельно изучение эффективности сочетания витаминов: 600 мг вит. Е, 250 мг вит.С, 20 мг β -каротина, показало, что их эффект равен эффекту плацебо — MRC/BHF (Medical Research Council and British Heart Foundation Heart Protection Study) [12].

Таким образом, еще раз были продемонстрированы эффективность и безопасность препарата при длительном лечении больных с высоким риском.

В последние годы появляются новые статины с большим гиполипидемическим эффектом (розувастатин, питавастатин). Тем не менее, исследования с симвастатином, включающие в общей сложности > 30 тыс. больных со сроком наблюдения >5 лет, остаются той базой, на фоне которой продолжается дальнейшее триумфальное шествие статинов.

Литература

1. Драпкина О.М., Клименков А.В., Суховская И.И., Ивашкин В.Т. Опыт применения симвастина у пациентов с заболеваниями печени. Кардиоваск тер профил 2007; 6(5): 70–5.
2. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Сулова Е.У. и др. Влияние 6-месячной терапии симвастатином на липидтранспортную функцию крови и состояние эндотелия у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Кардиология 2006; 1: 27–31.
3. Мясников А.Л. "Гипертоническая болезнь и атеросклероз" Москва "Медицина" 1965.
4. POSCH Group. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. NEJM 1990; 323: 946–55.
5. de Divitiis M, Pubba P, Di Sommas S, et al. Effects of short-term reduction in serum cholesterol with simvastatin in patients with stable angina pectoris and mild to moderate hypercholesterolemia. Am J Cardiol 1996; 78: 763–8.
6. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. for the Coronary Drug Project Research Group. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. JACC 1986; 8: 1243–55.
7. Corsini A. New insights into statins: on anti-atherosclerotic mechanism and drug interaction. In: Direct anti-atherosclerotic effects at statins: from experimental evidence to clinical benefit. A satellite Symposium of the XIII International Symposium on drug Affecting Lipid Metabolism. 1998, Florence, Italy.
8. Low MR, Wald NJ, Thomson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease? BMJ 1994; 308: 367–72.
9. MAAS investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the multicentre anti-atheroma study (MAAS). Lancet 1994; 344: 633–8.
10. Pedersen T, Olsson AG, Faergeman O, et al. for The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Circulation 1998; 97: 1453–60.
11. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383–9.
12. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebocontrolled trial. Lancet 2002; 360: 7–22.
13. Home BD, Vuhlestein JB, Carlquist JF, et al. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. JACC 2000; 36(6): 1774–80.
14. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. Москва 2007; 120 с.

Поступила 04/02–2009

Артериальная гипертензия у подростков и лиц молодого возраста: вопросы диагностики и лечения

О.А. Кисляк*, Е.В. Петрова, Д.С. Саргаева

Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Arterial hypertension in young people and adolescents: diagnostics and treatment

O.A. Kislyak*, E.V. Petrova, D.S. Sargaeva

Russian State Medical University. Moscow, Russia

В статье изложены современные представления о причинах развития, диагностике и лечении артериальной гипертензии (АГ) у подростков и лиц молодого возраста. Обсуждаются особенности АГ в этих возрастных группах, возможности профилактики стабилизации АГ с помощью блокаторов рецепторов ангиотензина; возникновение сердечно-сосудистых заболеваний, начиная с подросткового возраста. Приводятся собственные данные о частоте выявления лабильной АГ, синдрома вегетативной дисфункции, метаболического синдрома, абдоминального ожирения, гиперлептинемии у подростков с АГ.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, подростки, лица молодого возраста, абдоминальное ожирение, лечение, профилактика.

The current evidence on causes, diagnostics and treatment of arterial hypertension (AH) in adolescents and young people is presented. AH features in these age groups, angiotensin receptor blocker potential in prevention of AH stabilisation, as well as early prevention of cardiovascular events are discussed. The authors present their original data on the prevalence of labile AH, autonomic dysfunction, metabolic syndrome, abdominal obesity, and hyperleptinemia in adolescents with AH.

Key words: Arterial hypertension, adolescents, young people, abdominal obesity, treatment, prevention.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важнейших факторов риска (ФР) в силу значительной распространенности и доказанного влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность (ССС). Распространенность АГ достигает 40 % в популяции. Такие факторы, как возраст населения, общее состояние здоровья, экология, окружающая среда и культура могут влиять на распространенность АГ. Россия относится к странам с наиболее высокой частотой распространения АГ. По результатам мониторинга за эпидемиологической ситуацией по АГ, проводимого в рамках целевой федеральной программы “Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии в России”, в 2004г распространенность АГ составила 36,9 % у мужчин и 42 % у женщин [1]. Заболеваемость АГ значительно увеличивается с возрастом, что согласуется с наблюдаемым в большинстве популяционных исследований ростом величины артериального давления (АД) по мере увеличения возраста.

Многие данные указывают на то, что распространенность АГ растет с 10–12 % в возрасте 20–29 лет до 30 % в среднем возрасте, до 60 % у лиц > 65 лет и 70–75 % в возрасте > 75 лет. АГ в подростковом возрасте также не является редкой патологией. У детей АГ выявляется в 6–14 %, а у подростков в 4–18 % случаев, причем число случаев АГ в возрасте < 18 лет достигает своего максимума именно в подростковом периоде (в возрасте 13–15 лет).

Результаты клинических и эпидемиологических исследований за последние десятилетия предоставили много данных о чрезвычайно раннем начале АГ у большого числа пациентов. Несомненно, что истоки развития АГ нередко лежат именно в детском, подростковом и молодом возрастах. Важно и то, что риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанный с АГ, не вызывает никаких сомнений и подтвержден многочисленными, крупными, эпидемиологическими исследованиями. Во Фремингемском исследовании, MRFIT (The

©Коллектив авторов, 2009
e-mail: kisliakoa@mail.ru

[Кисляк О.А. (*контактное лицо) — заведующая кафедрой госпитальной терапии Московского факультета; Петрова Е.В. — ассистент кафедры; Саргаева Д.С. — аспирант кафедры].

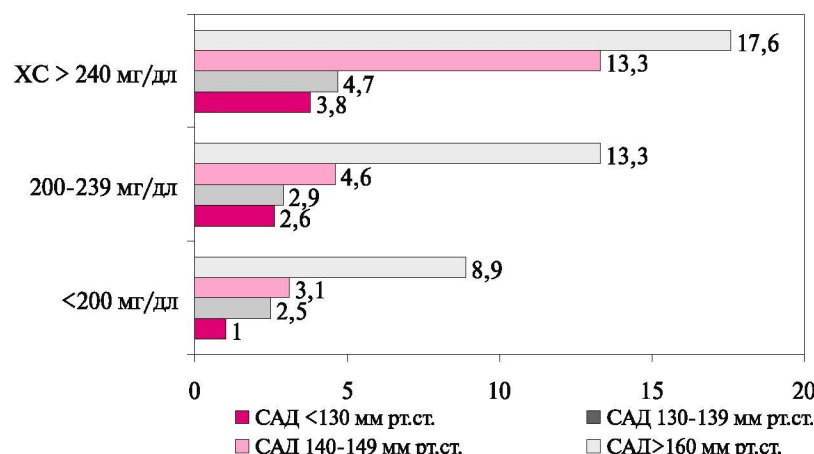


Рис. 1 Риск ССЗ у мужчин 18-55 лет (результаты популяционного исследования Center "Investigations Preventives et Cliniques", Франция, 2002).

Multiple Risk Factor Intervention Trial) и др. в 60–80х годах прошлого века было убедительно показано, что наличие у определенных представителей популяции, особенно в старших возрастных группах, АГ и других ФР определяет риск развития атеросклеротических заболеваний и отдаленный прогноз не только ССЗ, но и ССС. Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что коррекция ФР играет важнейшую роль как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ.

В отношении подростков и лиц молодого возраста до последнего времени доминировала точка зрения, что наличие АГ и других ФР не обязательно ассоциировано с повышенным риском ССЗ и смертности. В то же время, очевидно, что представления о сердечно-сосудистом континууме складываются из анализа этапов формирования ССЗ. На начальном этапе, который обычно совпадает по времени с более молодым возрастом, формируются ФР ССЗ: АГ, дислипидемия (ДЛП), сахарный диабет (СД), ожирение (Ож) и др. В последующем возникают поражения органов-мишеней (ПОМ): гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), утолщение слоя интима-медиа (ТИМ) артерий, начальные проявления поражения почек и др., и только потом, часто по истечении многих лет, проявляются ССЗ, которые по мере их прогрессирования вызывают осложнения, инвалидизацию и смерть. Поэтому АГ и другие ФР, имеющиеся у подростков и молодых, так или иначе, должны вести к морфологическим изменениям, являющимся субстратом атеросклероза.

Первые данные о возможном влиянии ФР на развитие атеросклероза в артериях в подростковом и молодом возрастах (18–20 лет) появились еще в 70-е годы прошлого века, когда в США при аутопсийных исследованиях солдат этого возраста, погибших во Вьетнамской войне, были обнаружены различной степени начальные проявления атеросклероза. В ряде исследований аутопсийных материалов лиц молодого возраста, умерших в основном от несчастных случаев, а именно в исследовании

Bogalusa heart Study, а также в многоцентровом, кооперативном исследовании, проведенном исследовательской группой PDAY (Pathobiological Determinants Of Atherosclerosis In Young), по изучению детерминант атеросклероза у молодых, было установлено, что степень атеросклеротических изменений коронарных артерий (КА) коррелировала с такими ФР, как индекс массы тела (ИМТ), систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД), ДЛП, уровень глюкозы в крови [2]. Данные о ФР были получены исследователями из ряда источников, одним из которых были предшествующие эпидемиологические исследования. Важнейшим результатом этих исследований являлось также установление факта влияния сочетаний ФР на прогрессирование атеросклероза. Оказалось, что площадь поверхности КА с липидными пятнами у подростков и лиц молодого возраста с 0, 1, 2 или 3–4 ФР составляла 1,3 %, 2,5 %, 7,9 % и 11,0 %, соответственно, а площадь поверхности КА с фиброзными бляшками была 0,6 %, 0,7 %, 2,4 % и 7,2 % соответственно. Все данные продемонстрировали высокую достоверность.

К другим важнейшим исследованиям в этой области относятся Muscatine Study, Minnesota Childrens's blood Pressure Study, исследование Investigations Preventives et Cliniques, Cardia study, ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children).

В исследовании Investigations preventives et cliniques было показано, что уже в молодом возрасте (18–55 лет) у мужчин и женщин при наличии гиперхолестеринемии (ГХС) и АГ значительно увеличен риск ССС (рисунок 1). Популяционный характер данного исследования, включение в него большой группы лиц в возрасте < 30 лет, длительный период наблюдения позволили продемонстрировать, что АГ и ГХС встречаются в молодом возрасте очень часто. САД >140 мм рт.ст. обнаружили у 35 % мужчин, а высокий уровень холестерина (ХС) > 240 мг/дл у 30 % мужчин, причем сочетание этих неблагоприятных ФР наблюдалось у 13 % мужчин. В резуль-

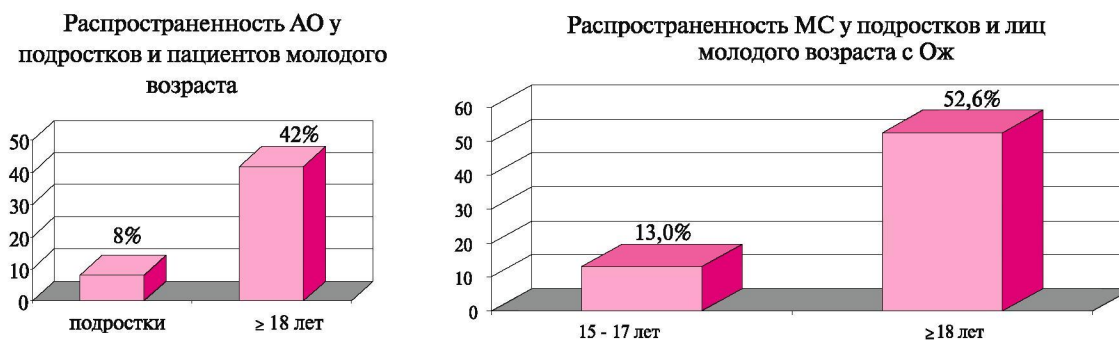


Рис. 2 Распространенность АО и МС у подростков и лиц молодого возраста.

тате продолжительного периода наблюдения (8–18 лет) удалось установить, что риск ССС у пациентов молодого возраста мужского пола был особенно велик. При наличии АГ (САД > 140 мм рт.ст.) и повышения уровня ХС (240 мг/дл) он в 17,6 раз превышал риск у мужчин того же возраста с нормальными показателями АД и ХС. Еще одним важным выводом, который был сделан по результатам этого исследования, стал вывод о доминирующем влиянии АГ на сердечно-сосудистый риск (ССР). Во всех группах с различным уровнем общего ХС (ОХС) у лиц с САД > 160 мм рт.ст. по сравнению с лицами с САД < 130 мм рт.ст. риск был выше, как минимум, в 5 раз, в то время как ССР при наличии ГХС увеличивался в группах с различным АД только в 2–4 раза [3]. Это исследование положило начало провозглашению новых целей в предупреждении развития ССЗ, начиная с подросткового и молодого возрастов, важнейшей из которых являются выявление и коррекция многочисленных ФР – средовых, наследственных, метаболических, из которых важнейший АГ.

Каковы же особенности АГ в подростковом и молодом возрастах? С чем связано ее раннее возникновение у таких пациентов? Какие пациенты с АГ подросткового и молодого возрастов требуют назначения медикаментозной терапии? Эти и многие другие вопросы продолжают в настоящее время оставаться предметом острых дискуссий. Тем не менее, целый ряд ответов на эти вопросы уже получен.

Прежде всего, это касается устойчивости повышения АД во взрослой жизни у пациентов с ранней АГ. Известно, что у части пациентов > 18 лет с завершением полового созревания происходит спонтанная регрессия АГ, что связано с завершением процессов гормональной перестройки в пубертатном периоде. Это, прежде всего, относится к “гипертонии белого халата” (ГБХ), распространенность которой в подростковом и молодом возрастах высока. У пациентов 15–28 лет с диагностированной в клинике АГ, распространенность ГБХ составляет 21 % [4]. Считают, что эта форма АГ является проявлением нейроциркуляторной астении. Лабильная АГ также составляет большую долю в структуре АГ в подростковом и молодом возрастах. У лиц

>18 лет лабильная АГ встречается примерно вдвое реже (19,6 %), чем у подростков, что связано с завершением процессов созревания и стабилизацией гормональной, вегетативной и нейрогенной регуляций. Следует, однако, отметить, что, по мнению многих авторов, у 75 % пациентов с ГБХ и лабильной АГ эти состояния переходят в постоянную форму АГ, что связано с повышенным риском ССЗ.

Все больше исследователей приходят к выводу о том, что возникшая в подростковом и молодом возрастах АГ сохраняется и в будущем. Установлено, что значительный процент “подростковых” АГ и случаев “высокого нормального АД переходит в разряд “взрослой” патологии. Характерно, что в молодом возрасте большинство пациентов со стабильной АГ имеют признаки активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В продолжительном 22-летнем наблюдении В.Б. Розанов [5] отметил, что повышенные уровни АД у детей по сравнению с нормальными значениями более устойчивы. 37 % мальчиков и 43 % девочек в возрасте 12–13 лет, имеющие максимальное повышение АД в исследуемой группе (относящиеся к 5-му квинтилю) сохранили исходный процентильный ранг по прошествии 22 лет. Автор делает вывод о том, что риск наличия АГ во взрослой жизни у мальчиков-подростков в 2,3 раза, а у девочек-подростков в 2,9 раз выше по сравнению с подростками, которые имеют нормальное АД [5]. Естественно, что наибольший интерес с точки зрения профилактики ССЗ и смертности представляют именно те подростки и молодые люди с АГ, у которых есть причины подозревать устойчивое повышение АД.

В связи с этим, следует оценивать и формировать группы риска в популяции подросткового и молодого возрастов. Самой существенной в этом смысле является программа диспансерного обследования подростков и лиц молодого возраста из семей с АГ. Известно, что ~ 50 % всех случаев АГ в популяции составляют семейные случаи, наличие АГ у 2 и более родственников 1 степени родства. По литературным данным повышенное АД у детей и подростков диагностируют в 3 раза чаще у пациентов из семей с АГ, чем у пациентов из семей с нормальным уровнем АД.

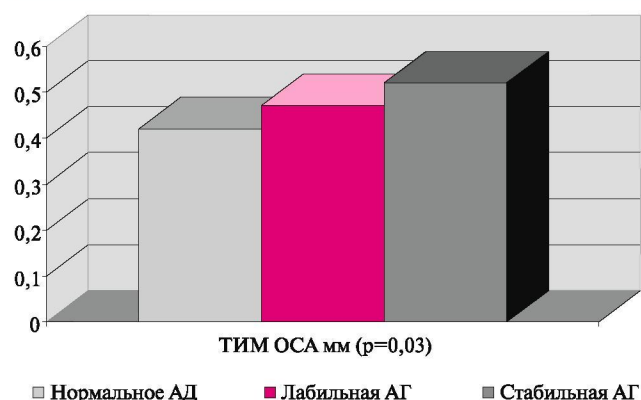


Рис. 3 Характеристики состояния сосудистой стенки у подростков и лиц молодого возраста в зависимости наличия АГ.

Следующей группой риска можно считать пациентов с существенными нарушениями вегетативной нервной регуляции и особенностями пубертатного периода. В последние годы широко обсуждается проблема вегетативной дисфункции и ее роли в формировании АГ и других ССЗ, а также прогностическое значение вариабельности сердечного ритма (ВСР). Синдром вегетативной дисфункции (СВД) встречается у подростков, по данным разных авторов, в 29–60 % случаев. В течение многих лет, изучая специфику вегетативной нервной регуляции у подростков и лиц молодого возраста, было сделано заключение, что среди них существует большое количество с патологически протекающим пубертатным периодом в виде СВД разных типов. Опыт обследования пациентов разных возрастных групп показывает, что именно в подростковом возрасте, а также в молодом (16–21 года) вегетативная составляющая в повышении АД является самой сильной. О наличии СВД у подростков и лиц молодого возраста с разными ФР ССЗ, в т.ч. с АГ, может свидетельствовать повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и вариабельности АД при нарастании МТ. При анализе спектральных показателей ВСР смещение вегетативного баланса в сторону симпатикотонии наблюдалось гораздо чаще (27,4 %) у пациентов с ФР, чем без таковых (у 7,7 %) [4]. Показатели временного анализа указывали на снижение общей вариабельности и смещение вегетативного равновесия в сторону симпатикотонии при увеличении МТ. В группе с преобладанием симпатических влияний средние и максимальные уровни АД, а также индексы времени (ИВ) АД были выше, чем в группах с преобладанием парасимпатической активности и с нормальным вегетативным балансом. Следует отметить, что в проведенном исследовании ВСР в большей степени была связана с величиной ДАД, чем САД.

Однако наиболее прогностически неблагоприятной группой молодых пациентов с АГ являются лица с избыточной МТ и Ож. И хотя существует точка зрения, что на уровень АД у детей и подростков с Ож большое влияние оказывают средовые

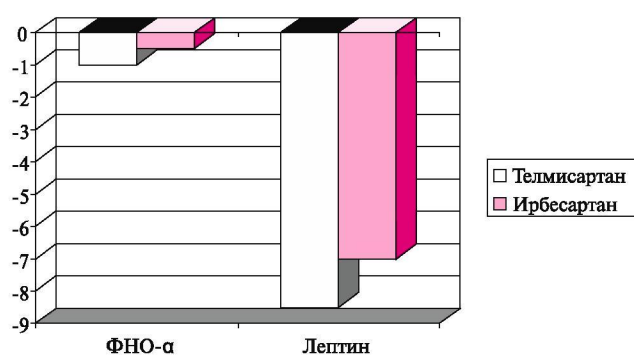


Рис. 4 Влияние БРА на ФНО-α и уровень лептина в нг/мл.

факторы, тем не менее, представляется целесообразным формирование среди подростков и лиц молодого возраста группы риска с увеличением МТ по отношению к положенной как минимум на 20 %.

Известно, что у детей и подростков с повышенной МТ АД выше, чем АД у лиц того же возраста с нормальной МТ. Есть работы, свидетельствующие о том, что лептин, продукт гена Ож, повышающийся у пациентов с Ож, играет существенную роль в усилении симпатической составляющей вегетативной нервной системы [6]. Существует довольно четкая зависимость между ИМТ, уровнем лептина в сыворотке и разделением больных на категории: нормальное АД, высокое нормальное АД и АГ. При этом следует помнить, что при наличии избыточной МТ в молодом возрасте повышение уровня лептина встречается очень часто. При обследовании 46 девушек-подростков и молодых женщин в возрасте 14–25 лет с Ож повышение уровня лептина в плазме крови у девушек-подростков и молодых женщин было обнаружено в 100 % случаев, составляя от 23,5 до 103,5 нг/мл, в среднем $52,915 \pm 3,627$ нг/мл.

Хорошо известно, что уже в детском и особенно в подростковом возрасте избыточная МТ сочетается с другими метаболическими нарушениями, такими как ДЛП, нарушение углеводного обмена, метаболизма мочевой кислоты, а также с высоким содержанием инсулина, что свидетельствует об инсулинорезистентности (ИР). Особенно неблагоприятной формой Ож, при которой частота ССЗ наибольшая, является абдоминальное ожирение (АО), часто сопровождающееся ИР в варианте метаболического синдрома (МС). В исследовании выявили, что АО у пациентов подросткового и молодого возрастов (75 пациентов с избыточной МТ в возрасте 15–28 лет) встречается не так часто (24 %), причем количество абдоминального жира увеличивается при увеличении выраженности избытка МТ. АО имелось только у 8 % пациентов <18 лет, при этом только у одной трети из них АО сочеталось с АГ и гипертриглицеридемией

(ГТГ), а у остальных не было обнаружено ни метаболических нарушений, ни АГ. В группе > 18 лет АО встречалось гораздо чаще (42 %), при этом оно, как правило, сочеталось с высоким уровнем триглицеридов (ТГ), нарушением углеводного обмена и/или АГ, т. е. у пациентов формировался МС (рисунок 2). Как показывают многие исследования именно у таких пациентов с Ож и различными метаболическими ФР ранняя АГ, возникающая в подростковом и молодом возрастах, с одной стороны, является маркером метаболических нарушений в семье [7], а с другой стороны, носит устойчивый характер, сопровождается ПОМ и неблагоприятным прогнозом. В том же исследовании В.Б. Розанова показано, что в случае сочетания повышенного АД с избыточной МТ риск наличия АГ во взрослом возрасте увеличивается у мальчиков в 7,5, а у девочек в 5 раз по сравнению с их сверстниками без этих ФР.

Именно у пациентов с АГ и Ож в подростковом и молодом возрастах следует ожидать раннего ПОМ, прежде всего развития ГЛЖ и ТИМ общей сонной артерии (ОСА). При увеличении МТ, особенно при АО у подростков и лиц молодого возраста, наблюдали не только ГЛЖ, но и ухудшение диастолической функции, являющейся одним из самых ранних проявлений поражения сердца. При увеличении МТ от нормальной к Ож у этих пациентов наблюдалось увеличение ТИМ ОСА: $0,470 \pm 0,076$ мм в контрольной группе vs $0,485 \pm 0,112$ мм при избыточной МТ, $0,497 \pm 0,069$ при Ож, хотя различия и не достигли статистической значимости. Литературные данные о влиянии избыточной МТ в этой возрастной категории на толщину артериальной стенки неоднозначны. Во многих исследованиях показано значимое увеличение ТИМ ОСА при увеличении ИМТ, в других, этих отличий не обнаружено, но отчетливо прослеживалась тенденция замедления увеличения ТИМ ОСА при снижении МТ. Существует связь и между ТИМ ОСА молодых пациентов и характером АГ. Ранее в исследованиях отмечено, что ТИМ ОСА при наличии стабильной АГ выше, чем у пациентов с нормотонией и лабильной АГ (рисунок 3) [8].

Принимая во внимание особенности АГ в данной возрастной группе, в последнее время определены принципы лечения и профилактики АГ и ССЗ у пациентов молодого возраста. Основными методами немедикаментозного лечения являются мероприятия по снижению веса, физические упражнения, изменение режима и качества питания. Хорошо известно, что уменьшение веса у тучных подростков часто приводит к снижению АД. Что касается физических нагрузок (ФН), то при наличии АГ предпочтение отдается динамическим нагрузкам: плаванию, бегу, игровым видам спорта.

Выбор медикаментозного антигипертензивного препарата (АГП) в подростковом и молодом возрастах должен осуществляться с учетом особенностей патофизиологии АГ, наличия ФР ССЗ, ПОМ, наличия сопутствующих состояний: Ож, СД, нарушений вегетативной нервной регуляции, функционального состояния почек и др. Критериями выбора медикаментозного средства также являются эффективность препарата, побочные эффекты, кардиопротективный эффект, режим приема в сутки, стоимость лекарства. Лечение начинают с минимальной дозы одного лекарственного препарата для уменьшения неблагоприятных побочных эффектов. Возможно увеличение дозировки, в дальнейшем принимается решение о замене препарата или применении комбинированной терапии, что зависит от таких факторов, как его переносимость, антигипертензивный эффект. Желательно использование препаратов длительного действия, обеспечивающих контроль АД в течение 24 ч при однократном приеме [2]. В настоящее время для длительного лечения АГ в разных возрастных группах применяются 5 основных классов АГП: диуретики (Д), β -адреноблокаторы (β -АБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (АРА II) — (БРА).

Использование медикаментозной антигипертензивной терапии (АГТ) в подростковом и молодом возрастах показано только пациентам высокого риска со стабильной АГ, к которым, прежде всего, относятся пациенты с АО, МС, а также с ГЛЖ и другими ПОМ. В связи с тем, что большинство этих пациентов имеют избыточную МТ и другие метаболические нарушения рекомендуется применение метаболически нейтральных АГП: АК, ИАПФ, БРА, а, исходя из имеющихся данных о высокой активности РААС у молодых пациентов с АГ, выбор следует делать в пользу ИАПФ и БРА [9].

Среди многих АГП в наибольшей степени соответствует этим принципам группа БРА. Снижение АД путем блокады РААС у подростков и лиц молодого возраста является патогенетически оправданным и перспективным, что было доказано при назначении ИАПФ. Однако новая группа препаратов со свойствами селективной блокады рецепторов ангиотензина нашла свое применение у подростков и молодых пациентов с АГ и продемонстрировала высокую эффективность и безопасность пока еще в небольшом числе рандомизированных исследований. Показания и противопоказания к использованию этих препаратов у подростков те же, что и при ИАПФ. Однако частота побочных эффектов незначительна и сравнима с плацебо, а приверженность намного больше, т. к. все препараты этой группы

отличаются хорошей переносимостью. Из всех представителей класса в настоящее время у подростков < 18 лет используется только *лозартан*, *ирбесартан* и *кандесартан* [2], у лиц молодого возраста — любые представители класса [10].

Дополнительное основание к тому, чтобы считать БРА препаратами выбора для лечения пациентов молодого и подросткового возрастов с АГ дало исследование TROPHY (Trial of Preventing Hypertension) [11]. В этом исследовании показано, что у пациентов с прегипертензией 2-летнего терапия кандесартана цилексетилом в дозе 16 мг/сут. отсрочила развитие I степени (ст.) АГ в среднем на 3,3 года, значительно продлила период, в течение которого АГ не развилась. Таким образом, были получены доказательства целесообразности превентивного курсового лечения пациентов с высоким нормальным АД (прегипертензией) или АГ I ст. в ситуациях, когда имеется реальная возможность профилактики стойкой тяжелой АГ. Несомненно, что к таким ситуациям относятся случаи АГ у пациентов подросткового и молодого возрастов. Эти данные сегодня широко используются при лечении АГ у молодых пациентов. Однако работ, посвященных применению сартанов непосредственно у пациентов молодого и подросткового возрастов, пока немного, как невелик и опыт их использования в этой популяции (особенно у подростков).

Одним из реально используемых препаратов для лечения АГ у подростков и лиц молодого возраста является ирбесартан (Апровель®, САНОФИ-АВЕНТИС, Франция).

Этот препарат изучали в рандомизированном исследовании у детей и подростков с АГ, а также в целом ряде работ по фармакокинетике ирбесартана в молодой группе, оценке его ренопротективных эффектов в этой популяции и др. Было показано, что у подростков и молодых пациентов ирбесартан эффективно снижает АД — через месяц лечения снижение составляет 16/10 мм рт.ст., хорошо переносится, обладает рено- и кардиопротективными эффектами (уменьшение ГЛЖ). Важные данные были получены в исследовании SILVHIA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol), в котором было показано, что при приеме ирбесартана к 48 неделе лечения индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) уменьшается на 16 %, что достоверно больше, чем при использовании атенолола. Впоследствии преимущества ирбесартана были подтверждены при сравнении его с амлодипином. Через 6 мес. лечения этими препаратами в группе ирбесартана ИММ ЛЖ уменьшился на 24,7 %, а в группе амлодипина на 13 % [12].

БРА не только являются эффективными, патогенетически обоснованными средствами для контроля АД при МС, но способны влиять на другие

составляющие МС (нарушение жирового и углеводного обмена). Экспериментальные работы показали, что в возникновении ИР важную роль играет дифференцировка адипоцитов. Она происходит преимущественно двумя путями. АГ II способствует переходу преадипоцитов в “большие” адипоциты с низким уровнем дифференцировки, которые в больших количествах продуцируют интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли α (ФНО- α), что, как известно, оказывает неблагоприятное действие на эндотелиальную функцию, одновременно снижается чувствительность тканей к инсулину. При использовании БРА процесс дифференцировки преадипоцитов принципиально изменяется, они переходят в “малые” адипоциты, характеризующиеся высокой степенью дифференцировки, которые способны продуцировать значительные количества адипонектина, что повышает чувствительность тканей к инсулину и улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию.

Однако, как указано в Рекомендациях ВНОК по диагностике и лечению МС 2007, к препаратам из группы БРА, которые обладают дополнительным свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмен за счет агонизма к PPAR γ рецепторам (пероксисом-пролифератор-активируемых рецепторов γ), относятся только телмисартан и ирбесартан [13]. Это связано с тем, что процесс дифференцировки адипоцитов в огромной степени зависит не только от влияния АГ II, но и от активности PPAR γ , т. к. при нарушениях их активации тормозится экспрессия генов, способствующих связыванию свободных жирных кислот, что ведет к ИР, нарушениям углеводного и липидного обмена, и опосредованно к усилению активности РААС. Хорошо известно, что PPAR γ рецепторы, являются терапевтической целью при лечении ИР, СД и МС. Агонисты PPAR γ рецепторов (пиоглитазон, розиглитазон) известны как стимуляторы дифференцировки адипоцитов; существует гипотеза, что снижение дифференцировки адипоцитов является причиной СД 2 типа. Более того, показано, что активация PPAR γ рецепторов, как полная, так и частичная с помощью ирбесартана и телмисартана, усиливает процессы перехода преадипоцитов в “малые” адипоциты, а это ведет к повышению выработки адипонектина, повышению чувствительности тканей к инсулину, уменьшению концентрации ФНО- α и лептина (рисунок 4) [14]. По сути, активация PPAR γ рецепторов также полезна и необходима при наличии метаболических ФР, как и блокада РААС с помощью БРА, а способность снижать концентрацию лептина может быть особенно полезна у молодых пациентов.

Таким образом, в настоящее время имеется насущная необходимость в своевременном выявле-

нии пациентов подросткового и молодого возрастов с АГ. Этой категории пациентов должна быть проведена специальная программа обследования для диагностики АГ, а также прегипертензии и других ФР, особенно избыточной МТ, ДЛП, нарушений углеводного обмена, составляющих кластер ФР,

характерный для МС. В связи с высокой частотой выявления ГБХ и лабильной АГ требуется проведение суточного мониторирования АД и определение пациентов со стабильной АГ, требующих медикаментозного лечения, при назначении которого предпочтение следует отдавать БРА.

Литература

1. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальная гипертензии. В кн. Руководство по артериальной гипертензии. Под редакцией Е.И.Чазова и И.Е.Чазовой. Москва "Медиа Медика" 2005; 79–95.
2. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2004; (114 Supplement): 555–76.
3. Thomas F, Bean K, Guize L, et al. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women. Eur Heart J 2002; 23: 528–35.
4. Петрова Е.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у подростков и лиц молодого возраста с ожирением и другими метаболическими факторами риска. Автореферат дис канд мед наук. Москва 2008.
5. Розанов В.Б. Прогностическое значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, у детей и подростков и отдаленные результаты профилактического вмешательства. Автореф дис докт мед наук. Москва 2007.
6. Freedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. Nutr Rev 1998; 56(2 Pt 2): S38–46.
7. Magalhaes MEC, Pozzan R, Brandao AA, et al. Early blood pressure level as a mark of familial aggregation of metabolic cardiovascular risk factors – the Rio de Janeiro study. J Hypertens 1998; 16: 1885–9.
8. Петрова Е.В., Сторожаков Г.И., Кисляк О.А. Толщина комплекса интима-медиа у подростков и лиц молодого возраста. Росс нац контр кардиологов. Материалы конгресса. Москва 2005; 256–7.
9. Unger T. Blood pressure lowering and renin angiotensin system blockade. J Hypertens 2003; 21(Su pl. 6): S3–7.
10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации ВНОК. Приложение 2 к ж "Кардиоваск. тер. профил." 2008; 7: 31 с.
11. Julius S, Nesebitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with the angiotensin-receptor blocker (TROPHY). N Engl J Med 2006; 354–7.
12. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. J Hypertens 2001; 19: 1167–76.
13. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации ВНОК. Приложение № 2 к ж "Кардиоваск. тер. профил.". Москва 2007; 26 с.
14. Derosa G, Cicero AFG, D'Angelo A, et al. Telmisartan and Irbesartan in type 2 Diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin-resistance, leptin and tumor necrosis factor α . Hypertens Res 2006; 29: 849–56.

Поступила 22/01–2009

Особенности фармакологического воздействия на симпатический тонус и частоту сердечных сокращений при сердечно-сосудистых заболеваниях

Н.Ш. Загидуллин*, Ш.З. Загидуллин

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава». Уфа, Башкирия, Россия

Pharmacological effects on sympathetic tonus and heart rate in cardiovascular disease

N.Sh. Zagidullin*, Sh.Z. Zagidullin

Bashkir State Medical University. Ufa, Bashkir Republic, Russia

Одним из основных направлений в лечении артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) в последнее время служит снижение активности симпатической нервной системы и одного из ее важнейших маркеров — частоты сердечных сокращений (ЧСС), которая является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время выделяют 3 наиболее распространенные группы лекарственных препаратов, модулирующих симпатическую активность: β -адреноблокаторы (β -АБ), ингибиторы I_f канала и антагонисты кальция, преимущественно дигидропиридинового ряда (верапамил СР). Верапамил СР, в отличие от β -АБ, умеренно снижает ЧСС и гиперсимпатикотонию, одновременно обладая высокой антигипертензивной, антиангинальной активностью, и минимальным количеством побочных эффектов, является препаратом выбора как при АГ, так и ИБС.

Ключевые слова: симпатическая нервная система, частота сердечных сокращений, регуляция ритма сердца, сердечно-сосудистая смертность, фармакотерапия.

Recently, one of the leading approaches in the management of arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD) is reduction of sympathetic activity and one of its markers, heart rate (HR). HR is known as an independent predictor of cardiovascular risk. At present, there are three main groups of the medications modulating sympathetic activity: beta-adrenoblockers (BAB), I_f channel inhibitors, and calcium antagonists, mostly dihydropyridine-type ones (verapamil SR). In contrast to BAB, verapamil SR combines moderate reduction in HR and sympathetic tonus with high antihypertensive and anti-anginal activity and minimal adverse effects. Therefore, verapamil SR is a medication of choice in AH and CHD treatment.

Key words: Sympathetic autonomous system, heart rate, heart rate regulation, cardiovascular mortality, pharmacotherapy.

Актуальность

В последние десятилетия широко обсуждается роль симпатической нервной системы (СНС) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности, при гипертонической болезни (ГБ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Одним из самых важных проявлений гиперсимпатикотонии является повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС), которая увеличивает смертность от ССЗ как в популяции, так и в некоторых группах риска. Поэтому среди целей лечения перечисленных заболеваний должно быть снижение ЧСС до рекомендуемых цифр. Для контроля ритма сердца в арсенале врача существуют следующие основные группы препаратов:

β -адреноблокаторы (β -АБ), I_f ингибиторы и антагонисты кальция (АК). Классическим препаратом для снижения симпатической активности и ЧСС в последние десятилетия считают β -АБ, однако данная группа лекарственных средств обладает наименьшей комплаентностью среди всех антигипертензивных препаратов (АГП) и не всегда хорошо контролирует артериальное давление (АД), в особенности у пожилых лиц [1]. В лечении АГ в настоящее время не существует убедительных доказательств превосходства β -АБ по влиянию на первичные и вторичные конечные точки при АГ перед другими препаратами, в частности АК [2,3]. Наличие у β -АБ целого ряда побочных эффектов, таких как отрицательное инотропное дейс-

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: nau36@ufanet.ru

Тел.: (3472) 37-71-14.

[Загидуллин Н.Ш. (*контактное лицо) — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом физиотерапии; Загидуллин Ш.З. — заведующий кафедрой].

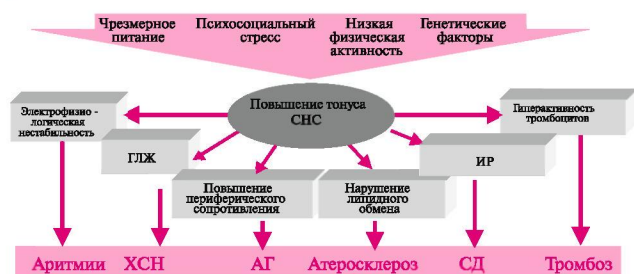


Рис. 1. Гиперактивность СНС и риск развития ССО.

твие, депрессии, бронхоконстрикция и т. п. обуславливают необходимость поиска новых стратегий для контроля ЧСС, АД и повышения приверженности. Одним из таких вариантов при ГБ или ИБС может быть использование пролонгированного АК верапамила (Изоптина СР, ЭББОТТ, США) самостоятельно или в комбинации с другими АГП, в частности, ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), препаратом трандолаприл (Тарка, ЭББОТТ, США). Одним из самых новых препаратов для “чистого” урежения ритма сердца является ингибитор I_f канала ивабрадин.

В настоящем обзоре были продемонстрированы значимость и влияние СНС и ЧСС на сердечно-сосудистые события, механизмы регуляции ритма сердца, а также лекарственные средства, обладающие способностью контролировать ритм сердца.

СНС, ЧСС и сердечно-сосудистые события

СНС является важным регулятором кардиоваскулярного гомеостаза. Ее базальная активность определяется генетическими факторами, физической активностью и особенностями медикаментозной терапии. Симпатическая активность стимулируется стрессовыми факторами, холодом, болью, физической активностью и некоторыми заболеваниями. Действие СНС опосредуется через свои медиаторы, в первую очередь адреналин и норадреналин. Установлено, что АГ в большинстве случаев сопровождается гиперсимпатикотонией. Более того, гиперактивность СНС у гипертоников в ответ на стресс является проявлением наследственной предрасположенности [4]. При сердечной недостаточности (СН), которая ассоциируется с увеличением симпатической активности, концентрация катехоламинов в крови обратно пропорциональна выживаемости [5]. По данным некоторых исследователей [6,7], примерно у 2/3 больных АГ отмечена тахикардия. Поэтому одной из важнейших задач антигипертензивной терапии (АГТ) должно быть снижение активности СНС, что проявляется не только в улучшении качества жизни (КЖ), но и в уменьшении смертности. В некоторых других исследованиях была выявлена зависимость между ЧСС и степенью выраженности коронарного атеросклероза [8–10], а также риском разрыва атеросклеротической бляшки [11].

Наблюдаются различные проявления гиперсимпатикотонии, прежде всего, в вазоконстрикции

с повышением АД и ЧСС (рисунок 1). У млекопитающих была установлена четкая корреляция между ЧСС и продолжительностью жизни. В частности, у мышей при ЧСС ~ 600 уд/мин продолжительность жизни составляет 1 год, а у кита с частотой 20 уд/мин – 30–45 лет. В многочисленных клинических исследованиях (рисунок 2), в т.ч. в Российской Федерации [12–14], были показаны прямая зависимость между продолжительностью жизни и ЧСС и, соответственно, снижение сердечно-сосудистого риска и смертности при приеме ЧСС-снижающих препаратов, в частности β -АБ [15,16]. Однако полученные результаты были лишь “побочными” результатами исследований и специальной задачи для определения подобной корреляции не ставилось. В исследовании BEAUTIFUL (MorBidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) [17] и INVEST (INternational Verapamil-SR/trandolapril Study) [7], одной из основных задач впервые было определение зависимости между этими параметрами. В проекте BEAUTIFUL была показана зависимость частоты госпитализации вследствие фатального и нефатального инфаркта миокарда (ИМ), а также коронарной реваскуляризации от ЧСС. За время наблюдения в подгруппе больных с ЧСС ≥ 70 уд/мин обнаружено превышение риска кардиоваскулярной смерти на 34 %, увеличение госпитализации по поводу СН на 53 %, увеличение госпитализации по поводу ИМ (фатального и нефатального) на 46 % и частоты коронарной реваскуляризации на 38 %. Для риска кардиоваскулярных событий и госпитализации в связи с СН была показана прямая зависимость от роста ЧСС. В исследовании INVEST среди пожилых больных ИБС и АГ базовая ЧСС в покое ассоциировалась с повышением риска побочных эффектов независимо от стратегии лечения и некоторых сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет (СД) или перенесенный ИМ, а оптимальная ЧСС при данных сочетаниях болезней определялась на уровне 59 уд/мин. В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что АГ ассоциируется с небольшим, но достоверным увеличением ЧСС [14,18].

Механизмы регуляции ритма сердца

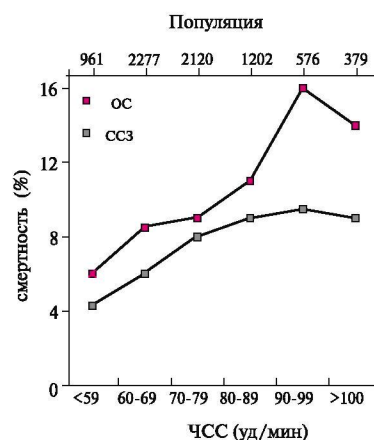
Для более глубокого понимания механизмов действия лекарственных средств, способных модулировать ЧСС, следует учитывать клеточные механизмы ее регуляции и точки приложения препаратов. β - и α_1 -адренорецепторы в сердце ответственны за первичный прямой эффект адренергической активации в сердце. В настоящее время идентифицированы несколько подтипов β -рецепторов: β_1 , β_2 и β_3 . β_1 -рецепторы в основном (~70 %) находятся в миокарде, в то время как β_2 -рецепторы – в сердце и гладкомышечной мускулатуре мелких сосудов и бронхиол. Стимуляция обоих типов рецепторов ведет к повышению сократительной способности сердца

и ЧСС. Катехоламины, медиаторы СНС, соединяясь с рецепторами, активируют G-белки, включая стимулирующий G-белок (G_s), ингибирующий G_i -белок (активирующийся β_2 -рецепторами) и G_q -белок (активирующийся α_1 -рецепторами) (рисунок 3). Первичный эффект β_1 стимуляции с помощью G_s -белка ведет к активации аденилатциклазы, которая увеличивает концентрацию внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Вслед за цАМФ запускается цАМФ-зависимая протеинкиназа А (ПКА), которая ведет к увеличению уровня фосфорилирования и модификации многих клеточных белков, включая различные ионные каналы и транспортеры. ПКА-связанные плазматические Ca^{2+} -каналы L-типа и сарколемальные Ca^{2+} -высвобождающие каналы увеличивают внутриклеточный Ca^{2+} с последующим усилением сократительной функции клетки, а цАМФ увеличивает ЧСС благодаря стимуляции I_f канала. Антагонисты кальциевых каналов L-типа блокируют этот путь усиления сократительной функции, а ингибиторы I_f канала — за счет блокирования I_f канала с внутренней стороны канала. β -АБ являются антагонистами адренорецепторов, препятствуя активации сигнальных путей при усиленной симпатической стимуляции. Если β -селективные β -АБ бисопролол и метопролол блокируют только β_1 -рецепторы, то неселективный карведилол еще и α_1 и β_2 -рецепторы, угнетая, тем самым, каскад реакций, указанных выше.

Канал I_f и кальциевые каналы L и T типа непосредственно участвуют в формировании потенциала действия (ПД). Был предположен следующий механизм диастолической деполяризации [19]. I_f ток дезактивируется во время начала ПД и активируется во время реполяризации тогда, когда напряжение достигает порогового значения (-40 мВ). Медленная активация входящего I_f канала заставляет потенциал мембраны медленно деполяризоваться до порогового уровня с последующей активацией входящим кальциевым током и развитием нового ПД (рисунок 4).

Лекарственные препараты, снижающие тонус СНС и ЧСС

Значение повышенного тонуса СНС и тахикардии, как основной детерминанты потребления миокардом кислорода и кардиальной нагрузки, было показано при некоторых ССЗ и способствовало разработке антигипертензивной и антиангинальной тактики лечения с акцентом на снижение ЧСС до рекомендуемых значений. В антиангинальной терапии стабильной стенокардии напряжения (ССН) урежение ритма сердца является одним из важных критериев эффективности лечения. Например, в Европейских рекомендациях по лечению ССН рекомендуемый уровень ЧСС для больных ИБС и ССН отмечен как 55–60 уд/мин, а в некоторых случаях — 50 уд/мин [20].



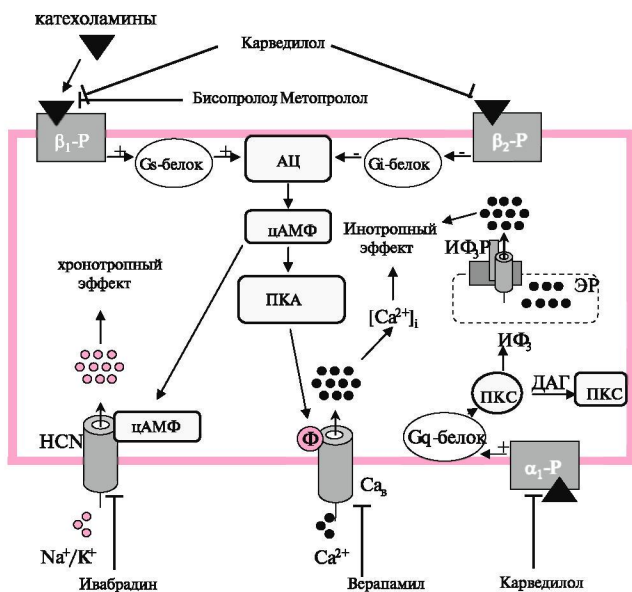
Примечание: ОС — общая смертность.

Рис. 2 Зависимость ОС и сердечно-сосудистой смертности от ЧСС у мужчин в возрасте 35–55 лет.

I_f канал и кальциевые L и T каналы участвуют не только в регуляции ЧСС, но и непосредственно в формировании ПД. Существуют 3 основные группы препаратов, модулирующие сердечный ритм: β -АБ — через ингибирование связывания катехоламинов с соответствующими рецепторами; I_f ингибиторы — путем блокирования активации пейсмекерного канала в период диастолической деполяризации; АК (в основном, подгруппа фенилалкиламинов) — L-типа кальциевых каналов, уменьшая инотропную функцию и влияя на формирование ПД (рисунок 5).

β -АБ. Классическими препаратами, снижающими ЧСС, являются β -АБ; именно данный эффект является определяющим в антиангинальной активности препарата. Известно, что β -АБ сильно различаются по своей селективности, липофильности и наличию внутренней симпатомиметической активности. Согласно Европейским рекомендациям, все больные ИБС, особенно перенесшие ИМ, должны принимать данную группу препаратов. В отношении АГ β -АБ являются лишь одними из препаратов выбора. β -АБ однозначно подавляют активность СНС, одновременно обладая отрицательными инотропным и хронотропным эффектами.

АК. В последнее время незаслуженно забытой оказалась еще одна группа препаратов, селективно снижающих ЧСС, — АК. Существуют три подгруппы в этой группе лекарственных средств: фенилалкиламины (подгруппа верапамила), бензодиазепины (подгруппа дилтиазема) и дигидропиридины (подгруппа нифедипина). Урежение ритма сердца характерно для первых двух подгрупп. АК урежают сердечный ритм в меньшей степени (в ~ 2 раза), чем β -АБ. В максимальной дозе дилтиазем урежает ритм на ~ 6,9 уд/мин, а верапамил — на ~ 7,2 уд/мин по сравнению с уменьшением ЧСС на 15 уд/мин при назначении атенолола, метопролола или ивабрадина [21]. Следует отметить, что при применении верапамила СР не наблюдается рефлекторная тахикардия, которая появляется при приеме нифедипина.



Примечание: α_1 -P – α_1 -адренергический рецептор; АП – аденилатциклаза; $\beta_{1/2}$ -P – адренергические рецепторы; $[Ca^{+2}]_i$ – вольтаж-зависимый Ca^{2+} -канал; ДАГ – диацилглицерол; ЭР – эндоплазматический ретикулум; HCN_v – канал, активирующийся при гиперполяризации; ИФ3 – инозитол-1,4,5-трифосфат; ИФ3Р – ИФ3 рецептор; Ф – фосфорилирование; ПКА А/С – протеин киназа А/С; ФЛС – фосфолипаза С.

Рис. 3 Молекулярные механизмы действия β -АБ (бисопролол, метопролол, карведилол) и I_r -ингибиторов (ивабрадин).

В клинических и экспериментальных исследованиях были показаны определенные различия в действии разных АК на тонус СНС. В частности, длительный прием дигидропиридиновых АК приводил к активации СНС, АК III поколения (амлодипин) в этом отношении оказались нейтральными, а верапамил CP 240 мг уменьшал ее активность [1]. В рандомизированном, клиническом, двойном слепом исследовании VAMPHYRE (Effects on autonomic function of Verapamil CP versus AMlodipine in Patients with mild-to-moderate HYPertension at Rest and during Exercise) сравнивали клиническую эффективность и влияние Изоптина CP 240 мг и амлодипина у больных АГ на симпатическую активность [22]. Эффективность препаратов в отношении снижения АД была одинаковой, однако верапамил CP, в отличие от амлодипина, значительно снижал активность СНС, что выражалось в повышении чувствительности барорецепторов и уменьшении концентрации сывороточного норадреналина.

Безопасность и эффективность данного препарата была исследована также в рандомизированном, многоцентровом исследовании EVERESTH (Evaluation of VERapamil for Efficacy, Safety and Tolerability in the management of Hypertension), по изучению безопасности использования длительно действующего верапамила СР у 13755 больных АГ [23]. В исследование были включены больные с впервые выявленной АГ. При этом достаточно быстро (в течение полугода) большинство пациентов достигало оптимального уровня АД, что свидетельствует о высокой антигипер-

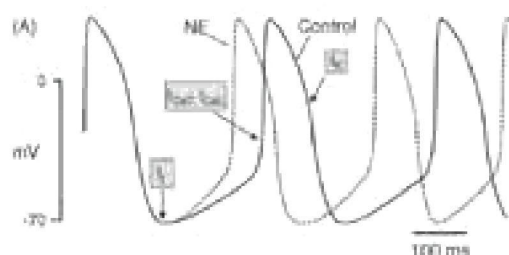
тензивной эффективности препарата. При этом отмечались невысокая частота побочных эффектов (4,3 %), а также положительная динамика показателей КЖ (качество жизни).

АК хорошо показали себя в лечении АГ и ССН. Например, в последних Европейских руководствах по ССН эти средства рекомендуются при непереносимости или противопоказаниях к назначению β -АБ [22].

В исследовании INVEST [24] сравнивали влияние на развитие конечных точек: смерть, нефатальные ИМ, инсульт (МИ), у 22576 пожилых больных ИБС и АГ при длительной терапии двумя препаратами, действующими на тонус СНС и ритм сердца – верапамила СР и β -АБ атенолола. В исследование были включены пациенты в возрасте > 50 лет. Одной рандомизированной группе больных назначали верапамил СР в дозе 240 мг/сут., а второй – атенолол 50 мг/сут. В дальнейшем к верапамилу СР добавляли трандолаприл (Гоптен, ЭББОТТ, США), а к другой группе – гидрохлортиазид (Гхт) 25 мг/сут. В последующем титровали дозы препаратов. В результате исследования было показано, что у больных, лечившихся верапамилом СР, уменьшение смертности и риска развития сердечно-сосудистых событий (нефатальных ИМ и МИ) произошло примерно с такой же частотой, как и в группе с β -АБ. В то же время антиангинальная эффективность – уменьшение приступов стенокардии, была выше в группе АК, а частота развития побочных эффектов – достоверно выше на 15 % в группе атенолола. Таким образом, это исследование показало с одной стороны, одинаковое влияние исследуемых препаратов на смертность, а с другой – лучшие метаболический и антиангинальный эффекты верапамила СР.

В недавно опубликованном мета-анализе Bangalore and Messerli оценивалось влияние пульсурежающего действия β -АБ на прогноз пациентов с АГ [33]. Единственным проанализированным представителем недигидропиридиновых (НДГП) АК был верапамил и стоял он “по другую сторону баррикад” — в ряду препаратов сравнения. В настоящее время проведено внушительное количество крупных исследований, в которых достоверно показано, что при равной степени снижения АД различные группы препаратов оказывают разное влияние на прогноз (по истинным конечным точкам) у больных АГ. Это связано как с различием механизмов снижения АД, так и с наличием дополнительных точек приложения в т.ч. действие на сопутствующие состояния, оказывающих влияние на прогноз и т.д.

Можно предположить, что при равном уменьшении ЧСС различными препаратами можно ожидать разного влияния на исход. В частности, правомочность этой гипотезы подтверждает надавно опубликованный субанализ исследования INVEST, которое вошло в мета-анализ Мессерли. В упомянутом субанализе была изучена степень снижения ЧСС в группах



Примечание: Стрелками показаны точки приложения действия I_f , Ca^{2+} T и L типа и отложенного калиевого каналов (IK) [19].

Рис. 4 Автоматизм синоатриального узла.

атенолола и верапамила и влияния этого снижения на прогноз. Результаты показали, что, несмотря на достоверно большее уменьшение ЧСС в группе атенлола, влияние на исход было одинаковым в обеих группах. Это свидетельствует о том, что на исход влияют не только «голые» цифры снижения ЧСС, а механизм этого снижения, который нужно рассматривать в рамках комплексного воздействия препарата на организм, включая дополнительные точки приложения и влияние на сопутствующие состояния снижение активности СНС, нефропротективные и метаболические аспекты органопротекции.

Целесообразно рассмотреть патогенетический механизм, который по гипотезе Мессерли и соавт. приводит к негативному воздействию медикаментозной пульс-урежающей терапии. Авторы связывают это действие с возникновением диссинхронии между работой сердца и периферических сосудов. В норме пульсовая волна (ПВ), отразившись от периферии благодаря наличию общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), возвращается к сердцу в период диастолы. В случае медикаментозного снижения ЧСС, по гипотезе авторов, отраженная ПВ приходит к сердцу раньше времени и встречается с исходящей систолической волной. Это приводит к повышению давления в крупных сосудах и отрицательно влияет на прогноз. Следует подчеркнуть, что такое объяснение применимо только к действию β -АБ, которые, как известно, повышают ОПСС, в связи с чем и развивается пульсовая диссинхрония. Что касается верапамила, то этот препарат, напротив, снижает ОПСС. Все вышеперечисленное свидетельствует о том, что патогенетических причин для развития диссинхронии при использовании НДГП АК нет. В пользу этого вывода также говорят данные по применению верапамила на фоне физической нагрузки (рисунок 5), подтверждая более «физиологичное» действие Изоптина СР в сравнении с β -АБ.

ИАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II не обладают эффектом влияния на СНС [25], комбинация этих препаратов с АК в частности, верапамил СР + ИАПФ трандолаприл (ТАРКА), способна потенцировать эффективность каждого компонента [26]. Данное сочетание, помимо указанного эффекта, обла-

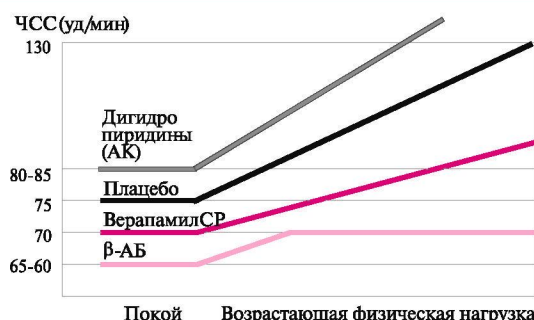


Рис. 5 Сравнительное снижение ЧСС при воздействии различных классов фармпрепаратов.

дает метаболической нейтральностью [27], нефропротективной активностью [28] и способно нивелировать негативные эффекты диуретиков на метаболический профиль [29].

I_f ингибиторы. В последние годы на фармацевтическом рынке появились так называемые I_f ингибиторы, обладающие «чистым» хромотропным эффектом; единственный представитель — ивабрадин. Последние исследования показали, что данный препарат обладает ангиангинальным эффектом, сравнимым с β -АБ и АК [30,31], но, в то же время, в комбинированной терапии не улучшает выживаемость больных ИБС и СН [32].

Из других групп препаратов, воздействующих на симпатический тонус, можно выделить сердечные гликозиды, α -АБ, препараты центрального действия, однако эффект от их применения на СНС и ЧСС не так значителен, как у трех вышепредставленных классов препаратов.

Выводы

Гиперсимпатикотония, весьма часто ассоциирующаяся с АГ за счет выброса катехоламинов, приводит к вазоконстрикции, учащению ритма сердца и повышению риска ССО.

ЧСС > 70 уд/мин, как проявление гипертонуса СНС, является независимым ФР ССЗ.

В настоящее время существуют 3 основные группы АГП, влияющих на ЧСС: β -АБ, I_f ингибиторы и АК. β -АБ ингибируют связывание катехоламинов с β -рецепторами, I_f ингибиторы блокируют внутриклеточно I_f канал, действуя на диастолическую деполяризацию, и АК блокируют кальциевые каналы L-типа, замедляя развитие потенциала действия и уменьшая инотропную функцию. Две группы препаратов: β -АБ и АК, кроме того, еще и угнетают СНС.

Среди АК верапамил СР обладает высокой безопасностью и умеренным эффектом в отношении снижения ЧСС. В отличие от дигидропиридиновых АК, он не приводит к гиперсимпатикотонии, а наоборот, снижает ее, уменьшая уровень норадренала плазмы крови и чувствительность барорецепторов.

В клинических исследованиях при прямом сравнении верапамила СР и β -АБ атенлола, несмотря на меньшее снижение ЧСС в группе

верапамила, влияние препаратов на конечные точки оказалось одинаковым при более высокой антиангинальной эффективности последнего и более благоприятном его действии на гликемический профиль.

Литература

- Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903–7.
- Rehmqvist N, Hjendahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs. verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Pectoris Study in Stockholm (APSYS). *Eur Heart J* 1996; 17: 76–81.
- Dardie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combinations on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996; 17: 104–12.
- Mo R, Nordrehaug J, Omvick P, Lund-Johansen P. The Berg blood pressure study: prehypertensive changes in cardiac structure and function in offspring of hypertensive families. *Blood Pressure* 1995; 4: 1017–27.
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819–23.
- Farinaro E, Della Valle E, Ferrantino G. Plasma lipids and cardiovascular risk: lesions in the community. *Ann Ital Med Int* 1995; 10(Suppl.): 31–4.
- Kolloch R, Legler U, Champion A, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29: 1327–34.
- Shell W, Sobel B. Deleterious effects of increased heart rate on infarct size in the conscious dog. *Am J Cardiol* 1973; 31: 474–9.
- Levy RL, White PD, Strod WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; 129: 585–8.
- Perski A, Hamsten A, Lindvall K, Theorell T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J* 1988; 116: 1369–73.
- Heidland UE, Stauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477–82.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология* 2005; 10: 45–50.
- Gillum R, Makus D, Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease and death: The NHANES I epidemiological follow-up study. *Am Heart J* 1991; 121: 172–7.
- Gilman M, Kannel W, Belanger A, D'Agostino R. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension The Framingham study. *Am H J* 1993; 125: 1148–54.
- Palatini P. Heart rate as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular mortality: the effect of antihypertensive drugs. *Drugs* 1999; 57: 713–24.
- CIBIS II Investigators and committers. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
- Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817–21.
- Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44–52.
- DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Ann Rev Physiol* 1993; 55: 455–72.
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1241–381.
- Boden WE, Vray M, Eschwege E, et al. Heart rate-lowering and -regulating effects of once-daily sustained-release diltiazem. *Clin Cardiol* 2001; 24(1): 73–9.
- Lefrandt JD, van Roon AM, van Gessel, et al. Improved Short-Term Blood Pressure Control by treatment with calcium antagonists in patients with mild or moderate hypertension. *J Hypertens* 1999; 17(Suppl.3).
- Novo S, Alaimo G, Abrignani MG, et al. Noninvasive blood pressure monitoring evaluation of verapamil slow-release 240-mg antihypertensive effectiveness. *J Cardiovasc Pharmac* 1989; 13(Suppl. 4): S38–41.
- Pepine CJ, Handberg E, Cooper-De-Hoff R, et al. A Calcium Antagonist vs Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 290(21): 2805–16.
- de Champlain J, Yacine A, Le Blanc R, et al. Effects of trandolapril on the sympathetic tone and reactivity in systemic hypertension. *J Hypertens* 1994; 73(10): 18C–25.
- Messerli F, Frishman WH, Elliott WJ, et al. Antihypertensive properties of a high-dose combination of trandolapril and verapamil-SR. *Blood Press Suppl* 2007; 1: 6–9.
- Bakris G, Molitch M, Hewkin M, et al. Difference in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 12: 2592–7.
- Bakris GL, Williams B. Angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists alone or combined: does the progression of diabetic renal disease differ? *J Hypertens* 1995; 13(Suppl. 2): S95–101.
- Bakris G, Molitch M, Zhou Q, et al. Reversal of Diuretic-Associated Impaired Glucose Tolerance and New-Onset Diabetes: Results of the STAR-LET Study. *J Cardiometab Syndr* 2008; 3: 18–25.
- Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I (f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529–36.
- Borer J, Fox K, Jaillon P. Antianginal and Antiischemic Effects of Ivabradine, an I_f Inhibitor, in Stable Angina. A Randomized, Double-Blind, Multicentered, Placebo-Controlled Trial. *Circulation* 2003; 107: 817–23.
- Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9641): 779–80.
- Sripal Bangalore, Sabrina Sawhney, Franz H. Messerli. Relation of Beta-Blocker-Induced Heart Rate Lowering and Cardioprotection in Hypertension. *Jornal of the American College of Cardioily*; vol.52, No18, 2008

Поступила 20/01–2009

Артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста старше 60 лет

П.Х. Джанашия*, Н.Г. Потешкина

Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Arterial hypertension in elderly patients aged over 60 years

P.Kh. Dzhanashiya*, N.G. Poteshkina

Russian State Medical University. Moscow, Russia

В статье рассматриваются особенности артериальной гипертензии у пациентов старшей возрастной группы. Проанализированы результаты 14 крупных, проспективных, рандомизированных, клинических исследований за последние 20 лет, посвященных эффективности антигипертензивной терапии у лиц пожилого возраста старше 60 лет.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилые, рандомизированные клинические исследования.

The article is devoted to arterial hypertension (AH) features in elderly patients. The results of 14 large-scale prospective, randomised clinical trials, conducted in the last 20 years and focused on antihypertensive therapy effectiveness in patients over 60 years, are analysed.

Key words: Arterial hypertension, elderly patients, randomised clinical trials.

Улучшение условий жизни и качества медицинской помощи связано с увеличением продолжительности жизни. Важной демографической чертой современного мира становится старение населения и увеличение числа людей старшей возрастной группы. Однако с ростом доли пожилых в обществе растет и доля больных. При этом заболеваемость, недееспособность и смертность остаются основными проблемами данной категории пациентов. Фремингемское исследование показало, что большинство пожилых пациентов не умирают при первых проявлениях сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но живут с более низким уровнем качества жизни (КЖ) на фоне углубляющихся проявлений болезни.

К сожалению, но это истина, артериальная гипертензия (АГ) широко распространена в индустриальных странах. Планируемый рост популяции людей старшей возрастной группы увеличит количество пациентов с АГ среди очень пожилых лиц, которое может достичь 2/3 от их числа [28]. По данным FHS (Framingham Heart Study) среди нормотензивных лиц в возрасте 55–65 лет АГ наблюдалась в 90 % случаев при достижении ими 75–85 лет [40].

Исторически большее значение придавали уровню диастолического артериального давления (ДАД), несмотря на то, что увеличение систоличес-

кого АД (САД) с возрастом становилось заметным и постоянным явлением [14]. На высокое ДАД указывали как на основного виновника поражения органов мишеней (ПОМ). Нормальным уровнем САД считали 100 мм рт.ст. + возраст человека. Совсем недавно господствовало мнение, что увеличение с возрастом САД является неизбежным и даже желательным, т. к. служит поддержанию кровотока в органах-мишенях [1,30,32]. Ошибочно трактовали, что повышенное САД – естественный феномен и изолированная систолическая АГ (ИСАГ) не требует лечения.

В настоящее время широко известно, что величина САД является более важной, чем ДАД в отношении сердечно-сосудистых (ССО) и почечных осложнений. Французское исследование с участием > 4 тыс. человек показало, что САД – мощный фактор прогноза смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и общей сердечно-сосудистой смертности (ССС), чем ДАД [7]. Этой же группой исследователей [8] акцентировано внимание на высокое пульсовое АД (ПАД) как фактор риска (ФР) неблагоприятного прогноза. По их данным, повышение ПАД > 50 мм рт.ст. у мужчин-нормотоников “уравнивает” их с гипертониками в отношении СССР. В другом исследовании показано, что 6-летняя смертность от ССЗ была наиболее высокой среди

© Коллектив авторов, 2009
Тел.: 8 499–744–24–92

[Джанашия П.Х. (*контактное лицо) – заведующий кафедрой терапии ФУВ; Потешкина Н.Г. – профессор кафедры].

мужчин с ИСАГ > 50 лет. Женщины в исследовании не участвовали [42]. В польской части исследования MONICA (Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease) не было выявлено взаимосвязи изолированной диастолической АГ (ИДАГ) с ССС, в то время как при ИСАГ наблюдали четкую корреляцию — чем выше САД, тем больше был риск смерти [10].

Необходимо отметить, что клиническая картина и механизмы формирования АГ у пожилых людей, в отличие от эссенциальной АГ молодого и среднего возрастов несколько, иные. Более чем у 50 % этой категории пациентов не наблюдается адекватного (10–20 мм рт.ст.) снижения АД ночью, так называемые “non-dippers”. Регистрируется ночная АГ или избыточное снижение АД в ночные часы (“over-dippers”); часто отмечается быстрый и выраженный утренний подъем АД. Все эти нарушения суточного ритма АД служат предикторами тяжелых ССО [2].

Данные Фремингемского исследования, другие эпидемиологические наблюдения позволяют утверждать, что возрастные изменения АД заключаются в следующем:

- повышение САД в возрасте 5–20 лет;
- плато САД и ПАД в возрасте 20–40 лет;
- повышение САД и ПАД в возрасте > 40 лет;
- снижение ДАД в возрасте > 50 лет;
- относительное постоянство среднего АД у взрослых.

Это связано с тем, что с возрастом происходят определенные патофизиологические изменения. Повышение жесткости — это единственная на сегодняшний день хорошо обоснованная теория возрастного увеличения именно САД, с сохранением ДАД в нормотензивной зоне.

Повышение жесткости обычно сопровождается утратой эластичности. С клинической точки зрения эти понятия представляют собой две стороны одного процесса. Под “снижением эластичности” обычно понимают “повышение жесткости” и, наоборот. Снижение эластичности аорты и крупных артерий, потеря эластичности волокнами стенки артерий с отложением коллагена, эластина, гликозаминогликанов и кальция приводят к потере сосудами способности реагировать на изменение АД в систолу и диастолу [15,16,36]. САД продолжает увеличиваться после того, как ДАД достигает своего пика, приводя к увеличению ПАД и формированию ИСАГ.

В итоге у людей > 60 лет в 2/3 случаев, в возрасте > 75 лет у 3/4 наблюдается ИСАГ [21]. В ряде исследований показано, что повышение ПАД, отражающее рост жесткости артериальной стенки, является независимым фактором кардиоваскулярного риска и опаснее для лиц старших возрастов [9,16,20]. Именно “пульсирующей” АГ приписывается способность вызывать острые сосудистые расстройства,

такие как инсульт (МИ), в т.ч. летальный, ИБС, в т.ч. с летальным исходом, расслаивающая аневризма аорты [3,23,24,27,38,39].

Несмотря на это, остается проблема повсеместного отсутствия адекватного контроля АГ. Согласно общепринятому в 1990-е годы положению, при достижении уровня АД 140/90 мм рт.ст. АГ считалась контролируемой. Однако такой уровень АД был достигнуто лишь у 29 % пациентов в США, у 17 % в Канаде и порядка 10 % в европейских странах (Германия, Англия, Испания, Италия и Швеция). Некоторое улучшение контроля произошло в последующие годы в США, но и эти цифры не превысили 34 % [43]. Еще более низкий уровень контроля за АД наблюдается в менее развитых странах (Китай, Египет), что объясняется их уровнем развития. В России АД должным образом контролируется только у 17,5 % женщин и 5,7 % мужчин [4].

Целесообразность активного медикаментозного лечения больных АГ пожилого возраста долгое время вызывала определенные сомнения. Считалось маловероятным лечение ИСАГ, например, из-за развития необратимой ригидности кровеносных сосудов в процессе старения. Высказывалось опасение, что в пожилом возрасте можно будет чаще встретить побочные действия антигипертензивных препаратов (АГП).

Результаты последующих клинических испытаний установили пользу от лечения АГ у пожилых пациентов и подтвердили наличие преимуществ, возникающих при снижении АД у этой категории больных. Необходимо отметить, что исходно в большинстве проводимых исследований включали пациентов в возрасте 55–75 лет и старше. В связи с этим, большой интерес представляют проспективные, рандомизированные исследования, охватывающие результаты лечения пациентов определенной возрастной категории > 60 лет.

За последние 20 лет одним из первых рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, было исследование EWPHE (European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly) 1985, в которое включили 840 пациентов >60 лет (средний возраст — 72 года), среди них 69,8 % женщин. Период наблюдения составил 4,7 лет [5,33]. На момент начала лечения САД было 160–239 мм рт.ст., ДАД 90–119 мм рт.ст. Целевое АД <160/90 мм рт.ст. Сравнивали эффект плацебо с активным лечением гидрохлортиазидом (Гхт) в дозе 25 мг/сут Триамтерен в дозе 50 мг/сут добавляли через 2 недели для достижения целевого АД. Если целевое АД достигнуто не было, через 4 недели добавляли метилдопу 250–2000 мг/сут. По результатам исследования не получено статистически достоверного снижения общей смертности (ОС) (–26 %, $p=0,08$) и смертности от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — –43 %, $p=0,15$, в то же время достоверно снизилось число фаталь-

ных инфарктов миокарда (ИМ) — 60 %, $p=0,043$ и нефатальной сердечной недостаточности (СН) — 63 %, $p=0,01$.

Анализ результатов лечения в подгруппе пациентов > 80 лет не выявил явных преимуществ. Частота конечных точек на фоне плацебо и активной терапии оказалась сопоставима: коронарная смерть — 8 и 9, ССС — 34 и 34, общее количество смертей — 60 и 58 случаев, соответственно. Необходимо отметить, что доля пациентов этого возраста в исследовании EWPHE была невелика: 155 человек (18 % от общей группы наблюдения), 85 — в группе плацебо, 70 — в группе активной терапии.

В 1986г выполнено проспективное, рандомизированное, простое слепое исследование HEP (Hypertension in the Elderly in Primary Care Trial) с участием 884 пациента 60–79 лет (средний возраст 68,8) с САД 170–280 мм рт.ст. и ДАД 105–120 мм рт.ст. [12]. Пациентов > 80 лет в исследование не включали. В группе активной терапии больные получали 100 мг/сут атенолола однократно, затем постепенно добавляли 5 мг диуретика (Д), 500 мг/сут метилдопы на ночь и, при необходимости, 20 мг/сут нифедипина для достижения терапевтической цели — АД < 170/105 мм рт.ст. Наблюдение продолжалось 4,4 года. Среднее снижение АД в группе активной терапии — -18/-11 мм рт.ст. Частота фатальных МИ уменьшилась на 70 %, однако снижения ССС и ОС не наблюдалось.

В 1991–1992 гг. стартовали три крупномасштабных клинических исследования: SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), STOP-Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension) и MRC-Older (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults), которые были посвящены оценке влияния активной антигипертензивной терапии (АГТ) с использованием Д и β-адреноблокаторов (β-АБ) на частоту ССО и смертности.

SHEP — рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в которое включили 4736 пациентов в возрасте ≥ 60 лет, было посвящено лечению ИСАГ [34]. Средний возраст больных 71,6 года. ИСАГ диагностировали, когда САД > 160 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст. при четырех измерениях на двух визитах. Активная терапия начиналась с 12,5–25 мг/сут хлорталидона, с последующим добавлением 25–50 мг/сут атенолола или 0,05–0,1 мг/сут резерпина (при противопоказании к атенололу). Длительность исследования составила 5 лет. В группе активной терапии, по сравнению с плацебо, АД снизилось на -26/-9 мм рт.ст. Необходимо отметить, что 46 % больных получали только Д как монотерапию. В группе больных, получавших АГТ, число фатального и нефатального МИ снизилось на 36 %, нефатального ИМ на 33 %, а фатальной и нефатальной

СН на 49 %. ОС уменьшилась на 13 %, но статистически недостоверно.

В этом исследовании 650 пациентов были >80 лет (14 % от общего числа наблюдений). Важно отметить, что снижение риска нефатального МИ на фоне терапии хлорталидоном по сравнению с плацебо было прямо связано с возрастом и достигало максимума (45 %) у больных этой возрастной группы. Активная терапия привела к значительному снижению частоты СН — 12 случаев в группе активной терапии vs 33 в группе плацебо, коронарных — 19 vs 26 и сердечно-сосудистых событий — 45 vs 65 случаев [35].

583 (12,3 %) пациента имели сахарный диабет типа 2 (СД-2). Активная терапия этой категории больных привела к значительному снижению нефатального и фатального ИМ на 54 %. При этом ОС и частота МИ не уменьшились, в то время как у больных без СД частота фатальных и нефатальных МИ достоверно снизилась на 38 %.

Таким образом, результаты исследований EWPHE, HEP и SHEP продемонстрировали, что у пожилых пациентов с АГ, в т.ч. и > 80 лет, адекватный контроль АД на фоне активной терапии лучше, чем его отсутствие. Это проявляется в отношении снижения частоты ПОМ — сердца: фатальный и нефатальный ИМ, СН; мозга: фатальный и нефатальный МИ. Подтверждена целесообразность лечения не только систоло-диастолической (СДАГ), но и ИСАГ. В то же время влияние АГТ у пожилых больных на ССС и ОС не выявлено.

В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом Шведском исследовании STOP-Hypertension в течение 2,1 года изучали эффекты Д и β-АБ на течение АГ по сравнению с плацебо у 1627 больных в возрасте 70–84 года (средний возраст 75,7) [13]. Это было первое исследование, изучившее влияние АГТ на ССО у таких пожилых людей. Критериями включения в исследование были уровни САД — 180–230 мм рт.ст. и ДАД ≥ 90 мм рт.ст. или 105–120 мм рт.ст. Больные ИСАГ с САД ≥ 180 мм рт.ст. и ДАД ≤ 90 мм рт.ст. в исследовании не участвовали.

Активная терапия состояла из Д (25 мг/сут Гхт и 2,5 мг/сут амилорида) или β-АБ (50 мг/сут атенолола, 100 мг/сут метопролола или 5 мг/сут пиндолола). Если АД > 160/95 мм рт.ст., назначали комбинацию Д + β-АБ. В группе плацебо АГТ начиналась при АД > 230/120 мм рт.ст.

Терапией удалось контролировать АД в пределах 195/102 мм рт.ст. Более 1/3 больных получали монотерапию. Монотерапия Д была более эффективна для снижения САД, в то время как монотерапия β-АБ более эффективна в плане снижения ДАД. На фоне снижения АД наблюдали достоверное сокращение ОС на 43 %, уменьшение числа МИ на 47 % и всех ССО на 40 %. В этом же исследовании не отмечено влияния β-АБ на ССС у 235 больных АГ в возрасте

≥70 лет (14 % от общего числа). Как считают исследователи, из-за короткого срока наблюдения также не удалось добиться значимого уменьшения частоты ИМ у данной категории пациентов; не было различий по частоте прекращения лечения из-за побочных явлений у больных с активным лечением и плацебо. Это свидетельствует о хорошей переносимости лекарственной терапии пожилыми больными.

Принципиальным отличием исследования STOP-Hypertension от предшествующих было то, что у пожилых больных АГ оценивали не только влияние контроля АД на конечные точки, но и влияние различных медикаментозных подходов. В частности, в одной группе Д регулировали преимущественно объем-зависимые факторы АГ, в другой β-АБ – симпатoadреналовые факторы. При этом показано, что и на фоне терапии Д, и на фоне лечения β-АБ уменьшилось не только ПОМ, но и достоверно снизилась ОС. В то же время ожидаемые преимущества в эффекте β-АБ на ССС у больных АГ >70 лет отсутствовали.

По мнению многих исследователей результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования MRC [22,31] трудно интерпретировать. Это связано как с дизайном исследования (простое слепое), так и с особенностью медикаментозной терапии. В исследование были включены 4396 больных (женщин 58,2 %) в возрасте 65–74 года (средний возраст 70,3). Пациентов > 80 лет не включали. На то время это было самое продолжительное наблюдение – 5,8 года. Цель исследования – сравнение эффективности Д, β-АБ и плацебо на уменьшение частоты распространения МИ, ИБС и ОС. Критериями включения служили: ДАД < 115 мм рт.ст., а САД в пределах 160–209 мм рт.ст. после 8 недель (нед.) отмены АГТ. Пациенты, включенные в исследование, получали β-АБ (50–100 мг/сут атенолола), Д (25 мг/сут Гхт и 2,5 мг/сут амилорида) и плацебо. Если САД не достигало целевых значений (150–160 мм рт.ст.), дополнительно назначали нифедипин 20 мг/сут однократно.

По результатам исследования наиболее благоприятное влияние на конечные точки наблюдали у больных, лечившихся Д. В частности, частота ИБС была ниже, чем среди пациентов, получавших β-АБ. Даже ССС на фоне терапии Д была достоверно ниже, чем на фоне приема β-АБ. Что касается влияния на частоту МИ, то при терапии β-АБ или Д показатели были схожими. При этом частота фатального МИ была одинакова в группах, принимавших β-АБ и плацебо. Активная терапия не снизила ОС. Интересные данные получены при анализе влияния курения на сердечно-сосудистые показатели. Среди курильщиков контроль АД был слабее и требовал дополнительной терапии; частота осложнений АГ была в 2 раза выше.

Сложность интерпретации результатов этого исследования заключалась в том, что на 5 году лечения 52 % пациентов, получавших β-АБ, и 38 %, лечившихся Д, потребовали дополнительной терапии. Кроме

этого, 63 % пациентов прекратили прием атенолола, 48 % прием Д, 53 % плацебо.

Таким образом, как и в исследовании STOP-Hypertension в исследовании MRC-Older у пожилых больных АГ оценивали влияние на конечные точки не только снижение уровня АД *per se*, но и эффективность различных препаратов. По влиянию на конечные точки – МИ, ИБС и ОС, терапия Д выглядела предпочтительнее не только терапии плацебо, но и лечения β-АБ (атенолол). Влияние на ОС не отмечено.

В 1994г в Северной Италии проведено рандомизированное, проспективное, простое слепое исследование по изучению преобладания АГ, кардиоваскулярного риска и влияния АГТ на снижение смертности – CASTEL (Cardiovascular Study in the Elderly) [11]. В исследовании участвовали 1404 нормотензивных и 655 гипертензивных пациентов в возрасте ≥ 65 лет (средний возраст 73,7). Пациенты (n=351) с АД >160/95 мм рт.ст. получали терапию: 0,15 мг/сут клонидина (n=61) или 20 мг/сут нифедипина (n=146) или фиксированную комбинацию 100 мг/сут атенолола и 25 мг/сут хлорталидона (n=144). Другие больные (n=304) получали лечение “на усмотрение лечащего врача”.

Через 7 лет наблюдения ОС достоверно ниже была среди больных, получавших определенную терапию (22,5 %), против группы с “свободным” антигипертензивным лечением (36,9 %). ССС достоверно отличалась: 12,2 % на фоне определенной терапии, 23,7 % – при лечении “на усмотрение лечащего врача”. У нормотензивных лиц ОС и ССС составила 24,2 % и 11,9 % соответственно. Отмечено, что на фоне применения фиксированной комбинации снижение смертности было более выраженным.

В отличие от предыдущего исследования, в простом слепом, плацебо-контролируемом исследовании STONE (The Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly), стартовавшем в 1996г с участием 1632 пациентов с АГ в возрасте 60–79 лет (средний возраст 66,4) изучалось влияние только одного препарата – антагониста кальция (АК) [18]. По дизайну исследования китайские больные с АД ≥ 160/95 мм рт.ст. получали 10–30 мг нифедипина дважды в сутки или плацебо. Если АД > 160/90 мм рт.ст., к терапии добавляли каптоприл, дигидрохлортиазид или оба эти препарата. Период наблюдения составил 3 года. Средний уровень АД снизился (–22/–12 мм рт.ст.) в группе нифедипина и в группе плацебо (–12/–8 мм рт.ст.). Анализ отдаленных результатов показал, что лечение значительно уменьшает риск возникновения тяжелых нарушений ритма сердца и МИ. Одновременно по ССС и ОС отличия между больными отсутствовали.

В 1997 и 1998 гг. были начаты 2 исследования, посвященные изучению ISAC: Syst-Eur (The Systolic Hypertension in Europe) и Syst-China (The Systolic Hypertension in China) [26,37].

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании Syst-Eur участвовали 4695 пациентов > 60 лет (средний возраст 70,3) с САД > 140 мм рт.ст. и ДАД < 95 мм рт.ст. Исследование продолжалось в течение 2 лет. Пациенты активно лечились: 10–40 мг/сут нитрендипина, с возможным добавлением 5–20 мг/сут эналаприла и 12,5–25 мг/сут Гхт, или плацебо для достижения целевого АД. В группе активной терапии целевого АД достигли 43,5 % больных, в группе плацебо лишь 21,4 %.

Результаты исследования продемонстрировали эффективность лечения нитрендипином пожилых больных ИСАГ: достоверное снижение всех МИ на 42 %, нефатальных МИ на 44 % и внезапной сердечной смерти (ВСС) на 26 %. Однако отсутствовало значительное снижение ОС, ИМ и СН.

Убедительные результаты получены у пожилых пациентов с СД (n=492; 10,5 %). На фоне активной терапии значительно снизились ОС (55 %), ССС (76 %), количество МИ (73 %) и ССО (63 %). У пациентов без СД произошло только достоверное уменьшение на 39 % МИ и на 18 % ОС; подобные данные получены в исследовании SHEP – 38 % и 15 % соответственно. Кроме этого, активная АГТ позволила снизить частоту деменции на 55 % – с 7,4 до 3,3 случаев на 1 тыс. пациентов в год.

В исследовании Syst-Eur наблюдали 441 пациента ≥ 80 лет (9 % от общего числа). Анализ результатов лечения не выявил явных преимуществ. У данной категории больных достоверно отмечено лишь снижение числа нефатальных МИ.

Аналогично европейскому было организовано китайское, рандомизированное, простое слепое исследование Syst-China, в котором участвовали 2394 пациента в возрасте ≥ 60 лет (средний возраст 66,5). Вторым препаратом, который можно было присоединить к нитрендипину, являлся каптоприл в дозе 12,5–50 мг/сут. Через 3 года активной терапии снижение АД до целевых значений в группе нитрендипина привело к достоверному сокращению на 38 % количества фатальных и нефатальных МИ; подобные данные получены в исследовании Syst-Eur (42 %). Снижения частоты ИМ, СН и ВСС в исследовании Syst-China не отмечены.

Таким образом, результаты двух исследований – Syst-Eur и Syst-China продемонстрировали эффективность длительной терапии нитрендипином (особенно в отношении МИ) у пожилых пациентов с ИСАГ. В итоге показано, что АК способны не только адекватно снижать АД, но и улучшать прогноз больных. В ряде работ обнаружено, что АК улучшают эластические свойства аорты и крупных сосудов и у пожилых в большей степени снижают САД, чем ДАД, что актуально при ИСАГ. В Европейских рекомендациях 2007 АК из группы дигидропиридиновых производных (например, амлодипин) показаны как препараты выбора у пожилых пациентов с ИСАГ.

В исследовании STOP-Hypertension-2 study сравнивали традиционную АГТ Д и β-АБ с новой терапией ИАПФ и дигидропиридиновыми АК – PROBE-дизайн (Prospective Randomized Open-label Blinded End point) [19]. Исследование началось в 1999г и продолжалось 5 лет; 6614 пациентов 70–84 лет (средний возраст 75,7) были рандомизированы в группу активной терапии, если уровень САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 105 мм рт.ст. Пациенты с ИСАГ были исключены. Стандартная терапия включала: 50 мг/сут атенолола, 100 мг/сут метопролола, 5 мг/сут пиндолола или 25 мг/сут Гхт и 2,5 мг/сут амилорида. Если АД не достигало 160/95 мм рт.ст., возможна была комбинация тиазидных Д (тД) и β-АБ. В группе сравнения пациенты получали ИАПФ: 10 мг/сут эналаприла или 10 мг/сут лизиноприла (при необходимости добавляли тД) и АК: 2,5 мг/сут фелодипина или 2,5 мг/сут исрадипина. В итоге комбинированная терапия была использована у 46 % больных.

По результатам лечения через 24 и 60 месяцев (мес.) ни ИАПФ, ни АК не показали преимуществ перед терапией тД и/или β-АБ в отношении ССС у больных в возрасте 70–84 лет. Однако частота фатального и нефатального ИМ, а также застойной СН была меньше при лечении ИАПФ, чем АК.

В 2003г стартовали сразу 3 исследования с включением пациентов > 60 лет с АГ: ANBP-2 (Second Australian National Blood Pressure Study), SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) и SHELL (Systolic Hypertension in the Elderly: Lacidipine Long-term Study).

В ANBP-2 сравнивали влияние терапии тД и ИАПФ (эналаприл) на все ССО и ОС [41]. Использовался PROBE дизайн с включением 6083 пациентов 65–84 лет (средний возраст 71,9) с САД ≥ 160 и ДАД ≥ 90 мм рт.ст. Исследование длилось 4,1 года. В конце наблюдения монотерапию ИАПФ или Д получали 65 % и 67 % пациентов, соответственно. В результате отсутствовали отличия между группами по влиянию на первичные фатальные ССО: ИМ, СН, и на ОС. Однако частота первичных фатальных МИ в группе пациентов, лечившихся ИАПФ, была выше, чем в группе, получавших Д – 2,3 vs 1,2 на 1 тыс. пациентов в год (p=0,04).

В крупном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании SCOPE доказана способность антагониста рецепторов ангиотензина II (АРА II) кандесартана в дозе 8–16 мг/сут однократно предотвращать развитие МИ у пожилых больных [25]. В исследование были включены 4969 пациентов в возрасте 70–89 лет (средний возраст 76,4) с САД – 160–179 мм рт.ст. и/или ДАД – 90–99 мм рт.ст. Период наблюдения 3,7 года. Для достижения целевого АД дополнительная АГТ была использована у 49 % больных из группы кандесартана и 66 % из группы “плацебо”, где больные принимали: Д, β-АБ или АК.

Таблица 1

Двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования у пожилых пациентов > 60 лет

Исследования	ОС	ССС	Фатальный МИ	Фатальный ИМ	СН	Фатальный и нефатальный МИ	Все ССО
EWPHE	-26	-38*	-43	-47*	-63*	-46	-34*
SCOPE	-4	-6	-7	-5	-	-24	-11
SHER	-13	-20	-29	-43	-54*	-36*	-32*
STOP-Hypertension	-43*	-	-73	-25	-51*	-47*	-40*
Syst-Eur	-14	-27	-27*	-56	-29	-42*	-31*

Примечание: * – $p < 0,05$.

По сути, сравнивали эффективность кандесартана и других АГП, исключая ИАПФ и АРА. В конце периода наблюдения выявлено существенное снижение частоты развития нефатального МИ в группе кандесартана – 7,4 vs 10,3 случаев на 1 тыс. пациентов в год ($p=0,04$). Частота других сердечно-сосудистых событий, деменции и ОС были одинаковыми в обеих группах.

Проспективное, рандомизированное, открытое, слепое исследование SHELL с участием 1882 пациентов > 60 лет (средний возраст 72,4) было посвящено изучению влияния АК лацидипина и Д хлорталидона на развитие ССО у пожилых пациентов с ИСАГ [29]. Длительность наблюдения 2,7 года. Использовался PROBE дизайн. Одна группа больных принимала лацидипин в дозе 4–6 мг/сут, другая – хлорталидон (12,5–25 мг/сут). При необходимости, для достижения целевого АД в каждой из групп дополнительно применяли фозиноприл (10 мг/сут). Низкодозовая монотерапия использована у 72 % в группе лацидипина (4 мг/сут) и у 47 % в группе хлорталидона (12 мг/сут). В результате не обнаружено отличий по частоте фатальных и нефатальных МИ, ВСС, фатальных и нефатальных ИМ, хронической СН и ОС при лечении АК или Д.

Безусловно, из всех выполненных исследований, наиболее значимыми являются двойные слепые, плацебо-контролируемые, в которых изучено влияние различных препаратов на первичные и вторичные конечные точки у пациентов с АГ пожилого возраста (таблица 1).

Только одно исследование STOP-Hypertension продемонстрировало достоверное снижение ОС как вторичной конечной точки; В отношении СССР – значительное ее снижение наблюдалось лишь в исследовании EWPHE. Достоверное уменьшение случаев фатального МИ отмечено в исследовании Syst-Eur, а фатального ИМ в исследовании EWPHE. Частота СН не снижалась при применении АК нитрендипина в исследовании Syst-Eur, однако наблюдалось ее снижение при назначении Д в исследованиях EWPHE, SCOPE и STOP-Hypertension. Лишь в двух исследованиях EWPHE и SCOPE не было значимого уменьшения частоты фатальных и нефатальных МИ. Снижение всех фатальных и нефатальных ССО наблюдалось во всех исследованиях, за исключением SCOPE.

До настоящего времени ведется много дискуссий на тему лечения АГ у лиц старческого возраста. Проведенные исследования EWPHE, SHER, STOP, Syst-Eur включали незначительное число пациентов в возрасте ≥ 80 лет. Результаты этих работ подтвердили преимущества АГТ в плане сокращения частоты МИ у этой категории больных.

В 2003г стартовало проспективное, рандомизированное, двойное слепое исследование HYVET (Hypertension in the Very Elderly trial), в котором оценивали соотношение риск/польза в снижении АД у пациентов пожилого возраста ≥ 80 лет (средний возраст 83,8) при назначении индапамида медленного высвобождения (1,5 мг/сут) в сравнении с плацебо [6]. При необходимости добавлялся периндоприл в дозе 2–4 мг/сут. В исследовании участвовали 3845 больных, длилось оно 1,8 года и закончилось досрочно, т. к. результаты не вызвали сомнений – промежуточный анализ показал существенное снижение частоты МИ и ОС среди больных АГ в возрасте ≥ 80 лет.

Окончательные результаты исследования HYVET показали, что АГТ индапамидом (с добавлением при необходимости периндоприла) оказала существенное благоприятное влияние на состояние пациентов с АГ старческого возраста. У данной категории больных сократилась ОС на 21 % ($p=0,02$), СССР – на 23 % ($p<0,06$), снизились риск СН с летальным и нелетальным исходами на 64 % ($p<0,001$), всех МИ на 30 % ($p=0,06$), а также смертность от фатального МИ на 39 % ($p=0,05$). У пациентов > 80 лет около половины случаев МИ являются фатальными, поэтому достоверное уменьшение частоты развития фатальных МИ – очень значимый результат.

Необходимо отметить, что исследование HYVET – одно из немногих в области АГ, показавшее снижение ОС и единственное, продемонстрировавшее сокращение ОС в определенной группе пациентов ≥ 80 лет.

В целом все исследования у пожилых больных АГ > 60 лет свидетельствуют об уменьшении МИ и ССО на фоне АГТ. Лекарственную терапию можно проводить с помощью тД, АК, ИАПФ, АРА или β -АБ. Исследования, посвященные лечению пожилых пациентов с ИСАГ, показали преимущества от применения Д и АК. Таким образом, диагностированную после 60 лет АГ, в т.ч. ИСАГ необходимо лечить в целях улучшения КЖ и прогноза данных пациентов.

Литература

1. Сулина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Особенности антигипертензивной терапии при цереброваскулярных заболеваниях. *Клин фармако тер* 2002; 11: 1–5.
2. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Особенности артериальной гипертонии в старческом возрасте. *Cons Med* 2004; 12: 888–93.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., Шестов Д.Б. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваск тер профил* 2002; 1: 10–5.
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. *Профил забот укрепл здор* 2001; 2: 3–7.
5. Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1: 1349–54.
6. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
7. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, et al. Pulse Pressure and Cardiovascular Mortality in Normotensive and Hypertensive Subjects. *Hypertension* 1998; 32: 560–4.
8. Benetos A, Thomas F, Bean K, et al. Prognostic Value of Systolic and Diastolic Blood Pressure in Treated Hypertensive Men. *Arch Intern Med* 2002; 162: 577–81.
9. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39(1): 10–5.
10. Broda G. Isolated Systolic Hypertension Is a Strong Predictor of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the Middle-Aged Population: Warsaw Pol-MONICA Follow up Project. *J Clin Hypertens* 2000; 2(5): 305–11.
11. Casiglia E, Spolaore P, Mazza A, et al. Effect of two different therapeutic approaches on total and cardiovascular mortality in a Cardiovascular Study in the Elderly (CASTEL). *Jpn Heart J* 1994; 35: 589–600.
12. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in the Elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 1145–51.
13. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–5.
14. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
15. Fagard RH. Epidemiology of hypertension in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 24–7.
16. Franklin SS, Gustin W4th, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308–15.
17. Franklin SS. Cardiovascular risks related to increased diastolic, systolic and pulse pressure. An epidemiologist's point of view. *Pathol Biol (Paris)* 1999; 47(6): 594–603.
18. Gong L, Zhang W, Zhy Y, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237–45.
19. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–6.
20. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003; 34(10): 2367–72.
21. Joseph L, Izzo JL Jr. Aging, arterial stiffness and systolic hypertension. *Hypertension in the elderly*. Edited by L. Michael Prisant. Hum Press Inc 2005; 3: 23–34.
22. Kendall MJ. Treatment of hypertension in older adults. *Br Med J* 1992; 304: 639.
23. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37(5): 1236–41.
24. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34(5): 1203–6.
25. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al., for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
26. Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998; 16: 1823–9.
27. Makita S, Ohira A, Naganuma Y, et al. Increased carotid artery stiffness without atherosclerotic change in patients with aortic dissection. *Angiology* 2006; 57(4): 478–86.
28. Mulrow CD, Cornell JA, Herrera CR, et al. Hypertension in elderly. Implications and generalizability of randomized trials. *JAMA* 1994; 272: 1932–8.
29. Malacco E, Manica G, Rappelli A, et al. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press* 2003; 12: 160–7.
30. Messerli F. Изолированная систолическая гипертензия. Международные направления в исследовании артериальной гипертензии. Выпуск 2000; 11: 4–6.
31. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *Br Med J* 1992; 304: 405–12.
32. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, et al. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 month of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; 313(7050): 166–7.
33. Pristan LM, Carr AA. Overview of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Geriatr Med Today* 1990; 9: 35–8.
34. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
35. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997; 278: 212–6.
36. Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990; 8: 393–405.
37. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
38. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111(25): 3384–90.
39. Tsigoulis G, Vemmos K, Papamichael C, et al. Common carotid arterial stiffness and the risk of ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2006; 13(5): 475–81.
40. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287(8): 1003–10.
41. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583–92.
42. Willum Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113(5): 664–70.
43. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10–7.

Поступила 15/10–2009

Изменения толщины комплекса интима-медиа сонной артерии у больных артериальной гипертензией с наличием и отсутствием метаболического синдрома

Г.Х. Шарипова*, Т.В. Балахонова, В.Б. Мычка, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологии. Москва, Россия

Carotid intima-media thickness in arterial hypertension patients with and without metabolic syndrome

G.Kh. Sharipova*, T.V. Balakhonova, V.B. Mychka, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia.

В обзоре проанализированы данные об исследованиях, посвященных изучению состояния толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии у больных артериальной гипертензией с наличием и отсутствием метаболического синдрома; освещены вопросы патогенеза, факторов риска, оказывающих влияние на состояние ТИМ у больных с наличием и отсутствием метаболического синдрома.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, толщина комплекса интима-медиа.

The review presents the studies on common carotid artery intima-media thickness in arterial hypertension patients with and without metabolic syndrome (MS). The authors discuss pathogenetic aspects and the risk factor effects on intima-media thickness in patients with and without MS.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, intima-media thickness.

Известно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) взаимно отягощают течение заболевания. В 1965г А.Л.Мясников писал, что между сосудом и кровью имеется тесный физиологический контакт; изменения состава липидов и белков крови отражаются на процессах, протекающих в стенке сосуда. Отсюда следует вывод, что атеросклероз развивается на фоне нарушений общего обмена и обмена в самой сосудистой стенке, тесно связанных между собой [1].

В соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов, увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии (ОСА) $>0,9$ мм или наличие атеросклеротических бляшек (АБ) в магистральных сосудах

является одним из признаков поражения органов-мишеней (ПОМ) при АГ [2].

Недавние исследования показали, что осложнения АГ на доклинических стадиях могут быть выявлены с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) сосудов. Увеличение ТИМ ОСА — один из вариантов поражения артериальных сосудов при АГ [3,4]. ТИМ крупных артерий, особенно СА, может быть определена с помощью УЗИ в В-модальном режиме с использованием относительно простой методики и представляет собой безопасный, недорогой, точный и хорошо воспроизводимый метод. Принимая во внимание данные, полученные в ряде недавних работ, оценка ТИМ СА была предложена в качестве стандартного неинвазивного метода исследования поражений сердечно-сосудистой системы (ССС) у взрослых [5,6].

©Коллектив авторов, 2009
e-mail: gulandom05@mail.ru

[Шарипова Г.Х. (*контактное лицо) — докторант отдела системных гипертензий; Чазова И.Е. — руководитель отдела; Мычка В.Б. — вед.н.с. отдела; Балахонова Т.В. — вед.н.с. отдела новых методов диагностических исследований].

Еще в 1990г при обследовании группы взрослых лиц было показано, что увеличение ТИМ СА служит индикатором наличия атеросклероза и предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности: исследования PDAY Research Group (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) [7]. Эти данные подтверждались и в более поздних работах. Ежегодное увеличение ТИМ СА в связи с прогрессированием атеросклеротического процесса составляет 0,014 мм [8]. Были проведены систематический обзор и мета-анализ данных, полученных в работах с участием лиц из общей популяции, целью которых было использование показателя ТИМ ОСА в качестве предиктора сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [9]. При этом было отобрано 8 обсервационных исследований, для анализа которых использовались данные 12 публикаций по этим исследованиям [10–17]. Авторы определили, что стандартизованные по возрасту и полу относительные показатели риска инфаркта миокарда (ИМ) составили 1,26 – 95 % доверительный интервал (ДИ), 1,21–1,30 на 1 стандартное отклонение различий ТИМ ОСА и 1,15 – 95 % ДИ, 1,12–1,17 на различие ТИМ ОСА, равное 0,10 мм. Стандартизованные по полу и возрасту относительные показатели риска развития инсульта (МИ) составили 1,32; 95 % ДИ, 1,27–1,38 на 1 стандартное отклонение различий ТИМ ОСА и 1,18; 95 % ДИ 1,16–1,21 на различие ТИМ ОСА, равное 0,10 мм. Основными причинами гетерогенности данных, полученных в изученных работах, были распределение участников по возрасту, исследуемому участку ОСА и протоколу измерения ТИМ. Отношение между ТИМ и риском было нелинейным, однако линейные модели подходили относительно хорошо для средних и высоких значений ТИМ. Было убедительно продемонстрировано, что увеличение ТИМ СА коррелирует с выраженностью атеросклероза у взрослых [12,18]. Однако до настоящего момента четкая причинно-следственная связь между показателем ТИМ СА и атеросклерозом в литературе не была определена [19].

Растет количество работ, в которых показана тесная взаимосвязь между ТИМ СА и стандартными факторами риска (ФР) развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, такими как возраст, ожирение, курение, АГ, дислипидемия (ДЛП), в т.ч. снижение липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и повышение липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [12,20–23]. Авторы показали, что ТИМ ОСА коррелирует с величиной риска возникновения осложнений со стороны ССС и степенью выраженности повышения артериального давления (АД).

Растет число доказательств предсказательной ценности ТИМ в отношении развития ИМ и МИ. В исследовании с участием 1257 финнов среднего возраста высказано предположение, что увеличение



Примечание: *r – радиус СА; w – толщина стенки СА.

Рис. 1 Схематическое изображение взаимосвязей сердечно-сосудистых ФР и геометрии сосудов.

максимальной ТИМ задней стенки ОСА на 0,1 мм соответствует возрастанию риска развития ИМ на 11 % [24]. В исследовании PHYLLIS (Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study) убедительно показана связь систолического АД (САД) и пульсового АД (ПАД) с ТИМ у пациентов с АГ и умеренной гиперхолестеринемией (ГХС) [25].

Была предложена схема, объясняющая влияние различных факторов на толщину стенки СА. Согласно этой схеме повышение ПАД ведет к увеличению растяжения стенки СА, что вызывает компенсаторное утолщение среднего мышечного слоя артериальной стенки, за чем закономерно следует увеличение жесткости стенки артерии, приводящее, в свою очередь, к росту ПАД, при этом круг замыкается [26]. Влияние курения и других ФР, вероятно, осуществляется через изменение толщины артериальной стенки, следующее вслед за повреждением интимы с разрушением элементов, оказывающих сопротивление внутрисосудистому АД, что приводит к дилатации и увеличению жесткости артериальной стенки в связи с реорганизацией и потерей эластических волокон и склерозу. Возраст влияет на замкнутую систему через увеличение жесткости сосудистой стенки. Гипертензия в артериальном русле способствует увеличению ПАД и тем самым растяжению и компенсаторному утолщению стенки артерий (рисунок 1).

В литературе описаны исследования по изучению ТИМ и других ультразвуковых показателей СА больных АГ. Интерес исследователей к данной патологии объясняется обязательным поражением стенок артериальных сосудов при длительном повышении АД. При АГ происходит ремоделирование

Таблица 1

Взаимосвязь ПОМ

	Ретинопатия		МАУ		ИММ ЛЖ	
	г	р	г	р	г	р
т ТИМ	0,27	0,002	0,28	0,0001	0,06	0,432
ср. ТИМ	0,49	<0,0001	0,39	<0,0001	0,27	0,0003
max ТИМ	0,54	<0,0001	0,42	<0,0001	0,52	<0,0001
Суммарная толщина АБ	0,44	<0,0001	0,24	0,001	0,26	0,0003

артериальной стенки, заключающееся в миграции, пролиферации и аккумуляции гладкомышечных клеток в интима [27,28], утолщении и атеронекрозе [29], что приводит к увеличению ТИМ и снижению податливости артерий. ТИМ СА статистически значимо выше у лиц с АГ по сравнению со здоровыми — 0,87 мм vs 0,76 мм, соответственно ($p=0,001$); аналогичные данные продемонстрированы в отношении площади комплекса интима-медиа СА — 19,7 мм² и 15,5 мм², соответственно ($p<0,001$) [30].

Увеличение ТИМ СА является сильным независимым индикатором не только вероятности возникновения осложнений со стороны ССС, но и прогрессирования атеросклероза [31]. Эти изменения стенки артерии могут указывать на ПОМ у пациентов с АГ [11,32–34]. Несмотря на то, что измерение ТИМ СА в настоящее время широко используется, были предложены несколько индексов для оценки ТИМ и АБ. Методики измерения ТИМ не стандартизованы и надежность полученных значений зависит от пространственного расположения области проведения измерений. В одном из недавних исследований сравнивали несколько наиболее часто используемых показателей, характеризующих ТИМ СА, в отношении прогнозирования возникновения ССО и корреляции с другими маркерами ПОМ. Было выполнено поперечное исследование с участием 184 пациентов (средний возраст 64 ± 12 лет), 96 мужчин и 88 женщин с АГ различных степеней без СД и выраженной протеинурии [35]. Авторы изучали взаимосвязь между некоторыми наиболее часто используемыми ультразвуковыми параметрами, характеризующими состояние СА, и выраженностью ПОМ при АГ, оценивая атеросклероз сосудов сетчатки, выявляя микроальбуминурию (МАУ) и гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ). Атеросклероз СА оценивался с использованием четырех методологически различающихся характеристик: традиционная (т) ТИМ, максимальная (max) ТИМ, средняя (ср) ТИМ и показатель суммы толщины всех АБ. ТИМ_т определяли как среднее пяти измерений ТИМ, произведенных приблизительно на 1,5 см проксимальнее луковичи ОСА, избегая области крупных АБ. ТИМ_{max} определялась как максимальная ТИМ включая АБ, а ТИМ_{ср} вычислялась как среднее ТИМ_{max} и ТИМ области на 1 см дистальнее и проксимальнее участка,

на котором определялась ТИМ_{max}. При этом были получены следующие значения для т, max, ср ТИМ и показателя суммы толщины АБ — $0,81\pm 0,17$ мм; $1,64\pm 0,79$ мм; $1,03\pm 0,31$ мм и $3,35\pm 5,13$ мм, соответственно. У 53 % пациентов были обнаружены отдельные АБ и у 75 % пациентов оказались увеличенные показатели ТИМ > 1,0 мм, причем 86 % АБ локализовались в месте бифуркации ОСА (дистальнее области измерения ТИМ_т). Авторы обнаружили, что у пациентов с ССО более высокие показатели всех ультразвуковых характеристик состояния СА по сравнению с пациентами без осложнений. Причем ТИМ_{max} ($p=0,0007$) и показатель суммы толщины АБ ($p=0,0007$) продемонстрировали наибольшую статистическую значимость различий между группами пациентов с наличием ССО и без, по сравнению с ТИМ_т ($p=0,046$) и ТИМ_{ср} ($p=0,005$). Все ультразвуковые показатели атеросклеротического поражения СА отличались значимой корреляцией с характеристиками ПОМ, за исключением ТИМ_т и ГЛЖ. В модели многомерной логистической регрессии было продемонстрировано, что ТИМ_{max} имеет наиболее прочную взаимосвязь с ПОМ — отношение альбумина к креатинину $г=0,42$ ($p<0,0001$); индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) — $г=0,52$ ($p<0,0001$); атеросклероз сетчатки — $г=0,54$ ($p<0,0001$) (таблица 1).

Кроме того, что увеличение ТИМ считается одним из первых признаков атеросклероза у взрослых пациентов, в нескольких работах была также выявлена корреляция между ТИМ СА и АГ у детей [3,6,31]. В ряде недавних работ оценивали ТИМ СА у детей и подростков с АГ [4,36,37]. Высшая квартиль ТИМ_{max} СА составила 0,8 мм, у 28 % детей (9 из 32) было выявлено увеличение этого показателя [37]. Авторы также обнаружили статистически значимую взаимосвязь между степенью увеличения ТИМ СА и ИММЛЖ; у лиц с увеличенной ТИМ ИММЛЖ был выше — $46,8$ г/м^{2,7} vs $31,4$ г/м^{2,7} ($p<0,0001$), аналогично у пациентов с ГЛЖ отмечались большая ТИМ СА — $0,72$ мм vs $0,63$ мм ($p=0,047$). В одномерном анализе обнаружили позитивную корреляцию ТИМ СА с ИММЛЖ ($г=0,54$; $p=0,001$). В многомерном анализе эта взаимосвязь сохранила статистическую значимость после коррекции по величине ИМТ и веса ($г=0,42$; $p=0,018$). А в пошаговом линейном регрессионном анализе было

показано, что 33 % вариабельности ТИМ СА было связано с ИММЛЖ и весом ($r=0,62$; $r^2=0,39$; $p<0,001$). Определено, что толщина стенки сосудов увеличена у подростков, страдающих АГ ($0,45\pm0,05$ мм), по сравнению с группой контроля (ГК) — $0,41\pm0,04$ мм ($p=0,0001$), растяжимость и эластичность сосудов статистически достоверно снижены у больных АГ, а внутренний систолический и диастолический диаметры ОСА и артериальная податливость статистически достоверно выше, чем в ГК [4]. Толщина стенок сосудов коррелирует с САД и ПАД, а также с некоторыми биохимическими маркерами сердечно-сосудистого риска, такими как гомоцистеин, ЛВП и аполипопротеин А1. ТИМ СА подростков с АГ — $0,62\pm0,013$ мм, была достоверно выше, чем в группе здоровых детей — $0,50\pm0,010$ мм ($p<0,05$); достоверные различия были между изучаемыми группами по таким показателям, как поперечное сопротивление — $0,15\pm0,04$ мм²/ммHg и $0,23\pm0,10$ мм²/ммHg, соответственно, и растяжимость — $0,0053\pm 0,0021$ ммHg⁻¹/10⁻² и $0,0087\pm0,0045$ ммHg⁻¹/10⁻², соответственно [6]. Особо следует отметить, что в исследованиях с участием детей и подростков с АГ была отмечена четкая связь между увеличением ТИМ СА и антропометрическими параметрами, такими как вес, рост и индекс массы тела (ИМТ) [3,4,36]. У детей с увеличенной ТИМ_{max} СА $>0,8$ мм, были статистически достоверно выше МТ — $91,3$ кг vs $68,9$ кг ($p=0,002$) и ИМТ — $33,7$ г/м^{2,7} vs $26,1$ г/м^{2,7} ($p=0,003$) [3].

Увеличение ТИМ может быть вызвано не только АГ, но и другими факторами, способствующими повреждению сосудистой стенки, такими как гомоцистеин, уровень липидов в плазме крови [4] и другими метаболическими нарушениями, которые можно объединить понятием метаболический синдром (МС). Согласно рекомендациям ВНОК 2007 МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией (ГИ), которые вызывают нарушения углеводного, липидного обменов и АГ [38]. МС довольно широко распространен; согласно современным исследованиям МС регистрируется у 13,3–24,4 % жителей Японии в возрасте > 30 лет [39,40]. Относительно недавно было показано, что МС является предиктором ИБС, инсульта и СД-2; у молодых людей ТИМ СА больше в тех случаях, когда имеют место компоненты МС, такие как ожирение и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ); дальнейшее увеличение этого показателя наблюдается при увеличении количества компонентов МС [41–43]. Показано, что у больных с МС, диагностированным по общепринятым критериям, имеет место независимая взаимосвязь между уровнем ЛНП и величиной ТИМ СА [41], что не противоречит более ранним работам [45]. Значения ТИМ СА составили $0,87\pm0,18$ мм в груп-

пе без висцерального ожирения (ВО) и наличием ≤ 1 компонента МС ($n=200$), $0,97\pm0,22$ мм при отсутствии ВО и ≥ 2 компонентов МС ($n=209$), $0,85\pm0,19$ мм у лиц с ВО и ≤ 1 компонента МС ($n=126$) и $0,99\pm0,24$ мм при наличии ВО и ≥ 2 компонентов МС ($n=225$) при сравнении групп, первой и второй ($p<0,001$), второй и третьей ($p<0,001$), третьей и четвертой ($p<0,001$), первой и четвертой ($p<0,001$). Количество лиц с ТИМ СА $\geq 1,0$ мм составило 25 (12,5 %), 39 (18,7 %), 15 (11,9 %) и 64 (28,4 %), соответственно. При анализе риска атеросклероза СА при наличии МС и различных компонентов этого состояния, авторы показали, что в синдромной модели для МС и повышения ХС ЛНП ≥ 130 мг/дл ОР составили 2,0 (95 % ДИ 1,45–2,76) и 2,10 (95 % ДИ 1,48–2,99), причем значимость для МС сохранилась после коррекции по возрасту, полу, ожирению, курению, повышенными ЛНП и СД — ОР 1,73; 95 % ДИ 1,18–2,56. В компонентной модели ОР для ВО, АГ, ДЛП и НТГ составили 1,27 (95 % ДИ 0,94–1,72), 3,28 (2,28–4,71), 1,65 (1,21–2,25) и 1,41 (1,03–1,94), соответственно [41].

В работе, проведенной с участием 918 больных, из них 74 (8,1 %) без метаболических нарушений, 478 (52,1 %) с метаболическими расстройствами, но без МС и СД-2, и 127 больных с МС без СД, было показано, что наличие МС и/или СД-2 увеличивает вероятность раннего атеросклеротического поражения СА, оцененного с помощью УЗИ, и что вероятность развития раннего атеросклероза СА среди пациентов с МС и СД-2 в 5 раз больше по сравнению с пациентами без каких-либо метаболических нарушений. У пациентов без метаболических нарушений ТИМ СА составила $0,85\pm0,18$ мм, у лиц с метаболическими нарушениями без СД и без МС — $0,93\pm0,20$ мм, у больных МС и без СД — $0,96\pm0,21$ мм, с СД и без МС — $0,94\pm0,23$ мм и с СД и МС — $0,98\pm0,23$ мм при сравнении групп первой и второй ($p<0,001$), первой и третьей ($p=0,001$), первой и четвертой ($p=0,006$), первой и пятой ($p<0,001$), второй и пятой ($p=0,032$). Количество пациентов в пяти группах, ТИМ СА которых была $\geq 1,0$ мм, составило 13 (17,6 %), 157 (32,8 %), 44 (34,6 %), 46 (34,8 %) и 50 (46,7 %), соответственно, при сравнении групп первой и второй ($p=0,01$), первой и третьей ($p=0,01$), первой и четвертой ($p=0,01$), первой и пятой ($p<0,001$), второй и пятой ($p=0,007$) [22]. В этом исследовании была продемонстрирована корреляция степени атеросклеротического поражения СА с выраженностью МС — ОР 1,46 (95 % ДИ, 1,07–1,98), СД-2 — ОР 1,46 (1,08–1,98). СД-2 статистически достоверно был связан с атеросклерозом СА — ОР 1,62; 95 % ДИ 1,15–2,29, однако взаимосвязь МС с атеросклерозом СА была на границе статистической значимости — ОР 1,36; 95 % ДИ 0,96–1,94. При учете компонентов МС, АГ — ОР 1,99; 95 % ДИ 1,4–

2,82 и ДЛП – OR 1,57; 95 % ДИ 1,14–2,16 продемонстрировали статистически значимую связь, тогда как ВО не было связано с атеросклерозом СА. Показано, что увеличение риска возникновения атеросклеротического поражения сосудов при СД и МС ассоциировано с ГИ, а не с гипергликемией, как считалось ранее [22]. У пациентов с ГИ имеет место тенденция к увеличению показателя ТИМ в зависимости от стадии НТГ.

ТИМ СА является маркером ранних изменений артериальной стенки, включая атеросклеротические и/или гипертрофию; определение этого показателя может играть роль не только в диагностике высокого риска возникновения ССО, но и в выявлении необходимости агрессивного медикаментозного лечения пациентов, находящихся в группе риска [46]. При мета-анализе исследовательских работ, изучавших влияние антигипертензивной терапии (АГТ) у больных СД или ИБС на величину ТИМ СА [47–58] снижение АД с помощью фармпрепаратов в некоторой степени уменьшает прогрессирование поражений артерий. В 8 испытаниях с участием 3 329 пациентов с СД или ИБС АГТ, начатая с ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокатора (β -АБ) или антагониста кальция (АК) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения снижает ТИМ на 0,007 мм/год ($p=0,01$). В 9 испытаниях с участием 4 564 пациентов АК, ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и α -АБ по сравнению с диуретиками и β -АБ при аналогичном снижении уровня АД снижают ТИМ на 0,003 мм/год ($p=0,03$). Общий положительный эффект новых лекарственных средств по сравнению с более старыми характеризовался снижением ТИМ СА на 0,005 мм/год ($p=0,007$), что было продемонстрировано в 4 исследованиях с применением АК у 3 619 больных. В 5 работах с участием 287 больных АГ или СД, АК по сравнению с ИАПФ аналогично снижали АД, однако задержка увеличения ТИМ при применении АК составила 0,023 мм/год. Лечение приводит к изменениям ТИМ, которые статистически достоверно коррелировали с изменениями диаметра просвета ($p=0,002$), но не с различиями в достигнутом уровне АД ($p>0,53$) [47]. Было показано, что кандесартан и атенолол в течение 52 недель оказывают различное влияние на структуру стенок крупных артерий и ремоделирование ЛЖ, несмотря на аналогичное снижение АД [59]. Снижение АД коррелировало с уменьшением ТИМ, площади комплекса интима-медиа ОСА и ИММЛЖ, а также с увеличением растяжимости СА, однако, лечение

атенололом было связано с внутренним ремоделированием СА и меньшим снижением ИММЛЖ; показатель ТИМ составлял $0,68\pm 0,12$ мм и $0,73\pm 0,16$ мм ($p=0,14$), площадь комплекса интима-медиа – 16 ± 4 мм² и 17 ± 5 мм² ($p=0,15$), скорость кровотока по СА – $3,9\pm 2,31$ мл/с и $4,6\pm 2,97$ мл/с ($p=0,33$), соответственно. Уменьшение показателей после 52 нед. лечения составило: ТИМ – $-0,05$ мм ($-0,07$; $-0,03$) и $-0,07$ мм ($-0,10$; $-0,03$) ($p=0,93$), площадь комплекса интима-медиа – $-1,5$ мм² ($-2,0$; $-1,0$) и $-2,3$ мм² ($-3,2$; $-1,3$) ($p=0,53$), скорость кровотока – $-0,4$ мл/с ($-0,5$; $1,1$) и $-1,6$ сл/с ($-0,5$; $-2,7$) ($p<0,001$), соответственно. В более раннем исследовании [56], проведенном с участием 280 больных АГ с базальными значениями ТИМ 0,8–1,5 мм, было отмечено, что БРА лозартан приводит к снижению ИММЛЖ в большей степени, чем атенолол, а снижение ТИМ было аналогичным – $-0,038\pm 0,004$ мм/год и $-0,037\pm 0,004$ мм/год, соответственно ($p>0,05$). В небольшом исследовании [30], входящем в крупное испытание LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), показано статистически значимое снижение ТИМ и площади комплекса интима-медиа СА при 3-летнем лечении лозартаном, в отличие от терапии атенололом: площадь комплекса интима-медиа – $19,2$ мм² и $17,6$ мм² при лечении лозартаном и атенололом, соответственно ($p=0,001$), а относительное снижение этого показателя в течение 3-летнего периода лечения составило $-7,4$ % и $-2,0$ %, соответственно ($p<0,05$). В другой работе было продемонстрировано, что 8-недельное лечение ирбесартаном снижает толщину стенки лучевой артерии по сравнению с плацебо – $-10,51\pm 3,42$ % и $6,18\pm 4,77$ %, соответственно, но не влияет на диаметр просвета или ТИМ СА [60]. Различия результатов может быть связано с небольшими размерами исследуемых групп больных, неодинаковым снижением АД или различной длительностью проводимой терапии [59].

Таким образом, показатель ТИМ СА рекомендуется в качестве раннего индикатора атеросклеротического поражения артерий при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, в т.ч. при АГ, как у взрослых, так и у детей. Также в целом ряде работ показано, что изменения ТИМ СА имеют место при наличии различных компонентов МС, причем, чем больше компонентов МС у больного, тем более выражены изменения показателя ТИМ СА. Однако, несмотря на большое общее число работ по данной теме, вопрос изменений ТИМ СА при АГ в сочетании с МС или его различными компонентами разработан недостаточно.

Литература

1. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Москва 1965.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации ВНОК и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, Москва 2008.
3. Sorof JM, Alexandrov AV, Garami Z, et al. Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1020–4.
4. Litwin M, Trelewicz Z, Wawer Z, et al. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 767–74.
5. Simon A, Gariepy J, Chironi G, et al. Intimamedia thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 159–69.
6. Gil TY, Sung CY, Shim SS, Hong YM. Intima-media thickness and pulse wave velocity in hypertensive adolescents. *J Korean Med Sci* 2008; 23(1): 35–40.
7. PDAY (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) Research Group. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA* 1990; 264: 3018–24.
8. Salonen RM, Nyyssönen K, Kaikkonen J, et al. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention Study. Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: the Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study. *Circulation* 2003; 107(7): 947–53.
9. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006; 37(1): 87–92.
10. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(3 Suppl): II56–65.
11. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96(5): 1432–7.
12. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000; 151(5): 478–87.
13. Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, et al. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2002; 23(12): 934–40.
14. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003; 34(10): 2367–72.
15. Kitamura A, Iso H, Imano H, et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 2004; 35(12): 2788–94.
16. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, et al. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med* 2005; 257(5): 430–7.
17. Murakami S, Otsuka K, Hotta N, et al. Common carotid intima-media thickness is predictive of all-cause and cardiovascular mortality in elderly community-dwelling people: Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study. *Biomed Pharmacother* 2005; 59(Suppl 1): S49–53.
18. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome. The Bogalusa Heart Study. *JACC* 2005; 46: 457–63.
19. Reneman RS, Meinders JM, Hoeks APG. Non-invasive ultrasound in arterial wall dynamics in humans: what have we learned and what remains to be solved. *Eur Heart J* 2005; 26: 960–6.
20. Okada M, Miida T, Hama H, et al. Possible risk factors of carotid artery atherosclerosis in the Japanese population: a primary prevention study in non-diabetic subjects. *Intern Med* 2000; 39(5): 362–8.
21. Tatsukawa M, Sawayama Y, Maeda N, et al. Carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors: a comparison of residents of a rural area of Okinawa with residents of a typical suburban area of Fukuoka, Japan. *Atherosclerosis* 2004; 172(2): 337–43.
22. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, et al. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2005; 44(12): 1232–8.
23. Berenson GS, Srinivasan SR, Boa W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650–6.
24. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245–9.
25. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al. Systolic and pulse blood pressures are associated in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertension patient of the plaque hypertension lipid lowering/Italian Study PHYLLIS study group. *J Hypertens* 2001; 19(1): 79–88.
26. Liang YL, Shiel LM, Teede H, et al. Effects of Blood Pressure, Smoking, and Their Interaction on Carotid Artery Structure and Function. *Hypertension* 2001; 37(1): 6–11.
27. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801–9.
28. Vazquez-Padron RI, Lasko D, Li S, et al. Aging exacerbates neointimal formation, and increases proliferation and reduces susceptibility to apoptosis of vascular smooth muscle cells in mice. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1199–207.
29. Tracy RE. Medial thickness of coronary arteries as a correlate of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998; 139: 11–9.
30. Olsen MH, Wachtell K, Neland K, et al. Losartan but not atenolol reduce carotid artery hypertrophy in essential hypertension: a LIFE substudy. *Blood Press* 2005; 14: 177–83.
31. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399–406.
32. Bigazzi R, Bianchi S, Nenci R, et al. Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 1995; 9(10): 827–33.
33. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, et al. Left ventricular concentric remodelling and carotid structural changes in essential hypertension. *J Hypertens* 1996; 14(12): 1441–6.
34. Vaudo G, Schillaci G, Evangelista F, et al. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13(4 Pt 1): 324–31.
35. Takiushi S, Kamide K, Miwa Y, et al. Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2004; 18(1): 17–23.
36. Flynn JT. What Is the Significance of Increased Carotid Intima Media Thickness in Hypertensive Adolescents? *Hypertension* 2006; 48: 23–4.
37. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, Portman RJ. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics* 2003; 111: 61–6.

38. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации ВНОК. Москва 2007.
39. Shiwaku K, Nogi A, Kitajima K, et al. Prevalence of the metabolic syndrome using the modified ATP III definitions for workers in Japan, Korea and Mongolia. *J Occup Health* 2005; 47(2): 126–35.
40. Nakanishi N, Takatorige T, Fukuda H, et al. Components of the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular disease and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64(1): 59–70.
41. Kawamoto R, Tomita H, Ohtsuka N, et al. Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14(2): 78–85.
42. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1790–4.
43. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52(5): 1210–4.
44. Iglseder B, Cip P, Malaimare L, et al. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke* 2005; 23(12): 934–40.
45. Poli A, Tremoli E, Colombo A, et al. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis* 1988; 70: 253–61.
46. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention Conference V: beyond secondary prevention identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden; Writing Group III. *Circulation* 2000; 101: E16–22.
47. Wang J-G, Staessen JA, Li Y, et al. Carotid Intima-Media Thickness and Antihypertensive Treatment A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke* 2006; 37: 1933–40.
48. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik, et al. for the SECURE Investigators. Effects of ramipril and Vitamin E on atherosclerosis: the Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and Vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919–25.
49. Hosomi N, Mizushige K, Ohyama H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows progressive intima-media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 2001; 32: 1539–45.
50. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the -Blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103: 1721–6.
51. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, et al. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke* 2002; 33: 572–7.
52. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al., for the PREVENT Investigators. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
53. Simon A, Gariepy J, Moyse D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amilofide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103: 2949–54.
54. Zanchetti A, Bond G, Hennig M, et al., on behalf of the ELSA investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–7.
55. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000; 101: 2601–6.
56. Ludwig M, Stapf M, Ribeiro A, et al. Combination of the effects of losartan and atenolol on common carotid artery intima-media thickness in patients with hypertension: results of a 2-year, double-blind, randomized, controlled study. *Clin Ther* 2002; 24: 1175–93.
57. Pontremoli R, Viazzi F, Ravera M, et al. Long-term effect of nifedipine GITS and lisinopril on subclinical organ damage in patients with essential hypertension. *J Nephrol* 2001; 14: 19–26.
58. Stanton AV, Chapman JN, Mayet J, et al. Effects of blood pressure lowering with amlodipine or lisinopril on vascular structure of the common carotid artery. *Clin Sci* 2001; 101: 455–64.
59. Ariff B, Zambanini A, Vamadeva S, et al. Candesartan- and Atenolol-Based Treatments Induce Different Patterns of Carotid Artery and Left Ventricular Remodeling in Hypertension. *Stroke* 2006; 37: 2381–4.
60. Benetos A, Gautier S, Lafleche A, et al. Blockade of angiotensin II type I receptors: effect on carotid and radial artery structure and function in hypertensive humans. *J Vasc Res* 2000; 37: 8–15.

Поступила 15/10–2008

Результаты исследования BEAUTIFUL — повышение эффективности лечения больных стабильной ишемической болезнью сердца

(Информационное письмо)

Всероссийское научное общество кардиологов
Секция хронической ИБС

BEAUTIFUL Study results: increasing effectiveness of stable coronary heart disease management

(Information Letter)

Society of Cardiology of the Russian Federation
Chronic CHD Section

Несмотря на значительный прогресс в области кардиологии, ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место среди всех причин смерти в России. У половины больных ИБС заболевание проявляется в форме стабильной стенокардии. Поиск новых эффективных методов лечения больных ИБС представляется актуальным. Новый препарат ивабрадин (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция), который селективно ингибирует ионный ток в f-каналах клеток синусового узла и таким образом снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС), в последней версии рекомендаций по диагностике и лечению стабильной стенокардии ВНОК (октябрь 2008г) включен наряду с β -адреноблокаторами (β -АБ), антагонистами кальция (АК) и нитратами в перечень основных антиангинальных препаратов.

В недавно завершившемся исследовании BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUation of The I_f inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricULar dysfunction) изучали влияние ивабрадина (Кораксана®) на сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость у больных ИБС с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). В это рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в условиях двойного слепого метода, проведенное в 781 центре 33 стран были включены 10917 больных стабильной ИБС с фракцией выброса ЛЖ < 40 %, в т.ч. 1379 российских пациентов. После рандомизации дополнительно к оптимальной современной терапии 5479 больным был назначен ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза в сутки с увеличением до 7,5 мг 2 раза в сутки; 5438 больных получали плацебо.

Впервые было показано, что больные ИБС, получающие оптимальную профилактическую терапию, включая статины (74 %), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (90 %), антиагреганты (94 %) и β -АБ (87 %), но имеющие ЧСС ≥ 70 уд/мин, имеют более высокий риск разви-

тия смерти от сердечно-сосудистых причин на 34 % ($p=0,0041$), госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью (СН) на 53 % ($p=0,0001$), госпитализаций по поводу ИМ на 46 % ($p=0,0066$) и коронарной реваскуляризации на 38 % ($p=0,037$) по сравнению с больными, у которых ЧСС < 70 уд/мин. При увеличении ЧСС на каждые 5 уд/мин риск смерти от сердечно-сосудистых причин повышался на 8 % ($p=0,0005$), госпитализаций с СН на 16 % ($p<0,0001$), госпитализаций с ИМ на 7 % ($p=0,052$) и коронарных реваскуляризаций на 8 % ($p=0,034$). Таким образом, у больных стабильной ИБС с систолической дисфункцией ЛЖ повышенная ЧСС (≥ 70 уд/мин) служит независимым фактором более высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Это положение нашло свое отражение в новой версии Рекомендаций по диагностике и лечению стабильной стенокардии ВНОК (октябрь 2008г).

В исследовании BEAUTIFUL длительность лечения ивабрадином составила в среднем 19 месяцев. В заранее определенной подгруппе больных с ЧСС ≥ 70 уд/мин при назначении ивабрадина ЧСС замедлилась с 79 до 66 уд/мин, что привело к достоверному снижению риска госпитализаций по поводу фатального и нефатального ИМ на 36 % ($p=0,001$) и необходимости в коронарной реваскуляризации на 30 % ($p=0,016$).

Таким образом, снижение ЧСС с помощью ивабрадина у больных стабильной ИБС с ЧСС ≥ 70 уд/мин позволяет избежать ИМ у одного из 3 пациентов в течение всего 2 лет лечения.

В настоящее время ивабрадин — первый и единственный антиангинальный препарат, доказавший способность снижать риск ИМ и потребность в реваскуляризации у больных стабильной ИБС.

Следует отметить, что большинство больных (87 %) в исследовании BEAUTIFUL исходно получали β -АБ. Переносимость Кораксана® оказалась

хорошей даже в комбинации с β -АБ. В группе больных, принимавших ивабрадин, было отмечено 1233 (22,5 %) серьезных нежелательных событий, в группе плацебо – 1239 (22,8 %) событий ($p=0,70$).

На конгрессе Европейского общества кардиологов в сентябре 2008г были представлены результаты еще одного крупного, международного исследования ASSOCIATE (с участием России) по оценке антиишемической эффективности и безопасности присоединения ивабрадина в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки к терапии атенололом в дозе 50 мг/сут. у 889 больных стенокардией с положительными результатами нагрузочной пробы. Терапия ивабрадином на фоне применения атенолола обеспечила дополнительное снижение ЧСС в среднем на 9 уд/мин (с 67 до 58 уд/мин), что сопровождалось достоверным улучшением всех показателей нагрузочной пробы, в т.ч. трехкратным увеличением времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм. При этом была продемонс-

трирована высокая безопасность Кораксана® в комбинации с β -АБ.

В новой версии рекомендаций ВНОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии класс ингибиторов I_f каналов внесен в раздел основных антиангинальных препаратов. В рекомендациях отмечается, что “по результатам исследования BEAUTIFUL назначение I_f -ингибитора ивабрадина больным стабильной стенокардией с дисфункцией ЛЖ при ЧСС ≥ 70 уд/мин **снижает риск развития ИМ на 36 % и необходимость в реваскуляризации миокарда на 30 %**”. Следует подчеркнуть, что имеющиеся данные о безопасности и эффективности сочетанного назначения ивабрадина и β -АБ (исследования BEAUTIFUL, ASSOCIATE), позволяют применять такую комбинацию в клинической практике для повышения эффективности терапии и улучшения прогноза пациентов со стабильной стенокардией.

Литература

1. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Eur Heart J 2006; 27: 1341–81.
2. ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярный профил 2008; приложение 4.
3. Fox K, Ford L, Steg PG, et al on behalf of the BEUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; DOI:10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
4. Fox K, Ford L, Steg PG, et al. on behalf of the BEUTIFUL Investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. Lancet 2008; DOI:10.1016/S0140-6736(08)61171-X.

Эксперты ВНОК

Академик РАН и РАМН Е.И.Чазов, академик РАМН Р.Г.Оганов, проф. С.А.Бойцов, проф. Ю.А.Васюк, проф. А.С.Галявич, проф. М.Г.Глезер, проф. Ю.А.Карпов, проф. Ю.М.Лопатин, проф. В.Ю.Мареев, проф. Г.В.Матюшин, проф. С.В.Недогода, проф. Н.Б.Перепеч, проф. Ю.М.Поздняков, проф. В.В.Скибицкий, проф. В.Н.Терентьев, проф. С.В.Шалаев, проф. С.А.Шальнова, член-корр. РАМН Е.В.Шляхто, проф. С.С.Якушин.