

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Всероссийское Научное Общество
Кардиологов

Государственный
научно-исследовательский центр
профилактической медицины

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер.-к, 10;
тел./факс: (495) 621 00 93; (495) 621 93 02;
e-mail: oganov@gnicrpt.ru
WWW-страница:
www.scardio.ru/journals

Журнал включен в перечень изданий,
рекомендованных
Высшей Аттестационной Комиссией
(редакция — апрель 2008 г.)
Начиная с 2007г журнал включен в следующие
индексы цитирования (импакт-индекс):
Science Citation Index Expanded (SciSearch®),
Journal Citation Reports/ Science Edition
Полнотекстовые версии всех номеров журнала
размещены на сайте Научной Электронной
Библиотеки: www.elibrary.ru

Подписной индекс каталога Роспечать:

81197 — для индивидуальных подписчиков

20847 — для предприятий и организаций

Подписной индекс Пресса России:

42434 — для индивидуальных подписчиков

42524 — для предприятий и организаций

Зарубежная подписка.

Каталог Роспечать: 20849, 20435

“МК-Periodica” partners or directly:

e-mail: info@periodicals.ru,

http://www.periodicals.ru

Издатель:

ООО “Силиция-Полиграф”

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;

тел. (495) 323 53 88; факс (495) 324 22 34;

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

**Перепечатка статей возможна только с
письменного разрешения издательства.**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель.**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.
(ПИ № 77-11335)

Установочный тираж: 5000

Периодичность: 8 раз в год

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION, V.9, N 3'2010

Основан в 2002 г.

Том 9

3'2010

Редакционная коллегия:

Главный редактор журнала

Р.Г. Оганов (Москва)

Заместители главного редактора

А.Н. Бритов (Москва)

Я.Л. Габинский (Екатеринбург)

Ю.М. Поздняков (Жуковский)

Ответственный редактор номера

А.Н. Бритов (Москва)

Ответственный секретарь

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

С.А. Бойцов (Москва)

Ю.И. Бузиашвили (Москва)

В.Р. Вебер (Великий Новгород)

Э.Г. Волкова (Челябинск)

А.С. Галявич (Казань)

М.Г. Глезер (Москва)

А.П. Голиков (Москва)

Ю.И. Гринштейн (Красноярск)

А.Д. Деев (Москва)

П.Я. Довгалецкий (Саратов)

В.С. Задионченко (Москва)

Ж.Д. Кобалава (Москва)

В.В. Кухарчук (Москва)

В.И. Маколкин (Москва)

А.И. Мартынов (Москва)

С.Ю. Марцевич (Москва)

С.В. Недогода (Волгоград)

В.И. Подзолков (Москва)

Г.И. Симонова (Новосибирск)

И.Е. Чазова (Москва)

С.А. Шальнова (Москва)

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)

Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)

В.Л. Габинский (Атланта, США)

Ответственный за перевод

О.В. Вихирева (Москва)

Редактор

Н.В. Киселева (Москва)

Корректор

Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Компьютерная верстка

В.Ю. Андреева (Москва)

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Макаревич П.И., Андреев Е.Ю., Балацкий А.В., Колотвин А.В., Попова Н.О., Яровая Е.Б., Самоходская Л.М., Ткачук В.А., Ломоносова М.В.
Комбинации аллелей генов NOS3 и CYBA и риск развития эссенциальной артериальной гипертензии у мужчин

Любшина О.В., Верткин А.Л., Максимова М.Ю.
Нарушения сна у больных с артериальной гипертензией и избыточной массой тела

Килейников Д.В., Орлов Ю.А.
Динамика артериального давления и показателей дистального кровотока у больных первичным гипотиреозом с сопутствующей артериальной гипертензией при компенсации тиреоидного статуса

Ишемическая болезнь сердца

Шевченко А.О., Слесарева Ю.С., Эль-Бустани С., Бугров А.В., Шевченко О.П.
Диагностическое и прогностическое значение PAPP-A и маркеров воспаления при различных формах ишемической болезни сердца

Инфаркт миокарда

Сумин А.Н., Безденежных А.В., Байдина О.М., Попова Т.А., Хайрединова О.П.
Пассивные ТРенировки при Инфаркте миокарда у пожилых (исследование ПАТРИАРХ): влияние на внутрисердечную гемодинамику и аритмогенный статус

Сердечная недостаточность

Малишевский М.В., Потапов А.П., Зольникова Н.Е., Жвавый П.Н., Костоломова Г.А., Утусикова Н.Я., Ипполитова Ю.А., Клевцова Т.В., Шарипов В.А., Чесалина С.Д.

Результативность школ здоровья для пациентов с хронической сердечной недостаточностью: гендерные различия

Морозова Т.Е., Иванова Е.П.
Опыт применения триметазидина МВ у больных с хронической сердечной недостаточностью

Сайганов С.А., Гришкин Ю.Н.
Использование селективного ингибитора I_f-каналов ивабрадина для лечения синусовой тахикардии при острой сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с нижним инфарктом миокарда

Сахарный диабет и метаболический синдром

Хурс Е.М., Поддубная А.В., Смоленская О.Г.
Возможности коррекции вегетативного дисбаланса при лечении метаболического синдрома

Минаков Э.В., Кудяева Л.А.
Вопросы формирования кардиальной нейропатии у лиц с метаболическим синдромом и нарушением углеводного обмена (по данным анализа вариабельности сердечного ритма)

Батрак Г.А., Мясоедова С.Е.
Оценка эффективности длительной низкодозовой терапии аторвастатином в профилактике макрососудистых осложнений у больных пожилого возраста с сахарным диабетом 2 типа

Content

Original articles

Arterial hypertension

Makarevich P.I., Andreenko E.Yu., Balatsky A.V., Kolotvin A.V., Popova N.O., Yarovaya E.B., Samokhodskaya L.M., Tkachuk V.A.
Combinations of NOS3 and CYBA alleles and essential hypertension risk in men

Lubshina O.V., Vertkin A.L., Maksimova M.Yu.
Sleep disturbances in obese patients with arterial hypertension

Kileynikov D.V., Orlov Yu.A.
Blood pressure dynamics, peripheral blood flow parameters, and thyroid status compensation in patients with primary hypothyroidism and arterial hypertension

Coronary heart disease

Shevchenko A.O., Slesareva Yu.S., Al-Bustani S., Bugrov A.V., Shevchenko O.P.
Diagnostic and prognostic role of PAPP-A and inflammatory markers in various forms of coronary heart disease

Myocardial infarction

Sumin A.N., Bezdenzhnykh A.V., Baydina O.M., Popova T.A., Khayredinova O.P.
Passive TRaining In elderly patients with Acute myocardial infarction (PATRIARCH Study): effects on intracardiac hemodynamics and arrhythmias

Heart failure

Malishevsky M.V., Potapov A.P., Zol'nikova N.E., Zhvavy P.N., Kostolomova G.A., Utusikova N.Ya., Ippolitova Yu.A., Klevtsova T.V., Sharipov V.A., Chesalina S.D.

Health School effectiveness in patients with chronic heart failure: gender differences

Morozova T.E., Ivanova E.I.
Trimetazidine MB treatment in patients with chronic heart failure

Sayganov S.A., Grishkin Yu.N.
Selective I_f-channel inhibitor ivabradine in the treatment of sinus tachycardia in coronary heart disease patients with acute heart failure and inferior myocardial infarction

Diabetes mellitus and metabolic syndrome

Khurs E.M., Poddubnaya A.V., Smolenskaya O.G.
Vegetative disbalance correction in metabolic syndrome treatment

Minakov E.V., Kudaeva L.A.
Cardiac neuropathy development in patients with metabolic syndrome and carbohydrate metabolism disturbances (heart rate variability analysis)

Batrak G.A., Myasoedova S.E.
Long-term low-dose atorvastatin therapy and prevention of macroangiopathy complications in elderly patients with Type 2 diabetes mellitus

Подзолков В.И., Брагина А.Е., Никитина Т.И.,
Подзолкова Н.М.
Гистерэктомия как звено сердечно-сосудистого
континуума

Кардиомиопатии

Абдуллаев Т.А., Марданов Б.У.
Состояние тиреоидного статуса и эффективность
левотироксина натрия у больных дилатационной
кардиомиопатией

Цереброваскулярные заболевания

Липовецкий Б.М.
Клиническая оценка результатов комплексного
инструментального обследования больных
цереброваскулярным заболеванием

Профилактика и эпидемиология

Калинина А.М., Концевая А.В., Белоносова С.В.,
Еганын Р.А., Поздняков Ю.М., Киселева Н.В.
Реализация программного цикла профилактики
сердечно-сосудистых заболеваний на рабочем
месте: клиническая эффективность

Методы исследования

Рябыкина Г.В., Вишнякова Н.А., Блинова Е.В.,
Кожемякина Е.Ш., Соболев А.В., Бритов А.Н.
Возможности метода дисперсионного
картирования ЭКГ для оценки
распространенности сердечно-сосудистых
заболеваний

Мнение по проблеме

Козлова Т.В., Таратута Т.В., Аксенова М.Б.,
Хлевчук Т.В.
Взаимодействие альтернативной терапии
с варфарином: что необходимо знать врачам

Драпкина О.М.
Трудности ведения пациента с артериальной
гипертензией высокого риска. Фокус
на диастолическую сердечную недостаточность

Информация

Эноксапарин натрия зарегистрирован в России
по новому показанию к применению — лечению
пациентов с острым инфарктом миокарда

Пост-релиз
Кардиологи России о “делах сердечных”

Информационное письмо
Российский национальный конгресс кардиологов
5-7 октября 2010г, г. Москва

73 Podzolkov V.I., Bragina A.E., Nikitina T.I.,
Podzolkova N.M.
Hysterectomy as a part of cardiovascular continuum

Cardiomyopathy

80 Abdullaev T.A., Mardanov B.U.
Thyroid status and levothyroxine sodium effectiveness
in patients with dilated cardiomyopathy

Cerebrovascular disease

85 Lipovetsky B.M.
Clinical assessment of the complex instrumental
examination in cerebrovascular disease patients

Epidemiology and prevention

90 Kalinina A.M., Kontsevaya A.V., Belonosova S.V.,
Eganyan R.A., Pozdnyakov Yu.M., Kiseleva N.V.
Workplace programme of cardiovascular prevention:
clinical effectiveness

Research methods

98 Ryabykina G.V., Vishnyakova N.A., Blinova E.V.,
Kozhemyakina E.Sh., Sobolev A.V., Britov A.N.
Dispersion ECG mapping in assessment
of cardiovascular disease prevalence

Opinion upon problem

106 Kozlova T.V., Taratuta T.V., Aksenova M.B.,
Khlevchuk T.V.
Alternative therapy interaction with warfarin:
what doctors should know

111 Drapkina O.M.
Problems in treating patients with high-risk arterial
hypertension: focussing on diastolic heart failure

Information

118 Enoxaparin sodium has a new indication in Russia -
treatment of acute myocardial infarction

120 Post-release
Russian cardiologists about “heart matters”

121 Information Letter
Russian National Cardiology Congress, October 5-7th
2010, Moscow

Комбинации аллелей генов NOS3 и CYBA и риск развития эссенциальной артериальной гипертензии у мужчин

П.И. Макаревич*, Е.Ю. Андреевко, А.В. Балацкий, А.В. Колотвин, Н.О. Попова, Е.Б. Яровая, Л.М. Самоходская, В.А. Ткачук

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова. Москва, Россия

Combinations of NOS3 and CYBA alleles and essential hypertension risk in men

P.I. Makarevich*, E.Yu. Andreenko, A.V. Balatsky, A.V. Kolotvin, N.O. Popova, E.B. Yarovaia, L.M. Samokhodskaya, V.A. Tkachuk

M.V. Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Цель. Оценить роль точечных замен Glu298Asp и C242T и их комбинаций в формировании предрасположенности к развитию эссенциальной артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. Обследованы 511 мужчин в возрасте 19–61 года: 409 больных с подтвержденным диагнозом АГ — основная группа (ОГ) и группа контроля (ГК) — 102 практически здоровых мужчины без заболеваний сердечно-сосудистой системы (средний возраст $36,2 \pm 5,5$). Для определения аллельных вариантов исследуемых генов использовался метод полимеразной цепной реакции с анализом длины рестрикционных фрагментов.

Результаты. Среди больных ОГ частота мутантного аллеля 298Asp составила 22,8 % vs 24,2 % в ГК ($p > 0,05$). Мутантный аллель 242T встречался в 31,8 % и 37,8 % в ОГ и ГК, соответственно ($p > 0,05$). Анализ сочетаний генотипов показал, что комбинации, в которых количество мутантного аллеля 298Asp выше мутантного аллеля 242T, могут увеличивать риск развития АГ. С использованием бинарной логистической регрессионной модели были определены отношение шансов (ОШ) и доверительные интервалы (ДИ). Значимость модели (p) оценивали с помощью метода максимального правдоподобия. У лиц с комбинациями генотипов с “преобладанием” мутации гена NOS3 повышен риск развития АГ — ОШ=1,55; 95 %ДИ 1,00–2,40 ($p=0,049$). В число неблагоприятных генотипов попали 298Het/242Wt; 298Mut/242Het; 298Mut/242Wt и 298Wt/242Het.

Заключение. Точечные мутации Glu298Asp и C242T не являются значимыми факторами, повышающими риск АГ у мужчин. Однако выявлены комбинации генотипов, которые могут быть неблагоприятными для формирования АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, полиморфизм, факторы риска.

Aim. To study the role of Glu298Asp and C242T point substitutions and their combinations in the development of essential arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 511 men aged 19–61 years (mean age $36,2 \pm 5,5$ years): 409 patients with confirmed AH diagnosis (main group, MG), and 102 healthy men without cardiovascular disease (control group, CG). Alleles of interest were identified using polymerase chain reaction and restriction fragment length analysis.

Results. Among AH patients, the prevalence of mutant allele 298Asp was 22,8 %, vs. 24,2 % in the CG ($p > 0,05$). The prevalence of mutant allele 242T was 31,8 % and 37,8 % in MG and CG, respectively ($p > 0,05$). The combinations where mutant allele 298Asp outnumbered mutant allele 242T were shown to increase AH risk. In the binary logistic regression model, AH odds ratio and confidence intervals were calculated. The p value of the model was assessed with maximal likelihood test. In people with “prevalent” NOS3 mutation, AH risk was higher (OR 1,55; 95 %CI 1,00–2,40; $p=0,049$). Adverse genotypes included 298Het/242Wt; 298Mut/242Het; 298Mut/242Wt and 298Wt/242Het.

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: pavel.makarevich@gmail.com

Тел.: 8-926-563-05-49

[П. И. Макаревич (*контактное лицо) — аспирант факультета фундаментальной медицины, Е. Ю. Андреевко — аспирант факультета фундаментальной медицины, А. В. Балацкий — ординатор Российского кардиологического научно-производственного комплекса, А. В. Колотвин — аспирант факультета прикладной биотехнологии, Н. О. Попова — студент факультета фундаментальной медицины, Е. Б. Яровая — доцент кафедры теории вероятности механико-математического, Л. М. Самоходская — доцент кафедры медицинской и биологической химии факультета фундаментальной медицины, В. А. Ткачук — декан факультета фундаментальной медицины].

Conclusion. Point mutations of Glu298Asp and C242T did not increase AH risk in men substantially. However, other genotype combinations, associated with increased AH risk, were identified.

Key words: Arterial hypertension, polymorphism, risk factors.

Исследования функции эндотелия и ее регуляции показали, что существует баланс между содержанием мощного вазодилататора — оксида азота (NO) и повреждающих эндотелий активных форм кислорода (АФК). Эта связь реализована через фермент NADPH-оксидазу, состоящую из нескольких субъединиц: p47phox, p67phox, p22phox, Rac и gp91phox или иного гомолога из семейства Nox. Субъединица p22phox необходима для реализации ферментативной активности NADPH-оксидазы, повышение ее активности отмечается при эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии (ГХС) и сахарном диабете (СД) [1]. Активация NADPH-оксидазы приводит к накоплению АФК, которые оказывают неблагоприятное влияние на эндотелий за счет перекисного окисления липидов (ПОЛ), образования пероксинитрита и т.д. [2]. При этом уменьшается выработка NO из-за снижения активности эндотелиальной NO-синтазы (NOS), которая продуцирует NO за счет преобразования L-аргинина. При значительном повышении содержания АФК NO может связываться с супероксидом, образуя повреждающий эндотелий пероксинитрит. Реакция образования пероксинитрита идет в ~ 6 раз быстрее, чем инактивация супероксида под действием супероксид дисмутазы, т. е. равновесие смещено в сторону образования пероксинитрита [3].

Продукция АФК связана и с традиционными факторами риска (ФР): мужской пол, курение, метаболический синдром и др. Известно, что у больных с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф повышена активность NADPH-оксидазы [4].

К настоящему времени накоплены данные о том, что однонуклеотидные замены в генах NO-синтазы и p22phox-субъединицы NADPH-оксидазы могут изменять их активность, влияя на сосудистый тонус и развитие атеросклероза. Это наблюдение стало основанием для предположения, что данные полиморфные маркеры могут быть предикторами развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности эссенциальной артериальной гипертензии (АГ).

Одним из таких маркеров является полиморфизм Glu298Asp (Q298D) гена эндотелиальной NOS (eNOS), связь которого с развитием эссенциальной АГ исследовалась в популяциях стран Азии и Европы [5,6]. Было отмечено, что у здоровых добровольцев с мутантным генотипом 298AspAsp снижена ацетилхолин-зависимая вазодилатация. Эти изменения обусловлены снижением продукции NO клетками эндотелия, из чего был сделан вывод о подавляющем влиянии этой однонуклеотидной замены

на функцию NOS [7]. В последующих работах указывалось, что среди больных АГ распространенность мутантного аллеля и генотипа 298AspAsp была выше, чем среди здоровых добровольцев [5,6,13].

В ряде европейских популяций обнаружена связь полиморфизма C242T гена CYBA с развитием эссенциальной АГ и атеросклеротического поражения сосудов [8,9]. Ген CYBA кодирует p22phox-субъединицу NADP (H)-оксидазы, а замена C/T в позиции 242 приводит к замене тирозина на гистидин в 72 положении аминокислотной последовательности. При этом, как было показано в исследованиях *in vitro*, у носителей 242T-аллеля активность p22phox была значительно снижена [3]. Этот факт стал основанием для предположения, что носители аллеля 242T имеют меньший риск развития атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) и АГ. Однако в исследованиях на больных выяснилось, что T-аллель ассоциирован с развитием у больных АГ, ИБС [9] и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [10]. Исчерпывающего объяснения этого факта нет, однако ассоциация аллеля с развитием ССЗ была выявлена в основном среди больных с дополнительными ФР (курящих, с повышенным уровнем ХС). Выдвинуто предположение о том, что полиморфизм C242T может быть маркером других аллельных вариантов в том же гене (например, в его промоторной области) [3].

Таким образом, к настоящему времени накоплены данные, что однонуклеотидные замены Glu298Asp и C242T могут являться факторами predisposition к развитию АГ. С учетом имеющихся в литературе результатов изучалась роль точечных замен в формировании predisposition к эссенциальной АГ у мужчин.

Материал и методы

В исследование включены 511 мужчин в возрасте 29—61 года:

Больные (n=409) мужского пола с подтвержденным диагнозом эссенциальной АГ, средний возраст 50,66±9,3 года — основная группа (ОГ).

Группа контроля (ГК) — практически здоровые мужчины (n=102) без сердечно-сосудистой патологии, средний возраст 36,2±5,5.

ГК — выборка лиц, у которых нет признаков АГ на фоне систематических физических и эмоциональных нагрузок, т.е., возможно, являющихся устойчивыми к развитию АГ.

Среди больных АГ 28 (6,8 %) страдали СД, 168 (41,1 %) были курильщиками, у 240 (58,7 %) была выявлена ГХС — общий ХС (ОХС) > 250 мг/дл, у 137 (33,4 %) — дислипидемия (ДЛП), т. е. дополнительные ФР, которые могут вносить вклад в развитие АГ и ИБС.

Таблица 1

Характеристика включенных в исследование больных АГ

Показатель	Частота в группе, %
Продолжительность АГ	
< 1 года	4,7 %
1—5 лет	36,4 %
5—10 лет	22,3 %
> 10 лет	31,2 %
Степень АГ	
I	12,6 %
II	49,8 %
III	37,1 %
ИБС	27,0 %
ХСН	22,1 %
ГЛЖ	53,6 %
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	72,8 %

Клиническая характеристика больных ОГ приведена в таблице 1.

При обследовании больных использовались стандартные диагностические критерии, анализ результатов лабораторных и инструментальных методов проводили согласно существующим рекомендациям. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) оценивалась по данным ЭКГ с использованием индекса Соколова-Лайона (>38 мм) и по Корнелльскому произведению (>2440 мм·мс) а также по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) с оценкой индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) ставился на основании клинических и ультразвуковых признаков — наличия диастолической дисфункции миокарда ЛЖ и снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ (≤ 45 % по Симпсону). Выраженность атеросклеротических изменений оценивалась по данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий, в ходе которого определялось соотношение толщины комплекса интима/медиа (КИМ). Признаками выраженного атеросклероза считались увеличение соотношения КИМ > 1 мм или наличие крупных атеросклеротических бляшек (АБ).

Генотипирование по однонуклеотидным заменам Glu298Asp и C242T проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

Геномная дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) выделялась из цельной ЭДТА-стабилизированной венозной крови фенольным методом. Для амплификации полиморфного участка гена NOS3 использовались следующие праймеры: 5'-GGCTGGACCCCAGG AAAC-3' и 5'-CCACCCAGTCAATCCCTTTG-3'. Праймеры для амплификации полиморфного участка гена CYBA: 5'-CTCTGTGTTGTCTTTCAGTAAAGG-3' и 5'-ACTCACAGGAGATGCAGGACG-3'. В обоих случаях протокол ПЦР был одинаковым. В конечную реакционную смесь объемом 25 мкл входило: 10 мкл ПЦР-смеси, включающей в себя 2 мМ $MgCl_2$, Taq ДНК-полимеразу и краситель "Крезоловый красный" (AmpliSens Biotechnologies, Москва); 50—100 нг геномной ДНК (1—2 мкл), по 10 пмоль каждого праймера (Sense и Antisense для соответствующего полиморфизма), и по 200 мкМ каждого дНТФ.

ПЦР проводилась в режиме "горячего старта". После первой денатурации при 95°C (5 мин) следовали 30 цик-

лов, каждый из которых включал в себя: денатурацию при 95°C (35 с); отжиг при 61,3°C (30 с) и элонгацию при 72°C (45 с). Последняя элонгация при 72°C (1,5 мин).

Для рестрикции использовались эндонуклеазы фирмы Fermentas "MboI" (Glu298Asp) и "RsaI" (C242T). Реакционная смесь инкубировалась при 37°C в течение 4–5 ч в термостате с перемешиванием. Полученные фрагменты разделялись в 2 % агарозном геле с бромистым этидием.

После рестрикции генотипу CC гена CYBA соответствовали фрагменты длиной 396 и 113 п.о., генотипу CT — 396; 316; 113 и 80 п.о., генотипу TT — 316, 113 и 80 п.о. Генотипам полиморфизма Q298D гена NOS3 соответствовали следующие фрагменты рестрикции: QQ — 152 п.о., QD — 152; 92 и 60 п.о., DD — 92 и 60 п.о.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета SPSS 14.0 (SPSS Inc.). Частоты аллелей и генотипов приведены в процентах. Для проверки статистических гипотез об отсутствии отличия частот в группах использовался критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность для таблиц 2х2 и 2х3.

Для построения точечной оценки отношения шансов (ОШ) и 95 %-доверительных интервалов (ДИ) для ОШ применялась модель бинарной логистической регрессии. Значимость регрессии (p) оценивалась с помощью метода максимального правдоподобия. Подробное обсуждение полученных результатов приведено в следующем разделе.

Результаты

Был выполнен анализ распространенности полиморфизма генов NOS3 и CYBA среди больных ОГ (n=409) и в ГК (n=102). Полученные в группах частоты аллелей и генотипов сравнивались между собой, а также с данными литературы для оценки генетического профиля больных АГ.

Частота мутантного аллеля 298Asp в ГК составила 24,2 %. В ОГ мутантный аллель 298Asp встречался с частотой 22,8 %, что было незначимо меньше, чем в ГК (p=0,77).

Частота аллеля 242T в ГК составила 37,8 %. Среди больных ОГ частота мутантного аллеля 242T была незначительно ниже, чем в ГК, и составила

Таблица 2

Частоты генотипов генов NOS3 и CYBA в ОГ и ГК

Полиморфизм	Генотип	Распространенность в ОГ (n=409)	Распространенность в ГК (n=102)	p
Glu298Asp	GluGlu	60,1 %	60,8 %	0,88
	GluAsp	31,5 %	32,3 %	
	AspAsp	8,4 %	6,9 %	
C242T	CC	44,5 %	45,1 %	0,27
	CT	46,7 %	41,2 %	
	TT	8,8 %	13,7 %	

Таблица 3

Предполагаемые значения комбинаций генотипов замен Glu298Asp и C242T

Генотипы по заменам Glu298Asp и C242T		C242T		
		CC (0)	CT (1)	TT (2)
Glu298Asp	QQ (0)	0/0	0/1	0/2
	QD (1)	1/0	1/1	1/2
	DD (2)	2/0	2/1	2/2

Примечание: 0 — дикий тип, 1 — гетерозигота, 2 — мутантный генотип. Курсивом выделены генотипы замены Glu298Asp гена NOS3 (у носителей мутантного аллеля снижена продукция NO), подчеркиванием — замены C242T гена CYBA (у носителей мутантного аллеля понижена активность NADP (H) оксидазы). Выделение цветом — см. пояснения в тексте.

31,8 % (p=0,12). Аналогичные частоты, по данным литературы, наблюдались в ряде исследований, однако в них изучалась роль полиморфизма гена CYBA в развитии атеросклероза и ИБС и была показана протективная роль носительства Т-аллеля в отношении развития поражения коронарных сосудов [14].

При сравнении частот генотипов NOS3 и CYBA (таблица 2) также не было выявлено статистически значимых отличий (p>0,05).

Таким образом, было показано, что среди здоровых лиц распространенность аллелей однонуклеотидных замен Glu298Asp и C242T не отличается от полученных в других исследованиях. Исходя из этого, высказано предположение, что имеющиеся данные о связи однонуклеотидных замен с формированием предрасположенности к АГ могут подтвердиться в российской популяции. Однако при анализе по отдельным полиморфизмам оказалось, что они не являются предикторами развития АГ.

При анализе частот в ОГ больных АГ < 51 года, у которых влияние возрастного фактора на формирование АГ было менее выраженным, также не было отмечено значимых отличий частот аллелей и генотипов, которые могли бы указывать на роль изучаемых однонуклеотидных замен в формировании АГ.

Был выполнен статистический анализ с целью выявления сочетаний генотипов, которые могут влиять на предрасположенность к АГ — повышать ее распространение или, напротив, обладать протективным действием. Все возможные комбинации были представлены в таблице 3х3 (таблица 3). Исходя из данных о физиологическом значении исследуемых однонуклеотидных замен, предположили, что комбинации, где “неблагоприятная”

мутация гена NOS3 “преобладает” над потенциально протективной мутацией гена CYBA, могут повышать риск развития АГ. У людей с такими комбинациями генотипов (в таблице выделено темно-серым) имеется снижение продукции NO эндотелием и базальный уровень продукции супероксид-иона, что предрасполагает к развитию эндотелиальной дисфункции, АГ и ее осложненный — в таблице они выделены темно-серым цветом. Обратное предположение исходило из того, что если “снижающая” активность NADP (H) оксидазы замена C242T “преобладает” над заменой в гене NOS3, то это может оказывать протективное влияние (выделено белым).

Ситуации, когда имеет место “паритет” между двумя полиморфными маркерами, были отнесены к пограничным (диагональ таблицы 3), т. е. их значимость предстояло определить при анализе данных (выделены серым). Следует сразу оговориться, что приведенная модель является в определенной мере условной ввиду невозможности ввести в нее поправку для учета вариабельности экспрессии продукта, “дозы гена” и т. п.

Для удобства обозначений были введены цифровые коды для генотипов (по числу мутантных аллелей): 0 — дикий тип (гомозигота 298QQ или 242CC), 1 — гетерозигота (298QD или 242CT) и 2 — мутант (гомозигота 298DD или 242TT).

Статистически была проверена гипотеза о том, что частоты предполагаемых “благоприятных” и “неблагоприятных” комбинаций в ОГ и ГК не различаются. В ходе анализа данная гипотеза была отвергнута, что указывает на достоверную связь между носительством определенных комбинаций и развитием АГ.

Таблица 4

Частоты комбинаций генотипов NOS3/CYBA среди больных ОГ и ГК

Комбинации	Благоприятные и нейтральные					Неблагоприятные				
	0/2	S	0/0	1/1	2/2	0/1	1/0	2/0	2/1	
ОГ	5,9 %	2,4 %	25,4 %	17,7 %	0,5 %	28,8 %	15,4 %	3,7 %	4,2 %	
ГК	6,9 %	4,9 %	30,4 %	15,7 %	2,0 %	23,5 %	11,8 %	2,9 %	2,0 %	

Примечание: 0 — дикий тип, 1 — гетерозигота, 2 — мутантный генотип. Курсивом выделены генотипы замены Glu298Asp (Q298D) гена NOS3 подчеркиванием — замены C242T гена CYBA

С использованием бинарной логистической регрессионной модели, применяемой к таблице сопряженности 2x2 в пакете SPSS 14.0, вычисляли ОШ и ДИ. Значимость модели (p) оценивали с помощью метода максимального правдоподобия. Критический уровень значимости для всех статистических критериев принимали равным 0,05. Частоты комбинаций генотипов NOS3 и CYBA в группах приведены в таблице 4.

При использовании данной модели оказалось, что у лиц с комбинациями генотипов с “преобладанием” мутации гена NOS3 имеется повышенный риск развития АГ — ОШ=1,55; 95 %ДИ (1,00—2,40), уровень значимости для статистики Вальда составил 0,049. В число неблагоприятных генотипов попали 298Het/242Wt; 298Mut/242Het; 298Mut/242Wt и 298Wt/242Het. “Пограничные” комбинации в данной модели попали в группу протективных или нейтральных, что было подтверждено статистически. Оказалось, что даже при отнесении комбинации 298Wt/242Het (0/1) к неблагоприятным сохраняется статистическая значимость гипотезы.

Обсуждение

В настоящем исследовании оценивались частоты полиморфизма генов NOS3 и CYBA в двух группах, и были получены данные, согласующиеся с имеющимися в литературе. В ГК частота мутантного аллеля гена NOS3 составила 24,2 % vs 29,7 % в работе [12] (p=0,22), а гена CYBA — 37,8 % vs 29,0 % в работе [10] (p=0,27).

Несмотря на убедительные данные о функциональных изменениях, вызываемых полиморфизмом NO-синтазы Glu298Asp, результаты свидетельствуют об отсутствии ассоциации между носительством аллеля 298Asp с развитием АГ. Аналогичные результаты получены в работе, в которой были обследованы 4219 человек [12]. В ней было показано отсутствие ассоциации аллеля 298Asp с повышением систолического и диастолического артериального давления. Таким образом, полученные результаты не подтверждают роль данного полиморфного маркера в развитии АГ, что согласуется с мнением других авторов [12,13].

Полиморфизм C242T является достаточно распространенным среди белых европейцев — частота мутантного аллеля варьирует от 29 % до 47 % [8]. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии ассоциации Т-аллеля однонуклеотидной замены C242T

гена CYBA с развитием или снижением риска АГ, что противоречит данным литературы [11,14].

Предпринятый анализ полиморфизма генов NOS3 и CYBA позволил выявить 2 вида комбинаций:

Комбинации генотипов, повышающие риск АГ (ОШ=1,55), характеризуются преобладанием аллеля, вызывающего снижение продукции NO. Попадание в их число комбинации дикого типа 298GluGlu и гетерозиготного генотипа 242CT может быть как статистическим артефактом, так и следствием невозможности учесть все взаимодействия в системе NO и NADP (H) оксидазы, на сложность которой указывалось во введении. К ним относятся: 298Het/242Wt; 298Mut/242Het; 298Mut/242Wt и 298Wt/242Het.

Комбинации генотипов, не вызывающие повышения риска или обладающие протективным эффектом — характеризуются “преобладанием” аллеля 242T. Он ассоциирован со снижением активности NADP (H) оксидазы и продукции супероксида. К ним были отнесены “нейтральные” сочетания, а также сочетания генотипов: 298Wt/242Mut; 298Het/242Mut; 298Wt/242Wt; 298Het/242Het; 298Mut/242Mut.

Заключение

В настоящей работе показано, что у обследованных ОГ и ГК отдельные полиморфные маркеры Glu298Asp и C242T не являются значимыми факторами, повышающими риск АГ. Не было также обнаружено зависимости роли одиночных генетических маркеров от возраста обследуемых.

Однако при изучении их сочетаний были выявлены комбинации, которые могут являться неблагоприятными в отношении формирования эссенциальной АГ и те, которые не вызывают повышения риска (ОШ=1,55) или обладают протективным эффектом.

В практическом плане исследование комбинаций генотипов генов NOS3 и CYBA может являться дополнительным фактором при оценке риска развития АГ (особенно у лиц молодого возраста), а также может быть предложено в качестве скринингового метода при оценке наследственной предрасположенности к развитию эссенциальной АГ. Касательно нейтральных и протективных генотипов следует отметить, что, как и любые генетические маркеры такого рода, их влияние в значительной мере зависит от экзогенных ФР, имеющих основное значение.

Литература

1. Leusen JH, Verhoeven AJ, Roos D. Interactions between the components of the human NADPH oxidase: intrigues in the phox family. *J Lab Clin Med* 1996; 128(5): 461—76.
2. Schulz E, Jansen T, Wenzel P, et al. Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress, and endothelial dysfunction in hypertension. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10(6): 1115—26.
3. Channon KM, Guzik TJ. Mechanisms of superoxide production in human blood vessels: relationship to endothelial dysfunction, clinical and genetic risk factors. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53(4 Pt 1): 515—24.
4. Л. Ю. Каминская. А. А. Жлоба, Л. А. Александрова и др. Влияние донатора NO нитрозотиола глутатиона на уровень окислов азота и малонового диальдегида в крови крыс. *Артер гипер* 2005; 11(1): 10—7.
5. Ghazali DM, Rehman A, Rahman AR. Candidate gene polymorphisms and their association with hypertension in Malays. *Clin Chim Acta* 2008; 388(1—2): 46—50.
6. Srivastava K, Narang R, Sreenivas, et al. Association of eNOS Glu298Asp gene polymorphism with essential hypertension in Asian Indians. *Clin Chim Acta* 2008; 387(1—2): 80—3.
7. Godfrey V, Chan SL, Cassidy A, et al. The functional consequence of the Glu298Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene in young healthy volunteers. *Cardiovasc Drug Rev* 2007; 25(3): 280—8.
8. Di Castelnuovo A, Soccio M, Iacoviello L, et al. The C242T polymorphism of the p22phox component of NAD (P) H oxidase and vascular risk. Two case-control studies and a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008; 99(3): 594—601.
9. Moreno MU, San Josй G, Fortuо A, et al. The C242T CYBA polymorphism of NADPH oxidase is associated with essential hypertension. *J Hypertens* 2006; 24(7): 1299—306.
10. Krex D, Ziegler A, Kцnig IR, et al. Polymorphisms of the NADPH oxidase P22PHOX gene in a Caucasian population with intracranial aneurysms. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16(4): 363—8.
11. Ito D, Murata M, Watanabe K, et al. C242T polymorphism of NADPH oxidase p22 PHOX gene and ischemic cerebrovascular disease in the Japanese population. *Stroke* 2000; 31(4): 936—9.
12. Wolff B, Grabe HJ, Schlyter C, et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism, blood pressure and hypertension in a general population sample. *J Hypertens* 2005; 23(7): 1361—6.
13. Karvonen J, Kauma H, Kervinen K, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism and blood pressure, left ventricular mass and carotid artery atherosclerosis in a population-based cohort. *J Intern Med* 2002; 251(2): 102—10.
14. Arca M, Conti B, Montali A, et al. C242T polymorphism of NADPH oxidase p22phox and recurrence of cardiovascular events in coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(4): 752—7.

Поступила 12/02—2009

Нарушения сна у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела

О.В. Любшина, А.Л. Верткин*, М.Ю. Максимова

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. Москва, Россия

Sleep disturbances in obese patients with arterial hypertension

O.V. Lubshina, A.L. Vertkin*, M.Yu. Maksimova

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Изучить структуру и особенности нарушений сна у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и избыточной массой тела (МТ).

Материал и методы. I группу (гр.) составили 62 больных (30 женщин и 32 мужчины) с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) и гипертонической болезнью (ГБ) в возрасте $53,4 \pm 7,4$ лет. II гр. — 42 пациента (27 женщин и 15 мужчин) с повышенным индексом МТ (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$, в возрасте $49,3 \pm 7,3$ лет. У всех больных диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия I-II стадии. Контрольную гр. (ГК) составили 24 здоровых добровольцев (14 женщин и 10 мужчин) в возрасте $49,3 \pm 8,2$ лет. Для исследования диссомнических проявлений у больных использовалась анкета субъективной оценки нарушений сна. Объективную оценку сна проводили с помощью полисомнографического исследования.

Результаты. Жалобы на нарушения ночного сна предъявляли 97% пациентов с АГ. Отмечались нарушения всех составляющих архитектуры сна: зарегистрировано значимое удлинение времени засыпания ($31,5 \pm 9,8$ мин) и увеличение представленности бодрствования внутри сна ($21,1 \pm 7,9\%$) по сравнению с ГК ($p < 0,01$). Существенных расстройств дыхания во время сна у данных пациентов выявлено не было. 69% больных с ожирением не были удовлетворены ночным сном. Отмечено достоверное снижение общей длительности сна (375 ± 71 мин.) и индекса эффективности сна ($80,7 \pm 19,2$). Дыхательные расстройства у пациентов с ожирением были представлены чаще, чем в ГК — индекс апноэ $17,1 \pm 9,8$ и $5,3 \pm 1,4$ соответственно ($p < 0,001$). Сатурация — $84,2 \pm 1,4\%$ и $96,4 \pm 1,1\%$, соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. У больных АГ отмечается сопряженность нарушений сна по типу психофизиологической инсомнии с выраженностью психо-вегетативного синдрома и тяжестью основного заболевания. Изменения архитектуры сна у больных с ожирением отражали вторичные изменения сна на фоне дыхательных нарушений.

Ключевые слова: нарушения сна, инсомния, апноэ, артериальная гипертония, ожирение, хронические цереброваскулярные заболевания.

Aim. To study the sleep structure and sleep disturbances in obese (O) patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. Group I included 62 patients (30 women and 32 men) with chronic cerebrovascular disease (CerVD) and arterial hypertension (AH), aged $53,4 \pm 7,4$ years. Group II included 42 patients (27 women and 15 men) with increased body mass index (BMI), over 30 kg/m^2 (mean BMI $33,5 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$), aged $49,3 \pm 7,3$ years. In all participants, Stage I-II discirculatory encephalopathy was diagnosed. The control group (CG) included 24 healthy volunteers (14 women and 10 men), aged $49,3 \pm 8,2$ years. Sleep disturbances were evaluated with the questionnaire on subjective assessment of sleep disturbances, as well as with an objective method of polysomnography.

Results. Subjective complaints of sleep disturbances were reported by 87% of AH patients. All elements of sleep structure were disturbed: comparing to the CG, falling-asleep time was significantly increased ($31,5 \pm 9,8$ minutes), as well as the prevalence of within-sleep wakefulness ($21,1 \pm 7,9\%$; $p < 0,01$). No sleep apnoea symptoms were registered in AH patients. Up to 69% of O patients were not satisfied with their night sleep. Total sleep duration (375 ± 71 minutes) and sleep effectiveness index ($80,7 \pm 19,2$) were decreased. Apnoea index was significantly higher

© Коллектив авторов, 2010
Тел.: +7 (495) 611 05 60,
e-mail: kafedrakf@mail.ru
Факс: (343) 38—85—71

[О. В. Любшина — доцент кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи, А. Л. Верткин (*контактное лицо) — заведующий этой кафедрой, М. Ю. Максимова — профессор кафедры нервных болезней].

than in the CG: $17,1 \pm 9,8$ vs. $5,3 \pm 1,4$, respectively ($p < 0,001$), while saturation parameters were lower than in controls: $84,2 \pm 1,4\%$ vs. $96,4 \pm 1,1\%$, respectively ($p < 0,05$).

Conclusion. AH patients demonstrated a correlation between sleep disturbances (psycho-physiological insomnia type), psycho-vegetative syndrome severity, and AH severity. In O patients, sleep disturbances were secondary, with the leading role of sleep apnoea.

Key words: Sleep disturbances, apnoea, arterial hypertension, obesity, chronic cerebrovascular disease.

В последние десятилетия произошли существенные изменения состояния здоровья и характера патологии населения большинства экономически развитых стран мира. Отмечены устойчивая тенденция к снижению смертности от ряда инфекционных и паразитарных заболеваний, значительное увеличение удельного веса так называемых хронических неинфекционных болезней: ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, онкологические заболевания, бронхо-легочная патология, сахарный диабет (СД).

Другой устойчивой тенденцией в последние десятилетия стало уменьшение во многих странах мира общей смертности (ОС), снижение смертности от болезней системы кровообращения (БСК) и особенно от инсульта. Отмечают следующую эволюцию сосудистых поражений мозга: в начале предыдущего века инсульт был более частой патологией, чем заболевания сердца, и в его структуре преобладали кровоизлияния в мозг. Позднее стал увеличиваться удельный вес ишемического инсульта (ИИ), выросло число пациентов с ИБС, которых стало больше, чем лиц с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК).

Анализ структуры смертности населения России (РФ) в 2008г показывает, что она соответствует таковой в других экономически развитых странах. В РФ в настоящее время доминирующее место занимают 4 группы (гр.) заболеваний: сосудистые поражения сердца, цереброваскулярные болезни (ЦВБ), внешние причины (отравления, травмы и др.) и злокачественные новообразования, на долю которых суммарно приходится с всех случаев смерти населения. По данным официальной статистики показатель смертности от БСК остается высоким — 56 % всех случаев смерти. Из них среди других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на долю ИБС приходится 47 %, удельный вес смертности от ЦВБ составляет 38 %. Известно, что определяющую роль в развитии тяжелых осложнений ССЗ играет артериальная гипертензия (АГ) и избыточная масса тела (МТ). Эти факторы являются триггерами развития сердечно-сосудистого континуума, а их неадекватная коррекция приводит к возникновению острых форм ИБС и мозговому инсульту (МИ).

АГ — важнейший, хорошо изученный и поддающийся коррекции фактор риска (ФР) ССЗ.

Эпидемиологические исследования, проведенные в различных регионах РФ в течение последних 20 лет, свидетельствуют о чрезвычайно высокой распространенности АГ. По данным обследования репрезентативной выборки, стандартизованный по возрасту, показа-

тель частоты распространения АГ в России составляет среди мужчин 39,2 %, а среди женщин — 41,1 %. У мужчин и женщин отмечается отчетливое увеличение частоты АГ с возрастом, хотя до 40 лет АГ чаще наблюдается у мужчин, а после 50 лет — у женщин [1].

Существует прямая непрерывная связь между уровнем артериального давления (АД) и риском ССЗ: чем выше показатели систолического (САД) и/или диастолического АД (ДАД) (во всех диапазонах их значения, начиная с величины 115/75 мм рт. ст.), тем выше риск развития МИ и инфаркта миокарда (ИМ). В связи с этим определение порогового уровня АД, ниже которого риск отсутствует, в принципе невозможно. Поэтому критерии диагностики АГ по уровню АД условны, базируются, главным образом, на результатах исследований по профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и периодически корректируются.

Избыточная МТ ассоциируется с повышением АД, нарушениями углеводного и липидного обменов. В соответствии с рекомендациями ВОЗ избыточный вес следует оценивать по индексу МТ (ИМТ), который вычисляют по формуле: вес (в кг), деленный на рост (в м²). Нормальным считается ИМТ 20-25 кг/м², о начальной форме ожирения (Ож) (избыточный вес) свидетельствует ИМТ 26-29 кг/м² и о клинической форме Ож — ИМТ > 30 кг/м².

Для прогноза важно знание топографии жировой ткани в организме. Выделяют центральное (абдоминальное) и периферическое (ягодично-бедренное) Ож. В отношении прогноза развития БСК особенно неблагоприятно центральное Ож (АО) с отложением жира в брюшной полости. В отличие от Ож периферического типа, оно характеризуется высокой интенсивностью липолиза, что приводит к повышенной концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в плазме.

АО определяется по отношению окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ). Об АО говорят, когда $ОТ/ОБ > 0,85$ у женщин и $> 1,0$ у мужчин ($ОТ > 102$ см у мужчин и > 88 см у женщин). Лучшим методом оценки распределения жировой ткани в организме является рентгеновская или магнитно-резонансная компьютерная томография (МРТ) брюшной полости.

Следует признать, что клиника и течение этих патологий хорошо изучены, существующие рекомендации подразумевают непрерывную медикаментозную коррекцию, направленную, как на достижение целевых значений АД и веса, так и на протекцию органов-

мишений. Однако, в современных рекомендациях и литературе, мало уделяется внимания такому важному патологическому состоянию, как нарушения сна при данных патологиях. В тоже время, хорошо известно, что диссомнические расстройства являются прогностически неблагоприятными факторами у данной категории больных.

Проблема нарушений сна имеет давнюю историю и сохраняет свою актуальность в настоящее время. Одна из основных причин, которая определяет интерес клиницистов к диссомническим расстройствам — высокая распространенность их в популяции [2]. По данным ряда эпидемиологических исследований населения различных возрастных групп до 95 % людей обнаруживают проблемы, связанные со сном. В 16-21 % случаев симптомы бессонницы возникают 3 раза в нед., в 10-28 % они имеют значительную степень (ст.) выраженности. Неудовлетворенность сном отмечается в 8-18 % случаев. Более 25 % пациентов пожилого возраста регулярно или часто употребляют снотворные средства.

В век с ускоренным темпом жизни и высоким нервным напряжением, проблема нарушений сна настойчиво заявляет о себе.

Современные исследования все больше и больше убеждают в том, что нарушениям сна должна быть отведена в клинике ССЗ значительно большая роль, чем это делалось до сих пор. Особое значение получает при этом изучение дыхательных расстройств, связанных со сном [3,4].

Расстройства сна являются частым симптомом при функциональных заболеваниях нервной системы, связанных с постоянно действующими или очень сильными психотравмами, эмоциональными расстройствами (невроты, реактивные состояния) [5].

При функциональных заболеваниях нервной системы и при психозах жалобы на нарушения сна нередко бывают основными, а иногда единственными.

Расстройства сна наблюдаются при органических заболеваниях головного мозга, особенно при атеросклерозе мозговых сосудов и поражениях ствола мозга различной этиологии (воспалительной, опухолевой или сосудистой) [6].

Нарушения сна нередко сопровождают заболевания внутренних органов и эндокринных желез (печень, почки, щитовидная железа, надпочечники). Расстройства сна при таких заболеваниях иногда объединяют в группу аутоинтоксикационных.

При системных заболеваниях с вовлечением дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем нарушения сна отмечаются нередко, хотя обычно не являются ведущими по сравнению с тяжестью общего состояния [7].

Стало очевидным, что полноценное исследование пациента с жалобами на нарушения сна в клинике ССЗ является настоящей необходимостью. Для этого требуется разработка алгоритма диагностики расстройств дыхания во сне с учетом индиви-

дуальных характеристик каждого больного. Что и определило цель этого исследования — изучить структуру и особенности нарушений сна у пациентов с АГ и избыточной МТ.

Материал и методы

У всех больных, включенных в исследование, были диагностированы различные формы и стадии (стд.) хронической цереброваскулярной патологии: дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) I-II стд. или остаточные явления НМК с легкими неврологическими нарушениями. Диагноз ДЭ и ее стд ставили на основе общепринятых критериев (Е. В. Шмидт с соавт., 1976; Е. В. Шмидт, 1985). В исследование не включали больных с продолжительностью ОНМК < 3 месяцев.

I гр. составили 62 больных (30 женщин и 32 мужчины) с хроническими ЦВБ (ХЦВБ) и гипертонической болезнью (ГБ) в возрасте $53,4 \pm 7,4$ лет. У всех пациентов была диагностирована эссенциальная АГ в соответствии с критериями ВОЗ/МОАГ 1999. Длительность АГ в среднем составила $7,6 \pm 5,6$ лет. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) по данным электрокардиограммы (ЭКГ) были выявлены у 100 % больных АГ. При офтальмологическом исследовании сосудов глазного дна по шкале Keith-Wagener-Barker у 33 % была ангиопатия I ст., у 42 % — II ст.

Исключались пациенты с зависимостью от алкоголя, психическими заболеваниями, АГ 3 ст. (АД > 180/110 мм рт. ст.), а также вторичной АГ, Ож — ИМТ > 25 кг/м², СД, дислипидемией (ДЛП), ИБС, с частыми (> 4-х в мес.) гипертоническими кризами (ГКр), синусовой брадикардией — частота сердечных сокращений (ЧСС) < 55 уд/мин, с печеночной и почечной недостаточностью.

Характеризуя основные симптомы при ХЦВБ и АГ, следует подчеркнуть, что существенной особенностью их явилось непостоянство, “мерцание”, зависимость от тех или иных экзогенных и эндогенных факторов. Ухудшение состояния больных наступало чаще всего в результате напряженной умственной деятельности, особенно, если она протекала в условиях гипоксии или на фоне большого утомления, волнения, колебания АД, резкого изменения метеорологических условий. Напротив, улучшение было связано с устранением перечисленных неблагоприятных факторов, а также после отдыха, применения медикаментозных средств, положительно воздействующих на гемодинамику и метаболизм мозга, нормализующих психологический тонус больных. Однако это улучшение, как правило, не было стойким, и при возникновении неблагоприятных условий вся симптоматика проявлялась вновь.

Органическая микросимптоматика: симптом Маринеску-Радовичи, асимметрия носогубных складок, девиация языка, оживление сухожильных и периостальных рефлексов, анизорефлексия, неустойчивость в позе Ромберга и пошатывание при ходьбе, выявлена у всех больных; среднее число симптомов у одного больного составило 2,6. Важно отметить, что все они наблюдались непостоянно; ослабление или исчезновение их наступало после отдыха.

Выраженность когнитивных нарушений определялась по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination). У больных не было затруднений в повседневной жизни. В нейропсихологическом статусе регистрировались легкие нарушения кратковременной памяти, мышления, умеренное снижение внимания, поддающееся коррекции (по шкале MMSE — 24—27 баллов).

II гр. включала 42 пациента (27 женщин и 15 мужчин) с ХЦВБ и повышением ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ в возрасте $49,3 \pm 7,3$ лет. Средний ИМТ составлял $33,5 \pm 2,6 \text{ кг/м}^2$.

У пациентов I и II гр. диагностирована ДЭ I-II стд. Клинический симптомокомплекс включал в себя снижение психической и физической активности, апатию, учащение приступов головных болей и головокружения несистемного характера, жалобы на нарастающую общую слабость, быструю утомляемость и истощаемость при выполнении привычной работы, трудности концентрации, своевременного переключения внимания и организации своей деятельности, снижение работоспособности, ощущение шума и “пустоты” в голове и эмоциональную лабильность.

Исследование системы дыхания не обнаружило хронических легочных заболеваний. При функциональном исследовании органов дыхания отмечено уменьшение жизненной емкости легких (минимально до 35 % от должной), отсутствие нарушения бронхиальной проходимости.

Наиболее распространенным видом патологии магистральных артерий головы (МАГ) являлись изолированные начальные признаки атеросклеротического поражения сонных артерий в виде локального утолщения комплекса “интима-медиа” и гемодинамически незначимые ($< 30\%$) стенозы различных участков экстракраниальных отделов МАГ. Преобладающими изменениями позвоночных артерий были их деформации.

Контрольную гр. (ГК) составили 24 здоровых добровольцев (14 женщин и 10 мужчин) в возрасте $49,3 \pm 8,2$ лет.

Критериями исключения для исследуемых гр. больных являлись: зависимость от алкоголя; психическое заболевание или недееспособность; отсутствие готовности больного к сотрудничеству; АГ 3 ст. (АД $> 180/110 \text{ мм рт.ст.}$), а также вторичная АГ; прогрессирование АГ в течение последнего месяца; НМК, ИМ, тромбоэмболия легочной артерии давностью < 3 мес. до исследования; сердечная недостаточность (СН) II-IV функциональных классов (ФК) согласно критериям NYHA; стеноз аорты, билатеральный стеноз почечных артерий; нестабильная стенокардия или стенокардия напряжения III-IV ФК; тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца; расстройство периферического кровообращения I-IV ФК по Fontaine; выраженные неврологические нарушения; гипотиреоз; акромегалия; ЛОР-патология, аномалии развития лицевого скелета.

Всем больным проводили общемедицинский осмотр, исследование неврологического, психовегетативного статуса, а также ЭКГ, ультразвуковую доплерографию МАГ, офтальмоскопию, рентгеновскую или МРТ головы, клинический и биохимический анализы крови и мочи.

Для субъективной оценки основных клинических симптомов использовали 5-балльную рейтинговую шкалу со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома: 0 — симптом отсутствует, 4 — грубые проявления.

Исследование неврологического статуса включало оценку двигательных, вестибуломозжечковых, экстрапирамидных, чувствительных и псевдобульбарных расстройств также по 5-балльной рейтинговой шкале со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома: 0 — симптом отсутствует, 4 — грубые проявления.

Вегетативные расстройства оценивались с помощью анкеты, разработанной в отделе патологии вегетативной нервной системы ММА им. И. М. Сеченова. Значения суммы баллов анкеты > 15 свидетельствуют о клинически значимых вегетативных нарушениях.

Психологическое тестирование включало оценку двух ведущих составляющих эмоциональных расстройств: тревожности и депрессии HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии); Zigmond AS, et al. 1983.

Субъективная оценка качества сна

Для исследования частоты и выраженности диссомнических проявлений у больных использовалась анкета субъективной оценки нарушений сна, разработанная в Сомнологическом центре МЗ РФ. В этой анкете больным предлагается оценить следующие параметры сна:

- длительность засыпания,
- длительность сна,
- количество пробуждений,
- качество сна,
- количество сновидений,
- качество утреннего пробуждения.

Оценка проводилась по 5-балльной рейтинговой шкале со стандартизированными критериями оценки ст. выраженности каждого из параметров, где минимальные значения соответствовали грубым проявлениям. После заполнения анкеты подсчитывался суммарный балл анкеты. Значения суммарного балла < 18 свидетельствовали о субъективно плохом качестве сна, > 22 — о хорошем качестве сна, в пределах $18-22$ баллов — о пограничном качестве сна.

Объективная оценка параметров сна и событий во сне

Объективная оценка параметров сна проводилась с помощью полисомнографического исследования, включавшего параллельную регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в центральных и затылочных отведениях в соответствии с международной системой 10×20 , электроокулограммы (ЭОГ), электромиограммы подбородочной мускулатуры (ЭМГ). Идентификация фаз и стд. сна осуществлялись согласно международной классификации по атласу Rechtschaffen A., Kales A. Исследование проводили в условиях, максимально приближенных к условиям обычного ночного сна пациента. Визуальной обработке подвергался каждый 30-секундный интервал (эпоха) полиграфической записи.

Статистический анализ полученных в ходе исследования клинических результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ “Statistica 6.0” (StatSoft, Inc., США). Количественные признаки, имевшие нормальное распределение, описывали средними (M) и среднеквадратическими отклонениями (s), не имевшие нормального распределения — медианами (Me) и квартилями (Q_1 ; Q_3).

Для количественных признаков сравнение несвязанных гр. проводилось с использованием теста Манна-Уитни. Динамику признаков в гр. анализировали с использованием методов Вилкоксона. Для сравнения частот значений признаков в гр. применялся критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

У 36 больных I гр. была диагностирована АГ I ст., у 26 — II ст. (таблица 1).

Все параметры статистически значимо превышали контрольные показатели. Эхокардиографические (ЭхоКГ) параметры систолической функции в основном соответствовали контрольным значениям

Таблица 1

Параметры СМАД больных в зависимости от степени АГ			
Параметры СМАД	Показатели АД (Ме [25 %; 75 %])		ГК
	АГ I ст. (n=36) 140—159/90—99 мм рт.ст.	АГ II ст. (n=26) 160—179/100—109 мм рт.ст.	
САД, мм рт.ст.	128 (117; 131)*	140 (133 149)*	117 (111;121)
ГиперСАД, %	18 (7; 33)	54 (29; 66)	
ГипоСАД, %	1 (0; 3)	0 (0; 3)	
ДАД, мм рт.ст.	82 (78; 87)*	84 (80; 90) *	70 (67; 76)
ГиперДАД, %	22 (11; 36)	22 (9; 44)	
ГипоДАД, %	2 (2; 17)	2 (0; 7)	
АДср., мм рт.ст.	95 (91; 100)*	104 (99; 108) *	85 (81; 89)

Примечание: * — $p < 0,001$ — при сравнении с ГК.

Таблица 2

Параметры центральной гемодинамики у больных и в ГК		
Параметры	ЭхоКГ показатели систолической функции левого желудочка (Ме [25 %; 75 %])	
	Больные	ГК
ФВ, %	67,0 (63,8; 71,3)	66,0(61,8; 71,0)
УО, мл	79,5 (70,0; 94,0)	81,0 (72,0; 86,5)
МОС, л/мин	5,8 (5,2; 6,7)*	5,4 (4,9; 6,0)
СИ, л/мин/м ²	3,0 (2,7; 3,3)	3,1 (2,7; 3,3)

Примечание: * — $p < 0,01$ — при сравнении с ГК; ФВ — фракция выброса; УО — ударный объем; СИ — сердечный индекс.

Таблица 3

Объективные показатели структуры сна больных у больных ХЦВБ и АГ		
Показатели сна	Больные ХЦВБ и АГ	ГК
Индекс эффективности сна (%)	78±2,2#	94±3,7
Общая длительность сна (мин.)	384±72#	442±23
Латентный период 1-ой std. (мин.)	31,5±9,8#	9,1±2,9
Бодрствование внутри сна (%)	21,1±7,9#	5,5±3,7
1 std. сна (%)	18,5±10,7#	3,8±2,3
2 std. сна (%)	55,9±11,4	48,9±8,1
Дельта-сон 3 и 4 std. (%)	11,7±7,8#	23±3,2
ФБС (%)	12,9±6,5#	24±3,8

Примечание: # — различие с ГК — $p < 0,0$.

за исключением минутного объема сердца (МОС), который у больных был выше (таблица 2).

При исследовании МАГ были выявлены разнообразные изменения врожденного и приобретенного характера. Наиболее часто обнаруживали деформации сосудов в виде изгибов (угловых, С-образных, S-образных), плавных извитостей, непрямолинейности хода. Атеросклеротические поражения МАГ имели место несколько реже, причем доминировали невыраженные изменения: плоские фиброзные или кальцифицированные атеросклеротические бляшки (АБ), стенозирующие просвет сосуда до 50 % и не вызывающие существенного изменения гемодинамики.

При КТ (МРТ) головного мозга выявлены расширение субарахноидальных пространств, желудочков мозга, очаговые изменения. Малые глубинные (лакунарные) инфаркты мозга преимущественно локализовались в области скорлу-

пы чечевицеобразного ядра, головки и тела хвостатого ядра, во внутренней капсуле, в перивентрикулярной зоне, в белом веществе семиовального центра, в таламусе, гиппокампе, и реже — в мосту, среднем мозге, мозжечке и имели величину до 1 см. Количество очагов варьировало от 1-3 до множественных. В анамнезе у этих больных не было указаний на перенесенные НМК или черепно-мозговую травму. При клиническом обследовании также не отмечено какой-либо очаговой неврологической симптоматики, поэтому малые глубинные (лакунарные) инфаркты были расценены как асимптомные или немые.

При анализе психологических характеристик в гр. больных АГ было выявлено повышение показателей тревожных и депрессивных расстройств — $11,3 \pm 1,5$ баллов и $10,4 \pm 2,3$ баллов, соответственно, и наличие выраженных вегета-

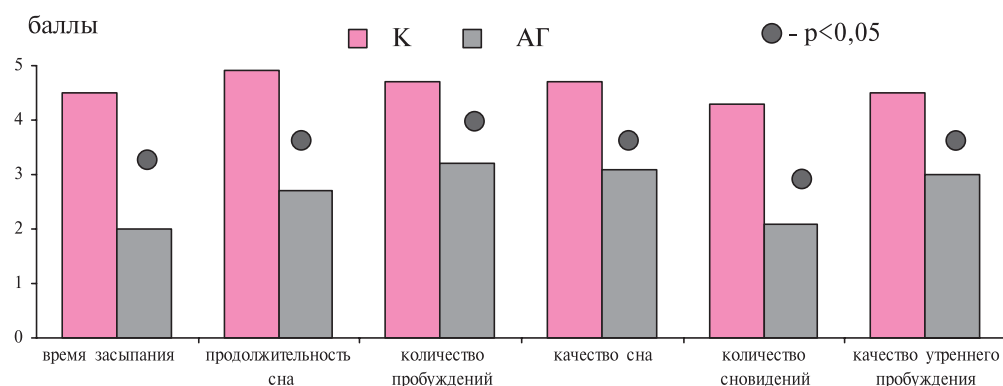


Рис. 1 Субъективная оценка сна у больных ХЦВБ и АГ.

тивных проявлений ($27 \pm 5,9$ баллов) по сравнению с данными ГК ($p < 0,05$).

Жалобы на нарушения ночного сна предъявляли 97 % пациентов. Средний суммарный балл оценки качества сна равнялся $16,1 \pm 4,3$, что отражало выраженные расстройства сна у этой группы больных. Больные с ХЦВБ и АГ предъявляли жалобы на трудность засыпания, пробуждения в течение ночи, ранние пробуждения. Низкая субъективная оценка касалась всех основных характеристик сна, наиболее значимым было увеличение времени засыпания и повышение сновиденческой активности по сравнению с ГК (рисунок 1).

При объективном исследовании сна методом полисомнографии обнаружено статистически значимое снижение индекса эффективности сна и общей длительности сна у больных ХЦВБ и АГ ($78 \pm 2,2$ % и 384 ± 72 мин, соответственно) по сравнению с ГК ($p < 0,05$) (таблица 3).

У пациентов с ХЦВБ и АГ отмечались нарушения всех составляющих архитектуры сна, как фазы медленного, так и фазы быстрого сна (ФБС), что свидетельствует о значимости структурных изменений сна. У больных I гр. было зарегистрировано статистически значимое удлинение времени засыпания ($31,5 \pm 9,8$ мин) и увеличение представленности бодрствования внутри сна ($21,1 \pm 7,9$ %) по сравнению с ГК ($p < 0,01$). Существенные расстройства дыхания во время сна у исследованных пациентов отсутствовали.

Таким образом, у больных ХЦВБ и АГ клинически диагностировали синдром вегетативной дистонии, представленный психовегетативными расстройствами с тревожно-депрессивными проявлениями и жалобами на нарушенный сон (трудность засыпания, прерывистый сон, ранние пробуждения). Такие жалобы сочетались с изменениями сна, определяемыми объективно: увеличение латентного периода I std. сна, повышение бодрствования внутри сна на фоне редукции глубоких std. фазы медленного сна и ФБС. Данное сочетание субъективных жалоб и объективных изменений сна характерно для психофизиологической инсомнии.

Для выявления возможной связи нарушений сна и тяжести основного заболевания все пациенты с ХЦВБ и АГ были разделены на две равные подгруппы — с относительно низким ($13,8 \pm 2,5$) и относительно высоким ($18,1 \pm 2,1$) средним баллом субъективной оценки сна: подгруппа I и подгруппа II, соответственно. Результаты полисомнографии данных подгрупп представлены в таблице 4, рисунке 2.

В результате анализа получена четкая зависимость тяжести субъективных жалоб (СЖ) на нарушение сна и выраженности нарушений архитектуры сна у больных ХЦВБ и АГ. Пациенты подгруппы I отличались от больных подгруппы II статистически значимо сниженным индексом эффективности сна, уменьшением времени общей длительности сна, удлинением латентного периода I std., увеличением времени бодрствования внутри сна, а также большей представленностью поверхностной I std. фазы медленного сна ($p < 0,05$).

Таблица 4

Объективные показатели структуры сна у больных с ХЦВБ и АГ в подгруппах I и II

Показатели сна	Подгруппа I	Подгруппа II
Индекс эффективности сна (%)	$71 \pm 1,2^{*}$	$83 \pm 2,7^{\#}$
Общая длительность сна (мин)	$361 \pm 42^{\#}$	$401 \pm 57^{\#}$
Латентный период I std. (мин)	$40,8 \pm 10,3^{*}$	$21,3 \pm 8,9^{\#}$
Бодрствование внутри сна (%)	$28 \pm 4,3^{*}$	$16,2 \pm 7,1^{\#}$
I std. сна (%)	$23,1 \pm 5,9^{*}$	$16 \pm 11,2^{\#}$
II std. сна (%)	$53,1 \pm 9,5$	$56,3 \pm 11,9$
Дельта-сон 3 и 4 std. (%)	$10,7 \pm 4,7^{\#}$	$11,9 \pm 8,3^{\#}$
ФБС (%)	$10,3 \pm 5,9^{\#}$	$14,5 \pm 4,7^{\#}$

Примечание: $\#$ — различие с ГК ($p < 0,05$); $*$ — различие между подгруппами I и II ($p < 0,05$).

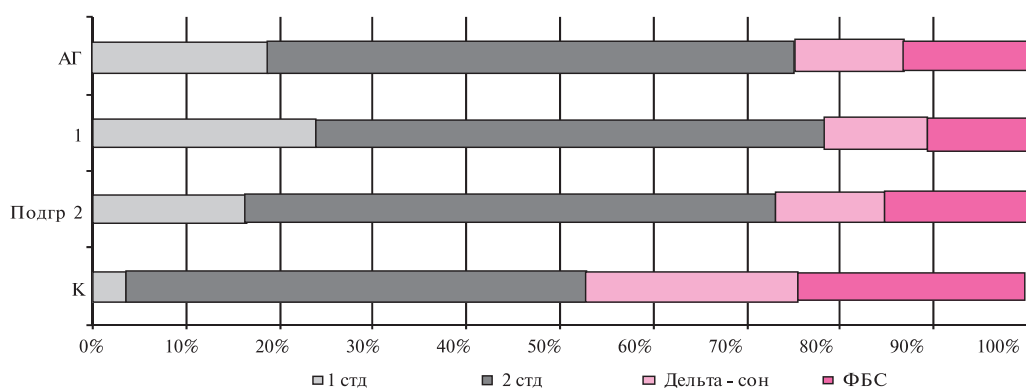


Рис. 2 Архитектура сна больных ХЦВБ и АГ.

Анализ психовегетативного статуса и клинических проявлений в выделенных подгруппах позволил установить тесную связь нарушений сна с выраженностью основного заболевания. Относительно низкое качество сна ассоциировалось с достоверно более высокими показателями САД и ДАД, более частыми ГКр, более выраженными проявлениями психовегетативного синдрома с преимущественно тревожными расстройствами ($p < 0,05$). При этом длительность основного заболевания в подгруппах не различалась.

Исследование сна у больных ХЦВБ и Ож

При исследовании субъективной оценки сна было определено, что 69 % больных ХЦВБ и Ож не были удовлетворены ночным сном. При детальном анализе оказалось, что в структуре СЖ наибольший удельный вес составляли постсомнические расстройства — низкое качество утреннего пробуждения, отсутствие бодрости после сна, увеличение времени включения в активную деятельность, также было отмечено большое количество пробуждений во время ночного сна (рисунок 3). Средний балл субъективной оценки сна находился в пределах нормальных значений ($21,2 \pm 3,3$ балла).

При активном и направленном расспросе было выяснено, что 65 % обследованных постоянно храпели во сне, 71 % больных отмечали выраженную

дневную сонливость, у 59 % пациентов наблюдались утренние головные боли.

Таким образом, неудовлетворенность ночным сном у больных ХЦВБ и Ож встречалась более чем в половине случаев. СЖ носили полиморфный характер и были представлены сниженным качеством пробуждения (состояние “сонного опьянения”), сопровождавшимся утренними головными болями, частыми пробуждениями в течение сна. Более половины больных ХЦВБ и Ож постоянно храпели во сне и жаловались на дневную сонливость.

При объективном исследовании сна методом полисомнографии было выявлено достоверное снижение общей длительности сна (375 ± 71 мин) и индекса эффективности сна ($80,7 \pm 19,2$) у больных ХЦВБ и Ож по сравнению с ГК ($p < 0,05$) (таблица 5).

У больных ХЦВБ и Ож были увеличены латентный период 1 std. сна, а также относительная представленность бодрствования внутри сна по сравнению с ГК — $14,2 \pm 5,8$ мин, $20,7 \pm 7,6$ % и $9,1 \pm 2,9$ мин, $5,5 \pm 3,7$ %, соответственно ($p < 0,05$). У больных Ож отмечалось достоверное повышение представительства 1 и 2 std. фазы медленного сна по сравнению с ГК — $18,4 \pm 2,9$ %, $57,1 \pm 10,4$ % и $3,8 \pm 2,3$ %, $48,9 \pm 8,1$ %, соответственно ($p < 0,05$).

У больных ХЦВБ и Ож была выявлена редукция глубоких 3 и 4 std. медленноволнового сна, их процентное представительство в структуре сна было статисти-

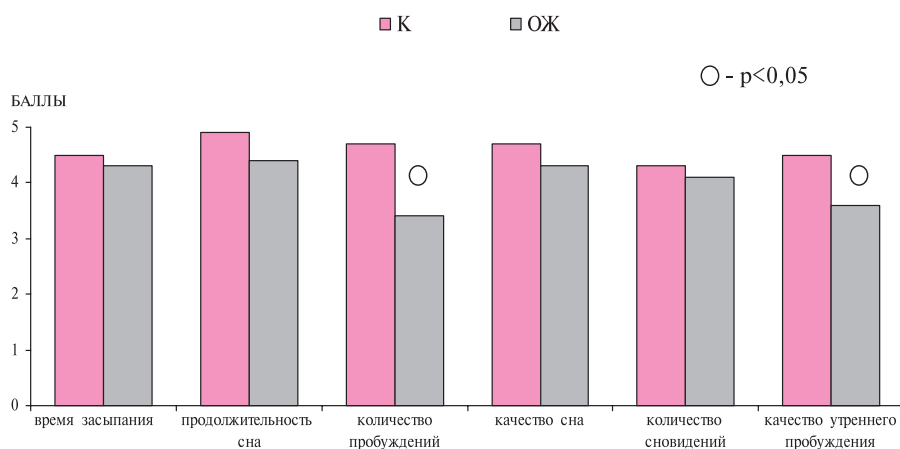


Рис. 3 Субъективная оценка сна больных ХЦВБ и Ож.

Таблица 5

Объективные показатели структуры сна у больных ХЦВБ и Ож

Показатели сна	Больные ХЦВБ и Ож	ГК
Индекс эффективности сна (%)	80,7±19,2#	94±3,7
Общая длительность сна (мин.)	375±71#	442±23
Латентный период 1 std. (мин.)	14,2±5,8#	9,1±2,9
Бодрствование внутри сна (%)	20,7±7,6#	5,5±3,7
1 std. сна (%)	18,4±2,9#	3,8±2,3
2 std. сна (%)	57,1±10,4#	48,9±8,1
Дельта-сон 3 и 4 std. (%)	9,4±6,9#	23±3,2
ФБС (%)	13,2±6,5#	24±3,8
Индекс апноэ (апноэ/час)	17,1±9,8#	5,3±1,4
Сатурация кислородом (%)	84,2 ±1,4#	96,4 ±1,1

Примечание: # — различие с ГК (p<0,05).

Таблица 6

Объективные показатели структуры сна больных ХЦВБ и Ож

Показатели сна	с СЖ	без СЖ
Индекс эффективности сна (%)	75,6±13,5#*	83,5±11,7#
Общая длительность сна (мин)	352±21#	398±36#
Латентный период 1 std. (мин)	21,1±7,2#*	7,6±4,2
Бодрствование внутри сна (%)	25,0±8,4#*	15,9±3,3#
1 std. сна (%)	18,7±1,3#	18,3±3,0#
2 std. сна (%)	48,6±11,9	64,0±7,0#*
Дельта-сон 3 и 4 std. (%)	16,5±8,9#	5,3±3,4#*
ФБС (%)	14,1±7,4#	12,8±5,11#
Индекс апноэ (апноэ/час)	10,1±4,2#	23,8±10,4#*
Сатурация кислородом (%)	89,0 ±1,9#	78,9 ±2,1#*

Примечание: # — различие с ГК (p<0,05); * — различие подгрупп Ож с СЖ и без СЖ (p<0,05).

чески значительно ниже показателя ГК — 9,4±6,9 % и 23±3,2 % соответственно (p<0,01). Представительство ФБС у больных ХЦВБ и Ож было статистически значительно снижено по сравнению с ГК — 13,2±6,5 % и 24±3,8 % соответственно (p<0,05).

Дыхательные расстройства (апноэ во сне) у пациентов с ХЦВБ и Ож были статистически значимы чаще, чем в ГК — индекс апноэ 17,1±9,8 и 5,3±1,4 соответственно (p<0,001). Насыщение крови кислородом (сатурация) в гр. больных ХЦВБ и Ож было статистически значительно ниже, чем в ГК — 84,2 ±1,4 % и 96,4 ±1,1 % соответственно (p<0,05).

Таким образом, объективное исследование сна у больных ХЦВБ и Ож методом полисомнографии выявило выраженные дыхательные расстройства во сне, увеличение представительства поверхностных std. сна, редукцию глубоких std. фазы медленного сна, а также — ФБС, повышение бодрствования внутри сна (фрагментации сна).

Для исследования связи СЖ на нарушение сна и объективных показателей сна все пациенты с ХЦВБ и Ож были разделены на две равные подгруппы — с относительно низким (16,9±1,8) и относительно высоким (23,1±2,1) средним баллом субъективной оценки сна: 1 подгруппа — с ХЦВБ и Ож условно с СЖ на качество сна (ХЦВБ и Ож с СЖ) и 2 подгруппа — ХЦВБ и Ож условно без СЖ. По факторам возраста,

пола, длительности заболевания эти подгруппы не различались.

Анализ показателей полисомнографии в подгруппах с ХЦВБ и Ож с СЖ и без СЖ выявил диссоциацию между СЖ на нарушение сна у больных ХЦВБ и Ож с объективными показателями архитектуры сна и событиями во сне (таблица 6). У больных ХЦВБ и Ож без СЖ было установлено статистически значимое повышение индекса апноэ и снижение сатурации по сравнению с подгруппой больных ХЦВБ и Ож с СЖ и ГК (p<0,01) (таблица 7, рисунок 4).

Такие изменения в совокупности со снижением индекса эффективности сна, повышением времени бодрствования во сне, увеличением представленности второй std., снижением представленности глубоких std. фазы медленного сна и ФБС характерны для вторичных инсомнических расстройств, обусловленных нарушениями дыхания во сне — апноэ, сопровождающихся активационными сдвигами — эффектом “arousal”.

Выраженное снижение индекса эффективности сна у больных ХЦВБ и Ож с СЖ, повышение времени бодрствования внутри сна, увеличение латентного периода 1 std. как по сравнению с ГК, так и по сравнению с пациентами подгруппы с ХЦВБ и Ож без СЖ на фоне снижения представленности глубоких стадий фазы медленного сна и ФБС обусловлено, вероятнее

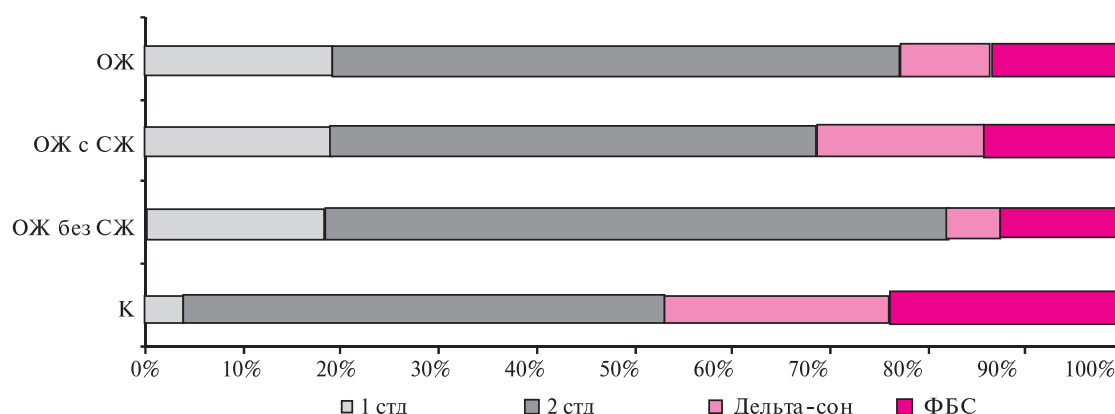


Рис. 4 Архитектура сна у больных с ХЦВЗ и ОЖ.

всего, инсомническими нарушениями первичного характера по типу психофизиологической инсомнии.

При анализе клинических характеристик подгрупп ХЦВБ и Ож с СЖ и без СЖ было получено различие по показателю ИМТ: ИМТ больных Ож без СЖ достоверно превышал ИМТ больных Ож с СЖ — $34,9 \pm 1,9$ кг/м² и $31,5 \pm 1,1$ кг/м², соответственно ($p < 0,001$), также данные подгруппы достоверно различались по уровню триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови — $3,2 \pm 0,4$ ммоль/л и $2,4 \pm 1,2$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,01$). При исследовании психо-вегетативного статуса было зарегистрировано повышение уровня тревожных и депрессивных расстройств у больных ХЦВБ и Ож с СЖ по сравнению как с ГК, так и с больными ХЦВБ и Ож без СЖ ($p < 0,05$) (таблица 7). Выраженность вегетативных расстройств в подгруппе больных ХЦВБ и Ож с СЖ также статистически значимо была выше по сравнению с больными подгруппы ХЦВБ и Ож без СЖ ($p < 0,05$).

Таким образом, для больных ХЦВБ и Ож с СЖ на нарушенный сон характерен выраженный психовегетативный синдром с тревожно-депрессивными проявлениями, сочетавшимся с Ож и первичными инсомническими расстройствами по типу психофизиологической инсомнии. Среди СЖ основное место занимали жалобы на длительность засыпания и ночные пробуждения, которые сочетались с объективными нарушениями архитектуры сна: удлинением латентного периода 1 std., увеличением бодрствования внутри сна на фоне повышения представленности 1 std. и редукции 3, 4 std. медленноволнового сна и ФБС.

Данные изменения архитектуры сна, характерные для психофизиологической инсомнии, характеризуют

снижение адаптивной, стресс-лимитирующей функции сна, что, возможно, имеет значение в формировании стрессогенных мотивационных расстройств, связанных с нарушением пищевого поведения (гиперфагической реакцией на стресс) и, как следствие, Ож. Следует отметить, что для данных пациентов также были характерны расстройства дыхания во сне (повышение индекса апноэ, снижение сатурации кислородом), что позволяет рассматривать нарушения сна, как сочетание психофизиологической инсомнии и вторичных расстройств сна, связанных с нарушением дыхания во сне, однако выраженность первого компонента доминирует.

Обсуждение

У больных ХЦВБ и АГ выявлена связь нарушений сна по типу психофизиологической инсомнии, проявляющихся СЖ (неудовлетворительный сон, трудность засыпания, прерывистый сон, раннее пробуждение) и объективными данными (снижение индекса эффективности сна, удлинение латентного периода 1 std. и увеличение времени бодрствования внутри сна на фоне редукции глубоких std. фазы медленного сна и ФБС), с тяжестью течения основного заболевания — показателями системного АД, частотой ГКр и выраженностью психовегетативных расстройств.

Схожие результаты получены в исследовании [8], продемонстрировавшем более выраженные инсомнические и диссомнические расстройства у пациентов с АГ, у которых АД не соответствовало целевым уровням.

Из полученных данных можно предположить сопряженность нарушений сна по типу психофизиологической инсомнии с выраженностью психо-вегетативных расстройств.

Таблица 7

Характеристика психовегетативного статуса у больных ОЖ с и без СЖ

Показатели	ОЖ с СЖ	ОЖ без СЖ
Депрессия (баллы)	$12,9 \pm 3,0^{\#*}$	$10,1 \pm 6,3$
Тревожность (баллы)	$10,8 \pm 4,1^{\#*}$	$7,9 \pm 2,1$
Вегетативные расстройства (баллы)	$38,5 \pm 3,9^{\#*}$	$32,3 \pm 4,5^{\#}$

Примечание: # — различие с ГК ($p < 0,05$); *- различие подгрупп ($p < 0,05$).

тивного синдрома и тяжестью основного заболевания у больных ХЦВБ и АГ. Это предполагает успешность коррекции нарушений сна и нормализации его адаптационной функции, как для снижения выраженности психовегетативных расстройств, так и самой АГ. Данные предположения нашли доказательства в работе, где были обследованы 13563 пациентов для выявления коморбидных состояний при инсомнии [9]. Авторы продемонстрировали самый высокий риск именно кардиоваскулярной патологии (КВП) у пациентов с нарушением сна — 1,89; доверительный интервал (ДИ) 1,67—2,14, в сравнении с обструктивной болезнью легких — 1,71 (ДИ 1,5—1,95), и психическими расстройствами.

При этом было доказано снижение смертности у пациентов с КВП при наличии фармакологической коррекции сна — 1,01 ДИ 0,85—1,21 vs 1,38 ДИ 0,9 — 2,13 у пациентов без коррекции.

Проведенный анализ показал, что больные ХЦВБ и Ож без СЖ на сон объективно имели выраженные нарушения в виде расстройств дыхания во сне (повышение индекса апноэ, снижение сатурации кислородом). Данные изменения сопровождались жалобами, связанными в большей степени не со сном, а со снижением качества пробуждения и бодрствования: затруднение перехода от сна к повседневной деятельности, утренние головные боли, дневная сонливость. Изменения архитектуры сна в виде увеличения представительства 2 std., снижения представительности глубоких std фазы медленного сна и ФБС, а также повышение времени бодрствования во сне отражали вторичные изменения сна на фоне дыхательных нарушений (апноэ). Высокая распространенность ночного апноэ и вторичных, по отношению к нему, диссомнических расстройств у больных Ож была также показана в работах [10], где изучали пациентов с метаболическим синдромом (МС), однако выделили именно Ож, как главный предиктор развития ночного апноэ.

Литература

1. Tzourio C. Hypertension, cognitive decline, and dementia: An epidemiological perspective. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9: 61-70.
2. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, et al. Relationship of sleep-disordered breathing to cardiovascular risk factors. The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 50—9.
3. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829—36.
4. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2289—95.
5. Kushida CA, Littner MR, Hishkowitz M, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2006; 29: 375—80. This report presents the latest guidelines for treating patients with SDB with CPAP or bilevel positive airway pressure appropriately.
6. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378—84.
7. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35—51.
8. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007; 131: 1387—92.
9. Phillips B, Mannino DM. Does insomnia kill? *Sleep* 2005; 28(8): 965—71.
10. Gruber A, Horwood F, Sithole J, et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with metabolic syndrome but not the insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5: 22.
11. McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 190—5.

Следует отметить, что показатели ст. Ож (ИМТ и уровень ТГ) не коррелировали с выраженностью СЖ на нарушение сна, но имели четкую связь с выраженностью расстройств дыхания во сне. Это связано с большей нагрузкой на мышцы, участвующие в акте дыхания при увеличении веса и сужением воздухоносных путей за счет преимущественного отложения жира в области шеи. Дыхательные расстройства во сне приводят к вторичным нарушениям архитектуры сна, в т.ч. редукции и фрагментации глубоких std. фазы медленного сна. Это, в свою очередь, нарушает выделение гормона роста, обладающего липолитическим действием. По сути, происходит образование “порочного круга”: Ож→расстройства дыхания во сне→редукция и фрагментация медленноволнового сна→снижение выработки гормона роста→Ож и т. д. В результате происходит дальнейшее увеличение веса и нарастание тяжести дыхательных расстройств во сне. К такому же выводу пришли другие исследователи [11].

Заключение

Таким образом, можно констатировать, что жалобы на нарушение сна у больных ХЦВБ и Ож не коррелируют с тяжестью дыхательных расстройств во сне, но отражают наличие психовегетативного синдрома, характеризующегося тревожно-депрессивными проявлениями и психофизиологической инсомнией. Пациенты с выраженным Ож без СЖ на нарушение сна требуют проведения полисомнографии, т.к. имеют высокий риск развития апноэ во сне. Выраженность Ож является определяющим фактором тяжести расстройств дыхания во сне у данных больных. Комплексная терапия больных ХЦВБ и Ож должна включать как коррекцию дыхательных расстройств во сне, так и адекватное лечение психовегетативных нарушений и тревожно-депрессивных расстройств.

Поступила 09/02—2010

Динамика артериального давления и показателей дистального кровотока у больных первичным гипотиреозом с сопутствующей артериальной гипертонией при компенсации тиреоидного статуса

Д.В. Килейников*, Ю.А. Орлов

Тверская государственная медицинская академия. Тверь, Россия

Blood pressure dynamics, peripheral blood flow parameters, and thyroid status compensation in patients with primary hypothyroidism and arterial hypertension

D.V. Kileynikov*, Yu.A. Orlov

Tver State Medical Academy. Tver, Russia

Цель. Изучить динамику артериального давления (АД) и показателей дистального кровотока у больных первичным гипотиреозом (ПГТ) с сопутствующей артериальной гипертонией (АГ) при компенсации тиреоидного статуса.

Материал и методы. Основную группу (ОГ) составили 70 больных ПГТ с сопутствующей АГ: женщин — 64, мужчин — 6, средний возраст $54,0 \pm 1,2$ года. Пациенты ОГ находились в состоянии декомпенсации ПГТ. В контрольную группу (ГК) вошли 40 женщин (средний возраст $53,4 \pm 2,3$ лет) с эссенциальной АГ. Проводили суточное мониторирование (СМ) АД и исследование дистального кровотока методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии с определением максимальной систолической (V_s) и конечной диастолической скоростей (V_d) и выполнением пробы с реактивной гиперемией (ПРГ).

Результаты. По уровню систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД днем и ночью больные ОГ и ГК были сопоставимы. Назначение заместительной гормональной терапии пациентам ОГ приводило к достоверному снижению САД днем на 5,6 % ($p < 0,01$), ночью — на 4,3 % ($p < 0,05$). V_s кровотока исходно и после ПРГ была выше у больных ПГТ и на 21 % превышала этот показатель в ГК ($p < 0,01$). Компенсация тиреоидного статуса приводила к снижению V_s на 24 % ($p < 0,05$) с исчезновением статистически значимых различий с V_s в ГК.

Заключение. У больных ПГТ с сопутствующей АГ компенсация тиреоидного статуса приводит к достоверному снижению САД в дневные и ночные часы и уменьшению V_s кровотока.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, первичный гипотиреоз, дистальный кровоток.

Aim. To study the dynamics of blood pressure (BP) and peripheral blood flow parameters during thyroid status compensation in patients with primary hypothyroidism (PHT) and arterial hypertension (AH).

Material and methods. The main group (MG) included 70 patients with decompensated PHT and AH (64 women, 6 men; mean age $54,0 \pm 1,2$ years). The control group (CG) included 40 women with essential AH (mean age $53,4 \pm 2,3$ years). All participants underwent 24-hour BP monitoring (BPM), high-frequency Doppler ultrasound, with maximal systolic (V_s) and end diastolic (V_d) velocity assessment, as well as reactive hyperemia test (RHT).

Results. MG and CG patients were comparable by day and night-time levels systolic and diastolic BP (SBP, DBP). Hormone replacement therapy in MG patients resulted in a significant SBP reduction during the day ($-5,6$ %; $p < 0,01$) and the night ($-4,3$ %; $p < 0,05$). At baseline and after RHT, V_s was 21 % higher in PHT patients than in the CG ($p < 0,01$). Thyroid status compensation was associated with a 24 % V_s reduction ($p < 0,05$), and no statistically significant V_s difference, comparing to the CG.

Conclusion. In PHT and AH patients, thyroid status compensation resulted in a significant SBP decrease during the day and night, as well as in reduced V_s .

Key words: Arterial hypertension, primary hypothyroidism, peripheral blood flow.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: kileynikovdenis@mail.ru
Тел.: 8(4822)-35-98-70

[Д. В. Килейников (*контактное лицо) — проректор по учебной работе, доцент кафедры эндокринологии, Ю. А. Орлов — аспирант кафедры госпитальной терапии].

Первичный гипотиреоз (ПГТ) — частое заболевание эндокринной системы, его распространенность среди взрослого населения достигает 7-10 % у женщин и 2-3 % у мужчин [2]. В литературе широко обсуждаются вопросы ремоделирования миокарда левого желудочка, состояния систолической и диастолической функции сердца, внутрисердечной гемодинамики, нарушения ритма и проводимости, риска сердечно-сосудистых заболеваний при ПГТ [3,4]. Однако центральное место занимает проблема артериальной гипертензии (АГ). В настоящее время известно, что частота распространения АГ при ПГТ составляет 23-67 % [1], что соответствует ее распространенности в общей популяции. Остается не ясным, является ли АГ осложнением ПГТ или самостоятельным заболеванием. В литературе недостаточно данных о нарушениях периферического кровотока и их возможной роли в патогенезе повышения артериального давления (АД) при ПГТ. В связи с этим, представляется важным изучить динамику АД и показателей дистального кровотока (кровотока в сосудах микроциркуляторного русла) у больных ПГТ с сопутствующей АГ при компенсации тиреоидного статуса.

Материал и методы

Основную группу (гр.) (ОГ) составили 70 больных, наблюдавшихся по поводу ПГТ с сопутствующей АГ; женщин — 64, мужчин — 6, средний возраст $54,0 \pm 1,2$ года. Помимо общеклинического обследования, у всех пациентов определялся базальный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4св) в сыворотке крови на автоматическом иммунохимическом анализаторе Access (“Beckman Coulter”, США). До включения в исследование, больные ОГ находились в состоянии декомпенсации гипотиреоза и не принимали тиреоидные гормоны. В то же время они не менее 3 мес. получали адекватную антигипертензивную терапию (АГТ): ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), тиазидоподобные диуретики (тпД). Средний уровень ТТГ составил $10,6 \pm 2,1$ мМЕ/л, Т4св — $12,4 \pm 1,2$ пмоль/л. В исследование не были включены пациенты, страдающие сахарным диабетом, с нарушениями функции печени и почек, хронической сердечной недостаточностью, окклюзионными поражениями периферических сосудов, тяжелыми нарушениями сердечного ритма, ишемической болезнью сердца (ИБС).

Суточное мониторирование (СМ) АД осуществляли аппаратом “Кардиотехника-04” (“ИНКАРТ”, Россия). Параметры регистрировали в течение 22-24 ч. Измерение АД производилось автоматически с интервалом 30 мин в дневное и 60 мин в ночное время с применением двух методов: Короткова и осциллометрического метода. Хранение и обработка результатов СМАД проводились с помощью стандартной программы. По результатам СМАД оценивали среднее систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) в дневные (д) и ночные (н) часы.

Дистальный кровоток исследовали на аппарате Минимакс-Допплер-К (“СП Минимакс”, Россия), использовали датчик с частотой излучения 25 МГц. За сут. перед исследованием исключался прием кофе, какао,

спиртных напитков, шоколада, вазоактивных препаратов (за исключением антигипертензивных). Исследование проводили в стандартных условиях. Местом расположения датчика служил ногтевой валик среднего пальца кисти. У всех пациентов исходно определяли максимальную систолическую (V_s , см/с) и конечную диастолическую (V_d , см/с) скорости. Рассчитывался индекс Пурсело (RI), отражающий периферическое сопротивление кровотоку дистальнее места измерения ($RI = (V_s - V_d) / V_s$). Затем выполняли пробу с реактивной гиперемией (ПРГ), при этом на плечо накладывалась манжета манометра, нагнетался воздух до исчезновения спектра кровотока на мониторе аппарата, в течение 3-х мин проводилась компрессия плечевой артерии с последующей быстрой декомпрессией. Запись доплерограммы осуществлялась до восстановления исходных показателей дистального кровотока.

Через 3—4 мес. после достижения эутиреоза (средняя доза левотироксина натрия составила $81,6 \pm 7,3$ мкг/сут.) у 30 пациентов было выполнено повторное исследование, включающее в себя определение базального уровня ТТГ и Т4св в сыворотке крови, СМАД и исследование дистального кровотока. Уровень ТТГ в динамике оказался $2,0 \pm 1,2$ мМЕ/л, Т4св — $15,1 \pm 0,5$ пмоль/л.

Контрольную гр. (ГК) составили 40 женщин (средний возраст $53,4 \pm 2,3$ лет) с эссенциальной АГ (ЭАГ), получавшие постоянную АГТ: ИАПФ, тпД. Уровень ТТГ был в норме и составил в среднем $2,1 \pm 1,2$ мМЕ/л.

Результаты и обсуждение

Показатели СМАД у больных ОГ и ГК представлены в таблице 1. Между гр. больных ЭАГ и ПГТ в фазу декомпенсации не выявлено статистически значимых различий по средним значениям САД и ДАД в дневные и ночные часы. Назначение заместительной гормональной терапии пациентам ОГ достоверно снизило САДд на 5,6 % ($p < 0,01$), САДн — на 4,3 % ($p < 0,05$). При этом средние значения САДд и САДн у больных ПГТ в фазу компенсации статистически не различались с аналогичными показателями в ГК.

При оценке показателей дистального кровотока (таблица 2) выявлено, что V_s исходно и после ПРГ у больных при декомпенсации ПГТ существенно (на 21 %) и достоверно ($p < 0,01$) превышала аналогичный показатель в ГК. После компенсации тиреоидного статуса происходило достоверное снижение V_s на 24 % ($p < 0,05$), что приводило к исчезновению статистически значимых различий с аналогичным показателем у больных ГК. Это, вероятно, связано с увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК) у больных ОГ при декомпенсации ПГТ и его уменьшением на фоне компенсации тиреоидного статуса.

Прирост V_s после ПРГ у больных ПГТ в фазы декомпенсации и компенсации был сопоставим с приростом в ГК (22,6 %, 24 % и 22,9 % соответственно), т. е. не зависел от функционального состояния щитовидной железы. Однотипная реакция сосудов на ПРГ у пациентов представленных гр.

Таблица 1

Показатели СМАД у больных ОГ и ГК

Показатель	ПГТ (1)	p ₁₋₂	Эутиреоз (2)	p ₁₋₃	ГК (3)	p ₂₋₃
САДл	134,7±2,3	p<0,01	127,6±1,8	нд	128,7±5,8	нд
САДн	118,2±2,9	p<0,05	113,3±2,5	нд	118,3±4,0	нд
ДАДл	82,5±1,7	нд	80,1±1,7	нд	83,9±3,2	нд
ДАДн	73,6±1,8	нд	71,3±1,9	нд	77,4±3,4	нд

Примечание: p₁₋₂ — при сравнении ОГ в фазу декомпенсации и компенсации ПГТ; p₁₋₃ — при сравнении ГК и фазы декомпенсации ПГТ; p₂₋₃ — при сравнении ГК с ОГ в фазу компенсации ПГТ; нд — различия статистически незначимы.

Таблица 2

Показатели дистального кровотока у больных ОГ и ГК

Показатель	ПГТ (1)	p ₁₋₂	Эутиреоз (2)	p ₁₋₃	ГК (3)	p ₂₋₃
Vs исходно	15,5±0,7	p<0,05	12,5±0,97	p<0,01	12,2±0,66	нд
Vs гиперемия	19,0±0,9	p<0,05	15,5±1,25	p<0,01	15,0±0,8	нд
Vd исходно	4,4±0,47	нд	5,3±0,43	нд	4,5±0,3	нд
Vd гиперемия	5,5±0,51	нд	6,4±0,65	нд	5,4±0,39	нд
RI исходно	0,7±0,02	p<0,01	0,5±0,06	p<0,01	0,6±0,01	нд
RI гиперемия	0,7±0,02	p<0,01	0,6±0,02	p<0,05	0,6±0,02	нд

Примечание: p₁₋₂ — при сравнении ОГ в фазу декомпенсации и компенсации ПГТ; p₁₋₃ — при сравнении ГК и фазы декомпенсации ПГТ; p₂₋₃ — при сравнении ГК с ОГ в фазу компенсации ПГТ; нд — различия статистически незначимы.

может быть связана с предшествующей АГТ и меньшим влиянием состояния гипотонии щитовидной железы на тонус сосудов.

ОГ и ГК были сопоставимы по средним значениям Vd. У больных ПГТ с сопутствующей АГ при восстановлении эутиреоза происходило достоверное повышение Vd (на 20,4 %). Прирост Vd после ПРГ у пациентов ОГ и ГК сопоставим и составил 20 %.

RI у больных ОГ исходно и после ПРГ при декомпенсации ПГТ достоверно превышал аналогичный показатель в ГК (p<0,01 и p<0,05 соответственно). Компенсация тиреоидного статуса снижала RI и способствовала исчезновению статистически значимых различий у больных в фазу компенсации ПГТ и пациентов ГК.

Таким образом, статистически значимое снижение САД в дневные и ночные часы позволяет предположить наличие симптоматического компонента в повышении АД у больных ПГТ с сопутствующей АГ в период декомпенсации. Это, вероятно, связано с увеличением ОЦК и, соответственно, сердечного выброса, на что косвенно указывает увеличение Vs кровотока и ее снижение при компенсации тиреоидного статуса, что требует дальнейшего изучения с оценкой показателей центральной гемодинамики.

Выводы

У больных ПГТ с сопутствующей АГ компенсация тиреоидного статуса достоверно снижает САД в дневные и ночные часы и уменьшает Vs кровотока.

Литература

1. Л. А. Панченкова, Е. А. Трошина, Т. Е. Юркова и др. Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система. Рос мед вести 2000; 1: 18—25.
2. Г. Б. Селиванова Артериальная гипертензия и состояние компенсации тиреоидной функции: вопросы фармакотерапии. Кардиоваск тер профил 2008; 7(3): 111—7.
3. Bennett J, Steyn A. The heart and hypothyroidism. South African Medical J 1983; 63(15): 564—5.
4. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. Ann Intern Med 2002; 137(11): 904—14.

Поступила 27/11—2009

Диагностическое и прогностическое значение PAPP-A и маркеров воспаления при различных формах ишемической болезни сердца

А.О. Шевченко¹, Ю.С. Слесарева^{1*}, С. Эль-Бустани³, А. В. Бугров², О.П. Шевченко¹

¹ГОУ ВПО "Российский государственный медицинский университет"; ²ФГУ "Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова" Минздравсоцразвития РФ; ³ГОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования". Москва, Россия

Diagnostic and prognostic role of PAPP-A and inflammatory markers in various forms of coronary heart disease

A.O. Shevchenko¹, Yu.S. Slesareva^{1*}, S. Al-Bustani³, A.V. Bugrov², O.P. Shevchenko¹

¹Russian State Medical University; ²V.I. Shumakov Federal Research Centre of Transplantology and Artificial Organs; ³Russian Medical Academy of Post-Diploma Medical Education. Moscow, Russia

Цель. Изучить уровни протеина плазмы, связанного с беременностью (PAPP-A) и маркеров воспаления в крови у больных различными формами ишемической болезни сердца (ИБС), оценить их диагностическое и прогностическое значения.

Материал и методы. В исследование были включены 75 пациентов с нестабильной стенокардией (НС), острым инфарктом миокарда (ОИМ), стабильной стенокардией. Концентрацию PAPP-A, молекулы сосудистой адгезии (sVCAM-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) определяли методом ИФА; концентрация С-реактивного белка (СРБ), фибриногена определялась методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением в микропланшетном формате. Период наблюдения — 2 года.

Результаты. Исследование показало достоверное повышение уровней PAPP-A, СРБ, ИЛ-6, sVCAM-1 у пациентов с НС и ОИМ. Уровень PAPP-A был достоверно выше у пациентов с НС, чем с ОИМ, и обладал наибольшими чувствительностью и специфичностью для диагностики НС.

Заключение. PAPP-A может быть использован как маркер острого коронарного синдрома, и его повышенные уровни (>10мМЕ/л) свидетельствуют о менее благоприятном прогнозе больных ИБС.

Ключевые слова: PAPP-A, металлопротеиназа, острый коронарный синдром.

Aim. To measure the blood levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and inflammatory markers in patients with various forms of coronary heart disease (CHD); to evaluate their diagnostic and prognostic role.

Material and methods. The study included 75 patients with unstable angina (UA), acute myocardial infarction (AMI), and stable angina. The concentrations of PAPP-A, vascular adhesion molecule (sVCAM-1) and interleukin-6 (IL-6) were measured by immuno-enzyme method; the levels of C-reactive protein (CRP) and fibrinogen were measured by latex-enhanced micro-plate immuno-turbidimetry method. The follow-up period lasted for two years.

Results. A significant elevation of PAPP-A, CRP, IL-6, and sVCAM1 levels was observed in UA and AMI patients. The level of PAPP-A was significantly higher in UA participants than in those with AMI, and demonstrated the highest sensitivity and specificity in UA diagnostics.

Conclusion. PAPP-A could be used as a marker of acute coronary syndrome. Its elevated levels (>10mIU/l) predict adverse outcomes in CHD patients.

Key words: PAPP-A, metalloproteinase, acute coronary syndrome.

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: cardiolog82@list.ru
Тел.: (499) 167-25-91

[¹Шевченко А.О. — профессор кафедры кардиологии ФУВ, ¹Слесарева Ю.С. (*контактное лицо) — аспирант кафедры кардиологии ФУВ, ³Эль-Бустани С. — аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики, ²Бугров А.В. — лаборант-исследователь лаборатории клинической и экспериментальной биохимии, ¹Шевченко О.П. — заведующий кафедрой кардиологии ФУВ].

Главной причиной развития острого коронарного синдрома (ОКС) является нарушение целостности атеросклеротической бляшки (АБ), вызывающее образование тромба в просвете коронарной артерии (КА) [2,3]. Основным фактором, способствующим повреждению АБ, является активация воспалительного процесса внутри АБ, что повышает риск повреждения ее покрышки. При этом повышается активность макрофагов, которая приводит к увеличению образования металлопротеиназ, вызывающих коллагенолиз фиброзной покрышки, защищающей кровь от высокотромбогенных субстанций липидного ядра. [4–6,16]. Диагностика ОКС, а также выявление лиц с высоким риском его развития и оценка прогноза течения ишемической болезни сердца (ИБС) являются актуальными задачами современной кардиологии [1]. В последние годы большой интерес вызывает PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A), связанный с беременностью протеин плазмы А, который впервые был выявлен в крови у больных ИБС на фоне активации воспалительного процесса в АБ в 2001г. Это дало основания предполагать, что PAPP-A может быть использован как биохимический маркер повреждения АБ [7].

PAPP-A — цинксодержащая матриксная металлопротеиназа, ранее была обнаружена в крови у беременных женщин как белок, продуцируемый синцитиотрофобластом. Определение концентрации PAPP-A в крови используется для ранней диагностики синдрома Дауна [7–10,13]. В дальнейшем было показано, что PAPP-A повышает биодоступность инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), разрывая связи между ним и связывающим его белком. ИФР-1 способствует восстановлению поврежденных тканей за счет стимуляции неоангиогенеза, вазодилатации, повышения чувствительности клеток к инсулину, а также обладает цитопротективным действием. PAPP-A является местным регулятором ИФР-1 и играет важную роль в пролиферативной реакции [17,19]. Этот механизм защиты запускается при различных повреждениях биологических тканей. Показано, что преходящая ишемия способна активировать этот механизм защиты, что дает основания рассматривать PAPP-A в качестве биохимического маркера повреждения и воспаления, а также предиктора неблагоприятного прогноза у больных ИБС [14,18].

Целью настоящего исследования является сравнительный анализ уровней PAPP-A и маркеров воспаления: интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивный белок (СРБ), фибриноген (ФГ), молекулы сосудистой адгезии (sVCAM-1) в плазме крови больных с различными формами ИБС, определение их диагностического и прогностического значения в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС).

Материал и методы

В исследование были включены 40 мужчин и 35 женщин, средний возраст которых $62,3 \pm 10,1$ лет. Больные ИБС были разделены на 3 группы (гр.): 17 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), 23 пациента с нестабильной стенокардией (НС), 24 пациента со стенокардией напряжения (СН). Гр. сравнения (ГС) составили 11 практически здоровых лиц без клинических признаков ИБС.

Критериями ИМ были клинические признаки (интенсивные боли в грудной клетке продолжительностью > 30 мин), повышение уровней в крови креатинфосфокиназы (КФК) МВ более чем в 2 раза, положительный результат теста на определение тропонина Т в крови. У 13 больных был стойкий подъем сегмента ST ($\uparrow$ ST) более чем на 2 мм в ≥ 2 отведениях (у 8 больных ИМ — передней стенки и у 5 — нижней). У 4 пациентов — ИМ без подъема сегмента ST ($\downarrow$ ST). У больных ИМ $\uparrow$ ST тромболитическая терапия (ТЛТ) по различным причинам не проводилась.

У 23 больных (15 — мужчины, 8 — женщины) была НС II–IIIВ класса (по классификации Браунвальда 2000). Во всех случаях наблюдалось снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН) и возникновение приступов стенокардии покоя. На электрокардиограмме (ЭКГ) не было стойких изменений сегмента ST или зубца Т. Уровни КФК МВ в крови не повышались, тест на определение тропонина Т в крови был отрицательным.

Диагноз СН основывался на определении типичных приступов стенокардии, возникающих при ФН, купирующихся приемом нитроглицерина. У всех больных был положительный результат велоэргометрической (ВЭМ) пробы. У 16 больных была диагностирована СН II функционального класса (ФК) и у 8 — III ФК (по классификации Браунвальда, 2000).

Лица из ГС были достоверно моложе, среди них не было больных сахарным диабетом (СД) и гипертонической болезнью (ГБ). В исследование не включались пациенты с признаками острых, инфекционных или аллергических заболеваний, с нарушениями ритма и проводимости, со злокачественной артериальной гипертензией (АГ), с печеночной и почечной недостаточностью, < 20 лет, беременные, а также лица с обострениями хронических заболеваний.

Период наблюдения продолжался 2 года. В качестве конечных точек рассматривались: летальный исход, развитие ОКС (ИМ), прогрессирование стенокардии, НС и реваскуляризация миокарда.

Для измерения концентрации ИЛ-6, СРБ, ФГ, sVCAM-1 и PAPP-A образцы крови брали у больных утром между 8 и 10 ч натощак в количестве 5 мл путем венепункции. Исследуемые образцы центрифугировали, отделяя клеточные элементы, при 1500 об/мин в течение 15 мин при комнатной температуре; плазму отбирали и хранили при температуре -20°C .

Концентрацию PAPP-A определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА, “Diagnostic Systems Laboratories”, США), нижняя граница чувствительности метода составила 0,03 мМЕ/л.

Концентрацию sVCAM-1 и ИЛ-6 определяли методом ИФА (“Bender Medsystems”, Австрия). Концентрация СРБ и ФГ определялась методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением в микропланшетном формате (“Orion Diagnostics”, Финляндия). Уровни триглицеридов (ТГ) и липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛНП и ЛВП) и общего холестерина (ОХС) были измерены стандартным автоматическим методом и рассчитаны по формуле Фридвальда.

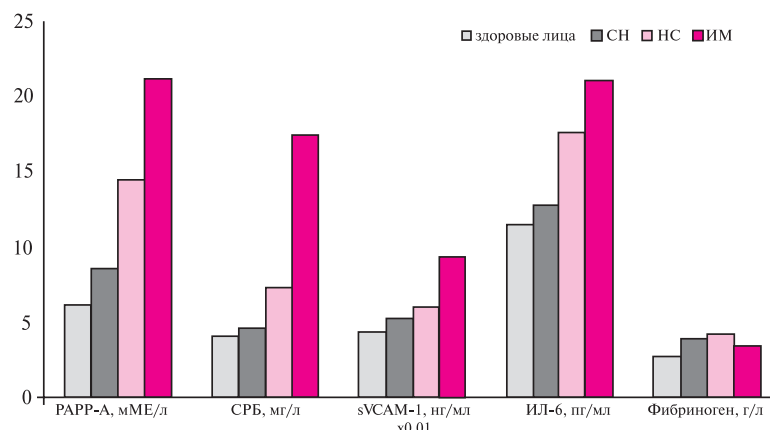


Рис. 1 Уровни PAPP-A маркеров воспаления у исследуемых лиц.

Результаты исследований обрабатывались с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов PASW Statistics 17.0 (SPSS Inc.).

Для оценки межгрупповых различий в уровнях маркеров в крови использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Статистические данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего. Анализ выживаемости без нежелательных ССС выполняли по методу Каплана-Мейера, для сравнительной оценки “выживаемости” использовался логарифмический метод.

Результаты

При сравнительном анализе показателей обмена липидов у пациентов с различными формами ИБС установлено, что содержание ОХС в крови составило в среднем от 6,5 ммоль/л до 7,5 ммоль/л.

Уровни маркеров воспаления и PAPP-A у больных различными формами ИБС представлены на рисунке 1.

Уровни PAPP-A у исследуемых лиц распределились в интервале значений от 1 до 38 мМЕ/л; медиана распределения, 25-й и 75-й перцентили распределения соответствовали значениям 10, 5 и 17 мМЕ/л. Содержание ИЛ-6 находилось в интервале 2-82 пг/мл, CRP — 1,1-108 мг/л, sVCAM-1 — 200-2000 нг/мл, фибриногена — 1,8-5,1 г/л.

Уровни PAPP-A, ИЛ-6, CRP, sVCAM-1 и ФГ в крови у больных в ГК и у больных стабильной стенокардией достоверно не отличались ($6,1 \pm 1,4$ и $8,3 \pm 1,4$ мМЕ/л; $11,5 \pm 1,9$ и $12,8 \pm 4,6$ пг/мл; $2,8 \pm 0,4$ и

$5,2 \pm 1,1$ мг/л; 430 ± 107 и 560 ± 81 нг/мл $2,8 \pm 1,9$ и $3,8 \pm 0,8$ г/л, соответственно ($p > 0,05$).

Уровни PAPP-A в крови у больных стабильной стенокардией были достоверно ниже, чем у больных НС или ОИМ — $8,3 \pm 1,4$ мМЕ/л и $13,1 \pm 1,7$ мМЕ/л, $21,3 \pm 2,1$ мМЕ/л, соответственно; ($p < 0,05$ во всех случаях). Одновременно у больных НС и ИМ $\downarrow$ ST уровни PAPP-A не отличались между собой, но были достоверно ниже, чем у больных ОИМ $\uparrow$ ST — $13,1 \pm 1,7$ и $21,3 \pm 2,1$ мМЕ/л ($p < 0,05$).

Уровни CRP у больных СН были достоверно ниже, чем у больных НС и ОИМ — $5,2 \pm 1,1$ мг/л $8,6 \pm 2,6$ мг/л, $15,1 \pm 8,51$ мг/л, соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом у больных ИМ и НС уровни CRP статистически достоверно не отличались ($p > 0,05$).

Содержание sVCAM-1 у больных ИМ были выше, чем у больных НС — 1083 ± 186 и $641 \pm 99,7$ нг/мл ($p < 0,05$) и у больных стабильной стенокардией — 1083 ± 186 и 560 ± 81 нг/мл ($p = 0,02$). Достоверных различий в содержании этого показателя в гр. больных без ОИМ не отмечалось.

В гр. больных ИМ, НС, СН, а также в ГК уровни ИЛ-6 — $21,1 \pm 6,1$, $18,0 \pm 8,1$, $12,8 \pm 4,6$, $11,5 \pm 1,9$ пг/мл, соответственно, и ФГ — $3,5 \pm 0,6$, $4,2 \pm 1,7$, $3,8 \pm 0,8$, $2,8 \pm 1,9$ г/л, соответственно, достоверно не различались (во всех случаях $p > 0,05$).

В гр. больных с разными формами ИБС уровни маркеров воспаления и PAPP-A не зависели от возраста, пола и концентрации липидов в крови. Была выяв-

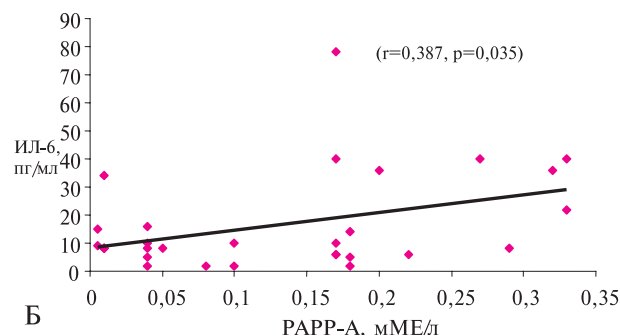
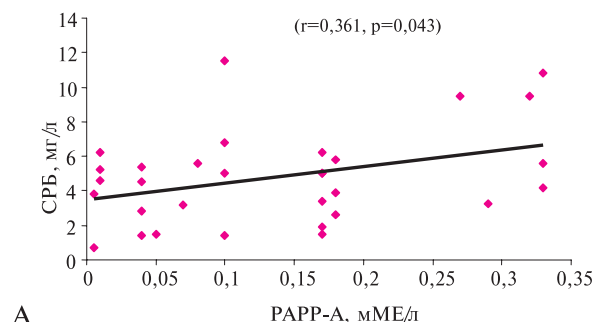


Рис. 2 Корреляционная зависимость между уровнями PAPP-A и CRP (А), и ИЛ-6 (Б).

Таблица 1

Уровни маркеров воспаления и PAPP-A у исследуемых лиц

Показатель	НС (n=23)	СН (n=24)
PAPP-A, мМЕ/л	13,1±1,7	8,3±1,4*
ИЛ-6, пг/мл	18,0±8,	12,8±4,6
СРБ, мг/л	8,6±2,6	5,2±1,1*
sVCAM-1, нг/мл	641±99,7	560±81
ФГ, г/л	4,2±1,7	3,8±0,8

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 2

Сравнение диагностической значимости PAPP-A, СРБ и sVCAM-1 для определения НС

Маркер	PAPP-A	СРБ	sVCAM-1
Пограничное значение (медиана распределения)	10 мМЕ/л	5.35 мг/л	525 нг/мл
Чувствительность	70 %	65 %	44 %
Специфичность	68 %	67 %	47 %

лена достоверная корреляционная зависимость между уровнями PAPP-A и СРБ ($r=0,361$, $p=0,043$), ИЛ-6 ($r=0,387$, $p=0,035$) (рисунок 2).

Уровни PAPP-A и СРБ были достоверно ниже при стабильной стенокардии, чем при НС ($p < 0,05$), достоверные различия у этих больных в уровнях sVCAM-1, ИЛ-6 и ФГ отсутствовали ($p > 0,05$) (таблица 1).

Были рассчитаны чувствительность и специфичность определения изучаемых маркеров для выявления больных НС (таблица 2). Для сравнения диагностической значимости определения исследуемых маркеров были использованы значения медианы распределения уровней этих маркеров у исследуемых больных.

Анализ полученных данных показал, что наибольшей чувствительностью для выявления НС (70 %) обладает PAPP-A; наименьшей чувствительностью и специфичностью — тест для определения sVCAM-1 (таблица 2).

Для анализа прогностического значения содержания PAPP-A у больных ИБС пациенты были разделены на две подгруппы: с уровнями этого маркера в крови $>$ и < 10 мМЕ/л медианы распределения.

Больные наблюдались в течение 2 лет. Оценивались конечные точки: ИМ без летального исхода, прогрессирование СН (снижение ТФН), НС, летальный исход) и время развития нежелательных ССС.

В гр. больных НС нежелательные ССС наблюдались у 3 из 11 больных с низким уровнем PAPP-A (< 10 мМЕ/л) и у 5 из 9 больных с высоким его содержанием. Таким образом, в данной гр. больных нежелательные ССС возникли у 27,3 % с низким уровнем PAPP-A и у 55,6 % больных с высоким PAPP-A. Средняя продолжительность периода до наступления нежелательных ССС составила 712 ± 73 и 554 ± 117 дней, соответственно ($p < 0,05$).

Среди больных СН нежелательные ССС были отмечены у 1 из 17 больных с низким содержанием PAPP-A и у 3 из 7 больных с высоким. В этой гр. пациентов у больных с низким уровнем PAPP-A нежелательные ССС возникли у 5,8 %, а у пациентов с высоким

уровнем PAPP-A — у 42,9 %. Средняя продолжительность периода наблюдения до наступления нежелательных ССС у пациентов со стабильной СН составила 1027 ± 50 и 523 ± 83 дня, соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, в обеих гр. обследованных больных у пациентов с более высоким содержанием PAPP-A нежелательные ССС возникали чаще и раньше, чем у лиц с низким. Сравнительный анализ с использованием логрангового метода позволил определить достоверные различия в выживаемости без нежелательных ССС в гр. больных стабильной стенокардией ($p=0,028$).

Оценивалось количество нежелательных ССС и время их наступления у больных ИМ, также разделив их на 2 подгруппы: с низким (< 10 мМЕ/л) и высоким уровнем PAPP-A (> 10 мМЕ/л). У больных, госпитализированных с ИМ, нежелательных ССС в подгруппе с низкими уровнями PAPP-A ($n=4$) не отмечалось, в то время как у больных с высоким уровнем этого маркера нежелательные ССС имели место у 3 из 12 пациентов; средняя продолжительность периода до наступления нежелательных ССС составила 746 ± 59 дней. Различия в выживаемости без нежелательных ССС в гр. больных НС и ИМ носили характер тенденции и были недостоверны.

Выполненное исследование показало, что у всех обследованных лиц с содержанием PAPP-A < 10 мМЕ/л нежелательные ССС развились у 11,7 % больных, у пациентов с PAPP-A > 10 мМЕ/л нежелательные ССС отмечались у 34,3 % больных. Средняя продолжительность периода до наступления нежелательных ССС составила 1030 ± 52 и 656 ± 51 день, соответственно ($p < 0,05$).

Сравнение кривых выживаемости показало, что у больных с PAPP-A < 10 мМЕ/л двухлетний прогноз, характеризующийся выживаемостью без нежелательных ССС, был достоверно более благоприятным, чем у больных с уровнем PAPP-A > 10 мМЕ/л ($p=0,038$) (рисунок 3).

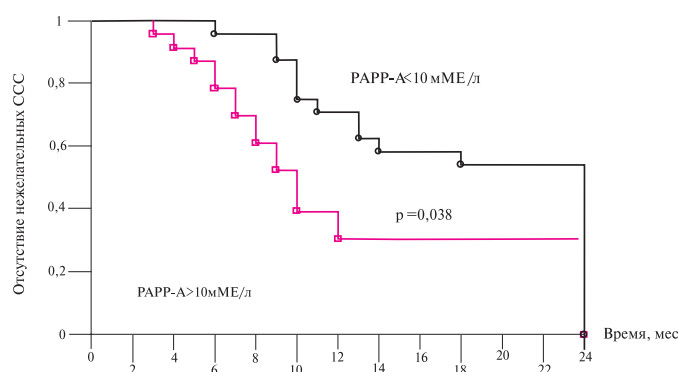


Рис. 3 Выживаемость без нежелательных ССС у пациентов с различными типами ИБС с уровнями RAPP-A < 10 мМЕ/л и > 10 мМЕ/л.

Обсуждение

Результаты исследований показали, что имеются достоверные различия в уровнях RAPP-A в крови у больных стабильной СН II-III ФК, НС, ИМ и у лиц из ГК. Содержание СРБ у пациентов с НС и ИМ не различались, но были достоверно выше, чем у больных СН и у здоровых лиц. Уровни sVCAM-1 были выше у больных ИМ, но не различались в остальных гр. больных. Достоверные различия в концентрации ИЛ-6 и ФГ отсутствовали. У практически здоровых лиц и у больных стабильной СН уровни изучаемых маркеров не отличаются.

Было показано, что экспрессия RAPP-A повышена в легкоранимых и минимально выражена в стабильных АБ. Следует отметить, что у больных ИБС, умерших внезапно, концентрация RAPP-A в поврежденных АБ была выше, чем в неповрежденных АБ [7]. Впервые было установлено повышение RAPP-A в плазме крови у больных НС и ИМ [7].

RAPP-A, обнаруженный у больных ИБС, не идентичен RAPP-A при беременности. У беременных женщин RAPP-A циркулирует в крови в виде гетеротетрамера массой 500 кДа как ковалентный комплекс с проформой основного протеина эозинофилов (pro-MBP) [10].

В крови у здоровых мужчин и небеременных женщин определяется более низкое содержание RAPP-A, чем у больных ИБС. При этом он циркулирует в крови в виде гомодимера, не связанного с pro-MBP, и продуцируется различными клетками, такими как фибробласты, эндотелиоциты и гладкомышечные клетки [10,11,13]. Функция pro-MBP, вероятно, заключается в блокаде протеолитической активности RAPP-A. Установлено, что отношение RAPP-A/proMBP может быть индикатором протеолитической активности RAPP-A и маркером легкоранимой АБ [15].

Остается неясным вопрос, является ли повышение RAPP-A в крови у исследуемых больных следствием или одной из причин развития ОКС. Морфологические исследования показали, что RAPP-A может продуцироваться активированными клетками в нестабильной АБ и может быть обнару-

жен во внеклеточном матриксе этих АБ. Не установлено, насколько RAPP-A как металлопротеиназа участвует в разрушении фиброзной покрышки АБ, подобно матриксным металлопротеиназам макрофагов и фибробластов, приводя к развитию ОКС [12,13].

Выявленная в ходе настоящего исследования корреляционная связь между уровнями RAPP-A и ИЛ-6 и СРБ может свидетельствовать о том, что воспаление оказывает влияние на синтез RAPP-A. При этом необходимо подчеркнуть, что в исследование не включались лица с признаками воспалительных или аллергических заболеваний с целью исключения других факторов, которые могли бы повлиять на содержание изучаемых маркеров, помимо возможного воспаления в сосудистой стенке, обусловленного атеросклерозом.

Не было отмечено достоверных различий в содержании RAPP-A у 80 больных в первые часы после развития ОИМ — $6,3 \pm 2,8$ ч и 80 практически здоровых лиц ($12,4 \pm 0,7$ vs $12,9 \pm 0,2$ мМЕ/л; $p=0,54$) [10]. По данным некоторых авторов, у больных ИМ заметное увеличение RAPP-A может появляться только спустя 30 ч после приступа загрудинных болей [11,16]. Отсутствие повышения содержания RAPP-A в первые часы после развития ОИМ можно объяснить тем, что некроз кардиомиоцитов не является стимулом, запускающим синтез этого маркера, а также тем, что повышение уровня RAPP-A при ОИМ происходит медленнее, по всей видимости, за счет действия каких-то неизвестных вторичных механизмов [7,15,16]. Очевидно, этим объясняется отсутствие достоверного различия в уровнях RAPP-A у больных ОИМ $\downarrow$ ST ($n=4$), с повышением уровня тропонина в крови и у больных НС — $15,8 \pm 13,3$ и $14,4 \pm 9,5$ мМЕ/л, соответственно.

Lemberg L, et al. 2001 установили достоверное повышение уровней RAPP-A (до 22,5 мМЕ/л) у больных НС по сравнению с лицами из ГК — 3,8–10,4 мМЕ/л. Больные ИМ имели более высокие показатели RAPP-A, в среднем 46,6 мМЕ/л. При этом повышенное содержание RAPP-A определялось у пациентов с НС при отсутствии повышенных уровней тропонина или СРБ в крови [10,20]. Выявленные факты позволили выдвинуть предположение, что увеличение

уровней PAPP-A в плазме отражает нестабильность АБ и, следовательно, может рассматриваться как специфический признак ОКС [12,13].

Были опубликованы результаты исследования с участием 136 больных с клиническими признаками НС без повышения уровней тропонина I. В ходе исследования установлено, что повышение уровней PAPP-A в течение первых сут после госпитализации > 29 мМЕ/л было связано с повышенным риском смерти, развитием ОИМ в течение последующих 6 мес., которые составили период наблюдения. Это подтверждается полученными данными, согласно которым повышенный уровень PAPP-A (>10 мМЕ/л) является предиктором неблагоприятного прогноза течения ИБС. Ряд авторов показали, что определение повышенного уровня PAPP-A у исследуемых больных явилось более чувствительным предиктором отдаленного прогноза, чем уровни тропонина или СРБ [10,11,13].

Литература

1. Р. Г. Оганов Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 5—9.
2. А. О. Шевченко, О. П. Шевченко, Эль-Бустани С. и др. Маркер неоартериогенеза PLGF коррелирует с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и отдаленным прогнозом у больных ИБС. Кардиоваск тер профил 2007; 6(5) Приложение: 340—1.
3. О. П. Шевченко, О. Д. Мишнев Ишемическая болезнь сердца. “Реафарм” Москва 2005; 416 с.
4. О. П. Шевченко, О. В. Орлова, Э. Н. Казаков и др. Клиническое значение ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (PAPP-A) при васкулопатии трансплантированного сердца. Вест трансплант искусст органов 2008; 5: 23—8.
5. О. П. Шевченко, А. О. Шевченко Статины — ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Москва “Реафарм” 2003; 112 с.
6. О. П. Шевченко, А. О. Шевченко, Е. В. Кочетова и др. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы — новый биохимический маркер острого коронарного синдрома и предиктор неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваск тер профил 2006; 5(4): 100—16.
7. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. N Engl J Med 2001; 345: 1022—9.
8. Dominguez-Rodriguez P, Abreu-Gonzalez M, Garcia-Gonzalez et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein A is not an early marker of acute myocardial infarction. Clin Biochem 2004; 10: 1016.
9. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. J Clin Invest 1994; 94: 2493—503.
10. Cosin-Sales J, Christiansen M, Kaminski P, et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein A and Its Endogenous Inhibitor, the Proform of Eosinophil Major Basic Protein (proMBP), Are Related to Complex Stenosis Morphology in Patients With Stable Angina Pectoris. Circulation 2004; 109: 1724—8.
11. Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG, et al. Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. Clin Biochem 2002; 35: 531—8.
12. Laursen LS, Overgaard MT, Soe R, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. FEBS Lett 2001; 504: 36—40.
13. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 3149—53.
14. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001; 104: 365—72.
15. Lund J, Qin QP, Ilva T, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. Circulation 2003; 108: 1924—6.
16. Qin QP, Laitinen P, Majamaa-Voltti K, et al. Release patterns of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with acute coronary syndromes. Scand Cardiovasc J 2002; 36: 358—61.
17. Shah PK, Galis ZS. Matrix metalloproteinase hypothesis of plaque rupture: players keep piling up but questions remain. Circulation 2001; 104: 1878—80.
18. Thorn EM, Khan IA. Pregnancy-associated plasma protein-A: an emerging cardiac biomarker. Int J Cardiol 2007; 117(3): 370—2.
19. Uzui H Harpf A, Liu M, et al. Increased expression of membrane type 3-matrix metalloproteinase in human atherosclerotic plaque: role of activated macrophages and inflammatory cytokines. Circulation 2002; 106: 3024—30.

Заключение

Результаты исследования показали наличие связи содержания PAPP-A в крови с уровнями других маркеров воспаления и клинической формой ИБС. Установлены достоверно более высокие уровни PAPP-A и СРБ в гр. больных ОКС, по сравнению со здоровыми лицами и больными СН. Уровень sVCAM-1 был достоверно выше у больных ИМ по сравнению с пациентами с НС, при этом достоверно не отличался в гр. больных с НС, стабильной стенокардией и ГК. Выявлена корреляция уровней PAPP-A с СРБ и ИЛ-6. Это дает основания рассматривать PAPP-A и СРБ как диагностические маркеры ОКС. Чувствительность PAPP-A выше, чем СРБ, поэтому он может иметь высокую значимость в диагностике НС. Повышенное содержание PAPP-A является неблагоприятным прогностическим фактором у больных ИБС, и однократно измеренный уровень PAPP-A служит предиктором кардиоваскулярного риска на протяжении двух последующих лет.

Поступила 01/02—2010

Пассивные ТРенировки при Инфаркте миокарда у пожилых (исследование ПАТРИАРХ): влияние на внутрисердечную гемодинамику и аритмогенный статус

А.Н. Сумин^{1*}, А.В. Безденежных², О.М. Байдина², Т.А. Попова², О.П. Хайрединова²

¹НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. Кемерово, Россия; ²ФГЛПУ “Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров”. Ленинск-Кузнецкий, Россия

Passive TRaining In elderly patients with Acute myocaRdial infarCtion (PATRIARCH Study): effects on intracardiac hemodynamics and arrhythmias

A.N. Sumin^{1*}, A.V. Bezdenzhnykh², O.M. Baydina², T.A. Popova², O.P. Khayredinova²

¹Research Institute of Complex Cardiovascular Disease Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Kemerovo, Russia; ²Research and Clinical Centre of Miners' Health. Leninsk-Kuznetsky, Russia

Цель. Изучить влияние электростимуляции скелетных мышц (ЭМС) на показатели внутрисердечной гемодинамики и аритмогенный статус у больных инфарктом миокарда (ИМ) старших возрастных групп.

Материал и методы. Обследованы 92 больных ИМ > 60 лет (средний возраст 71,4±0,6 лет), разделенных на 4 группы (гр.): 2 гр. ЭМС в возрасте 60–69 лет (n=18) и > 70 лет (n=30) и 2 контрольные гр. (ГК) — в возрасте 60–69 лет (n=19) и > 70 лет (n=25). В основных группах (ОГ) с 4–5 дня лечения проводили ЭМС 2 ч в сут. в течение 10 дней с помощью аппарата “Миоритм-040”. Перед выпиской из стационара оценивали силу и выносливость скелетных мышц нижних конечностей, толерантность к физической нагрузке (ТФН), проводили суточное мониторирование (СМ) электрокардиограммы (ЭКГ) и эхокардиографию (ЭхоКГ).

Результаты. У больных ИМ > 70 лет курс ЭМС повысил силу и выносливость мышц нижних конечностей и ТФН. В возрасте 60–69 лет такого эффекта не наблюдалось. После ЭМС в ОГ уменьшилась средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) в течение сут., отсутствовали неблагоприятные реакции внутрисердечной гемодинамики по сравнению с ГК. ТФН на ВЭМ у больных старших возрастных гр. имела сильную прямую корреляционную связь с силой и выносливостью мышц нижних конечностей, обратную средней силы — с возрастом и максимальной ЧСС в ночное время.

Заключение. ЭМС является безопасным методом повышения ТФН у больных ИМ > 70 лет, заслуживает дальнейшего изучения и практического применения.

Ключевые слова: электромиостимуляция, инфаркт миокарда, пожилые.

Aim. To study the effects of skeletal electromyostimulation (SEMS) on intracardiac hemodynamics and arrhythmia risk in elderly patients with myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included 92 MI patients aged >60 years (mean age 71,4±0,6 years), divided into 4 groups: two SEMS groups of patients aged 60–69 years (n=18) and over 70 years (n=30), plus two control groups, aged 60–69 years (n=19) and over 70 years (n=25). In the main groups (MG), SEMS course was started from treatment day 4–5 (2 hours per day, 10 days; “Myorhythm-040” device). Before hospital discharge, strength and endurance of leg skeletal muscles, general physical stress tolerability (PST), 24-hour electrocardiography (ECG) monitoring, and echocardiography (EchoCG) parameters were assessed.

Results. In MI patients aged over 70 years, SEMS course increased power and endurance of leg muscles and PST, while these effects were absent among patients aged 60–69 years. In the MG, SEMS was associated with reduced mean circadian heart rate (HR), and no adverse changes in intracardiac hemodynamics, comparing to the CG.

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: sumian@cardio.kem.ru

Тел.: (3842) 64-44-61; Факс: (3842) 64-27-18

[*Сумин А.Н. (*контактное письмо) — заведующий кардиологическим отделением, ²Безденежных А.В. — врач отделения кардиологии № 2, ²Байдина О.М. — врач отделения функциональной диагностики, ²Попова Т.А. — врач отделения кардиологии № 2, ²Хайрединова О.П. — заведующая отделением кардиологии № 2].

During veloergometry stress test, PST in elderly patients significantly and directly correlated with leg muscle strength and endurance, and moderately and inversely correlated with age and maximal HR at night.

Conclusion. SEMS is a safe method of PST increase in MI patients aged over 70 years. This method should be studied further and implemented into clinical practice.

Key words: Electromyostimulation, myocardial infarction, elderly patients.

Участие пациентов в программах кардиологической реабилитации позволяет снизить общую смертность (ОС) на 15-28 % и кардиальную смертность на 26-31 % [1,2]. Однако в пожилом возрасте охват больных после инфаркта миокарда (ИМ) программами постстационарной реабилитации невелик. В США он колеблется от 13,9 % до 22 % [3,4], в России эти цифры недостижимы [5]. Физическая реабилитация больных ИМ пожилого возраста потенциально не менее эффективна в плане снижения ОС и кардиальной смертности [4]. Это неудивительно, поскольку мышечный статус является одним из существенных прогностических факторов у пожилых [6], в т.ч. у больных ИМ старших возрастных групп [7]. Однако физические тренировки (ФТ) у таких пациентов используются ограниченно из-за трудностей в подборе безопасных режимов нагрузок. Поэтому перспективными в реабилитации таких больных являются локальные ФТ, одним из направлений которых при ИМ является электростимуляция скелетных мышц (ЭМС). Эта методика пришла в кардиологию из неврологии и ортопедии, где использовалась для уменьшения последствий денервации [8,9] или иммобилизации [10,11]. В первых сообщениях об использовании ЭМС при ИМ отмечена безопасность применения этого метода у тяжелых кардиологических больных, отсутствие неблагоприятных клинических и гемодинамических реакций непосредственно в ходе воздействий [12,13]. Настоящая работа продолжает это направление; ее цель — изучить влияние ЭМС-тренировок на силу и выносливость мышц нижних конечностей, толерантность к нагрузке (ТФН), параметры внутрисердечной гемодинамики и аритмогенный статус у больных ИМ старших возрастных групп.

Материал и методы

Обследованы 92 больных острым ИМ (ОИМ) > 60 лет; 43 мужчины, 49 женщин, средний возраст $71,4 \pm 0,6$ лет. Критерии включения в исследование: наличие ИМ, подтвержденного динамикой электрокардиограммы (ЭКГ) и повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК). Не включали в исследование пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, ортопедическими и неврологическими нарушениями, пороками сердца ревматической этиологии, облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, постоянной формой фибрилляции предсердий. После стабилизации состояния и получения информированного согласия больные включались в исследование (обычно на 4-5 сут.). Пациенты были разделены на 4 группы (гр.): 2 гр. ЭМС — в возрасте 60-69 лет ($n=18$), средний возраст $65,5 \pm 2,2$, и > 70 лет

($n=30$), средний возраст $76,2 \pm 3,6$ и 2 контрольные (ГК) — в возрасте 60-69 лет ($n=19$), средний возраст $65,1 \pm 2,8$, и > 70 лет ($n=25$), средний возраст $75,0 \pm 3,6$. В основных гр. выполняли ЭМС с помощью аппарата “Миоритм-040” по описанной ранее методике [12]. Проводились 2 сеанса стимуляции, длительностью по 1 ч; при этом стимулировали прямые мышцы живота, разгибатели спины, ягодичные мышцы, переднюю и заднюю группы мышц бедра. Амплитуда электрического воздействия подбиралась индивидуально для каждого канала, при каждом сеансе, исходя из хорошего мышечного сокращения (визуально и пальпаторно), но без болевых ощущений. Курс пассивных тренировок продолжался в течение 10 дней. В ГК больные проходили обычный курс стационарной реабилитации. Гр. ЭМС и ГК были сопоставимы по возрасту, полу, осложнениям ИМ, получаемой медикаментозной терапии (таблица 1).

Перед выпиской из стационара все больные проходили обследование для оценки силы и выносливости мышц нижних конечностей, нагрузочных тестов: тест шестиминутной ходьбы (Т6мх), велоэргометрия (ВЭМ), эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование (СМ) ЭКГ.

Мышечный статус оценивали на многофункциональном тренажере “Multi-Fitness-Center” (фирма Kettler, Германия), который позволяет дозировать нагрузку в пределах 5-100 кг. Для оценки силы мышц использовали упражнения со сгибанием нижних конечностей в положении лежа на животе и разгибанием нижних конечностей в положении сидя. Степень отягощения увеличивалась ступенчато на 10 кг до максимально переносимого [14]. Оценка выносливости для сгибателей и разгибателей нижних конечностей проводилась после отдыха в течение 5 мин. Для изучения статической выносливости использовалось отягощение 50 % от максимального значения поднятого груза, путем измерения времени до развития непреодолимой усталости в мышцах. Оценивали выполненную работу (произведение удерживаемого груза в кг на время удержания в с).

При ВЭМ использовали комплекс, состоящий из ЭКГ “Cardiovit CS-6/12” и ВЭМ “Ergometrics-900”. В ходе исследования каждую мин регистрировали артериальное давление (АД), велось непрерывное мониторирование ЭКГ. Начальная нагрузка составляла 25 Вт, каждые 3 мин она увеличивалась на 25 Вт до появления общепринятых критериев прекращения пробы. Оценивали ТФН, гемодинамические показатели: частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД), двойное произведение — $ДП = ЧСС \cdot САД / 100$ в исходном состоянии и при максимальной нагрузке, критерии прекращения пробы.

Т6мх проводили в помещении (использовался коридор с заранее проведенной разметкой) с предварительным и заключительным контролем ЧСС и АД, оценивали пройденную дистанцию.

ЭхоКГ выполняли на аппарате ACUSON-128XP/10с. Анализировали следующие гемодинамические парамет-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИМ старших возрастных групп

Показатели	Больные ИМ 60—69 лет		Больные ИМ ≥ 70 лет		F/H	p
	ЭМС (n=18)	ГК (n=19)	ЭМС (n=30)	ГК (n=25)		
Возраст (лет)	65,2±0,6	65,1±0,64	76,2±0,6	74,4±0,7	75,20	0,000001
Рост	164,2±2,1	165,9±1,98	165,7±1,4	164,8±1,97	0,179	0,910
Вес	76,4±3,8	78,5±2,8	73,7±1,97	71,7±2,7	1,120	0,346
Мужчины (n,%)	11 (61 %)	10 (53 %)	13 (43 %)	9 (36 %)	2,25	0,522
Q-образующий ИМ (n,%)	17 (94 %)	18 (95 %)	28 (93 %)	23 (92 %)	1,11	0,775
Передний ИМ (n,%)	8 (44 %)	10 (53 %)	18 (60 %)	14 (56 %)	3,61	0,307
Уровень КФК	2174,9±408,7	1138,3±224,8	1530,6±158,3	1362,9±294,1	2,345	0,082
НК по Киллип	1,4±0,20	1,4±0,19	1,7±1,97	1,7±0,24	3,11	0,375
АГ (n,%)	14 (78 %)	14 (74 %)	25 (83 %)	16 (64 %)	0,731	0,866
СД (n,%)	2 (11 %)	2 (11 %)	4 (13 %)	3 (12 %)	0,583	0,901
ХНЗЛ (n,%)	1 (6 %)	2 (11 %)	3 (10 %)	3 (12 %)	0,713	0,870
ОНМК (n,%)	-	-	1 (3 %)	1 (4 %)	1,57	0,666
Кордарон (n,%)	3 (17 %)	1 (5 %)	3 (10 %)	5 (20 %)	2,00	0,572
Вазопрессоры (n,%)	2 (11 %)	2 (11 %)	7 (23 %)	6 (24 %)	1,44	0,696
Гликозиды (n,%)	2 (11 %)	-	2 (7 %)	1 (4 %)	2,38	0,498
Диуретики (n,%)	11 (61 %)	15 (79 %)	21 (70 %)	20 (80 %)	4,22	0,238
ИАПФ (n,%)	17 (94 %)	18 (95 %)	30 (100 %)	25 (100 %)	2,71	0,439
β-адреноблокаторы (n,%)	17 (94 %)	14 (74 %)	22 (73 %)	19 (76 %)	2,20	0,532

Примечания: ХНЗЛ — хронические неспецифические заболевания легких, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Таблица 2

Показатели мышечного статуса у больных ИМ старших возрастных групп перед выпиской из стационара

Показатели	Больные ИМ 60—69 лет		Больные ИМ ≥ 70 лет		F	p
	ОГ — ЭМС	ГК	ОГ — ЭМС	ГК		
Сила РНК (кг)	35,6±25,1	39,1±22,0	25,8±18,9 \$	12,2±13,5 *\$#	6,211	0,0008
Сила СНК (кг)	18,2±17,5	14,1±12,8	8,5±10,4 *	4,7±7,8 *\$	4,561	0,005
Астат-1 (кг*сек)	1046,7±265,2	2590,0±1403,2	767,0±155,6	389,7±176,0	2,296	0,084
Астат-2 (кг*сек)	130,3±31,4	183,84±61,6	63,5±23,2 \$	17,9±8,5 *\$	4,353	0,007
Тбмх (м)	265,3±96,8	296,7±109,7	225,9±99,3 \$	142,4±82,1 *\$#	7,458	0,0002
ТФН при ВЭМ (Вт)	50,0±25,9	41,1±18,6	32,6±24,3 *	20,3±18,8 *\$	5,179	0,0029
ЧСС макс (уд/мин)	95,7±3,7	97,7±3,8	85,6±5,7	79,4±9,4	1,850	0,148
САД макс (мм рт.ст.)	160,4±8,1	157,8±6,3	148,8±9,9	125,1±15,0	2,149	0,104
ДАД макс (мм рт.ст.)	92,6±3,6	96,1±3,7	78,4±5,3 \$	76,3±9,1 \$	2,835	0,046
ДП макс (у.е.)	154,4±10,7	154,6±9,1	137,0±12,5	115,7±14,3	2,089	0,111

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой ЭМС (возраст 60—69 лет); \$ — $p < 0,05$ по сравнению с ГК (возраст 60—69 лет); # — $p < 0,05$ по сравнению с гр. ЭМС (возраст ≥ 70 лет); Астат-1 — работа разгибателей нижних конечностей при удержании груза; Астат-2 — работа сгибателей нижних конечностей при удержании груза; макс — показатели гемодинамики при максимальной нагрузке на ВЭ.

ры: размеры полостей, толщину стенок, конечно-систолический, конечно-диастолический, ударный объемы (УО), фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ). В доплеровском режиме изучали показатели трансмитрального потока: пиковые скорости раннего диастолического потока (Е) и потока предсердной систолы (А), их соотношение (Е/А), время изоволюметрического расслабления (IVRT), время замедления потока раннедиастолического эффекта (DT).

СМ ЭКГ проводили на аппарате Кардиотехника-4000 фирмы ИНКАРТ (Санкт-Петербург). При этом анализировали следующие показатели: ЧСС в дневные (д) и ночные (н) часы (средняя, максимальная и минимальная), желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) (градация по Лауну, количество одиночных и парных ЖЭС), предсердная экстрасистолия (ПЭС): количество

за сут., наличие ишемии миокарда по данным смещений сегмента ST в мониторных отведениях.

Статистическую оценку различий между гр. проводили при помощи однофакторного дисперсионного анализа с последующей оценкой межгрупповых различий с применением LSD-теста при нормальном распределении, и теста Крускала-Уоллиса при непараметрическом распределении. Для статистических расчетов использовался стандартный пакет "STATISTICA 6.0".

Результаты

Во время курса ЭМС ни у одного больного в гр. не отмечалось ухудшения клинического состояния. Сеансы ЭМС больными основных гр. (ОГ) переносились хорошо, не отмечалось неадекватных реак-

Таблица 3

Показатели СМ ЭКГ у больных ИМ старших возрастных групп

Показатели	Больные ИМ (60–69 лет)		Больные ИМ ≥ 70 лет		Н	р
	ОГ — ЭМС	ГК	ОГ — ЭМС	ГК		
ЧССд средняя	63,3±11,4	72,9±16,4	66,6±12,0	69,6±11,9	6,94	0,074
ЧССд мин	50,8±8,8	59,6±11,2 *	53,6±8,8 \$	55,7±9,1	8,33	0,039
ЧССд макс	83,9±15,9	94,0±21,8	86,8±14,9	89,4±29,1	2,29	0,514
ЧССн средняя	56,6±8,6	64,2±12,0	60,7±10,2	62,9±9,4	7,29	0,063
ЧССн мин	50,3±9,4	57,6±10,6 *	53,7±7,1	55,1±7,8	9,17	0,027
ЧССн макс	71,8±9,8	81,5±16,7	79,2±14,9	81,3±13,8	7,78	0,051
НЖЭС	174,7±343,9	52,5±49,3	235,3±402,6	431,9±1326,5	17,6	0,0005
ЖЭС одиночные	352,1±1006,9	60,2±162,9	202,6±438,6	170,1±513,4	6,12	0,106
ЖЭС парные	1,3±4,6	2,5±10,2	6,0±26,9	0,1±0,2	7,53	0,057
Градации по Лауну	1,6±1,3	1,3±1,3	2,2±1,5	1,6±1,2	4,77	0,190

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с гр. ЭМС (возраст 60–69 лет); \$ — $p < 0,05$ по сравнению с ГК (возраст 60–69 лет); # — $p < 0,05$ по сравнению с гр. ЭМС (возраст ≥ 70 лет).

Таблица 4

Показатели внутрисердечной гемодинамики у больных ИМ старших возрастных групп

Показатели	Больные ИМ (60–69 лет)		Больные ИМ (≥ 70 лет)		F	P
	ОГ — ЭМС	ГК	ОГ — ЭМС	ГК		
КДО (мл)	117,2±7,8	127,1±8,6	127,5±5,7	133,1±12,2	0,515	0,674
КСО (мл)	61,8±4,6	70,9±5,8	73,1±4,8	73,1±8,9	0,636	0,595
ФВ (%)	47,1±1,5	46,3±3,1	43,4±1,9	46,0±2,2	0,590	0,624
ТМЖПд (см)	1,36±0,10	1,28±0,06	1,26±0,08	1,35±0,06	0,482	0,696
ДиамЛЖд (см)	5,05±0,21	4,87±0,21	5,09±0,23	5,28±0,28	0,526	0,667
ТЗСЛЖд (см)	1,17±0,05	1,25±0,05	1,24±0,05	1,32±0,06	1,340	0,273
ВЗЕ (мс)	239,4±21,3	231,3±22,4	197,1±13,6	190,4±18,4	1,506	0,235
Пик Е (м/с)	0,724±0,054	0,648±0,039	0,651±0,059	0,734±0,045	0,816	0,490
Пик А (м/с)	0,799±0,054	0,748±0,053	0,769±0,052	0,773±0,054	0,131	0,941
Е/А	0,90±0,10	0,849±0,090	0,932±0,125	0,966±0,090	0,206	0,892
IVRT (мс)	143,8±12,0	130,7±7,6	141,3±6,4	130,3±8,9	0,636	0,604

Примечания: ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка.

ций гемодинамики, приступов стенокардии, нарушений ритма или сердечной астмы, курс ЭМС был закончен всеми пациентами. Показатели мышечно-го статуса перед выпиской из стационара представлены в таблице 2.

Сила мышц нижних конечностей у больных > 70 лет была заметно ниже, чем у больных в возрасте 60–69 лет. Влияние ЭМС на этот показатель у больных ИМ в ходе стационарного лечения зависело от возраста пациентов. У больных > 70 лет сила мышц заметно была выше в группе ЭМС по сравнению с ГК как при разгибании нижних конечностей на 111,5 % ($p=0,01$), так и при сгибании нижних конечностей на 80,9 % ($p=0,19$). Среди больных в возрасте 60–69 лет такие заметные различия отсутствовали. К примеру, в группе ЭМС выше были результаты теста со сгибанием нижних конечностей на 29,1 %, а при разгибании нижних конечностей сила мышц была несколько выше в ГК на 9,8 %. Тем не менее, эти различия являлись статистически недостоверными. Похожие взаимоотношения наблюдались и при тестах на статическую выносливость: у больных > 70 лет в гр. ЭМС работа при удержании груза для разгибателей нижних конечностей

была на 96,8 % больше, а для сгибателей нижних конечностей — в 2,5 раза больше, чем в ГК. У больных в возрасте 60–69 лет статическая выносливость была несколько выше в ГК, чем в гр. ЭМС. По-видимому, у больных < 70 лет большое значение имеет исходное физическое состояние (которое не могли учитывать, поскольку в остром периоде ИМ тесты с ФН противопоказаны), и влияние курса ЭМС могло нивелироваться этим фактором. ТФН на ВЭМ выше была в гр. ЭМС, чем в ГК — в возрасте > 70 лет — на 60,6 % ($p=0,097$); в возрасте 60–69 лет — на 21,7 % ($p=0,305$), хотя статистической значимости достигали только различия между гр. разных возрастов. Курс ЭМС увеличивал дистанции при Тбмх на 58,6 % по сравнению с ГК у больных ИМ > 70 лет ($p=0,012$), но не в возрасте 60–69 лет.

При анализе показателей СМ ЭКГ в исследуемых гр. (таблица 3) обращает на себя внимание тенденция к меньшей ЧСС в ОГ как в дневные часы, так и в ночное время. А такие показатели, как минимальная ЧССд и ЧССн были достоверно ниже среди больных 60–69 лет ОГ, по сравнению с ГК того же возраста — 50,8±8,8 и 59,6±11,2; 50,3±9,4 и 57,6±10,6, соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях). Та же тенденция

сохранялась и у пациентов > 70 лет. Такие различия ЧСС могут быть объяснены преобладанием парасимпатической активности у больных на фоне ЭМС-тренировок вследствие их воздействия на вегетативный статус. Выявление нарушений ритма в гр. не имело какой-либо отчетливой закономерности: количество наджелудочковых нарушений ритма сердца было существенно ниже у больных ИМ в возрасте 60–69 лет, чем у больных > 70 лет. Однако если у более молодых пациентов в ОГ отмечалось большее среднее число наджелудочковых ЭС (НЖЭС), чем в ГК — $174,7 \pm 343,9$ и $52,5 \pm 49,3$, то у больных > 70 лет максимальное количество наджелудочковых нарушений ритма отмечалось в ГК — $431,9 \pm 1326,5$, заметно превышая показатели ОГ — $235,3 \pm 402,6$. Для желудочковых нарушений ритма статистически значимые различия отсутствовали. Можно отметить только некоторую тенденцию к большему количеству одиночных ЖЭС в ОГ, не достигшую статистической достоверности. Парных ЖЭС недостоверно больше было в ГК у больных ИМ в возрасте 60–69 лет по сравнению с ОГ — $2,5 \pm 10,2$ и $1,3 \pm 4,6$. У больных > 70 лет отмечены обратные результаты — парных ЖЭС было больше в ОГ, чем в ГК — $6,0 \pm 26,9$ и $0,1 \pm 0,2$; нд.

Показатели внутрисердечной гемодинамики в гр. практически не различались (таблица 4). Можно говорить лишь о тенденциях. Объемы ЛЖ были несколько меньше в ОГ, чем в ГК. У больных в возрасте 60–69 лет конечно-диастолический объем (КДО) составил $117,2 \pm 7,8$ и $127,1 \pm 8,6$ мл, у пациентов > 70 лет — $127,5 \pm 5,7$ и $133,1 \pm 12,2$ мл, соответственно. Конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ был заметно ниже в группе ЭМС по сравнению с ГК у больных ИМ в возрасте 60–69 лет — $61,8 \pm 4,6$ и $70,9 \pm 5,8$ мл, а у лиц > 70 лет практически не различался в исследуемых гр. — $73,1 \pm 4,8$ и $73,1 \pm 8,9$ мл, соответственно. ФВ ЛЖ была несущественно ниже в ОГ у больных > 70 лет по сравнению с ГК — $43,4 \pm 1,9$ и $46,0 \pm 2,2$ %, в возрасте 60–69 лет этот показатель в группах ЭМС и ГК практически не различался — $47,1 \pm 1,5$ % и $46,3 \pm 3,1$ %. Не было различий между гр. по показателям, традиционно используемым для оценки диастолической функции ЛЖ — DT, ВИР, отношение Е/А (таблица 4).

При анализе корреляционных взаимоотношений прямую сильную связь с ТФН на ВЭМ имели сила разгибателей ($r=0,8069$; $p=0,0001$) и сгибателей ($r=0,8013$; $p=0,0001$) нижних конечностей, выносливость сгибателей нижних конечностей ($r=0,6765$; $p=0,001$), умеренную обратную связь — возраст ($r=-0,4787$; $p=0,033$) и максимальная ЧССн ($r=-0,4461$; $p=0,049$). Дистанция при Т6мх имела прямую корреляционную связь с силой разгибателей нижних конечностей ($r=0,6216$; $p=0,003$), выносливостью сгибателей ($r=0,4999$; $p=0,025$) и разгибателей ($r=0,5096$; $p=0,022$) нижних конечностей, обратную — с возрастом ($r=-0,6026$; $p=0,005$), минимальной

ЧССд ($r=-0,6288$; $p=0,001$), количеством НЖЭС ($r=-0,4577$; $p=0,042$) и скоростью трансмитрального раннедиастолического потока ($r=-0,5337$; $p=0,015$).

По данным множественного пошагового регрессионного анализа с ТФН на ВЭМ наибольшей степени определяли такие параметры, как ФВ ЛЖ ($\beta=0,795764$; $p=0,00001$), сила ($\beta=0,417842$; $p=0,000001$) и выносливость ($\beta=0,099803$; $p=0,000163$) разгибателей нижних конечностей, возраст ($\beta=-0,319220$; $p=0,000332$). Дистанция при Т6мх определялась следующими независимыми факторами: сила разгибателей нижних конечностей ($\beta=0,461707$; $p=0,000001$), диаметр ЛЖ в диастолу (ДиамЛЖд) ($\beta=0,488619$; $p=0,000126$), время изоволюмической релаксации (ВИР) ($\beta=0,792460$; $p=0,000001$), возраст ($\beta=-0,388760$; $p=0,000003$) и ММЛЖ ($\beta=-0,362148$; $p=0,000246$).

Обсуждение

Главный полученный результат — курс ЭМС у больных ИМ > 70 лет улучшал силу и выносливость мышц нижних конечностей и повышал ТФН. При этом не происходило неблагоприятного ремоделирования ЛЖ или ритмогенного воздействия.

В настоящем исследовании у больных ИМ > 70 лет отмечено существенное снижение силы и выносливости мышц по сравнению с более молодыми пациентами, которое лишь частично удавалось корректировать с помощью ЭМС. Можно предположить, по крайней мере, две причины этого. Во-первых, в старшей возрастной гр. более выражены возрастные изменения скелетных мышц. При проспективных исследованиях потеря мышечной силы составляет 1–3 % в год. Снижение мышечной массы (или саркопении) встречается до 30 % среди лиц > 60 лет и у более 50 % лиц > 80 лет, максимальная сила сокращения скелетных мышц при этом снижается на ≥ 20 –40 % по сравнению с лицами более молодого возраста [15]. Другой причиной могло быть более тяжелое течение ИМ у больных > 70 лет [16], что приводит к более длительному постельному режиму, и, соответственно, к большей мышечной дезадаптации. Известно, что уже на 4–8 сут. постельного режима отмечаются структурные изменения мышечных белков, приводящие в конечном итоге к снижению мышечной силы, выносливости и переносимости ФН [17]. У пожилых пациентов постельный режим вызывает более выраженные негативные последствия, чем в молодом возрасте. При семидневной иммобилизации у пожилых отмечено существенно более заметное снижение силы мышц, а также более высокое содержание катаболического гормона кортизола по сравнению с молодыми [18]. Соответственно, выраженные функциональные нарушения у пожилых пациентов после ИМ требуют более длительных реабилитационных программ. В сравнительно недавно опубликованной работе показано, что у больных старших возрастных гр., перенесших ИМ, результаты определения мышечного статуса имели прогностическое значе-

ние. При 2-летнем наблюдении за пациентами умерли 29 из 92 больных. В гр. умерших перед выпиской из стационара отмечали более выраженную диастолическую дисфункцию, снижение ТФН, снижение как силы, так и выносливости скелетных мышц. Эти больные имели более выраженные признаки сердечной недостаточности (СН) в ходе стационарного лечения, однако объемы сердца и ФВ ЛЖ в гр. существенно не различались. В ходе регрессионного анализа наиболее сильными прогностическими показателями смертельного исхода при 2-летнем наблюдении оказались высокий класс по Киллипу, повышенные значения внутрижелудочкового давления, снижение силы и выносливости мышц [7]. Эти данные нашли подтверждение у пациентов с выраженной хронической СН (ХСН), у которых сила сгибателей колена была единственной независимой прогностической переменной при мультивариантном анализе [19]. В настоящей работе впервые попытались воздействовать на мышечный статус у пожилых больных ИМ уже непосредственно в ходе стационарного лечения, стараясь свести к минимуму неблагоприятные последствия постельного режима у такой непростой для реабилитации категории пациентов. У больных > 70 лет это удалось, что неудивительно, если вспомнить результаты курса ЭМС у больных с ХСН [20–25]. Во всех этих исследованиях получен достоверный прирост силы мышц после курса ЭМС, величина которого колебалась от 12,5 % [23] до 51,4 % [25]. В ГК сила мышц либо не менялась [20,22], либо несколько снижалась [22]. Наибольший прирост силы мышц достигнут в исследованиях, включавших больных с III–IV функциональными классами (ФК) ХСН согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) [20,25], а наименьший — у амбулаторных больных II–III ФК [23]. Сходная динамика отмечалась для выносливости стимулировавшихся мышц — возрастание после ЭМС [20,21] и отсутствие существенного улучшения в ГК [20]. Также ЭМС способствовала возрастанию объема стимулировавшихся мышц на 5,4–6,0 % [26] и поперечного сечения мышц на 15,5 % [22], чего не наблюдалось в ГК. Малая эффективность в исследовании ЭМС-тренировок у больных ИМ в возрасте 60–69 лет позволяет предположить об отсутствии их необходимости у данной категории больных, поскольку исходные проявления саркопении у них менее выражены, да и осложненное течение ИМ встречается не так часто. Поэтому использование традиционных реабилитационных подходов и быстрое расширение двигательного режима достаточны для сохранения функционального состояния скелетных мышц и физической работоспособности.

Не ограничиваясь благоприятными результатами нагрузочных тестов, дополнительно были проанализированы показатели ЭхоКГ и СМ ЭКГ. Серьезное поражение сердца и пожилой возраст являются известными факторами риска (ФР) ФТ [27]. Проявлениями осложнений ФТ у таких больных могут быть как неблагоприятное ремоде-

лирование ЛЖ [27–29], так и нарушения ритма сердца [27].

Ожидаемой реакцией на ФТ является уменьшение полостей сердца и рост ФВ ЛЖ. При длительных ФТ у больных после ИМ со сниженной ФВ ЛЖ, отмечено увеличение ее с 34 ± 5 % до 38 ± 8 % ($p < 0,01$), чего не выявлено в ГК — 34 ± 5 % и 33 ± 7 %, нд. При этом существенной динамики объемов сердца в ОГ не было, в ГК они же достоверно возросли ($p < 0,01$) [30]. Схожие закономерности отмечены в недавнем мета-анализе ФТ при ХСН — умеренное повышение ФВ и снижение КДО ЛЖ [31]. Причем это более характерно для тренировочных программ с использованием аэробных нагрузок. К примеру, использование интервальных тренировок [32] у больных с ХСН существенно увеличивало ФВ ЛЖ с 31,5 % до 41,9 % ($p < 0,05$) и снижало КДР ЛЖ с 67,8 мм до 56,6 мм ($p < 0,05$). Подобной благоприятной реакции гемодинамики не отмечалось не только в ГК, но и в гр. умеренных аэробных тренировок. При резистивных тренировках, либо самостоятельных, либо в сочетании с аэробными отмечалась обратная реакция — снижение ФВ и увеличение КДО [33,34]. Подобная реакция имела место при высоком относительном уровне аэробных нагрузок [28,29]. Аэробные тренировки на уровне вентилиационного порога, начатые через 3 нед. после развития обширного переднего ИМ (исходная ФВ ЛЖ < 45 %) не привели через 12 нед. к снижению конечно-диастолического и конечно-систолического индексов. Одновременно в ГК отмечено снижение этих показателей. Индекс объема систолической экспансии зоны ИМ также снизился в ГК через 12 нед., но не изменился в гр. ФТ [29]. Авторы этого исследования приходят к выводу, что начало тренировок через 3 нед. после обширного ИМ индуцируют расширение ЛЖ и может способствовать его ремоделированию, и поэтому рекомендуют воздерживаться от ФТ у данной категории больных в течение 2 мес. Вероятно, дело скорее в неадекватной программе ФТ, использованной авторами, приводившей к гиперсимпатикотонии. К примеру, после годичного курса физической реабилитации у больных ИМ увеличение объемов сердца выявлено при тренировках высокой интенсивности — на уровне 60 % от максимального потребления кислорода, но не наблюдалось в гр. с малой и средней интенсивностью ФН [28]. Отсутствие различий в объемах сердца перед выпиской из стационара в настоящем исследовании в ОГ и ГК свидетельствует о безопасном для пациентов уровне тренировочной нагрузки в гр. ЭМС.

Другой прогнозируемой реакцией на тренировочные нагрузки является повышение парасимпатического тонуса [35,36] и снижение склонности к развитию нарушений ритма [37,38]. Увеличение числа аритмий ассоциируется, наоборот, с состоянием “перетренированности”

и гиперсимпатикотонией [39]. При обследовании спортсменов отмечается заметное снижение у них числа желудочковых нарушений ритма в период без тренировочных нагрузок по сравнению с периодом активных тренировок [40,41]. У лиц пожилого возраста с длительными интенсивными ФН в анамнезе отмечены более сложные нарушения ритма, чем у лиц того же возраста с умеренными нагрузками [42]. Поэтому при неадекватных тренировках у кардиологических больных следует ожидать нарушений ритма [27,43]. Механизм возможного аритмогенного действия ФН в кардиореабилитации становится понятнее после исследования [44]. У больных ИБС при нагрузке, превышающей на 10 % уровень анаэробного порога, в ходе 30-минутной тренировки наблюдали постоянное возрастание уровня лактата крови, норадреналина и адреналина, чего не отмечалось при меньшем уровне ФН. Иными словами, достаточно продолжительные ФТ у кардиологических больных на уровне > 70 % от максимальной физической работоспособности могут вызвать существенно больший рост катехоламинов и лактата крови, чем при субмаксимальном нагрузочном тесте, и индуцировать нарушения ритма и ишемию миокарда [44].

В настоящем исследовании не выявлено существенных различий между гр. по числу желудочковых нарушений ритма; суправентрикулярных нарушений ритма было больше в ГК > 70 лет и в гр. ЭМС в возрасте 60–69 лет, минимальная ЧСС в течение сут. была выражена меньше в ОГ по сравнению с ГК. Все это вместе не позволяет заподозрить наличие аритмогенного эффекта курса ЭМС и косвенно свидетельствует об адекватной реакции ВНС на данный реабилитационный курс.

Клиническое значение исследования

Исследование показало возможность улучшения ТФН и мышечного статуса у больных ИМ > 70 лет уже в ходе стационарного лечения с помощью ЭМС. Несмотря на достаточно длительные тренировки (до 2 ч в сут.), раннее их начало (с 4–5 сут. от развития ИМ) и исходно ослабленное состояние пациентов (в силу возраста и тяжести ИМ), тренировки не выявили возможного неблагоприятного влияния на структурные показатели ЛЖ при ЭхоКГ и результаты СМ ЭКГ. Если учесть также возможность безопасного применения ЭМС у пациентов с имплантированными водителями ритма (ИВР) и кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) [45,46], то данный метод реабилитации позволяет уменьшить неблагоприятное влияние постельного режима у больных ИМ старших возрастных гр. и может служить “мостом” к выполнению других программ физической реабилитации. По-видимому, наряду с обычно используемыми программами дозированной ходьбы и респиратор-

ными тренировками [47] можно рекомендовать интервальные тренировки [32,48]. Не менее привлекательными выглядят недавно предложенные тренировки с общей вибрацией тела [49], суть которых заключается в том, что пациент стоит на платформе, которая генерирует вертикальные синусоидальные вибрации, передающиеся на тело. Эти механические стимулы стимулируют первичные окончания мышечных волокон, которые в свою очередь активируют α -моторные нейроны, приводя к мышечным сокращениям. По сравнению с обычными резистивными тренировками долговременные тренировки с общей вибрацией тела способны увеличивать силу мышц, как у здоровых молодых лиц, так и у лиц пожилого возраста. В настоящее время у практических врачей появился целый арсенал методов, позволяющих проводить эффективную и безопасную физическую реабилитацию больным ИМ старших возрастных гр., весьма сложным для лечения и, тем более, для проведения ФТ. Это поможет преодолеть хотя бы часть барьеров, встающих на пути применения ФТ у больных старших возрастных гр. [50].

Выводы

ЭМС в ходе стационарного лечения больных ИМ > 70 лет повышала силу сгибателей и разгибателей нижних конечностей, что способствовало увеличению дистанции при Тбмх на 58,6 % ($p=0,012$) и пороговой мощности при ВЭМ на 60,6 % ($p=0,097$) по сравнению с ГК. У больных в возрасте 60–69 лет курс ЭМС дополнительного влияния на мышечный статус и результаты нагрузочных тестов не оказывал.

ЭМС снижала ЧСС в течение сут. у больных старших возрастных групп по сравнению с ГК. Нарушения ритма не имели четких закономерностей — наджелудочковые нарушения ритма чаще встречались у больных > 70 лет в ГК, а у больных 60–69 лет — в гр. ЭМС. Распространенность желудочковых нарушений ритма между изученными гр. статистически достоверно не различалась.

Показатели систолической и диастолической функции по данным ЭхоКГ в гр. достоверно не различались, хотя имела место тенденция к более низкому КДО ЛЖ в ОГ по сравнению с ГК.

Корреляционный анализ выявил сильную прямую связь ТФН на ВЭМ у больных старших возрастных гр. с силой и выносливостью мышц нижних конечностей, обратную средней силы — с возрастом и максимальной ЧССн. Дистанция при Тбмх дополнительно имела обратную корреляционную связь с количеством НЖЭС и скоростью транзитного раннедиастолического потока.

ЭМС является перспективным и безопасным методом повышения мышечного статуса у больных ИМ > 70 лет, заслуживает дальнейшего изучения и практического применения.

Литература

1. Taylor R, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 682–92.
2. Clark A, Hartling L, Vandermeer B, McAlister F. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 659–72.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Receipt of cardiac rehabilitation services among heart attack survivors: 19 states and the District of Columbia, 2001. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ* 2003; 52: 1072–5.
4. Suaya JA, Shepard DS, Normand S-LT, et al. Use of cardiac rehabilitation by Medicare beneficiaries after myocardial infarction or coronary bypass surgery. *Circulation* 2007; 116: 1653–62.
5. Аронов Д.М., Р. Г. Оганов Кардиологическая реабилитация в России — проблемы и перспективы. *РКЖ* 2001; 29(3): 4–9.
6. Rantanen T, Harris T, Leveille SG, et al. Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M168–73.
7. А. Н. Сумин, О. В. Кобякова, Д. М. Галимзянов. Прогностическое значение показателей диастолической функции левого желудочка и мышечного статуса у пожилых пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология* 2007; 6: 45–50.
8. Gerrits HL, Hopman MTE, Sargeant AJ, et al. Effects of training on contractile properties of paralyzed quadriceps muscle. *Muscle Nerve* 2002; 25: 559–67.
9. Sujith OK. Functional electrical stimulation in neurological disorders. *Eur J Neurology* 2008; 15: 437–44.
10. Lamb SE, Oldham JA, Morse RE, Evans JG. Neuromuscular stimulation of the quadriceps muscle after hip fracture: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83(8): 1087–92.
11. Lewek M, Stevens J, Snyder-Mackler L. The use of electrical stimulation to increase quadriceps femoris muscle force in an elderly patient following a total knee arthroplasty. *Phys Ther* 2001; 81: 1565–71.
12. А.Н. Сумин, Д.В. Доронин, Д. М. Галимзянов и др. Первый опыт использования электростимуляции скелетных мышц в реабилитации больных с осложненным инфарктом миокарда. *Тер архив* 1999; 12: 18–20.
13. А.Н. Сумин, Т.Н. Енина, Н.Н. Верхошапова и др. Электростимуляция скелетных мышц в санаторной реабилитации больных инфарктом миокарда. *Вопр курорт физиотер и ЛФК* 2006; 6: 12–5.
14. А.Н. Сумин, Е.В. Варюшкина, Д.В. Доронин, Д.М. Галимзянов Статико-динамические тренировки в стационарной реабилитации больных с острой коронарной патологией. *Кардиология* 2000; 3: 16–21.
15. Doherty TJ. Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1717–27.
16. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007; 115(19): 2570–89.
17. Vermaelen M, Marini JF, Chopard A, et al. Ubiquitin targeting of rat muscle proteins during short periods of unloading. *Acta Physiol Scand* 2005; 185: 33–40.
18. Deschenes MR, Holdren AN, McCoy RW. Adaptations to short-term muscle unloading in young and aged men. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40(5): 856–63.
19. Hulsmann M, Quittan M, Berger R, et al. Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(1): 101–7.
20. А. Н. Сумин, Д. В. Доронин, Д. М. Галимзянов и др. Электростимуляция скелетных мышц у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью: результаты курсового применения. *Кардиология* 1999; 4: 48–53.
21. Quittan M, Sochor A, Wiesinger GF, et al. Strength improvement of knee extensor muscles in patients with chronic heart failure by neuromuscular electrical stimulation. *Artif Organs* 1999; 23(5): 432–5.
22. Quittan M, Wiesinger GF, Sturm B, et al. Improvement of thigh muscles by neuromuscular electrical stimulation in patients with refractory heart failure: a single-blind, randomized, controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80: 206–14.
23. Harris S, LeMaitre JP, Mackenzie G, et al. A randomised study of home-based electrical stimulation of the legs and conventional bicycle exercise training for patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24: 871–8.
24. Deley G, Kervio G, Verges B, et al. Comparison of low-frequency electrical myostimulation and conventional aerobic exercise training in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 226–33.
25. Dobs k P, Nov kov M, Siegelov J, et al. Low-frequency electrical stimulation increases muscle strength and improves blood supply in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2006; 70(1): 75–82.
26. Maillefert JF, Eicher JC, Walker P, et al. Effects of low-frequency electrical stimulation of quadriceps and calf muscles in patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil* 1998; 18: 277–82.
27. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and Heart Failure: A Statement From the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2003; 107: 1210–25.
28. Г.А. Чумакова, Е.В. Киселева, В.И. Чурсина, В.Г. Лычев Влияние физических тренировок различной интенсивности на постинфарктное моделирование и функцию левого желудочка. *Кардиология* 2003; 2: 71–2.
29. Kubo N, Ohmura N, Nakada I, et al. Exercise at ventilatory threshold aggravates left ventricular remodeling in patients with extensive anterior acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 147(1): 113–20.
30. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, et al. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD) trial. *Circulation* 1997; 96(6): 1790–7.
31. Haykowsky MJ, Yuanyuan L, Pechter D, et al. A Meta-Analysis of the Effect of Exercise Training on Left Ventricular Remodeling in Heart Failure Patients. The Benefit Depends on the Type of Training Performed. *JACC* 2007; 49: 2329–36.
32. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007; 115: 3086–94.
33. Koch M, Douard H, Broustet JP. The benefit of graded physical exercise in chronic heart failure. *Chest* 1992; 101: 231S–5.
34. McKelvie RS, Teo KK, Roberts R, et al. Effects of exercise training in patients with heart failure: the Exercise Rehabilitation Trial (EXERT). *Am Heart J* 2002; 144: 23–30.
35. Lucini D, Milani RV, Costantino G, et al. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training on autonomic regulation in

- patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 143(6): 977—83.
36. Giallauria F, Lucci R, Pietrosante M, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation Improves Heart Rate Recovery in Elderly Patients After Acute Myocardial Infarction. *J Gerontology: MEDICAL SCIENCES* 2006; 61A (7): 713—7.
37. Ali A, Mehra MR, Malik FS, et al. Effects of aerobic exercise training on indices of ventricular repolarization in patients with chronic heart failure. *Chest* 1999; 116(1): 83—7.
38. Mager G, Reinhardt C, Kleine M, et al. Patients with dilated cardiomyopathy and less than 20 % ejection fraction increase exercise capacity and have less severe arrhythmia after controlled exercise training. *J Cardiopulm Rehabil* 2000; 20(3): 196—8.
39. Pichot V, Busso T, Roche F, et al. Autonomic adaptations to intensive and overload training periods: a laboratory study. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34(10): 1660—6.
40. Biffi A, Maron BJ, Verdile L, et al. Impact of physical deconditioning on ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *JACC* 2004; 44: 1053—8.
41. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation* 2006; 114: 1633—44.
42. Jensen-Urstad K, Bouvier F, Saltin B, Jensen-Urstad M. High prevalence of arrhythmias in elderly male athletes with a lifelong history of regular strenuous exercise. *Heart* 1998; 79(2): 161—4.
43. Belardinelli R. Arrhythmias during acute and chronic exercise in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003; 90(2—3): 213—8.
44. Tegtbur U, Meyer H, Machold H, Busse MW. Exercise recommendation and catecholamines in patients with coronary artery disease *Z Kardiol* 2002; 91(11): 927—36.
45. Crevenna R, Mayr W, Keilani M, et al. Safety of a combined strength and endurance training using neuromuscular electrical stimulation of thigh muscles in patients with heart failure and bipolar sensing cardiac pacemakers. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115(19—20): 710—4.
46. Crevenna R, Wolzt M, Fialka-Moser V, et al. Long-term transcutaneous neuromuscular electrical stimulation in patients with bipolar sensing implantable cardioverter defibrillators: a pilot safety study. *Artif Organs* 2004; 28(1): 99—102.
47. Российские рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Серд недостат* 2007; 1: 2—36.
48. А. Л. Сыркин, М. Г. Полтавская, А. В. Свет и др. Интервальные тренировки у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2008; 48(7): 65—71.
49. Bogaerts A, Delecluse C, Claessens AL, et al. Impact of whole-body vibration training versus fitness training on muscle strength and muscle mass in older men: a 1-year randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(6): 630—5.
50. Thomas RJ. Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs A Raft for the Rapids: Why Have We Missed the Boat? *Circulation* 2007; 116: 1644—6.

Поступила 02/03—2009

Результативность школ здоровья для пациентов с хронической сердечной недостаточностью: гендерные различия

М.В. Малишевский¹, А.П. Потапов², Н.Е. Зольникова², П.Н. Жвавый³,
Г.А. Костоломова⁴, Н.Я. Утусикова³, Ю.А. Ипполитова¹, Т.В. Клевцова¹,
В.А. Шарипов¹, С.Д. Чесалина²

¹ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Росздрава»; ²ММАПУ «Городская поликлиника № 7 г. Тюмени»; ³ММАПУ «Городская поликлиника № 12 г. Тюмени»; ⁴ММАПУ «Городская поликлиника № 14 г. Тюмени». Российская Федерация, Тюмень

Health School effectiveness in patients with chronic heart failure: gender differences

M.V. Malishevsky¹, A.P. Potapov², N.E. Zol'nikova², P.N. Zhvavy³, G.A. Kostolomova⁴,
N.Ya. Utusikova³, Yu.A. Ippolitova¹, T.V. Klevtsova¹, V.A. Sharipov¹, S.D. Chesalina²

¹Tumen State Medical Academy; ²Tumen City Polyclinic No. 7; ³Tumen City Polyclinic No. 12; ⁴Tumen City Polyclinic No. 14. Tumen, Russia

Цель. Сравнение эффективности школ здоровья (ШЗ) для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с учетом гендерных различий.

Материал и методы. В исследование включены 239 пациентов с ХСН, распределенных по половому признаку на две группы: женщины (n=118) и мужчины (n=119). Внутри групп путем рандомизации были выделены больные, прошедшие далее обучение в ШЗ и составившие в последствии подгруппы вмешательства: женщины (Ж₁, n=58) и мужчины (М₁, n=59). Пациенты, не прошедшие обучения в ШЗ, составили контрольные подгруппы: женщины (Ж₂, n=60) и мужчины (М₂, n=60). Длительность наблюдения составила один год. В качестве критериев эффективности ШЗ оценивались относительные и абсолютные показатели госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, обращения на станцию скорой медицинской помощи (ССМП) в связи с декомпенсацией ХСН, незапланированные визиты к врачу, клиническая динамика по ШОКС, результаты теста 6-минутной ходьбы (Т6мх); изменения параметров электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ).

Результаты. Установлены достоверные различия эффективности ШЗ в сравниваемых подгруппах. Участие в ШЗ женщин не оказало существенного влияния на показатели госпитализаций и внеплановые визиты к врачу по поводу декомпенсации ХСН, у мужчин эти показатели в результате участия в ШЗ значительно снижались. Параметры ШОКС, Т6мх и состояние реполяризации миокарда по ЭКГ у женщин также не зависели от участия в ШЗ, аналогичные параметры у участников ШЗ мужского пола достоверно улучшались. Участие в ШЗ и женщин, и мужчин статистически значимо снижало число обращений на ССМП.

Заключение. При планировании мер вторичной профилактики ХСН необходим учет гендерных различий, в противном случае эффективность в женской группе пациентов может оказаться недостаточной.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, вторичная профилактика, школы здоровья, гендерные различия.

Aim. To compare the effectiveness of Health School (HS) initiative in male and female patients with chronic heart failure (CHF).

© Коллектив авторов, 2010
Тел.: (3452) 37-03-12; 922-470-44-35,
Факс: (3452) 37-00-51;
e-mail: dr.potapov@gmail.com

[¹Малишевский М.В. — заведующий кафедрой факультетской терапии, ²Потапов А.П. (*контактное лицо) — заведующий отделом ОМР, медицинской статистики и АСУ, ³Зольникова Н.Е. — главный врач, ⁴Жвавый П.Н. — главный врач, ⁵Костоломова Г.А. — главный врач, ⁶Утусикова Н.Я. — заместитель главного врача по лечебной работе, ⁷Ипполитова Ю.А. — ассистент кафедры факультетской терапии, ⁸Клевцова Т.В. — доцент кафедры факультетской терапии, ⁹Шарипов В.А. — заведующий терапевтическим отделением Городской поликлиники № 1, заочный аспирант кафедры факультетской терапии, ¹⁰Чесалина С.Д. — общественный секретарь школы здоровья для пациентов с ХСН].

Material and methods. The study included 239 CHF patients: 118 women and 119 men. For both genders, the patients were randomised into intervention groups, studying at HS (58 women and 59 men), and control groups, not receiving any educational intervention (60 women, 60 men). The follow-up period lasted for one year. The criteria of HS effectiveness included relative and absolute parameters of hospitalisation due to decompensated CHF; seeking for urgent medical care due to CHF decompensation; unplanned visits to the doctor; clinical CHF status dynamics by the scale modified by V.Yu. Mareev (2000); 6-minute walk test results; electrocardiography (ECG) and echocardiography (EchoCG) results.

Results. HS effectiveness was significantly different in female and male intervention vs. control groups. In women, being educated at HS did not affect the incidence of hospitalizations and unplanned visits to the doctor due to decompensated CHF, while in men, the same parameters were substantially lower in those from the intervention group. Similarly, clinical CHF status, 6-minute walk test results, and ECG repolarization parameters were not changed by HS participation in women, but were improved in men attending HS. At the same time, the incidence of seeking for urgent medical help was significantly lower in both female and male HS groups.

Conclusion. Planning the strategy of secondary CHF prevention should take into account the gender differences; otherwise, the effectiveness could be inadequate in female patients.

Key words: Chronic heart failure, secondary prevention, Health School, gender differences.

Число больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в России и за рубежом неуклонно увеличивается [1-6]. Несмотря на успехи фармакотерапии и высокотехнологичные методы лечения частота случаев прогрессирования, острых декомпенсаций и смертности продолжают расти [7-9]. Неудачи терапии ХСН на современном этапе во многом обусловлены недостаточной осведомленностью населения о ХСН и ее последствиях, низкой приверженностью лечению, несоблюдением режимов питания и жизнедеятельности, в связи с чем проекты терапевтического образования при ХСН привлекают все большее внимание специалистов [10-15].

Терапевтическое обучение больных является мощным средством профилактики обострения хронических заболеваний, эффективность которого доказана в многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях [3,8-10,13-16]. Обучающие технологии успешно используются у больных с ХСН; их применение у таких пациентов регламентировано соответствующими руководствами Европейской и Американской ассоциаций кардиологов [4-6]. В Российской Федерации (РФ) при формировании стратегии ведения больных с ХСН обучению в сочетании с амбулаторным наблюдением отводится важнейшая роль [2,12,13,16].

Результаты повседневной практики школ здоровья (ШЗ) для больных с ХСН в первичном звене здравоохранения изучены недостаточно. На практике при терапевтическом обучении больных с СН зачастую используют модели ШЗ для больных артериальной гипертонией (АГ), организационно-методическая база которых достаточно подробно разработана [17]. Успех подобного подхода весьма сомнителен. В ряде исследований отмечена низкая эффективность ранее использовавшихся технологий ШЗ для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в отношении больных с ХСН [7,12,13]. Особенности ведения пациентов с ХСН заставляют

вносить в имеющиеся схемы ШЗ соответствующие изменения и дополнения с учетом специфики заболевания. Удачным прототипом такого подхода является первое российское многоцентровое исследование ШАНС (Школа и Амбулаторное Наблюдение больных с Сердечной недостаточностью) [16], организованное ОССН, в ходе которого терапевтическое обучение больных проводилось в стационарных условиях, а последующее сопровождение – в амбулаторных. Главным итогом программы ШАНС явилось достоверное уменьшение числа повторных госпитализаций из-за декомпенсации и снижение смертности больных.

Дальнейшее развитие технологий ШЗ предполагает тщательное систематическое изучение социальных, психологических, биологических и других возможных особенностей обучаемого контингента. Согласно действующим Национальным Рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН [2] медико-социальной работе с пациентами придается большое значение, подчеркивается необходимость проведения комплексной оценки социального статуса каждого больного с целью разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации. В то же время такое очевидное различие в социальном статусе, как пол, до настоящего времени не учитывалось [18,19].

Цель – сравнение эффективности ШЗ для пациентов с ХСН с учетом пола в условиях первичного звена муниципального здравоохранения г. Тюмени.

Материал и методы

В исследование включены 237 пациентов с ХСН, состоящих на диспансерном учете у участковых терапевтов в 3 лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) г. Тюмени: муниципальных поликлиниках № 7, 12 и 14 с общей численностью обслуживаемого населения ~ 160 тыс. чел. По половому признаку все пациенты были разделены на две группы (гр.): гр. женщин

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных, n (%)				
Показатели	Ж ₁ (n=58)	Ж ₂ (n=60)	М ₁ (n=59)	М ₂ (n=60)
Средний возраст, годы	62,29±3,18	62,12±2,48	64,10±3,43	61,25±3,87
Гипертоническая болезнь	56 (96,55)	57 (95,00)	59 (100,00)	58 (96,67)
ИБС	55 (94,83)	56 (93,33)	57 (96,61)	55 (91,67)
ПИКС	3 (5,17)	4 (6,67)	5 (8,47)	5 (8,33)
Неревматические пороки сердца	1 (1,72)	1 (1,67)	2 (3,39)	3 (5,00)
Постоянная фибрилляция предсердий	3 (5,17)	3 (5,00)	3 (5,08)	2 (3,33)
Другие нарушения ритма и проводимости	13 (22,41)	12 (20,00)	11 (18,64)	14 (23,33)
Распределение пациентов по стадиям (ВНОК и ОССН, 2006) и ФК (НУНА) ХСН				
I	14 (24,14)	14 (23,33)	12 (20,33)	15 (25,00)
IIА	43 (74,14)	45 (75,00)	43 (72,88)	41 (68,33)
IIБ	1 (1,72)	1 (1,67)	3 (5,08)	4 (6,67)
I	2 (3,45)	1 (1,67)	1 (1,69)	2 (3,33)
II	48 (82,76)	52 (86,66)	51 (86,44)	52 (86,66)
III	8 (13,79)	7 (11,66)	7 (11,86)	6 (10,00)
Клинические параметры гемодинамики (исходные)				
Офисное ЧСС, уд/мин	63,81±2,88	62,30±2,17	61,26±2,07	60,25±2,14
Офисное АД, мм рт.ст.	149,37±2,09	150,43±2,77	154,41±2,16	152,43±2,44
	84,29±2,07	85,72±2,97	84,14±1,74	86,73±2,45
Параметры ЭхоКГ (исходные)				
ЛП > 42 мм	21 (36,21)	24 (40,00)	20 (33,90)	22 (36,67)
КДР ЛЖ > 55 мм	16 (27,59)	19 (31,67)	17 (28,81)	18 (30,00)
МЖП и/или ЗС ЛЖ > 12 мм	49 (84,48)	53 (88,33)	50 (84,75)	51 (85,00)
ФВ < 45%	1 (1,72)	1 (1,67)	3 (5,08)	4 (6,67)
Признаки нарушения диастолической функции	44 (75,86)	46 (76,67)	47 (79,66)	45 (75,00)

Примечание: $p > 0,05$ для всех показателей; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление.

($n=118$) и гр. мужчин ($n=119$). Внутри гр. путем рандомизации были выделены больные, направленные далее для обучения в ШЗ для пациентов с ХСН и составившие в последствии подгруппы терапевтического обучения женщин (Ж₁, $n=58$) и мужчин (М₁, $n=59$). Соответственно пациенты, не участвовавшие в работе ШЗ, составили контрольные подгруппы женщин (Ж₂, $n=60$) и мужчин (М₂, $n=60$).

ШЗ для пациентов с ХСН были организованы на базах вышеуказанных ЛПУ при активном содействии со стороны руководителей органов здравоохранения. В связи с отсутствием на момент проведения исследования утвержденных отраслевых нормативных документов по организации и проведению ШЗ для пациентов с ХСН, при разработке технологической модели ШЗ были использованы близкие по тематике организационно-методические материалы по ШЗ для больных АГ [17], т. к. эта патология является одной из главных причин ХСН [1-6]. Также были использованы рекомендации программы ШАНС [16] и ряда других [8,10-11].

Терапевтическое обучение больных ХСН на всех клинических базах проводилось с использованием единой программы, включившей в себя 24 ч теоретических и 12 ч практических занятий по следующим темам:

- Что такое ХСН;
- Самоконтроль при ХСН;
- Инструментальная и лабораторная диагностика ХСН;
- Национальные и Европейские рекомендации по ХСН;
- Маршруты оздоровления при ХСН;
- Диеты при ХСН;

- Фармакотерапия при ХСН;
- Немедикаментозные методы лечения ХСН;
- Сердечная ресинхронизирующая терапия и другие высокотехнологические методы лечения ХСН;
- Лечебная физкультура и двигательная реабилитация при ХСН;
- ХСН и АГ;
- ХСН и ишемическая болезнь сердца.

Обратная связь с пациентами осуществлялась через общественного секретаря путем неструктурированных телефонных контактов, интерактивный интернет-сайт www.cardioblog.narod.ru а также посредством проведения дополнительных превентивных консультаций (ДПК).

Исследование проходило в период с 01.01.2008 по 31.12.2008 длительность наблюдения составила один год. У всех больных были выполнены общеклинические диагностические процедуры, электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ) по стандартным методикам. Для анализа использованы данные, полученные в начале и в конце периода наблюдения. Стадии и функциональный класс (ФК) ХСН согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) диагностировали в соответствии с рекомендованными методами ВНОК и ОССН (2006). Динамику клинического состояния оценивали по шкале оценки клинического состояния при ХСН в модификации В.Ю.Мареева, 2000 (ШОКС) и по результатам теста 6-минутной ходьбы (Т6мх). О состоянии реполяризации миокарда судили по амплитуде и вектору зубцов Т на ЭКГ в динамике. При ЭхоКГ учитывали размер левого предсердия (ЛП), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), толщину

Таблица 2

Число обращений на ССМП и госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН за 12 мес.

Параметр	Результаты, абс. (на 1 пациента)			
	Ж ₁ (n=58)	Ж ₂ (n=60)	М ₁ (n=59)	М ₂ (n=60)
Госпитализации	11 (0,19)	16 (0,27)	5 (0,08) ⁺	14 (0,23) [#]
Вызовы ССМП	35 (0,60)	56 (0,93) ⁺	9 (0,15) ⁺	26 (0,43) ^{#5}

Примечание: ⁺ – отличия между группами Ж₁ и Ж₂ статистически достоверны ($p < 0,05$); ⁺ – отличия между группами Ж₁ и М₁ статистически достоверны ($p < 0,05$); [#] – отличия между группами М₁ и М₂ статистически достоверны ($p < 0,05$); ⁵ – отличия между группами Ж₂ и М₂ статистически достоверны ($p < 0,05$)

задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по Teichholz. Состояние диастолы ЛЖ оценивали по соотношению пиковых скоростей ранней и предсердной фаз трансмитрального диастолического потока, времени раннего диастолического замедления трансмитрального потока, времени изоволюмического расслабления ЛЖ.

В качестве основного критерия оценки качества профилактической помощи (ОКПП) была использована госпитализация по поводу декомпенсации ХСН; вторичными конечными точками служили динамика оценок по ШОКС; динамика результатов Т6мх; число визитов к врачу в соответствии с индивидуальными планами диспансерного наблюдения (ИПДН); число незапланированных визитов к врачу в связи с нарастанием симптоматики ХСН; количество ДПК вне ИПДН; случаи вызовов бригад станции скорой медицинской помощи (ССМП) в связи с декомпенсациями ХСН; динамика состояния процессов реполяризации миокарда по ЭКГ; случаи изменения параметров ЭхоКГ – размеров ЛП, КДР ЛЖ; ФВ; состояние фазы диастолы ЛЖ.

Визиты пациентов в ЛПУ вне ИПДН и ДПК и не связанные с декомпенсациями ХСН, в т.ч. вызванные необходимостью выписки рецептов на медикаменты в рамках программы дополнительного лекарственного обеспечения, в исследовании не учитывались.

Критериями включения в исследование являлись информированное согласие больного и наличие у пациента подтвержденного диагноза ХСН. Критериями исключения были отказ пациента от участия в научном исследовании, наличие тяжелой сопутствующей патологии: осложненное течение сахарного диабета (СД), онкологические заболевания, терминальная хроническая почечная недостаточность (ХПН), цирроз печени, туберкулез, системные заболевания соединительной ткани, психические заболевания.

Исследование проведено в соответствии с «Этическими принципами медицинских исследований с привлечением человека» Хельсинской декларации Всемирной Медицинской ассоциации 1964г и их последующими редакциями.

Распределение участников исследования по полу и возрасту, структура установленных патологических состояний, а также исходные параметры гемодинамики в сравниваемых гр до начала исследования статистически достоверно не различались (таблица 1).

Терапия больных в сравниваемых гр статистически достоверно не различалась в течение всего периода наблюдения и включала в себя ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/блокаторы рецепторов к ангиотензину II, блокаторы β -адренергических рецепторов, антагонисты альдостерона и диуретики. В случае необходимости терапию усиливали, увеличивая дозы препара-

тов, преимущественно диуретиков и антагонистов альдостерона, и, по показаниям – дигоксином.

Полученные данные были обработаны с помощью программы Statistica 6.0. Средние величины представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий средних величин оценивали с использованием дисперсионного анализа и применением критерия t Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Дискретные переменные сравнивались с помощью критерия χ^2 при числе наблюдений не менее 5, в противном случае использован точный критерий Фишера. Различия между переменными считались достоверными при $p < 0,05$. Рандомизация была выполнена с помощью генератора псевдослучайных чисел.

Результаты и обсуждение

Результаты лечения, диспансерного наблюдения, а также участия пациентов в работе ШЗ отражены в таблицах 2-5.

Анализ удельного числа внеплановых госпитализаций и вызовов ССМП по поводу декомпенсаций ХСН (таблица 2) прежде всего, выявил статистически достоверно большую частоту обращений на ССМП участников контрольных подгрупп по сравнению с участниками подгрупп терапевтического обучения как среди мужчин ($p < 0,01$), так и среди женщин ($p < 0,05$). Женщины статистически достоверно чаще мужчин обращались на ССМП как в контрольных подгруппах ($p < 0,01$), так и в подгруппах терапевтического обучения ($p < 0,01$). Мужчины из подгруппы терапевтического обучения обращались на ССМП достоверно реже женщин аналогичной подгруппы ($p < 0,001$). В количестве внеплановых госпитализаций статистически достоверных различий между мужчинами и женщинами в контрольных подгруппах не установлено ($p > 0,05$), снижение числа внеплановых госпитализаций у женщин подгруппы терапевтического обучения по сравнению с женщинами контрольной подгруппы также было статистически недостоверным ($p > 0,05$), в то же время мужчины из подгруппы терапевтического обучения были госпитализированы во внеплановом порядке достоверно реже мужчин из контрольной подгруппы ($p < 0,01$). Таким образом, участие в работе ШЗ достоверно снизило число вызовов ССМП как в женской, так и в мужской гр., в то же время число внеплановых госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН достоверно снизилось только в гр. мужчин.

Таблица 3

Число посещений пациентов по обращаемости в течение 12 мес.

Параметр	Число посещений на 1 пациента			
	Ж ₁ (n=58)	Ж ₂ (n=60)	М ₁ (n=59)	М ₂ (n=60)
Визиты согласно ИПДН (кроме визитов для выписки рецептов ДЛО)	2,58±0,09	2,56±0,10	2,53±0,12	2,51±0,11
Незапланированные визиты к врачу в связи с нарастанием симптоматики (декомпенсации) ХСН	2,97±0,14	3,70±0,13	0,51±0,05 ⁺	2,09±0,10 [#]
ДПК вне ИПДН	3,68±0,21	0	1,23±0,15 ⁺	0
ИТОГО визитов пациентов по поводу ХСН	9,23±0,20	6,26±0,14 [§]	4,27±0,16 ⁺	4,6±0,11 [*]

Примечание: [§] – отличия между группами Ж₁ и Ж₂ статистически достоверны (p<0,05); ⁺ – отличия между группами Ж₁ и М₁ статистически достоверны (p<0,05); ^{*} – отличия между группами Ж₂ и М₂ статистически достоверны (p<0,05); [#] – отличия между группами М₁ и М₂ статистически достоверны (p<0,05).

Анализ числа посещений пациентов с ХСН согласно ИПДН (таблица 3) не выявил каких-либо особенностей в сравниваемых гр., и отразил в целом удовлетворительный уровень диспансеризации кардиологических больных в вышеуказанных ЛПУ. Число же незапланированных визитов больных по поводу нарастания симптоматики (декомпенсации) ХСН значительно варьировалось, и было статистически достоверно меньше среди мужчин по сравнению с женщинами как в контрольных подгруппах (p<0,05), так и в подгруппах терапевтического обучения (p<0,05). Среди мужчин наблюдались существенные различия в количестве незапланированных визитов по поводу декомпенсации ХСН — участники мужской подгруппы терапевтического обучения обращались по этой причине статистически достоверно реже участников контрольной подгруппы (p<0,05). Существенные различия получены по числу ДПК, которые осуществлялись в рамках работы ШЗ — женщины пользовались ДПК достоверно чаще мужчин (p<0,05). Итоговое количество посещений пациентов, находящихся под наблюдением по поводу ХСН в подгруппе терапевтического обучения женщин оказалось наибольшим среди всех остальных подгрупп за счет статистически более высокого числа ДПК по сравнению с мужской подгруппой при несущественном по сравнению с контрольной женской подгруппой снижении числа незапланированных посещений по поводу декомпенсации ХСН. Итоговое число посещений в контрольной

подгруппе и подгруппе терапевтического обучения у мужчин статистически достоверно не различалось, несмотря на обращения по поводу ДПК, т. к. при этом мужчины подгруппы терапевтического обучения значительно реже обращались в связи с декомпенсациями ХСН. Участие в ШЗ женщин, таким образом, привело к достоверному увеличению интенсивности работы врача первичного звена муниципального здравоохранения и не обеспечило при этом выраженного эффекта в плане урежения числа внеплановых обращений женщин по поводу декомпенсации ХСН. В то же время участие мужчин в ШЗ не привело к статистически достоверному увеличению итогового количества посещений, т. к. они значительно реже женщин обращались по поводу декомпенсаций ХСН и существенно реже пользовались ДПК.

Динамика клинического состояния пациентов сравниваемых подгрупп в течение 12 мес. с начала наблюдения, оцениваемая в параметрах ШОКС и Т6мх, отражена в таблице 4.

Статистически достоверные позитивные изменения в клиническом статусе были зафиксированы только в мужской подгруппе терапевтического обучения как по ШОКС (p<0,05), так и по Т6мх (p<0,05).

Анализ динамики параметров ЭКГ и ЭхоКГ у пациентов сравниваемых подгрупп в течение 12 мес. (таблица 5) не выявил статистически достоверных различий между подгруппами почти по всем

Таблица 4

Динамика оценки клинического состояния по ШОКС и функционального состояния сердечно-сосудистой системы по Т6мх у пациентов сравниваемых подгрупп в течение 12 мес.

Параметр	Ж ₁ (n=58)	Ж ₂ (n=60)	М ₁ (n=59)	М ₂ (n=60)
ШОКС (модификация Ю.А.Мареева, 2000)				
Исходная оценка по ШОКС, баллы	5,11±0,12	5,04±0,12	5,16±0,09	5,14±0,15
Оценка по ШОКС через 12 мес. наблюдения и лечения, баллы	4,82±0,08	4,91±0,08	2,56±0,07 [*]	4,89±0,11
Т6мх				
Исходная дистанция Т6мх, м	315,87±8,93	309,43±9,54	316,52±7,95	318,54±8,41
Дистанция Т6мх через 12 мес. наблюдения и лечения, м	340,18±6,84	314,29±7,18	404,49±8,76 [*]	322,17±6,25

Примечание: ^{*} – динамика ШОКС и Т6мх в группе М₁ статистически достоверна (p<0,05).

Таблица 5

Динамика оценки результатов ЭКГ и ЭхоКГ в сравниваемых подгруппах в течение 12 мес.

Параметр	Результаты, абс. (%)			
	Ж ₁ (n=58)	Ж ₂ (n=60)	М ₁ (n=59)	М ₂ (n=60)
Состояние процессов реполяризации по ЭКГ (амплитуда и вектор зубцов Т)				
Улучшение	4 (6,90)	5 (8,33)	13 (22,03)* ⁺⁺	3 (5,00)
Без существенной динамики	51 (87,93)	52 (86,67)	45 (76,27)	55 (91,67)
Ухудшение	3 (5,17)	3 (5,00)	1 (1,69)	2 (3,33)
Размеры ЛП по ЭхоКГ				
Уменьшение > 2 мм	1 (1,72)	1 (1,67)	2 (3,39)	1 (1,67)
Без существенной динамики	53 (91,38)	53 (88,33)	56 (94,92)	55 (91,67)
Увеличение > 2 мм	4 (6,90)	6 (10,00)	1 (1,69)	4 (6,67)
КДР ЛЖ				
Уменьшение > 2 мм	3 (5,17)	3 (5,00)	5 (8,47)	2 (3,33)
Без существенной динамики	51 (87,93)	52 (86,67)	53 (89,83)	54 (90,00)
Увеличение > 2 мм	4 (6,90)	6 (10,00)	1 (1,69)	4 (6,67)
ФВ (по Teichholz)				
Без тенденции к снижению	53 (91,38)	54 (90,00)	58 (98,31)	55 (91,67)
Существенное снижение (≥ 5%)	5 (8,62)	6 (10,00)	1 (1,69)	5 (8,33)
Диастолическая функция ЛЖ				
Без ухудшения	54 (93,10)	55 (91,67)	58 (98,31)	56 (93,33)
Существенное ухудшение (появление признаков или углубление типа нарушения диастолической функции)	4 (6,90)	5 (8,33)	1 (1,69)	4 (6,67)

Примечание: * – отличия между подгруппами М₁ и М₂ статистически достоверны (p<0,05); + – отличия между подгруппами М₁ и Ж₁ статистически достоверны (p<0,05); * – отличия между подгруппами М₁ и Ж₂ статистически достоверны (p<0,05).

признакам, за исключением частоты улучшения ЭКГ-оценок состояния процессов реполяризации миокарда в подгруппе терапевтического обучения мужчин по сравнению с подгруппами М₂, Ж₁ и Ж₂ (p<0,05). Наблюдаемые позитивные тенденции по параметрам сократительной способности миокарда в подгруппе мужчин оказались статистически недостоверными из-за малого числа наблюдений и значительного количества сравниваемых подгрупп. Таким образом, в настоящем исследовании после обучения в ШЗ зарегистрировано достоверное улучшение лишь одного, наиболее лабильного функционального параметра миокарда – состояния процессов реполяризации – в гр. терапевтического обучения мужчин.

Обсуждение

Сегодня во всем мире обсуждается проблема высокой смертности в женской популяции больных, ССЗ. По данным агентства Рейтер 2008 в США в год от патологии органов кровообращения умирает 50 тыс. мужчин и 500 тыс. женщин. Реальные меры вторичной профилактики ССЗ в женской популяции не работают [7,18,19]. Настоящее исследование подтверждает эти данные: обнаружена низкая эффективность ШЗ в качестве меры вторичной профилактики ХСН у женщин; не выявлено влияния ШЗ у женщин на один из самых важных, ключевых показателей результативности диспансерного

наблюдения и лечения ХСН – частоту госпитализаций по поводу декомпенсаций заболевания. Напротив, этот показатель, в качестве первичной конечной точки наблюдения, в гр. мужчин с ХСН существенно уменьшался на фоне обучения в ШЗ. Однако нельзя полностью отрицать эффективность ШЗ в качестве меры вторичной профилактики ХСН у женщин. Установлено, что частота вызовов ССМП у женщин с ХСН, участвовавших в работе ШЗ в течение 12 мес., существенно снизилась, при этом общее число визитов женщин в поликлинику по поводу ХСН увеличилось практически в 1,5 раза, преимущественно за счет ДПК. Складывается парадоксальная ситуация в отношении ШЗ у женщин с ХСН: на фоне обучения число госпитализаций в стационар практически не уменьшается, а посещаемость поликлиники значительно возрастает. Возникает вопрос: нужны ли такие ШЗ в том виде, в котором они существуют сегодня в первичном звене муниципального здравоохранения, т. е. без учета гендерных различий? При этом следует подчеркнуть, что современные ШЗ высоко эффективны в мужской популяции больных с ХСН: достоверно сократилось количество госпитализаций по поводу декомпенсаций заболевания, существенно уменьшалось количество вызовов ССМП, число незапланированных визитов к врачу; значительно улучшались результаты ШОКС и Т6мх в динамике, состояние процессов реполяризации миокарда, что

не было отмечено в женской гр. К тому же проведение ШЗ среди мужчин не увеличивало врачебную нагрузку, несмотря на ДПК.

Таким образом, современное состояние проблемы вторичной профилактики ХСН требует учета гендерных различий, в т.ч. при обучении в ШЗ.

Выводы

Обнаружены выраженные гендерные различия в результативности ШЗ для пациентов с ХСН, проявившиеся в значительно худших результатах их использования у женщин.

Благодарность

Коллектив авторов выражает особую благодарность бессменному общественному секретарю школы для пациентов с ХСН — ЧЕСАЛИНОЙ Серафиме Дмитриевне, которая с момента основания нашей школы в 2007 г. (до 31.12.2007 она называлась просто “кардиошкола”) и вплоть до настоящего времени ведет большую организационную работу по совершенствованию, развитию и пропаганде терапевтического обучения среди пациентов муниципальных поликлиник № 1, 4, 5, 7, 10, 12, 14 и 17 г. Тюмени.

Литература

1. Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА—О—ХСН). Серд недостат 2004; 5(1): 4-7.
2. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Серд недостат 2007; 8(1): 4-41.
3. Jaarsma T, Arestedt KF, Mertensson J, et al. The European Heart Failure Self-care Behaviour scale revised into a nine-item scale (EHFScB-9): a reliable and valid international instrument. Eur J Heart Failure 2009; 11(1): 99-105.
4. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008; 29: 2388-442.
5. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Circulation 2005; 112: e154-235.
6. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2009; 53(15): 1343-82.
7. Зыбина Н.В. Хроническая сердечная недостаточность: вопросы распространенности и лечения в первичном звене муниципального здравоохранения. Автореф дисс кандид мед наук. Омск 2007.
8. Juilli re Y, Trochu JN, Jourdain P, et al. Creation of standardized tools for therapeutic education specifically dedicated to chronic heart failure patients: The French I-CARE project, 03 April 2006. Intern J Cardiology 2006; 113: 355-63.
9. Bocchi EA, Cruz F, Guimaraes G, et al. Long-Term Prospective, Randomized, Controlled Study Using Repetitive Education at Six-Month Intervals and Monitoring for Adherence in Heart Failure Outpatients: The REMADHE Trial. Circ Heart Fail 2008; 1: 115-24.
10. Якушин С.С., Никулина Н.Н., Зайцева Н.В. и др. Эффективность терапевтического обучения и амбулаторного наблюдения больных с ХСН III–IV ФК: клинические и инструментальные доказательства. Серд недостат 2004; 5(5): 240-3.
11. Егорова Л.А., Рябчикова Т.В., Лапотников В.А. и др. Роль медицинских сестер в работе школ для больных сердечной недостаточностью. Серд недостат 2003; 4(5): 230-1.
12. Митрофанова И.С., Коц Я.И., Вдовенко Л.Г. и др. Новые пути повышения эффективности лечения больных хронической сердечной недостаточностью. Серд недостат 2008; 9(4): 164-6.
13. Остроушко Н.И. Эффективность комплексной реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Воронеж 2009.
14. Chan D, Heidenreich P, Weinstein M. Heart failure disease management programs: A cost-effectiveness analysis. Am Heart J 2008; 155(2): 332-8.
15. Clark AM, Thompson DR. The future of management programmes for heart failure. Lancet 2008; 372(9641): 784-6.
16. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Баншиков Г.Т. и др. Влияние специализированных форм активного амбулаторного ведения на функциональный статус, качество жизни и показатели гемодинамики больных с выраженной сердечной недостаточностью. Результаты Российской программы “ШАНС”. Серд недостат 2007; 8(3): 112-6.
17. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Поздняков Ю.М. и др. Организация Школ Здоровья для пациентов с артериальной гипертонией в первичном звене здравоохранения. Организационно-методическое письмо Минздрава РФ. Москва 2002; 30 с.
18. Терещенко Н.С., Жиров И.В. Хроническая сердечная недостаточность у женщин. Серд недостат 2008; 9(6): 295-9.
19. Жиров И.В. Хроническая сердечная недостаточность у женщин: особенности течения и медикаментозной терапии. Автореф дисс докт мед наук. Москва 2009.

Поступила 13/07-2009

Опыт применения триметазидина МВ у больных с хронической сердечной недостаточностью

Т.Е. Морозова*, Е.П. Иванова

ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова Росздрава. Москва, Россия

Trimetazidine MB treatment in patients with chronic heart failure

Т.Е. Morozova*, Е.И. Ivanova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние комплексной терапии с добавлением триметазидина МВ на клинику, кардиогемодинамику, морфофункциональные параметры и биоэлектрическую активность миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), осложнившей течение ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. У 82 больных (мужчин — 67, женщин — 15) с ХСН II-III функционального класса (ФК), осложнившей течение ИБС (средний возраст — $62,2 \pm 7,3$) оценивали влияние комплексной терапии с добавлением триметазидина МВ в дозе 70 мг/сут. — I группа (гр.), по сравнению с больными на терапии без добавления триметазидина (II гр.) в течение 16 нед. на динамику ФК ХСН, показатели ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), физической работоспособности и на биоэлектрическую активность миокарда.

Результаты. Через 16 нед. лечения у 28 % больных I гр. и у 26 % больных II гр. достигнуты улучшение клинического состояния и переход их в более низкий ФК ХСН. Количество больных III ФК уменьшилось в I гр. до 27,2 %, во II — до 30,9 %. Количество больных II ФК увеличилось до 67,5 % и 66,7 % соответственно. По результатам ХМ ЭКГ в I гр. уменьшение количества парных желудочковых экстрасистол (ЖЭС) составило 57,6 % ($p < 0,05$), во II гр. — 28,8 % ($p < 0,05$), изолированных ЖЭС — 23,6 % ($p > 0,05$), и 6,9 % ($p > 0,05$), наджелудочковых ЭС (НЖЭС) — 26,4 % ($p > 0,05$) и 10,8 % ($p > 0,05$) соответственно. Отмечено уменьшение суточного количества эпизодов депрессии сегмента ST в I гр. на 55,5 % ($p < 0,05$), во II гр. на 23,3 % ($p < 0,05$) и суммарной их продолжительности на 17,8 % ($p < 0,05$) и 12,7 % ($p < 0,05$) соответственно. По данным эхокардиографии фракция выброса увеличилась на 13,7 % ($p < 0,05$) и 10,4 % ($p < 0,05$), соответственно. Результаты тредмил-теста показали, что общее время работы у больных I гр. увеличилось на 16,8 % ($p < 0,05$), II гр. — на 8,2 % ($p < 0,05$).

Заключение. Триметазидин МВ в составе комплексной терапии ХСН у больных ИБС достоверно уменьшает клинические проявления заболевания и снижает ФК СН. Клиническое улучшение сочетается с положительной динамикой показателей морфофункционального состояния и биоэлектрической активности сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, цитопротекция, триметазидин.

Aim. To assess the effects of the complex therapy, including trimetazidine MB, on the clinical course of chronic heart failure (CHF), cardiac hemodynamics, myocardial structure, function, and bio-electric activity in patients with coronary heart disease (CHD) complicated by CHF.

Material and methods. In 82 patients (67 men, 15 women), mean age $62,2 \pm 7,3$ years, with CHD and Functional Class (FC) II-III CHF, the effects of 16-week complex therapy including trimetazidine MB (70 mg/d; Group I) vs. trimetazidine-free therapy (Group II) on CHF FC dynamics, left ventricular (LV) remodelling, physical stress tolerance, and myocardial bio-electric activity were investigated.

Results. After 16 weeks of the treatment, clinical improvement and CHF FC reduction were observed in 28 % and 26 % of the patients from Groups I and II, respectively. The percentage of the patients with FC III decreased to 27,2 % and 30,9 %, respectively, while for FC II, the respective percentages decreased to 67,5 % and 66,7 %. According to the Holter ECG monitoring results, the incidence of paired ventricular extrasystoles (VE) decreased by 57,6 % and 28,8 % in Groups I and II, respectively ($p < 0,05$), the incidence of isolated VE — by 23,6 % ($p > 0,05$) and 6,9 % ($p > 0,05$), and the incidence of supraventricular extrasystoles (SVE) — by 26,4 % ($p > 0,05$) and 10,8 %

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: temorozova@gmail.com

Тел./факс: 8 (499) 248 77 06; 248 75 44

[Т. Е. Морозова (*контактное лицо) — заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Е. П. Иванова — врач ООО "АльфаСтрахование"].

($p > 0,05$), respectively. The 24-hour number of ST depression episodes decreased by 55,5 % ($p < 0,05$) and 23,3 % ($p < 0,05$) in Groups I and II, while the total duration of these episodes was reduced, respectively, by 17,8 % ($p < 0,05$) and 12,7 % ($p < 0,05$). According to echocardiography results, LV ejection fraction increased by 13,7 % ($p < 0,05$) and 10,4 % ($p < 0,05$), respectively. In treadmill test, total load time increased by 16,8 % ($p < 0,05$) in Group I and 8,2 % ($p < 0,05$) in Group II.

Conclusion. Trimetazidine MB, as a part of complex CHF therapy in CHD patients, significantly improved clinical symptoms and reduced CHF FC, which was also associated with improvement in cardiac structure, function, and bio-electric activity.

Key words: Coronary heart disease, chronic heart failure, cytoprotection, trimetazidine.

Результаты эпидемиологических исследований однозначно свидетельствуют о том, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–4]. Ведущей причиной развития ХСН в России и во всем мире остается ишемическая болезнь сердца (ИБС) [5]. Активные меры, предпринимаемые по устранению или уменьшению влияния факторов риска (ФР) — гипертонии (АГ), курения, гиперхолестеринемии (ГХС), способствовали снижению заболеваемости ИБС и ее более доброкачественному течению. С другой стороны, повсеместное внедрение в 80-х годах тромболитической терапии (ТЛТ) при остром инфаркте миокарда (ОИМ) значительно улучшило прогноз этих пациентов. Таким образом, общее старение населения в целом и больных с СН в частности, улучшение ранней диагностики (появление ультразвука в кардиологии), совершенствование терапевтических и хирургических методов лечения ИБС являются объективными причинами роста распространенности СН.

Повсеместно проводится поиск новых направлений в лечении ХСН, способных улучшить клиническое течение, качество жизни (КЖ) и прогноз больных. Несмотря на значительный прогресс в терапии ХСН за последние десятилетия, смертность от этого заболевания остается крайне высокой. Однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 26-29 %, т. е. за один год в РФ умирает от 880 до 986 тыс. таких больных [6]. По данным Фремингемского исследования, средняя 5-летняя смертность во всей популяции больных ХСН (с учетом начальных и умеренных стадий) остается недопустимо высокой и составляет 65 % для мужчин и 47 % для женщин [7]. Среди больных с тяжелыми стадиями ХСН смертность еще выше и колеблется в пределах 35-50 % в год. Хотя в последнее десятилетие наметилась тенденция к снижению смертности и улучшению выживаемости больных ХСН, что связывают с внедрением в повседневную практику новых классов лекарственных средств — ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторов (β -АБ), отдельные исследования (Рочерстерское, Фремингемское) так и не дали

обнадеживающего результата относительно общего улучшения выживаемости таких больных. Определенные перспективы в плане лечения ХСН могут быть связаны с полным восстановлением функций “оглушенного” или “спящего” миокарда не путем выполнения хирургической реваскуляризации или баллонной коронарной ангиопластики, а путем влияния на важнейшие энергетические и метаболические процессы в кардиомиоцитах (КМЦ) [8].

Нормализация энергетического метаболизма в КМЦ является важным и перспективным подходом к лечению больных с ХСН. Понимание того, что нарушение метаболизма КМЦ играет важную роль в патогенезе ХСН, предопределило развитие нового направления в терапии этого синдрома — миокардиальной цитопротекции. Положительный эффект препаратов этого класса обусловлен оптимизацией использования кислорода КМЦ [9–11].

Лекарственные средства метаболического действия целенаправленно влияют на обменные процессы при гипоксии. Эти препараты представлены соединениями из различных химических групп, и их действие опосредуется различными механизмами: улучшением кислород-транспортной функции крови, поддержанием энергетического баланса клеток, коррекцией функции дыхательной цепи и метаболических нарушений клеток тканей и органов [9,12,13]. Метаболическая терапия направлена на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии. Нормализация энергетического метаболизма в КМЦ — важный и перспективный подход к лечению больных ИБС.

Из известных в настоящее время миокардиальных цитопротекторов, наиболее изученным препаратом с доказанными антиангинальным и антиишемическим действиями, является триметазидин (2,3,4 триметоксибензил-пиперазина дигидрохлорид) модифицированного высвобождения (МВ), реализующий свое действие на клеточном уровне и воздействующий непосредственно на ишемизированные КМЦ. Высокая эффективность триметазидина МВ в лечении ИБС объясняется его прямым цитопротекторным антиишемическим действием. Триметазидин МВ, с одной стороны, перестраивает энергетический метаболизм, повышая его эффек-

тивность, с другой, уменьшает образование свободных радикалов, блокируя окисление жирных кислот (ЖК) [10,14]. Таким образом, противоишемическое действие триметазидина МВ осуществляется на уровне КМЦ за счет изменения метаболических превращений, что позволяет КМЦ повысить эффективность использования кислорода в условиях его сниженной доставки, и, таким образом, сохранить функции.

В Российских рекомендациях ВНОК указано, что триметазидин МВ — единственный миокардальный цитопротектор, имеющий достаточную доказательную базу для использования в качестве антиангинального средства. Триметазидин МВ может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности β -АБ, антагонистов кальция (АК) и нитратов, а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению [15]. В многочисленных исследованиях, таких как TRIMPOL-I (Trimetazidine in Poland) [16] TRIMPOL-II [17,18], TACT (Trimetazidine in Angina Combination Therapy) [19], убедительно продемонстрирована высокие антиангинальная и антиишемическая эффективности триметазидина у больных ИБС как при монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. Результаты исследования TRIMPOL-I позволили сделать выводы о безопасности и высокой эффективности триметазидина в лечении больных стенокардией напряжения, страдающих сахарным диабетом (СД). Препарат не менее эффективен в лечении стабильной стенокардии, чем β -АБ или АК; наибольшую эффективность он проявляет в сочетании с основными гемодинамическими антиангинальными препаратами. Способность триметазидина МВ усиливать антиангинальную эффективность β -АБ, АК и нитратов, обеспечивая дополнительный клинический эффект и повышение толерантности к физической нагрузке (ТФН) у больных стабильной стенокардией, продемонстрирована в ряде исследований, в частности, в крупномасштабном российском исследовании ТРИУМФ [20], а в исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ (Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией бета-адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина-МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии) было доказано, что комбинация триметазидина МВ с β -АБ превосходит комбинацию изосорбида динитрата с β -АБ по способности снижать частоту приступов стенокардии и уменьшать потребность в приеме нитроглицерина, в т.ч. и у больных из группы (гр.) очень высокого риска [21].

К преимуществам триметазидина МВ относится отсутствие гемодинамических эффектов, что позволяет назначать препарат независимо от уровня АД, особенностей сердечного ритма и сократитель-

ной функции миокарда. Важными моментами являются отсутствие противопоказаний, лекарственной несовместимости, а также его хорошая переносимость. Нежелательные явления возникают очень редко и всегда слабо выражены. Это позволяет применять препарат у лиц пожилого возраста, при наличии СД и других сопутствующих заболеваний.

Нормализация энергетического метаболизма в КМЦ является важным и перспективным подходом к лечению больных с ХСН. Метаболическая терапия у таких больных должна быть нацелена на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии. Однако место триметазидина в терапии ХСН окончательно не определено, несмотря на уже большое количество исследований, демонстрирующих клиническую эффективность триметазидина при его назначении в комплексном лечении ХСН и положительное влияние на структурно-функциональные показатели левого желудочка (ЛЖ) [22—26].

Целью исследования было изучение влияния комплексной терапии с добавлением триметазидина МВ на клиническое течение ХСН, кардиогемодинамику, морфофункциональные параметры и биоэлектрическую активность миокарда у больных с ХСН, осложнившей течение ИБС.

Материал и методы

В исследование были включены 82 больных (мужчин — 67, женщин — 15) с ХСН II-III функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA), осложнившей течение ИБС, в возрасте 44-80 лет (средний возраст — $62,2 \pm 7,3$). Обязательными условиями включения в исследование были фракция выброса (ФВ) ЛЖ $<40\%$ и наличие клинических признаков ХСН.

Стенокардия напряжения у больных I гр. была представлена II ФК у 17 (42,5 %) пациентов и III ФК у 23 (57,5 %) больных. Во II гр. больных стенокардия I ФК была у 10 (23,8 %), II ФК у 19 (45,2 %) и III ФК у 13 (31 %). ИМ в анамнезе был у 27 больных I гр. и у 42 больных II гр. (100 %). Продолжительность ХСН составляла $5 \pm 3,2$ года для больных I гр. и $4,7 \pm 2,6$ для II гр. Из сопутствующих заболеваний можно отметить наличие СД у 9 пациентов I и у 11 пациентов II гр. (таблица 1).

Исследование было открытым, проспективным, без применения плацебо. До включения в исследование больные давали информированное согласие на участие и в соответствии с современными рекомендациями получали комплексную терапию ИАПФ, сердечными гликозидами, диуретиками (Д), β -АБ в индивидуально подобранных дозах, которые оставались постоянными на всем протяжении лечения. Перед включением в исследование у всех пациентов была достигнута стабилизация состояния на фоне комплексной терапии. Больные были произвольным образом рандомизированы в 2 гр.: в I гр. — основную (ОГ) были включены 40 больных, которым к базисной терапии был добавлен триметазидин МВ (Предуктал® МВ, Лаборатории Сервье, Франция) в дозе 70 мг/сут. Во II (контрольную) гр. (ГК) вошли 42 больных, продолжавших получать комплексную терапию без три-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных (n=82)

Показатель	ОГ	ГК
Количество больных	40	42
мужчины \ женщины	31/9	36/6
Средний возраст, годы (M±SD)	63± 9,4	61,4±5,1
ФК ХСН (NYHA) II \ III	20/20	27/15
ФК стенокардии I \ II \ III	0/17/23	10/19/13
Продолжительность ХСН, годы	5±3,2	4,7±2,6
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	35,25±4,38	37,4±3,36
ОИМ в анамнезе	27	42

Таблица 2

Динамика ФК ХСН на фоне стандартной терапии и в комбинации с триметазидином МВ

ФК ХСН	ОГ (n=40)		ГК (n=42)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
I ФК	0	2 (5 %)	0	1 (2,4 %)
II ФК	20 (50 %)	27 (67,5 %)	27 (64,3 %)	28 (66,7 %)
III ФК	20 (50 %)	11 (27,5 %)	15 (35,7 %)	13 (30,9 %)

метазидина. Исходно гр. были сопоставимы по полу, возрасту, гемодинамическим показателям и тяжести заболевания. Длительность наблюдения составила 16 нед.

Контроль за эффективностью и переносимостью триметазидина осуществлялся по динамике клинических проявлений ХСН, морфофункциональных параметров и показателей биоэлектрической активности сердца.

Клиническая эффективность оценивалась по влиянию терапии на выраженность жалоб: одышка при физической нагрузке, слабость, снижение работоспособности, признаки задержки жидкости, объективные признаки ХСН, а также по динамике ФК ХСН.

Для оценки толерантности к физической нагрузке (ТФН) больным проводили тредмил-тест по одной из стандартных модификаций протокола Naughton для больных ХСН с использованием тредмилла "WOODWEY EXO 43" и диагностической станции AT-104 PC фирмы "SCHILLER" (Швейцария) с определением максимальной мощности выполненной нагрузки (в метаболических эквивалентах, METs) и общей продолжительности нагрузки (с). Критерием прекращения нагрузки был типичный ангинозный приступ, сопровождавшийся горизонтальной или косонисходящей депрессией сегмента ST на ЭКГ на ≥ 1 мм как минимум в двух отведениях стандартной ЭКГ. Критериями положительной пробы являлись типичный приступ стенокардии и/или стойкая горизонтальная депрессия сегмента ST на ≥ 1 мм на расстоянии 80 мс от точки J.

Биоэлектрическая активность миокарда изучалась по результатам суточного мониторинга ЭКГ с использованием системы мониторинга ЭКГ по Холтеру фирмы Schiller MICROVIT MT-100. Оценивали среднесуточную частоту сердечных сокращений (ЧСС), общее количество эпизодов ишемии миокарда за сут., максимальную величину снижения сегмента ST, максимальную продолжительность одного эпизода депрессии сегмента ST и общую продолжительность ишемии за сут. Тренды сегмента ST расценивались как ишемические при его горизонтальном снижении не менее чем на 1 мм на расстоянии 80 мс от точки J продолжительностью ≥ 1 мин. Антиишемический эффект считали достоверным, если количество эпизодов ишемии миокарда уменьшалось

на ≥ 3 и/или суммарная депрессия сегмента ST сокращалась на ≥ 50 %. Проводили анализ качественного и количественного статусов желудочковых аритмий, динамики количества изолированных желудочковых экстрасистол (ЖЭС), парных ЖЭС, эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) за сут., общего количества наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) и пробежек наджелудочковой тахикардии (НТ). Критериями антиаритмического лечебного эффекта считали уменьшение изолированных ЖЭС на 50 %, парных ЖЭС на 90 % при полном устранении эпизодов ЖТ.

Морфофункциональное состояние ЛЖ оценивали по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ), которую выполняли на аппарате General Electric по стандартной методике. Оценивали конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объемы ЛЖ, которые вычисляли автоматически. Вычисления проводились минимум по 3-м сердечным циклам с последующим автоматическим расчетом ударного объема (УО) ЛЖ, ФВ ЛЖ (%), степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (% Δ S).

Все клинические и инструментальные исследования проводили до начала лечения триметазидином и через 16 нед. непрерывной терапии.

При статистическом анализе полученных результатов использовали стандартные методы статистики, включая вычисление непарного критерия t-Стьюдента. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD).

Результаты

Исходно в ОГ было 20 (50 %) больных со II ФК ХСН и 20 (50 %) с III ФК. В ГК 27 (64,3 %) и 15 (35,7 %) больных, соответственно. Через 16 нед. лечения у 28 % больных ОГ и у 26 % больных ГК достигнуто улучшение клинического состояния и переход их в более низкий ФК ХСН. Отмечено уменьшение ФК ХСН на 11 % (p<0,05) и 10 % (p<0,05), соответственно. Количество больных III ФК уменьшилось в ОГ до 27,2 %, в ГК — до 30,9 %. Количество больных II ФК увеличилось до 67,5 %

Таблица 3

Динамика показателей ХМ ЭКГ на фоне стандартной терапии
и в комбинации с триметазидином МВ (М±SD)

Показатели	ОГ (n=40)			ГК (n=42)		
	До	После	Δ, %	До	После	Δ, %
Изолированные ЖЭС, кол./сут.			-23,6 %			-6,9 %
Парные ЖЭС			-57,6 %*			-28,8 %*
Эпизоды ЖТ			-58,3 %*			-36,8 %*
НЖЭС			-26,4 %			-11,3 %
Суточное число эпизодов депрессии сегмента ST	3,5±0,1	2,25±0,07	-55,5 %*	3,8±0,18	3,08±0,15	-23,6 %*
Суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST, сек	24,56±7,67	20,19±4,32	-17,8 %*	26,31±5,12	23,24±4,08	-12,7 %*

Примечание: — $p < 0,05$; Δ — изменение показателя. (%)

и 66,7 %, соответственно. На фоне лечения в обеих гр. появились больные I ФК — 5 % в ОГ и 2,4 % — в ГК (таблица 2).

ХМ ЭКГ было проведено всем больным, включенным в исследование. При оценке характера нарушений ритма сердца больных ХСН были получены следующие данные: НЖЭС были зарегистрированы у всех больных в обеих гр.; у 9 больных ОГ и у 7 ГК были зарегистрированы пробежки НТ. У всех больных регистрировались ЖЭС, в т.ч. потенциально опасные для жизни ЖЭС высоких градаций: парные ЖЭС и эпизоды неустойчивой ЖТ.

Анализ данных ХМ ЭКГ (за исключением среднесуточной ЧСС) проводился после их логарифмического преобразования из-за значительного индивидуального разброса абсолютных значений полученных величин. Использовалась формула: $\lg(n+1)$, где n — величина варьирующего признака.

На фоне лечения количество парных ЖЭС уменьшилось в ОГ с $0,719 \pm 0,5$ до $0,302 \pm 0,5$ ($\Delta = -57,6$ %; $p < 0,05$), в ГК — с $0,806 \pm 0,5$ до $0,574 \pm 0,5$ ($\Delta = -28,8$ %; $p < 0,05$); количество эпизодов неустойчивой ЖТ уменьшилось с $0,549 \pm 0,2$ до $0,236 \pm 0,2$ ($\Delta = -58,3$ %; $p < 0,05$) и с $0,527 \pm 0,2$ до $0,333 \pm 0,2$ ($\Delta = -36,8$ %; $p < 0,05$) соответственно; количество изолированных ЖЭС — с $2,465 \pm 0,7$ до $1,883 \pm 0,7$ ($\Delta = -23,6$ %; $p > 0,05$), и с $2,353 \pm 0,7$ до $2,191 \pm 0,6$ ($\Delta = -6,9$ %; $p > 0,05$), соответственно; частоты НЖЭС — с $2,262 \pm 0,5$ до $1,814 \pm 0,6$ ($\Delta = -26,4$ %; $p > 0,05$) и с $2,184 \pm 0,7$ до $1,961 \pm 0,5$ ($\Delta = -10,8$ %; $p > 0,05$), соответственно. Количество больных с пробежками НТ уменьшилось с 9 до 4 в ОГ и с 7 до 4 в ГК. Ни у одного больного, получавшего терапию триметазидином, не было зарегистрировано вновь появившихся парных ЖЭС или эпизодов ЖТ. По данным ХМ ЭКГ отмечено также уменьшение суточного количества эпизодов депрессии сегмента ST в ОГ с $3,5 \pm 0,1$ до $2,25 \pm 0,07$ ($\Delta = -55,5$ %; $p < 0,05$), в ГК с $3,8 \pm 0,18$ до $3,08 \pm 0,15$ ($\Delta = -23,3$ %; $p < 0,05$) и суммарной продолжительности эпизодов депрессии сегмента ST с $24,56 \pm 7,67$ до

$20,19 \pm 4,32$ мин ($\Delta = -17,8$ %; $p < 0,05$) и с $26,31 \pm 5,12$ до $23,24 \pm 4,08$ мин ($\Delta = -12,7$ %; $p < 0,05$), соответственно (таблица 3).

Улучшение клинического состояния больных на фоне лечения триметазидином в составе комплексной терапии сопровождалось улучшением морфофункциональных показателей миокарда более выраженным у больных I гр., получавших триметазидин. Через 16 нед. непрерывного лечения отмечено уменьшение КДР в ОГ с $6,42 \pm 0,5$ до $6,12 \pm 0,4$ см ($\Delta = -4,7$ %; $p < 0,05$), в ГК — с $6,16 \pm 0,5$ до $6,03 \pm 0,5$ см ($\Delta = -2,1$ %; $p < 0,05$); КСР — в ОГ с $5,26 \pm 0,6$ до $4,87 \pm 0,4$ см ($\Delta = -7,5$ %; $p < 0,05$) и в ГК с $5,03 \pm 0,5$ до $4,79 \pm 0,4$ см ($\Delta = -4,8$ %; $p < 0,05$), соответственно, что привело к достоверному приросту ФВ с $35,25 \pm 4,38$ до $40,08 \pm 5,9$ % ($p < 0,05$) и с $37,4 \pm 3,36$ % до $41,29 \pm 6,2$ %, соответственно ($p < 0,05$).

Результаты тредмил-теста дают подтверждение высокой антиангинальной и антиаритмической активности триметазидина МВ. Переносимость физических нагрузок на фоне лечения возросла в обеих гр., но более выражено в гр. больных, лечившихся триметазидином МВ: общее время работы у больных ОГ увеличилось с $266,5 \pm 25,6$ сек до $311,3 \pm 26,8$ сек ($\Delta = 16,8$ %; $p < 0,05$), у больных ГК — с $270,2 \pm 24,8$ до $292,4 \pm 27,1$ сек ($\Delta = 8,2$ %; $p < 0,05$); максимальная мощность достигнутой нагрузки — с $3,41 \pm 1,18$ до $3,83 \pm 1,21$ mets ($\Delta = 12,3$ %; $p < 0,05$) и с $3,61 \pm 1,37$ до $3,85 \pm 1,65$ mets ($\Delta = 6,7$ %; $p < 0,05$), соответственно.

Обсуждение

В последние годы все больше внимания уделяется препаратам, которые модулируют энергетический метаболизм в миокарде и обеспечивают защиту КМЦ от ишемического и реперфузионного повреждения. Об этом свидетельствуют клинические исследования, проводимые как за рубежом, так и в России [18,27—31]. В пользу этого свидетельствуют результаты, полученные в настоящем исследовании. Комбинированная терапия с добавлением триметазидина МВ оказывает более выраженное влияние

на клинику, морфофункциональные показатели и биоэлектрическую активность миокарда, чем стандартная комплексная терапия. В результате 16-недельного лечения в обеих гр. больных отмечалась отчетливая положительная динамика как в отношении показателей ремоделирования ЛЖ, так и функционального состояния больных ИБС, осложнившейся ХСН. При проведении сравнительного анализа динамики показателей ремоделирования до и после лечения в гр. больных, принимавших триметазидин МВ в составе комплексной терапии, отмечено достоверно более выраженное улучшение систолической функции ЛЖ, что подтверждено увеличением средних значений ФВ ЛЖ и $\% \Delta S$ по сравнению с исходными средними значениями, а также достоверной разницей этих показателей между гр. в конце лечения. Аналогичная динамика наблюдалась в изменениях КДР и КСР ЛЖ под влиянием фармакотерапии. Положительное влияние триметазидина МВ на контрактильную функцию миокарда у больных с тяжелой постинфарктной ХСН было продемонстрировано и в ряде других работ [23,25,26].

Все пациенты переносили терапию триметазидином МВ хорошо, побочных реакций зарегистрировано не было.

Из результатов приведенных выше и настоящего исследования следует, что триметазидин МВ (Предуктал® МВ) улучшает сократительную функцию миокарда. В связи с тем, что прямого влияния на гемодинамику и контрактильную функцию сердца триметазидин МВ не оказывает, можно предположить, что его эффективность обусловлена изменением морфофункционального состояния ишемизированных КМЦ, блокадой окисления свободных ЖК, уменьшением повреждения клеточной мембраны, образования свободных радикалов и внутриклеточного ацидоза [24,32—34].

Заключение

Таким образом, нормализация энергетического метаболизма в КМЦ является важным и перспективным подходом к лечению больных ИБС, осложнившейся развитием ХСН.

Добавление триметазидина МВ (Предуктала® МВ) к комплексной терапии ХСН у больных ИБС приводит к достоверному уменьшению у этих пациентов клинических проявлений заболевания и достоверному снижению у них ФК СН. Клиническое улучшение сочетается с положительной динамикой показателей, характеризующих морфофункциональное состояние и биоэлектрическую активность сердца.

Литература

1. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов; Общества специалистов по сердечной недостаточности 2007.
2. Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов, Ю. Н. Беленков и др. Хроническая сердечная недостаточность. Москва "Гэотар-Медиа" 2010; 331 с.
3. Ф. Т. Агеев, М. О. Даниелян, В. Ю. Мареев и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Серд недостат 2004; 5(1): 4—7.
4. Ю. Н. Беленков Хроническая сердечная недостаточность в России — опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти? Серд недостат 2003; 4,1(17): 9—11.
5. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. Am Heart J 1990; 120: 1538—40.
6. М. О. Даниелян Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения). Автореф дис канд мед наук. Москва 2001.
7. Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM. Prognosis after myocardial infarction. The Framingham Study. Am J Cardiol 1979; 44: 531—59.
8. В. И. Маколкин, Ю. И. Бузиашвили, К. К. Осадчий, Э. У. Асымбекова Сравнение эффективности реваскуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазидина в восстановлении функции спящего миокарда. Кардиология 2001; 41(5): 18—26.
9. Essop M, Opie L. Metabolic therapy for heart failure. Eur Heart J 2004; 25:1765—8.
10. Kantor P, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk G. 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. Circulat Res 2000; 86: 580—8.
11. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. Eur Heart J 2004; 25: 634—41.
12. С. В. Оковитый, А. В. Смирнов Антигипоксанта. Эксперим клин фармакол 2001; 64(3): 76—80.
13. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство. Под ред академика РАМН Л. И. Ольбинской. Москва ОАО Изд-во "Медицина" 2006; 384 с.
14. Cargnoni A, Pasini E, Ceconi C, et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents. Eur Heart J 1999; 1(Suppl.): 40—8.
15. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) 2008.
16. Szwed H, Pachocki R, Domzal-Bochenska M, et al. Efficacite et tolerance de la trimetazidine, antiangoreux hemodynamique dans l'angor d'effort stable. TRIMPOL I une etude multicentrique. Presse Med 2000; 29: 533—8.
17. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, et al. Efficacy and safety of trimetazidine in patients with stable angina under b-blocker therapy: TRIMPOL II — Multicenter study. Eur Heart J 1999; 20: 2516.
18. Ruzyllo W, Szwed H, Sadowski Z, et al. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study. Curr Med Res Opin 2004; 20: 1447—54.
19. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения (TACT) — Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existing Therapy. Сердце 2002; 1: 204—6.
20. В. И. Маколкин, К. К. Осадчий Эффективность и переносимость триметазидина при лечении стабильной стенокардии напряжения в течении 8 недель (российское исследование ТРИУМФ). Кардиология 2003; 6: 18—22.

21. Р. Г. Оганов, М. Г. Глезер, А. Д. Деев Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией beta-адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология 2007; 3: 4—13.
22. А. И. Мартынов, Ю. А. Васюк, Е. Н. Юшук и др. Возможности цитопротектора триметазидина в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности. Клин фармакол тер 2001; 10(4): 37—9.
23. С. Н. Терещенко, О. С. Акимова, И. В. Демидова и др. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности. Кардиология 1999; 39(9): 48—52.
24. Belardmelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. Eur Heart J 2001; 22: 2164—71.
25. Brottier L, Barat JL, Combe C, et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J 1990; 11: 207—12.
26. Chierchia SL. Trimetazidine and left ventricular ischaemic dysfunction: an overview of clinical evidence. Eur Heart J 2001; 3(Suppl. 0): O16—21.
27. Argaud L, Gomes L, Gateau-Roesch O, et al. Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury. J Mol Cell Cardiol 2005; 39: 983—99.
28. Bonello M, Sbragia P, Amabile N, et al. Protective effect of an acute oral loading dose of Trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. Heart 2007; 93: 703—7.
29. Gupta R, Sawhney JPS, Narain VS. Treatment of Stable Angina Pectoris with Trimetazidine Modified Release in Indian Primary-Care Practice. Am J Cardiovasc Drugs 2005; 5(5): 325—9.
30. Tritto I, Ambrosio G. The Anti-Anginal Drug Trimetazidine Reduces Neutrophil-Mediated Cardiac Reperfusion Injury. J Cardiovasc Pharmacol 2005; 46: 89—98.
31. Ю. М. Лопатин, Е. П. Дронова Клинико-фармакоэкономические аспекты применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию. Кардиология 2009; 2: 15—21.
32. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. Curr Med Res Opin 2003; 19(7): 661—72.
33. Rupp H, Zarain Herzberg A, Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure. Herz 2002; 27: 621—36.
34. Labrou A, Giannoglou G, Ziotas D, et al. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiovasc Drugs 2007; 7: 143—50.

Поступила 10/02—2010

Использование селективного ингибитора I_f-каналов ивабрадина для лечения синусовой тахикардии при острой сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с нижним инфарктом миокарда

С.А. Сайганов*, Ю.Н. Гришкин

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава.
Санкт-Петербург, Россия

Selective I_f-channel inhibitor ivabradine in the treatment of sinus tachycardia in coronary heart disease patients with acute heart failure and inferior myocardial infarction

S.A. Sayganov*, Yu.N. Grishkin

St. Petersburg Medical Academy of Post-Diploma Medical Education. St. Petersburg, Russia

Цель. Определить эффективность ивабрадина для уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) при острой сердечной недостаточности (ОСН).

Материал и методы. Обследованы 40 больных инфарктом миокарда (ИМ) нижней локализации и ОСН, лечившихся дофамином. Больные были рандомизированы на группу А (n=21), получавшую 10-20 мг/сут. ивабрадина, и группу Б (n=19) — группу контроля (ГК). Больным измеряли ЧСС и выполняли эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование.

Результаты. ЧСС в группе А снижалась уже через 12 ч после начала приема ивабрадина со $106,4 \pm 2,7$ до $98,5 \pm 2,8$ уд/мин ($p < 0,05$), тогда как в ГК в первые сут. снижение ЧСС не наблюдалось. К 14 дню заболевания ЧСС снизилась в обеих группах, однако у больных группы А она была достоверно ниже — $81,5 \pm 1,8$ vs $91,6 \pm 2,5$ уд/мин ($p < 0,001$) при примерно одинаковых исходных значениях. По результатам ЭхоКГ в группе А в динамике возрастала фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с $29,4 \pm 1,7$ до $34,9 \pm 1,8$ % ($p < 0,05$) при отсутствии его дилатации, тогда как в ГК к 14 сут. заболевания прироста ФВ ЛЖ не было, а ЛЖ увеличивался с $56,8 \pm 1,1$ до $60,5 \pm 1,2$ мм ($p < 0,005$).

Заключение. Ивабрадин снижает ЧСС при ОСН, что способствует улучшению сократительной способности ЛЖ и препятствует его дилатации в дальнейшем.

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ивабрадин, синусовая тахикардия.

Aim. To assess the effectiveness of ivabradine therapy in heart rate (HR) reduction among patients with acute heart failure (AHF).

Material and methods. In total, 40 dopamine-treated patients with inferior myocardial infarction (MI) were examined. All participants were randomised into Groups A (n=21; ivabradine dose 10-20 mg/d) and B (n=19; controls). In all patients, HR was measured, and echocardiography was performed.

Results. In Group A, HR decreased as early as 12 hours after the start of ivabradine therapy, from $106,4 \pm 2,7$ to $98,5 \pm 2,8$ bpm ($p < 0,05$), while in Group B, no HR reduction was observed in the first 24 hours. By Day 14, HR was reduced in both groups. In Group A, however, it was significantly lower — $81,5 \pm 1,8$ vs. $91,6 \pm 2,5$ bpm ($p < 0,001$), despite similar baseline HR levels. According to the echocardiography results, Group A demonstrated an increase in left ventricular ejection fraction (LV EF), from $29,4 \pm 1,7$ to $34,9 \pm 1,8$ % ($p < 0,05$), without LV dilatation. In Group B, no LV EF increase was observed by Day 14, and LV size increased from $56,8 \pm 1,1$ to $60,5 \pm 1,2$ mm ($p < 0,005$).

Conclusion. Ivabradine reduced HR in AHF, which was associated with improved LV contractility and prevented further LV dilatation.

Key words: Acute heart failure, myocardial infarction, ivabradine, sinus tachycardia.

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: sergey.sayganov@spbmapo.ru

Тел.: 8 812 948 40 93

[С.А. Сайганов (* контактное лицо) — ученый секретарь, доцент кафедры кардиологии им. М.С. Кушаковского, Ю.Н. Гришкин — д.м.н.].

Острая сердечная недостаточность (ОН) является одной из главных причин летальности при инфаркте миокарда (ИМ). Развитие ОН связано со значительным объемом поражения миокарда, когда нарушения локальной сократимости (ЛС) приводят к снижению глобальной систолической функции левого желудочка (ЛЖ). Снижение глобальной сократимости закономерно ведет к уменьшению сердечного выброса (СВ) с уменьшением перфузионного давления в тканях [1,2].

Снижение СВ включает компенсаторные механизмы для поддержания перфузии органов и тканей, одним из которых является увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Однако компенсаторное увеличение ЧСС зачастую оказывается избыточным и, вместо повышения перфузионного давления, происходит нарастание сердечной недостаточности (СН).

Борьба с синусовой тахикардией при развитии ОН представляет собой достаточно сложную проблему по причине наличия ИМ. Особенно остро эта проблема встает при назначении препаратов инотропной поддержки — дофамина и добутамина, поскольку их положительный инотропный эффект сочетается с положительным хронотропным воздействием. Основные препараты, используемые при ИМ — β -адреноблокаторы (β -АБ), однако в случае острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН) при ИМ применять их невозможно из-за отрицательного инотропного действия. Что касается дигоксина, то он резко повышает электрическую нестабильность миокарда и способствует возникновению фибрилляции желудочков. Известно, что значимого уменьшения ЧСС на фоне синусового ритма при применении дигиталиса, как правило, не происходит, что также ограничивает его применение при ОЛЖН на фоне ИМ. Таким образом, для устранения тахикардии при ОН у больных ИМ необходим препарат, способный снижать ЧСС без отрицательного инотропного воздействия на миокард. Такими свойствами обладает селективный ингибитор I_f -каналов ивабрадин (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция) [3].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности ивабрадина при синусовой тахикардии у больных ИМ, осложненным ОЛЖН, а также изучение влияния эффекта снижения ЧСС в остром периоде ИМ на сократимость и размеры ЛЖ в подостром периоде.

Материал и методы

Были обследованы 45 больных острым ИМ (ОИМ) нижней локализации, осложненным ОЛЖН с признаками гипоперфузии органов и тканей — сердечный индекс (СИ) $< 2,2$ л/мин/м², требующими введения дофамина в дозе ≥ 5 мкг/кг/мин. Все больные поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии в первые сут. заболевания. У всех пациентов был синусовый ритм с ЧСС ≥ 90 уд/мин. Методом

случайного распределения больные были рандомизированы в группы А и Б. Группы были однородны по возрасту и половому составу. В окончательную статистическую обработку не были включены умершие пациенты: 2 больных, лечившихся ивабрадином, и 3 больных из группы контроля (ГК). Таким образом, в конечном итоге в исследование вошли 40 пациентов. Группа А ($n=21$) — 11 мужчин и 10 женщин, средний возраст $66,5 \pm 1,6$ лет, лечение ивабрадином. ГК (группа Б) состояла из 19 пациентов: 13 мужчин и 6 женщин, средний возраст $65,2 \pm 1,8$ лет.

Пациенты группы А получали ивабрадин в начальной дозе 5 мг. Если в течение 12 ч ЧСС не снижалась < 90 уд/мин, дозу препарата увеличивали до 10 мг каждые 12 ч. При снижении ЧСС за 12 ч < 90 уд/мин дозировка препарата оставалась прежней — 5 мг каждые 12 ч. Показанием для отмены препарата в период лечения ОЛЖН было снижение ЧСС < 80 уд/мин. После купирования симптомов ОЛЖН в отсутствие противопоказаний больным вместе с ивабрадином назначали β -АБ. Если пациент получал препарат в дозе 10 мг/сут., а ЧСС снижалась < 60 уд/мин, ивабрадин отменяли. Если же на момент снижения ЧСС доза препарата составляла 20 мг/сут., ее снижали до 5 мг 2 раза в сут.

В первые сут. заболевания каждые 6 ч регистрировали частоту синусового ритма, систолическое артериальное давление (САД), а также инвазивным способом измеряли давление в легочной артерии (ДЛА).

Оценивали время стабилизации состояния пациентов обеих групп до момента самостоятельной стабилизации гемодинамики без необходимости инотропной поддержки. Стабильность состояния оценивали каждые 6 ч. кроме первых сут. ЧСС фиксировали на 14 сут. болезни. В обеих группах определяли сроки госпитализации с расчетом среднего количества койко-дней нахождения на стационарном лечении.

Всем пациентам в первые и 14 сут. заболевания выполняли эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование. Определяли размеры левых камер сердца, сократительную способность миокарда ЛЖ, индекс ЛС (ИЛС) и площадь пораженного миокарда ЛЖ в процентном отношении пораженных сегментов к общему количеству сегментов ЛЖ. Глобальную сократимость миокарда ЛЖ оценивали по фракции выброса (ФВ), определяемой в двухмерном режиме методом Симпсона. ЛС миокарда определяли путем расчета ИЛС миокарда ЛЖ и площади пораженного миокарда в процентном отношении. Размеры левых камер сердца определяли измерением переднезаднего размера ЛЖ в М-режиме из парастерального доступа по продольной оси на уровне папиллярных мышц в диастолу (ЛЖд) и поперечного размера левого предсердия (ЛП) в том же доступе на уровне аорты в систолу (ЛПс). В том же доступе определяли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗС). Определения размеров правого желудочка (ПЖ) проводили в М-режиме из парастерального доступа по длинной оси на уровне хорд митрального клапана в диастолу (ПЖд), а поперечный размер правого предсердия в систолу (ППс) измеряли в четырехкамерном доступе.

Для статистической обработки результатов рассчитывали средние величины (М) и стандартную ошибку средних (m). Сравнивали средние величины, используя t-критерий Стьюдента.

Применение ивабрадина у больных с ОН для коррекции избыточной тахикардии было одобрено локальным этическим комитетом СПб ГУЗ “Городская Покровская больница”, на базе которой выполнялось данное исследование.

Таблица 1

Исходные данные пациентов исследуемых групп, $M \pm m$

Показатель	Группа А	ГК
СИ, л/мин/м ²	2,0±0,1	1,9±0,2*
ДЛА, мм рт.ст.	69,1±2,9	63,3±3,0*
АД, мм рт.ст.	103,2±3,1	105,4±2,8*
ЧСС, в 1 мин	106,4±2,7	108,2±2,5*
Частота дыхания	18,2±1,1*	17,9±0,9*
ЛЖд, мм	58,8±1,2	56,8±1,1*
ФВ, %	29,4±1,7	31,5±1,6*
ИЛС	2,1±0,05	2,0±0,04*
Объем пораженного миокарда, %	52,8±1,9	53,5±2,1*

Примечание: * — ($p > 0,05$) между исходными показателями в группе А и ГК.

Результаты

При поступлении в стационар на фоне лечения дофамином клиническая картина ОЛЖН в обеих группах значимо не отличалась (таблица 1). У пациентов группы А и ГК было повышено ДЛА — $69,1 \pm 2,9$ и $63,3 \pm 3,0$ мм рт.ст. ($p > 0,05$) и снижен СИ — $2,0 \pm 0,1$ и $1,9 \pm 0,2$, соответственно ($p > 0,05$). Также примерно одинаковыми были морфофункциональные показатели ЛЖ. Различий в его диаметре, ФВ, площади и глубине поражения в группах не наблюдалось (таблица 1). Исходная ЧСС после начала лечения дофамином составила $106,4$ уд/мин в группе А и $108,2$ уд/мин в ГК ($p > 0,05$).

Различия между группами по динамике ЧСС появились уже в первые 12 ч от начала наблюдения (рисунок 1). В группе А в первые 6 ч достоверного снижения ЧСС не наблюдалось ($102,3 \pm 2,9$), но к 12 ч заболевания ЧСС у больных, получавших ивабрадин, снизилась с исходных $106,4 \pm 2,7$ уд/мин до $98,5 \pm 2,8$ уд/мин ($p < 0,05$) с дальнейшим снижением к 24 ч до $94,7 \pm 3,1$ уд/мин. ЧСС в ГК в первые сут. заболевания существенно не изменялась и составила в те же временные промежутки: $108,2 \pm 2,5$; $106,3 \pm 2,4$; $104,8 \pm 2,3$ и $104,4 \pm 2,5$ уд/мин, соответственно ($p > 0,05$). Снижение ЧСС < 90 уд/мин к 12 ч заболевания было достигнуто только у 5 больных на фоне начальной дозы ивабрадина.

У остальных 16 больных доза препарата была увеличена до 10 мг каждые 12 ч.

Оценка времени стабилизации состояния выявила более короткие сроки необходимости инотропной поддержки у больных группы А. Если у пациентов, лечившихся ивабрадином, среднее время внутривенной (в/в) инфузии дофамина в сочетании с нитратами или без них составило $52 \pm 4,9$ ч, то в ГК инотропную поддержку и терапию вазодилаторами проводили в среднем $69,4 \pm 5,3$ часа ($p < 0,05$).

После стабилизации состояния для лечения ХСН в отсутствие противопоказаний пациентам назначали β -АБ, начиная с минимальных дозировок, рекомендуемых как стартовые для каждого препарата. В группе А β -АБ были назначены 17 больным. У 4 пациентов, исходно получавших ивабрадин, β -АБ назначены не были в связи с артериальной гипотензией. На фоне приема β -АБ у 2 из 17 больных было отмечено снижение ЧСС < 60 уд/мин. Один из них получал по 5 мг ивабрадина дважды в сут., и препарат был отменен. Второму пациенту, принимавшему 10 мг ивабрадина дважды в сут., доза препарата была снижена в 2 раза. В ГК после стабилизации состояния 4 из 19 больных β -АБ не получали из-за гипотензии и одышки.

Анализ ЧСС на 14 сут. по сравнению с первыми сут. заболевания показал, что частота синусового ритма снизилась в обеих группах, что, вероятно, было связано

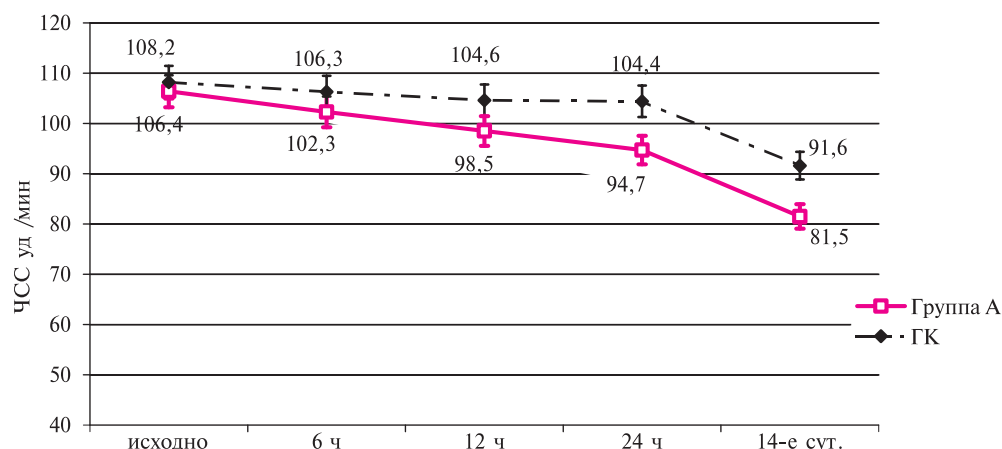


Рис. 1 Динамика ЧСС в группе А и ГК в течение 1 сут. и на 14 сут. заболевания.

Таблица 2

ЭхоКГ показатели больных в группе А и ГК ($M \pm m$)

Показатели	Группа А		ГК	
	1 сут.	14 сут.	1 сут.	14 сут.
ЛЖд, мм	58,8±1,2	60,2±1,1	56,8±1,1	60,5±1,2*
ТМЖП, мм	11,8±0,4	12,0±0,4	11,9±0,2	11,9±0,2
ТЗС, мм	12,3±0,3	11,0±0,3*	12,0±0,3	10,9±0,2*
ФВ Симпсон, %	29,4±1,7	34,9±1,8*	31,5±1,6	32,8±1,6
ИЛС	2,1±0,05	2,2±0,06	2,0±0,04	2,2±0,06*
Объем пораженного миокарда, %	52,8±1,9	51,9±2,0	53,5±2,1	54,4±1,9
ЛПс, мм	47,1±0,9	50,2±1,0*	45,7±1,2	49,5±1,1*
ПЖд, мм	24,6±0,7	25,1±0,9	23,5±1,1	24,1±1,2
ППс, мм	43,1±1,5	43,0±1,7	44,2±1,5	44,3±1,3

Примечание: * — достоверность различий ($p < 0,05$) между показателями у больных в группе А и ГК между 1 и 14 сут. заболевания.

с использованием β -АБ. У пациентов группы А ЧСС в промежутке между 24 ч от начала и 14 сут. заболевания снизилась с $94,7 \pm 3,1$ до $81,5 \pm 1,8$ уд/мин ($p < 0,001$). В ГК в этот же промежуток времени ЧСС снижалась со $104,4 \pm 2,7$ до $91,6 \pm 2,5$ уд/мин ($p < 0,005$). Сравнение этого показателя в группе в первые сут. заболевания и на 14-е сут. показало, что при примерно одинаковой исходной ЧСС — $106,4 \pm 2,7$ уд/мин в группе А и $108,2 \pm 2,5$ уд/мин в ГК ($p > 0,05$) к 14-м сут. болезни в группе А значения ЧСС были существенно ниже — $81,5 \pm 1,8$ vs $91,6 \pm 2,5$ уд/мин в группе А и ГК, соответственно ($p < 0,001$).

ЭхоКГ исследование на 14 сут. заболевания значимого ремоделирования ЛЖ в группе А не выявило (таблица 1), тогда как у больных в ГК имело место достоверное расширение полости ЛЖ. Если в первые сут. ИМ в ГК переднезадний размер ЛЖ составлял в среднем $56,8 \pm 1,1$ мм, то на 14 сут. заболевания он в среднем достоверно увеличился до $60,5 \pm 1,2$ мм ($p < 0,005$). Динамика показателей сократительной способности ЛЖ в группах тоже была разной. В группе А было отмечено увеличение ФВ ЛЖ с исходных $29,4 \pm 1,7$ % до $34,9 \pm 1,8$ % к 14 сут. заболевания ($p < 0,05$). В отличие от пациентов группы А аналогичный показатель в ГК существенно не изменился к 14 сут. — $31,5 \pm 1,6$ и $32,8 \pm 1,6$ % в 1 и 14 сут., соответственно ($p > 0,05$). ИЛС ЛЖ в группе А к 14 сут. заболевания существенно не изменился (таблица 2), тогда как в ГК ИЛС к 14 сут. умеренно (но достоверно) увеличился с $2,0 \pm 0,04$ до $2,2 \pm 0,06$ ($p < 0,05$). Площадь пораженного миокарда в динамике в группе А и ГК существенно не менялась, хотя в ГК тенденция к ее увеличению имела место (таблица 2). В обеих группах в динамике было установлено увеличение размеров ЛП и уменьшение ТЗС ЛЖ. Существенная динамика со стороны размеров правых камер сердца отсутствовала.

Сроки госпитализации были меньше у пациентов, лечившихся ивабрадином. Среднее количество койко-дней в группе А было равно $19,5 \pm 0,7$ vs $23,5 \pm 0,8$ в ГК ($p < 0,001$).

Обсуждение

ОН в острой стадии ИМ является одной из основных причин смертности. Традиционное лечение нарушений гемодинамики при снижении сократительной способности ЛЖ заключается во в/в введении нитратов, назначении диуретиков при повышении давления в ЛА и появлении признаков застоя в малом круге кровообращения. При наличии признаков гипоперфузии органов и тканей на фоне гипотензии или появлении симптомов кардиогенного шока используют препараты инотропной поддержки (дофамин, добутамин, норадреналин и др.) [4,5].

Причин тахикардии, развивающейся при ОН в остром периоде ИМ, может быть несколько. Во-первых — компенсаторный механизм, направленный на поддержание минутного объема кровообращения в условиях снижения СВ. Во-вторых — это рефлекторное увеличение ЧСС в ответ на повышение ДЛА. ЧСС может увеличиваться в ответ на снижение парциального давления кислорода крови, это может быть реакцией на увеличение парциального давления углекислого газа; при повышении активности симпатoadренальной системы на фоне стрессового состояния организма. Наконец, ЧСС, как правило, увеличивается при использовании дофамина, добутамина и норадреналина.

Увеличение ЧСС до 80—100 уд/мин компенсаторно повышает СВ, однако тахикардия > 90 уд/мин значительно повышает потребность миокарда в кислороде. Это может вызывать возвратную ишемию миокарда, приводить к расширению зоны ИМ, и, тем самым, усугублять нарушение систолической функции миокарда ЛЖ [6]. Чрезмерная тахикардия, наоборот, уменьшает СВ с повышением конечного диастолического давления в ЛЖ. Результатом является уменьшение СИ, способствующее развитию кардиогенного шока и повышению ДЛА с нарастанием явлений отека легких [7].

Применение ивабрадина для снижения ЧСС при ХСН уже описано в литературе. При раннем назначении ивабрадина при ХСН был получен эффект сохранения ФВ и предотвращения ремоделирования ЛЖ [8].

Литературные источники, посвященные использованию ивабрадина при ОСН у больных ОИМ, в целом немногочисленны. Есть сведения о положительном опыте применения ивабрадина у больных с острой дисфункцией ЛЖ. Сравнивая ивабрадин с метопрололом, было отмечено увеличение ФВ ЛЖ при применении ивабрадина после первичной коронарной ангиопластики у больных со сниженной сократительной способностью ЛЖ на фоне переднего ИМ [9]. Кроме применения ингибитора I_f -каналов при остром коронарном синдроме, описано нескольких случаев снижения избыточной ЧСС при лечении ивабрадином больных с ОСН на фоне терапии вазопрессорами [10]. Появились работы теоретического обоснования назначения ивабрадина при ОЛЖН на фоне ИМ, результатом которых был вывод о возможности использования препарата для уменьшения ЧСС и сохранения сократительной способности ЛЖ [7].

Результаты настоящего исследования показали, что с первых сут. заболевания у больных ИМ и ОСН, лечившихся добутамином, ивабрадин заметно снижал ЧСС. Устранение чрезмерной тахикардии при лечении ОСН позволяло у этой группы больных уменьшить время стабилизации состояния по сравнению с пациентами, не получавшими ивабрадин. Вероятно, это связано с возможностью более эффективно реализовать закон Франка-Старлинга на фоне более продолжительной диастолы. Вторым положительным эффектом может служить улучшение кровоснабжения миокарда ЛЖ. Поскольку кровоток в коронарных артериях осуществляется в диастолу, то чем она продолжительней, тем меньше вероятность возвратной ишемии, а, следовательно, и меньше участков с ишемической дисфункцией миокарда ЛЖ.

Продолжение приема ивабрадина во время госпитализации в дозе 5–10 мг каждые 12 ч не препятствовало назначению стартовых доз β -АБ, что предполагает широкое применение комбинации этих препаратов для продолжения лечения после снятия симптомов ОСН.

Литература

1. И. Е. Ганелина Острый инфаркт миокарда. Основные осложнения. В книге "Атеросклероз коронарных артерий и ишемическая болезнь сердца" под редакцией И. Е. Ганелиной. Санкт-Петербург "Наука" 2004; 248–65.
2. В. В. Руксин Неотложная кардиология. Санкт-Петербург "Невский диалект" 2007; 512 с.
3. Stieber J. Ivabradine: pharmacodynamic aspects of its clinical use. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008; 30(8): 633–41.
4. Iakobishvili Z, Hasdai D. Cardiogenic shock: treatment. *Med Clin North Am* 2007; 91(4): 713–27.
5. Krivokuca M, Werdan K. Therapy of acute heart failure. Emergency therapy. *Internist* 2000; 41(2) Pt.1: 127–36.
6. Д. У. Акашева Частота сердечных сокращений и острый коронарный синдром: механизмы взаимосвязей и возможности медикаментозного воздействия. *Кардиология* 2009; 40(9): 82–9.
7. Post F, Mynzel T. Ivabradine — a new therapeutic option for cardiogenic shock? *Herz* 2009; 34(3): 224–9.
8. Reil JC, Reil GH, Buhm M. Heart rate reduction by I_f (f)-channel inhibition and its potential role in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Trends Cardiovasc Med* 2009; 19(5): 152–7.
9. Fasullo S, Cannizzaro S, Maringhini G. Comparison of ivabradine versus metoprolol in early phases of reperfused anterior myocardial infarction with impaired left ventricular function: preliminary findings. *J Card Fail* 2009; 15(10): 856–63.
10. Link A, Reil JC, Selejan S, Bohm M. Effect of ivabradine in dobutamine induced sinus tachycardia in a case of acute heart failure. *Clin Res Cardiol* 2009; 98(8): 513–5.

Поступила 09/02—2010

Возможности коррекции вегетативного дисбаланса при лечении метаболического синдрома

Е.М. Хурс*, А.В. Поддубная, О.Г. Смоленская

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава. Екатеринбург, Россия

Vegetative disbalance correction in metabolic syndrome treatment

Е.М. Khurs*, A.V. Poddubnaya, O.G. Smolenskaya

Ural State Medical Academy. Yekaterinburg, Russia

Цель. Исследовать нейровегетативные особенности регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и возможности коррекции вегетативного дисбаланса у пациентов с МС при лечении небивололом.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 28 пациентов с МС без лечения. Всем пациентам назначали небиволол в течение 6 мес. в дозе 5–10 мг/сут. Проводилось бифункциональное суточное мониторирование артериального давления (АД) и электрокардиограммы (ЭКГ) исходно и через 6 мес. лечения.

Результаты. Через 6 мес. терапии было отмечено статистически значимое снижение SDANN ($p=0,031$), сопряженное с уменьшением низкочастотных влияний (LF) ($p=0,065$) и симпатовагального индекса LF/HF ($p=0,034$). Это сопровождалось снижением относительной толщины стенок (ОТС) ($p=0,002$) и уменьшением частоты концентрической гипертрофии левого желудочка. Все пациенты достигли целевого уровня АД, без отрицательного влияния на липидный и углеводный обмены.

Заключение. У больных МС небиволол с успехом может применяться как регулятор симпатических влияний на сердечный ритм, будучи препаратом метаболически нейтральным и обладающим высоким кардиопротективным эффектом.

Ключевые слова: метаболический синдром, гиперсимпатикотония, небиволол.

Aim. To investigate neuro-vegetative features of cardiovascular regulation in patients with metabolic syndrome (MS); to study the potential of nebivolol in correction of vegetative disbalance among MS patients.

Material and methods. This prospective study included 28 untreated patients with MS. All participants received nebivolol (5–10 mg/d) for 6 months. At baseline and 6 months later, bifunctional 24-hour blood pressure (BP) and electrocardiography (ECG) monitoring was performed.

Results. After 6 months of nebivolol treatment, a significant reduction in SDANN ($p=0,031$) was observed, associated with decreased low-frequency (LF) power ($p=0,065$) and sympatho-vagal LF/HF index ($p=0,034$). Left ventricular (LV) relative wall thickness also decreased ($p=0,002$), as well as the prevalence of concentric LV hypertrophy. All patients achieved target BP levels, without any disturbances of lipid and carbohydrate metabolism.

Conclusion. In MS patients, nebivolol, as a cardioprotective and metabolically neutral agent, could be effectively used as a regulator of sympathetic influences on heart rate.

Key words: Metabolic syndrome, increased sympathetic activity, nebivolol.

Актуальность проблемы метаболического синдрома (МС) определяется не только широкой его распространенностью (20–40 %) [1,2], но и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): артериальной гипертензии (АГ) [3], ишемической болезни сердца (ИБС) [4,5] и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6].

ССЗ и степень их тяжести являются основными факторами, определяющими качество жизни (КЖ) и прогноз у пациентов с МС. Согласно данным ВОЗ, по числу летальных исходов от ССЗ, в частности ИБС, Россия занимает первое место среди индустриально развитых стран, опережая Польшу, Швецию и Финляндию, где заболевания,

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: lmk@olympus.ru, poddubnaja_av@mail.ru,
Факс: (343) 38-85-71

[Хурс Е.М. (*контактное лицо) — доцент кафедры внутренних болезней, Поддубная А.В. — аспирант этой же кафедры, Смоленская О.Г. заведующая этой же кафедрой].

связанные с атеросклерозом, традиционно широко распространены [7].

Одной из причин этого, по-видимому, является одновременное негативное воздействие сразу нескольких факторов, определяющих высокий риск ССЗ. Наличие тесной патогенетической связи между ожирением (ОЖ), АГ и метаболическими нарушениями послужило основанием для выделения их в самостоятельный “метаболический синдром” [8].

Значимая роль в развитии АГ, Ож и МС принадлежит повышенной активности симпатической нервной системы (СНС) [8–11]. Гиперсимпатикотония, ассоциированная с инсулинорезистентностью (ИР), приводит к целому ряду осложнений, включая кардиоваскулярное ремоделирование, нарушения липидного и углеводного обменов [12–14]. Показана взаимосвязь активности СНС с индексом массы тела (ИМТ), гиперинсулинемией (ГИ) [15]. Другие исследователи отмечают ассоциацию повышенной активности СНС в большей степени с висцеральным жиром, чем с МТ в целом [16].

Прямо или опосредованно повышают активность СНС у больных с Ож и МС такие факторы, как лептин, неэстерифицированные жирные кислоты, провоспалительные цитокины, ангиотензин, сниженная чувствительность барорефлекса и обструктивное апноэ во сне [17]. Однако является ли повышение тонуса СНС при МС первичным или это следствие метаболических нарушений до конца не установлено [16]. Единственно ясно, что вегетативные расстройства могут быть обратимыми. Показано значимое увеличение вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных МС при снижении веса [18].

Актуальность изучения нейровегетативного аспекта патофизиологии МС определяется наличием данных о существовании взаимосвязи между состоянием автономной (вегетативной) регуляции и смертностью от ССЗ [19–22]. Идентификация вегетативной дисфункции, как одного из ведущих механизмов развития МС, обеспечивает понимание терапевтических целей (“точек приложения”) при лечении больных АГ с метаболическими нарушениями [14].

В лечении МС придают большое значение метаболической нейтральности назначаемых лекарственных препаратов [23]. Однако коррекция вегетативной дисфункции представляется также весьма актуальной. В этой связи, роль β -адреноблокаторов (β -АБ), например, дискутируется для данной категории пациентов; на фоне доказанного влияния на ВРС [24,25] в ряде ситуаций они могут влиять на липидный и углеводный обмен [26].

Целью настоящего исследования явилось уточнение особенностей нейровегетативных механиз-

мов регуляции сердечно-сосудистой системы у больных с МС в сравнении со здоровыми лицами и больными АГ и возможности медикаментозной коррекции вегетативного дисбаланса β -АБ небивололом (Небилет, Берлин-Хеми/Менарини, Германия).

Материал и методы

В открытое проспективное исследование были включены 28 больных с МС и сохраненной систолической функцией сердца, не получавших медикаментозной терапии. Клинико-демографическая характеристика группы (гр.) представлена в таблице 1.

Диагноз АГ и МС устанавливался согласно рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению МС 2007 [27,28]. Критериями исключения были: ИБС, ХСН III–IV функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), фибрилляция/трепетание предсердий, частая экстрасистолия, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дыхательной и мочеполовой сферы в период обострения, эндокринные заболевания, сопровождающиеся развитием АГ и Ож, заболевания щитовидной железы с нарушенной функцией.

Все пациенты прошли общеклиническое обследование. Лабораторная диагностика включала исследование липидного спектра, мочевой кислоты и гликемии натощак. Проводилась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате Aloka-4000 по стандартному протоколу; дополнительно рассчитывались следующие показатели: индекс массы миокарда (ИММЛЖ): $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{BSA}$, где BSA — площадь поверхности тела, относительная толщина стенок (ОТС): $\text{ОТС} = (\text{МЖПд} + \text{ТЗС ЛЖд}) / \text{КДР}$, где МЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗС ЛЖд — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу. Анализировалась диастолическая функция ЛЖ по параметрам трансмитрального потока: E/A — соотношение пиков трансмитрального потока, DecT — время замедления потока раннего наполнения, IVRT — время изоволюмического расслабления.

Всем исследуемым проводили бифункциональное суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и электрокардиограммы (ЭКГ) на мониторе “CardioTens-01” (Венгрия) с расчетом обобщенных временных и спектральных показателей ВСР согласно рекомендациям Европейского общества кардиологии и Северо-Американского Электрофизиологического общества [21]. Временной анализ включал в себя статистический анализ изменений длительности R-R интервалов между последовательными синусовыми сердечными циклами. Использовали следующие рекомендуемые временные параметры для практического использования: SDNN, мс (Standard deviation of the NN interval) — стандартное отклонение от средней продолжительности NN-интервалов — отражает общую ВСР, обусловленную всеми периодическими составляющими СР для данной регистрации, зависит от воздействия как симпатической, так и парасимпатической нервной системы; HRVti (Triangular index of heart rate variability) — триангулярный индекс — общее количество NN-интервалов, деленное на высоту гистограммы всех NN-интервалов, измеренную по дискретной шкале с шагом 1/128 с — характеризует также общую ВСР; RMSSD, мс (The square root of the mean squared differences of succes-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика исследуемой гр. пациентов

Пол	Мужчины 44 % Женщины 56 %
Возраст, лет	45,13 ± 3,91
ИМТ, кг/м ²	29,22 ± 3,48
ОТ/ОБ	0,92 ± 0,06
ФВ, %	67,36 ± 2,42
ФК, NYHA	I — 78 % пациентов II — 22 % пациентов
ОХС, моль/л	4,92 ± 0,58
ХС ЛНП, ммоль/л	3,16 ± 0,46
ХС ЛВП, моль/л	1,26 ± 0,61

Примечание: ОТ/ОБ — окружность талии/окружность бедер; ЛВП — липопротеиды высокой плотности.

Таблица 2

Ультразвуковые характеристики ЛЖ сердца и диастолической функции у пациентов исследуемой гр. исходно и через 6 мес. лечения небивололом

Показатель	Исходное состояние гр	Состояние гр через 6 мес. терапии небивололом	p	Δ
САД, мм рт.ст.	154,42 ± 16,68	117,73 ± 11,66	0,001	-21,52
ДАД, мм рт.ст.	94,37 ± 10,96	68,8 ± 7,12	0,002	-25,06
ЧСС, удю./мин	89,74 ± 11,55	74,08 ± 9,98	0,023	- 9,12
КСР, мм	30,37 ± 4,09	30,07 ± 3,27	0,231	
КДР, мм	48,84 ± 4,57	48,29 ± 4,73	0,324	
МЖПд, мм	9,42 ± 1,57	8,67 ± 1,64	0,081	
ТЗС ЛЖд	10 ± 2,6	9,07 ± 1,57	0,056	
ИММЛЖ, г/м ²	114,36 ± 15,81	103,91 ± 15,36	0,065	
ОТС, ед	0,41 ± 0,03	0,37 ± 0,02	0,002	
ФВ, %	67,36 ± 2,42	68,2 ± 3,09	0,781	
Е/А	1,01 ± 0,15	1,13 ± 0,31	0,653	
DecT, мс	206,88 ± 16,97	181 ± 43,37	0,231	
IVRT, мс	79,06 ± 6,77	72,63 ± 10,84	0,126	
ОТ, см	106,75 ± 16,63	107,43 ± 11,18	0,321	
ИМТ, кг/м ²	33,8 ± 4,15	33,37 ± 4,96	0,877	

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, КСР — конечный систолический размер, КДР — конечный диастолический размер, ОТ — окружность талии.

sive NN interval) — квадратный корень из средней суммы квадратов разности между соседними NN-интервалами — используется преимущественно для оценки высокочастотного (вагусного) компонента спектра; SDANN, мс — стандартное отклонение средних NN-интервалов на всех 5-минутных сегментах для всей записи ЭКГ — используется преимущественно для оценки низкочастотного (симпатического) компонента спектра.

Спектральный анализ, выполненный на основе быстрого преобразования Фурье, позволил различить следующие компоненты спектральной мощности: HF (High Frequency) — высокочастотная составляющая спектра (0,15—0,4 Гц) — основой этой составляющей является активность п. vagus, обусловленная дыхательной аритмией; LF (Low Frequency) — низкочастотная составляющая спектра (0,04—0,15 Гц) — характеризует преимущественно активацию СНС, происходящую под влиянием синокаротидного барорефлекса и вазомоторного центра продолговатого мозга; TF (Total Frequency) — полный спектр частот, или общая мощность — отражает суммарную активность регуляторных механизмов. Мощность спектра оценивалась в абсолютных единицах (мс²) — площадь под кривой спектра, соответствующая определенному частотному диа-

пазону. Для оценки вегетативного баланса вычисляли индекс симпатовагального взаимодействия — LF/HF.

После начального обследования всем пациентам назначался небиволол в стартовой дозе 5 мг/сут. с последующей коррекцией под контролем антигипертензивного эффекта (средняя доза составила 8,23 ± 0,12 мг). Критерием эффективности служило достижение целевых значений АД согласно рекомендациям ВНОК 2008г [28]. Через 6 мес. пациентам выполняли повторное обследование в вышеуказанном объеме.

Статистическую обработку данных проводили, используя пакет программ STATISTICA V. 6.0 ("StatSoft Inc", США). Анализ нормальности распределения изучаемых признаков выполнен с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для парных сравнений использовали непараметрический критерий U Манна-Уитни. Для сравнения по качественному признаку — критерий χ^2 , при необходимости применяли поправку Йетса. Нулевые гипотезы отвергали в том случае, когда достигнутый уровень значимости p используемого статистического критерия принимал значения <0,05. Для оценки динамики параметров ВРС на фоне лечения пользовались критерием Вилкоксона для зависимых групп. Результаты в зависимости от вида распределения приведены в виде медианы и интерк-

Таблица 3

Лабораторная характеристика пациентов исходно и на фоне 6 мес. терапии небивололом

Лабораторные показатели	Исходное состояние гр	Состояние группы через 6 мес. терапии небивололом	P
ОХС, моль/л	4,92±0,76	4,6±0,71	0,124
ЛВП, моль/л	1,5±0,43	1,44±0,46	0,324
ТГ, моль/л	1,92±0,71	2,06±0,56	0,323
ЛОНП, моль/л	0,48±0,18	0,5±0,34	0,983
ЛНП, моль/л	3,12±0,15	2,59±0,75	0,412
Индекс атерогенности, ед.	2,64±0,81	2,48±0,9	0,879
Глюкоза плазмы, моль/л	4,3±0,21	4,5±0,63	0,981
АСТ, ЕД	0,2±0,01	0,45±0,24	0,573
АЛТ, ЕД	0,19±0,03	0,26±0,31	0,162
Креатинин, моль/л	72,9±14,9	81,43±16,09	0,747
Калий, моль/л	4,4±0,1	3,89±0,79	1
Мочевая кислота, моль/л	324±114,95	278,44±88,56	0,624

Примечание: ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Таблица 4

Динамика временных параметров ВРС на фоне лечения небивололом пациентов исследованной гр.

Параметр ВРС		Исходное состояние группы	Через 6 мес. терапии небивололом	p
pNN50, ед.	сут.	3763 (1302; 7810)	5093,5 (2063,5; 7548,5)	0,853
	д	1423 (823; 3357)	937 (771,5; 2295,5)	0,581
	н	2340 (479; 3714)	2963 (1189; 5355,5)	0,356
	Спец.период*	675 (156; 1485)	1405 (586,5; 4146)	0,141
г-MSSD, мс	сут.	25 (18; 31)	25 (19,5; 32,5)	0,782
	д	20 (17; 30)	18 (15,5; 27)	0,46
	н	31 (20; 39)	32,5 (26,5; 41)	0,854
	Спец.период	28 (18; 35)	26,5 (21; 28,5)	0,406
SDSD, мс	сут.	27 (18; 48)	59,5 (40; 80)	0,005
	д	98 (76; 139)	108,5 (100; 154)	0,311
SDANN, мс	н	88 (78; 117)	76,5 (57; 100)	0,268
	Спец.период	71 (57; 85)	51,5 (40; 64,5)	0,031
	сут.	108 (61; 202)	115,5 (91,5; 152)	0,927
	д	48 (47; 52)	47,5 (36; 61)	0,854
SDANNdx, мс	н	47 (42; 55)	40,5 (35; 58,5)	0,356
	Спец.период	51 (46; 66)	47 (40; 67,5)	0,581

Примечание: *спец. период — интервал времени за 30 мин до пробуждения и 3 ч после пробуждения; н — ночь, д — день.

вартильного размаха [Me (P₂₅; P₇₅)] и среднего значения ± стандартное отклонение (M±SD).

Результаты и обсуждение

На момент первичного обследования пациенты не имели нарушений систолической функции сердца: фракция выброса (ФВ) 67,36±2,42 %, гипертрофии миокарда (ИММЛЖ 114,36±15,81 г/м²). 47 % больных при ЭхоКГ признаки диастолической дисфункции ЛЖ (таблица 2).

Через 6 мес. все пациенты достигли целевых АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [27,28]. На фоне лечения значимых изменений параметров ЭхоКГ не произошло. Статистически достоверное снижение ОТС отражает тенденцию к уменьшению вероятности развития гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) и демонстрирует, таким образом, кардиопротективный эффект лечения. В исследованной гр. в исходном состоянии 32 % лиц имели концентрический характер ремоделиро-

вания ЛЖ, через 3 мес. это количество снизилось до 16 %.

При анализе метаболических параметров отсутствовали достоверные различия в уровне общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛНП), мочевой кислоты, гликемии натощак через 6 мес. лечения небивололом (таблица 3), что свидетельствует о метаболической нейтральности лечения.

По данным анализа ВРС 24-часовой записи ЭКГ (таблицы 4, 5), на фоне терапии небивололом через 6 мес. отчетлива положительная динамика как временных, так и спектральных характеристик, отражающих сниженную активность СНС. Снижение SDANN у больных с МС сопряжено с уменьшением низкочастотных (симпатических) влияний на ритм сердца (таблица 4), негативный характер преобладания которых доказан многочисленными исследованиями [16,19,21].

По данным спектрального анализа ВРС (таблица

Таблица 5

Динамика спектральных параметров ВРС на фоне лечения небивололом пациентов исследованной гр.

Параметр ВРС		Исходное состояние гр	Через 6 мес. терапии небивололом	p
LF, мс	сут.	65 (48; 82)	50 (39,5; 61)	0,065
	д	601 (313; 836)	512,5 (429; 882,5)	0,951
	н	592 (256; 745)	317 (197,5; 578)	0,141
	Спец.период*	661 (405; 796)	797 (379; 1743)	0,356
HF, мс	сут.	582 (354; 1136)	1022 (668,5; 1242)	0,325
	д	186 (140; 373)	281 (162,5; 403,5)	0,406
	н	133 (94; 222)	113,5 (97,5; 192)	0,581
	Спец.период	340 (187; 886)	459,5 (322,5; 716)	0,461
LF/ HF, ед.	сут.	3,12 (1,38; 4,53)	2,14 (2,07; 3,55)	0,854
	д	3,7 (1,7; 4,6)	2 (1,55; 2,5)	0,065
	н	5,2 (2,1; 7,2)	2,6 (2,1; 3,2)	0,034
	Спец.период	2,1 (0,5; 4,3)	1,9 (1,25; 2,45)	1
HRVTi, мс	сут.	3816 (2103; 4012)	2786 (1728; 4353)	0,356
	д	31 (27; 40)	31 (26; 34)	0,854
	н	26 (19; 32)	23 (19,5; 28,5)	0,581
	Спец.период	23 (20; 30)	18 (15; 22,5)	0,081

Примечание: спец. период — интервал времени за 30 мин до пробуждения и 3 ч после пробуждения; н — ночь, д — день.

5), низкочастотная симпатическая составляющая суточной ВРС (LF) имела отчетливый тренд к уменьшению ($p=0,06$) суммарно за сут. Следствием этого явилось смещение симпатовагального баланса в сторону относительного преобладания парасимпатического отдела ВНС. Индекс симпатовагального взаимодействия LF/HF достоверно увеличился после 6 мес. лечения небивололом, что отражает балансирование регулирующих влияний обоих отделов ВНС на сердечный ритм.

β -АБ как антигипертензивные средства используются > 50 лет, сохраняя свою актуальность в настоящее время. Ранее изучены кардиопротективные свойства β -АБ [29], их влияние на ремоделирование ЛЖ [30, 31]. Помимо антигипертензивного эффекта для них доказаны достоверное уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений, уменьшение количества новых случаев ИБС, улучшение КЖ больных ИБС и АГ в крупных, плацебо-контролируемых исследованиях MRC (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults), STOP-Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension), SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial). β -АБ эффективны как для профилактики развития, так и для лечения ХСН [32].

В настоящее время для лечения больных СД и с МС рядом работ показано преимущество небиволола в связи с его метаболической нейтральностью [26,33]. Он относится к третьему поколению β -АБ, представленному высокоселективными препаратами с вазодилатирующими NO-зависимыми свойствами. Индуцируемая небивололом выработка NO в эндотелиальных

клетках обуславливает физиологическую вено- и артериодилатацию, мягкое снижение пред- и постнагрузки, снижение конечно-диастолического давления в ЛЖ, устранение диастолической дисфункции сердца, увеличение коронарного кровотока, уменьшение реактивности коронарных сосудов, увеличение периферического кровотока, коррекцию дисфункции эндотелия, антиатеросклеротический и антитромбоцитарный эффект [34,35].

В исследовании было проанализировано влияние небиволола на параметры ВРС. Получена статистически значимая положительная динамика индекса симпатовагального взаимодействия через 6 мес. лечения небивололом. Наряду со снижением симпатических влияний на ВРС, такой результат особенно значим с точки зрения предупреждения инициируемых гиперсимпатикотонией метаболических сдвигов и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Несмотря на то, что ИММЛЖ достоверно не менялся на протяжении лечения небивололом, отмечено его позитивное влияние на изменения ГЛЖ (за счет достоверного снижения ОТС). Возможно, снижение влияний СНС также оказывает действие на обратное развитие ГЛЖ, индуцированной повышенным миокардиальным стрессом, что согласуется с данными литературы [10,12,15].

Таким образом, у больных с МС Небилет с успехом можно применять как регулятор симпатических влияний на СР, будучи препаратом метаболически нейтральным и обладающим выраженным кардиопротективным эффектом.

Литература

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356—9.
2. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40—7.
3. 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: 1003—10.
4. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *New Engl J Med* 1990; 322: 1561—6.
5. Eberly LE, Prineas R, Cohen JD, et al. Metabolic Syndrome: Risk factor distribution and 18-year mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 2006; 29(1): 123—30.
6. Ingelsson E, Arnlov J, Lind L, Sundstrom J. The metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart* 2006; 12: 106—12.
7. Е. В. Ощепкова Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001—2006 гг. и пути по ее снижению. *Кардиология* 2009; 2: 67—72.
8. И. Е. Чазова, В. Б. Мычка Метаболический синдром. М.: Медиа Медика 2004; 168 с.
9. Е. И. Чазов Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Тер архив* 2008; 8: 11—6.
10. Riva P, Martini G, Rabbia F, et al. Obesity and autonomic function in adolescence. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23: 57—67.
11. В. Б. Мычка, И. Е. Чазова, Р. Г. Оганов Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. *Cons med* 2009; 1: 105—10.
12. Д. В. Небиеридзе, Р. Г. Оганов Гиперактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции. *Кардиоваск тер профил* 2004; 3: 94—9.
13. Р. Г. Оганов, А. А. Александров Инсулин и артериальная гипертензия: роль гиперсимпатикотонии. *Тер архив* 2002; 12: 5—7.
14. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 247—54.
15. Troisi J, Weiss ST, Parker DR, et al. Relationship of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension* 1991; 17: 669—77.
16. Tentolouris N, Argyrakopoulou G, Katsilambros N. Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome. *Neuromolecular Med* 2008; 10: 169—78.
17. Straznicki NE, Eikelis N, Lambert EA, Esler MD. Mediators of sympathetic activation in metabolic syndrome and obesity. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 440—7.
18. Laaksonen DE, Laitinen T, Schunberg J, et al. Weight loss and weight maintenance, ambulatory blood pressure and cardiac autonomic tone in obese persons with the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2003; 21: 371—8.
19. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol* 2007; 74: 224—42.
20. Camm AJ, Pratt CM, Schwarz PJ, et al. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation* 2004; 109: 990—6.
21. Heart rate variability: Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use / Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93: 1043—65.
22. И. С. Явлов Вариабельность ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста. *Сердце* 2006; 1: 18—23.
23. И. Е. Чазова, В. Б. Мычка Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия. *Сердце* 2003; 2(3) (9): 93—109.
24. О. В. Голошапов Разнонаправленное влияние нифедипина и β-блокатора пропранолола на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертензией. Тезисы VII Российского национального конгресса “Человек и лекарство” 2000; 32.
25. И. В. Демидова, С. Н. Терещенко, В. С. Моисеев Влияние биспролола на вариабельность сердечного ритма у больных хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA. Тезисы VII Российского национального конгресса “Человек и лекарство” 2000; 34.
26. Shibata MC, Flather MD, Bohm M, et al. Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORES). Rationale and design. *Int J Cardiol* 2002; 86: 77—85.
27. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Национальные клинические рекомендации. ВНОК. Москва 2008; 357—86.
28. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации, ВНОК. Москва 2008; 19—56.
29. Dahlof B, Lindholm L, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-hypertension). *The Lancet* 1991; 338: 1281—5.
30. Houston MC, Hodge R. Beta-adrenergic blocker withdrawal syndromes in hypertension and other cardiovascular diseases. *Am Heart J* 1988; 116: 515—23.
31. Е. М. Хурс, Ю. А. Зиновьева, А. В. Поддубная, О. Г. Смоленская Влияние небиволола на процессы ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией без хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 2007; 12(47): 15—9.
32. В. Ю. Мареев Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время бета-адреноблокаторов. *Кардиология* 1998; 38: 4—12.
33. О. О. Ахмедова, Ю. В. Гаврилов, В. И. Маколкин и др. Антигипертензивная эффективность бета-блокаторов метопролола и небиволола при монотерапии у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *РКЖ* 2003; 2: 43—7.
34. Cooke JP. The endothelium: a new target for therapy. *Vase Med* 2000; 5: 49—53.
35. Chan TYK. The application of nebivolol in essential hypertension: double-blind, randomized, placebo-controlled study (HKG-2). *Int J Cardiol* 1992; 35: 387—95.

Поступила 20/10—2009

Вопросы формирования кардиальной нейропатии у лиц с метаболическим синдромом и нарушением углеводного обмена (по данным анализа вариабельности сердечного ритма)

Э.В. Минаков, Л.А. Кудаева

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко. Воронеж, Россия

Cardiac neuropathy development in patients with metabolic syndrome and carbohydrate metabolism disturbances (heart rate variability analysis)

E.V. Minakov, L.A. Kudaeva

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy. Voronezh, Russia

Цель. Изучить вопросы раннего формирования кардиальной нейропатии у лиц с метаболическим синдромом (МС) и нарушением углеводного обмена на основе оценки вариаций коротких участков ритмограммы (ВКР), средневзвешенной вариации ритмограммы (СВВР).

Материал и методы. Обследованы 90 пациентов. Выделены 3 сопоставимые по возрасту группы (гр.): гр. I (n=30) — пациенты с МС и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), гр. II (n=30) — пациенты с МС и сахарным диабетом 2 типа (СД-2) с длительностью СД 5—10 лет, гр. III (n=30) — гр. контроля (ГК) — практически здоровые люди. Все обследуемые прошли общеклиническое обследование, суточное мониторирование ЭКГ с использованием системы “Холтер-ДМС” с последующим анализом вариабельности сердечного ритма (ВСР): традиционных параметров — RMSSD, pNN50, новых показателей — ВКР, СВВР.

Результаты. При анализе наборов величин ВКРМ выявлено нарушение монотонности нарастания ВКРМ при уменьшении частоты сердечных сокращений (ЧСС) в гр. I и II. Отмечалось значимое снижение СВВР у пациентов гр. II в течение всех периодов мониторирования. В гр. I величины СВВР, определенные за 24 ч, в утренние часы были снижены, ночью — находились в пределах нормы. По результатам анализа RMSSD, pNN50 у больных II гр. было выявлено значительное снижение этих параметров в исследуемые периоды, у лиц из I гр. — полученные величины попадали в диапазон нормальных, но значения pNN50 в утренние часы находились около нижней границы определенной для них нормы.

Заключение. Анализ ВСР позволил выявить начальные, полностью обратимые в ночное время проявления кардиальной нейропатии у пациентов с МС и НТГ. Было отмечено преимущество нового параметра СВВР перед традиционными показателями (RMSSD, pNN50) для выявления признаков кардиальной нейропатии у пациентов с МС и НТГ.

Ключевые слова: диабетическая кардиальная нейропатия, метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, вариабельность сердечного ритма, средневзвешенная вариация ритмограммы.

Aim. To investigate the early stages of cardiac neuropathy development in patients with metabolic syndrome (MS) and carbohydrate metabolism disturbances, based on the analyses of short segment rhythmogram variation (SSV) and average weighted rhythmogram variation (AWV).

Material and methods. In total, 90 patients were divided into three groups: Group I (n=30) included MS patients with impaired glucose tolerance (IGT); Group II (n=30) included MS patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2), with DM-2 duration of 5—10 years; Group III (n=30) included healthy controls. All participants underwent general clinical examination, 24-hour ECG monitoring (Holter-DMS system), with subsequent heart rate variability (HRV) analysis of both traditional (RMSSD, pNN50) and new (SSV, AWV) parameters.

Results. Impaired monotonous increase of SSV during HR deceleration was observed in Groups I and II. A substantial AWV reduction was observed in Group II during all monitoring periods. In Group I, circadian AWV

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: chernyh_lyuda@mail.ru
Тел.: 8(960) 134 42 94

[Э. В. Минаков — заведующий кафедрой госпитальной терапии, Л. А. Кудаева — врач-кардиолог Дорожной клинической больницы на станции Воронеж-1 ОАО “РЖД”, соискатель кафедры].

values were decreased in the morning and normal in the night. In Group II, RMSSD and pNN50 values were significantly reduced during the 24 hours of the monitoring, while in Group I, these values were normal, with some reduction in the morning.

Conclusion. HRV analysis identified early, completely reversible during the night, manifestations of cardiac neuropathy in patients with MS and IGT. A new parameter AWW was more effective than the traditional parameters (RMSSD, pNN50) in diagnosing cardiac neuropathy in MS and IGT patients.

Key words: Diabetic cardiac neuropathy, metabolic syndrome, impaired glucose tolerance, heart rate variability, average weighted rhythmogram variation.

Диабетическая кардиальная нейропатия (ДКН) является ранним и наиболее прогностически неблагоприятным признаком поражения вегетативной нервной системы (ВНС) у больных сахарным диабетом (СД). Частота распространения этого осложнения по разным данным составляет 73–93 % [1,2]. С ДКН связывают увеличение смертности больных СД. По результатам мета-анализа, в течение 5,8-летнего наблюдения смертность в группе (гр.) больных СД и ДКН составила 29 % по сравнению с 6 % в гр. без патологии ВНС. Больные СД, осложненным ДКН, погибают в течение 5–7 лет [3]. В многочисленных работах подчеркивается, что даже доклиническая стадия ДКН ухудшает прогноз жизни, значительно повышает вероятность фатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) [4,5].

Однако проблема поражения ВНС при СД остается до настоящего времени недостаточно разработанной в плане таких важных вопросов, как ранняя диагностика, определение степени обратимости и возможностей коррекции на начальных этапах формирования этой патологии, когда еще отсутствуют необратимые изменения нервного волокна.

В этом аспекте перспективным представляется более детальное изучение состояния, предшествующего развитию СД, а именно метаболического синдрома (МС) в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). Именно на этапе МС и НТГ запускаются основные механизмы патогенеза кардиальной нейропатии: гипергликемия, активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), эндотелиальная дисфункция (ЭД), увеличение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), увеличение тромбогенного потенциала плазмы крови и др. При этом доказанным является тот факт, что изменения, возникающие в этот период, в большинстве своем являются полностью обратимыми [6–8].

Целью работы является изучение вопросов раннего формирования кардиальной нейропатии у лиц с МС и нарушением углеводного обмена на основании оценки вариаций коротких участков ритмограммы (ВКР), средневзвешенной вариации ритмограммы (СВВР).

Материал и методы

Обследованы 90 пациентов в возрасте 24–60 лет (средний возраст $44,84 \pm 8,3$). Выделены 3 сопоставимые по возрасту гр.: гр. I — пациенты МС и НТГ ($n=30$), гр. II — пациенты с МС и СД 2 типа (СД-2) с длительностью

СД 5–10 лет ($n=30$), гр. III — гр. контроля (ГК) — практически здоровые люди ($n=30$) с нормальными показателями жирового, углеводного обмена, нормальной массой тела (МТ), без патологии сердечно-сосудистой системы.

МС диагностирован согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению метаболического синдрома 2007г [9]. У всех пациентов гр. I и II отмечалось ожирение по абдоминальному типу (АО) — для женщин окружность талии (ОТ) >88 см, для мужчин ОТ >102 см, артериальная гипертензия (АГ) I, II степеней (ст.) средней длительностью $3,5 \pm 1,2$ года, нарушение углеводного обмена в виде НТГ или СД-2. Критериями исключения служили: симптоматическая АГ, АГ III ст., хроническая сердечная недостаточность, стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия, наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения, гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма, патология клапанного аппарата, СД в стадии декомпенсации, патология щитовидной железы, онкологические заболевания.

Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб, анамнез жизни, заболевания, объективный осмотр с определением антропометрических показателей — индекс массы тела, ОТ, артериальное давление, общеклинические и лабораторные методы исследования: общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови (глюкоза, холестерин, нейтральные жиры и триглицериды, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин и др.

Для диагностики нарушений углеводного обмена определяли уровень глюкозы крови натощак и через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы. Оценку результатов данного теста проводили в соответствии с критериями ВОЗ по диагностике СД и других видов гипергликемий 1999 [9].

Каждому из обследуемых было выполнено суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ) с использованием системы “Холтер-ДМС” с последующей оценкой variability сердечного ритма (ВСР). Анализировали традиционные параметры ВСР, такие как стандартное отклонение суммы квадратов разницы между прилежащими интервалами R-R за 24 ч (RMSSD), процент последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс (pNN50). Соответствие норме определяли согласно классификации Bigger 1995 г [10, 11].

Применяли разработанный в РКНПК новый подход к изучению ВСР, базирующийся на оценке коротких участков ритмограммы (ВКР), средневзвешенной вариации ритмограммы (СВВР) [12]. Ниже дано краткое описание алгоритма построения указанных параметров.

Исследуемая ритмограмма разбивается на короткие участки, содержащие по 33 интервала RR; для каждого участка вычисляется среднее значение:

Таблица 1

Изменение динамики величин ВКРМ (мс) у представителей каждой из наблюдаемых групп

Диапазон изменения интервала R-R, мс	< 572	572—648	648—724	724—800	800—872	872—948	948—1024	>1024
Здоровый обследуемый К., 33 г.	-	240	248	556	688	880	1028	1556
Больной с МС и НТГ, Ч., 34 г.	112	340	540	580	448	664	988	1000
Больной с МС и СД-2, Н., 31 г.	-	104	152	160	168	236	228	-

Таблица 2

Средние значения и стандартные отклонения параметра СВВР (мс), для обследованных здоровых лиц, пациентов с МС и НТГ, больных МС и СД-2

Период	Здоровые	МС и НТГ	МС и СД-2	Различия в гр.
Все исследование (24 ч)	1554,29±157,83	880,15±35,25	715,94±31,08	a*, b*, c*
Ночные часы (01:00:00—05:00:00)	1821,14±369,31	1041,38±45,34	856,45±37,86	a*, b*, c**
Утренние часы (08:00:00—12:00:00)	1418,29±153,24	779,23±43,83	659,48±41,71	a*, b*, c***

Примечание: достоверность различий между гр.: *- $p<0,001$; **- $p<0,01$; ***- $p<0,05$; a — между гр. здоровых и МС и НТГ; b — между гр. здоровых и МС и СД-2; c — между гр. МС и НТГ и МС и СД-2.

$RRM = 1/33 \times SRR(k)$, где $k=1, \dots, 33$,

и характеризующая синусовую аритмию вариация ВКР, определяемая равенством

$BKP = S \text{ abs } [RR(k \pm 1) - RR(k)]$, где $k=1, \dots, 32$.

На всем исследуемом промежутке времени ВСП оценивается при помощи статистического анализа RRM и ВКР. Диапазон значений величин RRM, измеренных в миллисек., разбивается на восемь частей: $RRM < 575$, $575-649$, $650-724$, $725-799$, $800-874$, $875-949$, $950-1024$, >1025 .

Вычисляются: ВКРМ (i) — среднее значение величин ВКР всех пар (ВКР, RRM), попавших в i-ю группу, и $prg(i)$ ($i=1, \dots, 8$) — процент от общего числа имеющихся пар.

Для того, чтобы охарактеризовать отклонение ВСП индивидуального пациента от средних значений нормы, регулярный рост ВКРМ (i) с ростом RR учитывается умножением ВКРМ (i) на весовой коэффициент $q(i) = MN(8)/MN(i)$, где $MN(i)$ — среднее значение ВКРМ (i) для нормы. Для возрастающих диапазонов изменения RRM весовые коэффициенты $q(i)$ соответственно равны 3,04, 2,75, 2,33, 1,88, 1,56, 1,34, 1,15 и 1. Вся же ВСП пациента описывается СВВР, определяемой равенством

$СВВР = S [prg(i) \times q(i) \times ВКРМ(i)]$, где $i=1, \dots, 8$.

ВСП считалась не сниженной при $СВВР > 990$ мс, при $750-990$ мс — средне сниженной, а в случае < 750 мс — сильно сниженной.

Более подробно методика вычисления ВКРМ, СВВР и их применения при анализе ВСП у различных категорий обследованных пациентов представлена в работах [13,14].

При статистическом анализе использовали пакет прикладных программ Statistica (версия 6.0). Данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность межгрупповых отличий оценивали по методу вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

При анализе наборов величин ВКРМ (i) оценивали два их свойства — характер монотонности измене-

ния величин ВКРМ в зависимости от частоты сердечных сокращений (ЧСС) и СВВР как усредненную величину дыхательной аритмии на определенном промежутке времени (24 ч, утренние, ночные часы).

В таблице 1 представлены примеры динамики ВКРМ в зависимости от ЧСС. У здорового пациента при снижении ЧСС значения ВКРМ монотонно растут. У пациентов с МС и НТГ, МС и СД-2 эта зависимость нарушается.

В таблице 2 представлены значения параметра СВВР в исследуемых гр., определенные за весь период мониторингования (24 ч), в ночные (1:00:00—5:00:00), утренние часы (8:00:00—12:00:00). Анализ полученных результатов показывает, что во всех гр. отмечается снижение значений СВВР в дневное время по сравнению с ночным периодом, что связано с процессами физиологической активации симпатического отдела ВНС в дневное время в ответ на бытовую активность. Однако у здоровых лиц средние значения СВВР, определенные в утренние и ночные часы попадают в диапазон нормальных. У пациентов с МС и СД-2 полученные результаты остаются патологически низкими на протяжении этих этапов мониторингования. В гр. пациентов с МС и НТГ ночью значения СВВР нормальные, в то время как в утренние часы снижены и не попадают в диапазон нормальных.

У лиц с МС и НТГ наблюдается умеренное, у больных с МС и СД-2 значительное снижение параметра СВВР, определенного за 24 ч мониторингования.

В таблицах 3 и 4 представлены результаты изучения традиционных показателей ВСП — $RMSSD$, $pNN50$, определенных за весь период исследования, в утренние, ночные часы. Выявлено значительное снижение исследуемых параметров у лиц с МС и СД-2 на протяжении всех исследуемых периодов мониторингования (24 ч, утренние, ночные часы). Показатели ВСП в гр. пациентов с МС и НТГ

Таблица 3

Средние значения и стандартные отклонения параметра RMSSD (мс)
для обследованных здоровых лиц, пациентов с МС и НТГ, больных МС и СД-2

Период	Здоровые	МС и НТГ	МС и СД-2	Различия в гр.
Все исследование (24 ч)	53,14±9,63	22,0±1,30	14,55±1,10	a*, b*, c**
Ночные часы (01:00:00—05:00:00)	69,71±17,32	31,40±2,92	15,43±1,45	a**, b*, c*
Утренние часы (08:00:00—12:00:00)	42,86±9,90	23,60±5,36	12,47±1,03	b*, c***

Примечание: достоверность различий между гр.: *-p<0,001; **-p<0,01; ***-p<0,05; a — между гр. здоровых и МС и НТГ; b — между гр. здоровых и МС и СД-2; c — между гр. МС и НТГ и МС и СД-2.

Таблица 4

Средние значения и стандартные отклонения параметра pNN50 (мс),
для обследованных здоровых лиц, пациентов с МС и НТГ, больных с МС и СД-2

Период	Здоровые	МС и НТГ	МС и СД-2	Различия в гр.
Все исследование (24 ч)	16,14±2,62	3,79±0,57	2,21±0,27	a*, b*, c**
Ночные часы (01:00:00—05:00:00)	29,29±4,92	9,40±1,84	2,74±0,78	a*, b*, c*
Утренние часы (08:00:00—12:00:00)	13,71±4,23	2,98±1,02	1,14±0,10	a*, b*, c***

Примечание: достоверность различий между гр.: *-p<0,001; **-p<0,01; ***-p<0,05; a — между гр. здоровых и МС и НТГ; b — между гр. здоровых и МС и СД-2; c — между гр. МС и НТГ и МС и СД-2.

занимают некоторое промежуточное положение между результатами, полученными у здоровых лиц и больных СД-2 и с МС, при этом численно попадают в диапазон нормальных значений. Вместе с тем нельзя не отметить, что значения параметра pNN50, определенные у данных пациентов в утренние часы, находятся около нижней границы нормы.

Обсуждение

ДКН ассоциируется со снижением вариабельности ЧСС. Для выявления уменьшенного диапазона колебаний ЧСС у больных с парасимпатической недостаточностью наиболее чувствительным считается метод 24-часового мониторингирования ЭКГ с последующим анализом ВСР. Тесты Вальсальвы, ортостатическая и дыхательная пробы оказываются менее эффективными. Среди показателей во временной области наиболее часто используются показатели RMSSD, pNN50, являющиеся специфическими критериями активности парасимпатической нервной системы [15]. В настоящем исследовании оценивали такие параметры ВСР, ВКРМ, СВВР. Набор параметров ВКРМ характеризует усредненную зависимость дыхательной аритмии от ЧСС. Монотонное возрастание величин ВКРМ при нарастании RRM отражает нарастание дыхательной аритмии при уменьшении ЧСС и характерно для ВСР здоровых лиц. При различных заболеваниях (в т.ч. и у обследуемых с МС и СД-2, МС и НТГ) эта монотонность часто нарушается. Параметр СВВР дает усредненную величину дыхательной аритмии на исследуемом промежутке времени. Снижение величины дыхательной аритмии, которое проявля-

ется в уменьшении параметра СВВР, является признаком более напряженного состояния организма с активацией симпатического отдела ВНС, ухудшения функционального состояния обследуемого [16].

По результатам работы были выявлены признаки выраженной кардиальной нейропатии у больных СД-2 и МС, о чем свидетельствуют низкие значения традиционных показателей ВСР, параметра СВВР, определенные за весь период мониторингирования, утренние, ночные часы, нарушение монотонности нарастания величин ВКРМ при увеличении RRM. В ходе анализа ВСР у лиц с МС и НТГ также были обнаружены признаки снижения общей ВСР, ухудшения функционального состояния обследуемых, дисбаланса в вегетативной регуляции ритма сердца, отличием можно считать лишь ст. выраженности выявленных изменений и тенденцию к их полной обратимости в ночное время. Полученные данные указывают на наличие начальных симптомов кардиальной нейропатии у лиц с МС и нарушением углеводного обмена в форме НТГ, т.е. в отсутствие СД-2. Однако нельзя не отметить, что в настоящее время нет достоверных данных о механизмах нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма у пациентов с МС и НТГ. Теоретически данный процесс может быть рассмотрен с позиций уже изученного патогенеза кардиальной нейропатии на этапе манифестного СД-2. Основопологающую роль в развитии диабетической кардиальной нейропатии играют гипергликемия, инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия (ГИ) или недоста-

точность β -клеток, и связанные с ними ЭД, нарушения жирового обмена, изменения реологических свойств крови [17–21]. Вместе с тем, известно, что действие этих факторов начинается задолго до развития СД, а именно на этапе МС и нарушения углеводного обмена в виде НТГ [22–24]. Следовательно, процесс формирования кардиальной нейропатии также может запускаться намного раньше, что подтверждается результатами проведенного в работе анализа ВСР, показавшего наличие признаков кардиальной нейропатии у пациентов с МС и НТГ.

На основании сравнительного анализа традиционных показателей и параметров СВВР, ВКРМ можно сделать вывод о том, что при диагностике кардиальной нейропатии у пациентов с МС и СД-2 информативны все используемые в исследовании показатели. Для оценки ВСР у пациентов с МС и НТГ применение только RMSSD, pNN50 является недостаточным, т. к. получаемые значения находятся в пределах нормы и следовательно не являются показательными, демонстрируют только некоторую тенденцию к вегетативному дисбалансу с подавлением парасимпатического отдела ВНС. Более чувствительным у лиц

с МС и НТГ оказался метод, основанный на исследовании вариаций ВКР — определении ВКРМ, СВВР. Полученные низкие значения параметра СВВР, не попадающие в диапазон нормы, определенной для данного показателя, позволяют более определенно судить о ВСР и соответственно состоянии ВНС у пациентов с МС и НТГ.

Заключение

Таким образом, на основании анализа ВСР у лиц с нарушением углеводного обмена можно сделать вывод о том, что процесс формирования кардиальной нейропатии начинается задолго до развития СД-2, еще на этапе МС и НТГ.

Неоспоримой является потребность дальнейшего изучения механизмов, лежащих в основе развития кардиальной нейропатии у пациентов с МС и НТГ, когда все изменения еще обратимы, и, следовательно, лечебное воздействие будет максимально эффективно.

Следует отметить высокую практическую значимость применения метода анализа ВСР и прежде всего нового параметра СВВР в целях ранней диагностики начальных признаков кардиальной нейропатии у лиц с МС и НТГ.

Литература

1. М. И. Балаболкин Диабетическая невропатия. Ж неврол психиатр 2003; 10: 57–65.
2. Х. М. Торшхоева Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия. Сахарный диабет 2004; 1: 38–44.
3. Вейн М. (ред.) Вегетативные расстройства. М.: МИА 2003; 46–50.
4. А. Л. Верткин, С. А. Зорина, Л. М. Ибрагимова и др. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, лечение. РМЖ 2005; 13(20): 28–34.
5. О. В. Занозина, Г. М. Варварина, Г. П. Рунов, Л. С. Снегирева Диабетическая нейропатия: клинические проявления, вопросы диагностики и патогенетической терапии. Учебно-методическое пособие. Н.Новгород: Издательство НГМА 2006; 8–10.
6. И. Е. Чазова Основные принципы диагностики и лечения метаболического синдрома. Сердце 2005; 5(23); 4: 232–5.
7. Н. В. Перова, В. А. Метельская, М. Н. Мамедов, Р. Г. Оганов Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома. Профил заб укреп здор 2001; 1: 29–31.
8. М. Н. Мамедов Метаболический синдром — больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения. Пособие для врачей. Москва 2006; 22–4.
9. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Приложение № 2 к ж “Кардиоваск тер профил” 2007; 6: 1–23.
10. А. В. Соболев Анализ вариабельности сердечного ритма на длительных промежутках времени. Функц диагн 2006; 2: 14–5.
11. Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев Вариабельность ритма сердца. Монография. М.: издательство “Стар Ко” 1998; 39–43.
12. А. В. Соболев Проблемы количественной оценки вариабельности ритма сердца при холтеровском мониторировании. Вест аритмол 2002; 26: 21–5.
13. А. В. Соболев Использование средневзвешенной вариации ритмограммы в оценке динамики функционального состояния пациента. Москва 2006; 4–5.
14. А. В. Соболев Новый подход к оценке индивидуальной суточной вариабельности ритма сердца у пациента. Кардиология 2003; 8: 16–21.
15. Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. Москва Медпрактика-М 2005; 84–90.
16. А. В. Соболев, Л. Н. Лютикова, Г. В. Рябыкина и др. Вариация ритмограммы как новый метод оценки вариабельности сердечного ритма. Кардиология 1996; 4: 42–4.
17. Е. И. Соколов Диабетическое сердце. М.: Медицина 2002; 152–63.
18. Х. М. Торшхоева Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия. Сахарный диабет 2004; 1: 38–44.
19. Е. И. Соколов, О. С. Зайчикова Диабетическое сердце: метаболические причины развития кардиомиопатии. Пробл эндокрин 1996; 42(6): 56–64.
20. С. В. Котов, А. П. Калинин Диабетическая нейропатия. М.: Медицина 2000; 38–43.
21. Kempler P. Neuropathies — pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. Hungary 2002; 212–20.
22. И. Е. Чазова, В. Г. Мычка Метаболический синдром. Кардиоваск тер профил 2003; 3: 32–7.
23. Н. И. Громнацкий, И. Н. Медведев Тромбоцитарный гемостаз у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. ММЖ 2002; 5: 413–5.
24. Furukava S, Fujita T, Shimabukoro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Clin Invest 2004; 114(12): 1752–17(2): 126–36.

Поступила 29/06—2009

Оценка эффективности длительной низкодозовой терапии аторвастатином в профилактике макрососудистых осложнений у больных пожилого возраста сахарным диабетом 2 типа

Г.А. Батрак*, С.Е. Мясоедова

Ивановская государственная медицинская академия. Иваново, Россия

Long-term low-dose atorvastatin therapy and prevention of macroangiopathy complications in elderly patients with Type 2 diabetes mellitus

G.A. Batrak*, S.E. Myasoedova

Ivanovo State Medical Academy. Ivanovo, Russia

Цель. Изучить эффективность длительной низкодозовой терапии аторвастатином у больных пожилого возраста сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и с дислипидемией (ДЛП).

Материал и методы. Наблюдали 135 больных пожилого возраста СД-2 + ДЛП — основная группа (ОГ), которые в течение 5 лет принимали аторвастатин в дозе 10–20 мг/сут. (средняя — 15,3 мг/сут.). Группа сравнения (ГС) — 55 больных пожилого возраста СД-2 + ДЛП соблюдали только гиполипидемическую диету. Оценивали уровень липидных показателей, толщину комплекса интима-медиа (КИМ) по результатам дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей исходно и через 5 лет наблюдения.

Результаты. В ОГ в течение 5 лет наблюдения отмечалось улучшение липидных показателей, у 68 % пациентов на фоне приема 20 мг/сут. аторвастатина достигнут их целевой уровень. За период наблюдения в ОГ получены стабильные показатели толщины КИМ брахиоцефальных артерий исходно и через 5 лет после начала исследования — $1,23 \pm 0,2$ мм и $1,22 \pm 0,01$ мм, соответственно, и артерий нижних конечностей — $1,2 \pm 0,1$ мм и $1,18 \pm 0,2$ мм, соответственно. В ГС в течение 5 лет сохранялся высокий уровень липидов, отмечался прирост толщины КИМ брахиоцефальных артерий с $1,25 \pm 0,23$ мм до $1,35 \pm 0,23$ мм ($p < 0,001$) и артерий нижних конечностей с $1,21 \pm 0,14$ мм до $1,45 \pm 0,12$ мм ($p < 0,001$).

Заключение. Длительная низкодозовая терапия аторвастатином у больных пожилого возраста СД-2 + ДЛП улучшает липидные показатели крови, в дозе 20 мг/сут. позволяет достичь у 68 % пациентов их целевых уровней, замедляет прогрессирование поражений брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, безопасна в применении и хорошо переносится.

Ключевые слова: пожилой возраст, сахарный диабет, дислипидемия, аторвастатин.

Aim. To study the effectiveness of long-term low-dose atorvastatin therapy in elderly patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2) and dyslipidemia (DLP).

Material and methods. In total, 135 elderly patients with DM-2 and DLP were included in the main group (MG), receiving atorvastatin (10–20 mg/d; mean dose 15,3 mg/d) for 5 years. The control group (CG) included 55 elderly patients with DM-2 and DLP, who received lipid-lowering diet only. Lipid profile and intima-media thickness (IMT) of brachio-cephalic and lower extremity arteries (Duplex scanning) were assessed at baseline and 5 years later.

Results. During the five-year follow-up period, MG demonstrated improved lipid profiles, with target lipid levels achieved in 68 % of the patients receiving atorvastatin in the dose of 20 mg/d. Brachio-cephalic IMT was relatively stable ($1,23 \pm 0,2$ mm and $1,22 \pm 0,01$ mm, respectively, at baseline and 5 years later). In CG, lipid levels remained high, brachio-cephalic IMT increased from $1,25 \pm 0,23$ mm at baseline to $1,35 \pm 0,23$ mm 5 years later ($p < 0,001$), and lower extremity IMT increased from $1,21 \pm 0,14$ mm to $1,45 \pm 0,12$ mm, respectively ($p < 0,001$).

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: gbatrak@mail.ru; msemee@mail.ru

Тел.: (4932) 29 49 84

[Г. А. Батрак (*контактное лицо) — ассистент кафедр терапии и эндокринологии ФДППО, С. Е. Мясоедова — заведующая этой кафедрой].

Conclusion. Long-term low-dose atorvastatin therapy improved lipid profile in elderly patients with DM-2 and DLP. Among those receiving atorvastatin in the dose of 20 mg/d, target lipid levels were achieved in 68 %. The therapy also prevented progressing of brachio-cephalic and lower extremity macroangiopathy, was safe and well tolerated.

Key words: Elderly age, diabetes mellitus, dyslipidemia, atorvastatin.

Сахарный диабет 2 типа (СД-2) относится к приоритетным проблемам современного здравоохранения. Частота распространенности СД и его тесная связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) выводят его в ранг серьезных медико-социальных проблем. Важным фактором роста численности больных СД-2 является старение населения, в пожилом возрасте частота СД колеблется в пределах 8,9–16 % [3,7]. Прогноз продолжительности жизни больных СД определяется формированием тяжелых макрососудистых осложнений. Основной угрозой жизни больных СД-2 являются ССЗ и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ). У больных СД летальность при инсульте составляет 40,3–59,3 %, достигая при мозговых кровоизлияниях 70–100 % [2]. Причина чрезвычайно высокой сердечно-сосудистой смертности при СД-2 обусловлена сочетанием сразу нескольких факторов риска (ФР) быстрого прогрессирования атеросклероза: гипергликемии, артериальной гипертензии (АГ) и атерогенной дислипидемии (ДЛП). Тяжесть сосудистых поражений, ранняя инвалидизация и преждевременная летальность больных СД требуют безотлагательного назначения гиполипидемической терапии; препаратами выбора являются статины [9,11,12]. Вопрос о целесообразности гиполипидемической терапии в пожилом возрасте продолжает обсуждаться. В соответствии с Российскими рекомендациями [4] гиполипидемическая терапия у больных пожилого возраста показана при отсутствии эффекта немедикаментозных методов, соблюдаемых, по крайней мере, в течение 3 мес. Особое значение у пациентов пожилого возраста имеет выбор и оптимальная дозировка препарата. Число исследований по изучению гиполипидемической терапии у больных пожилого возраста ограничено [3,10]. В России частота назначения и приверженность пациентов длительной гиполипидемической терапии остаются низкими; пациенты пожилого возраста, принимающие статины, составляют небольшой процент [6].

Цель работы — изучить эффективность и безопасность длительной низкодозовой терапии аторвастатином у больных пожилого возраста СД-2 и ДЛП, оценить динамику прогрессирования атеросклероза по результатам исследования толщины комплекса интима-медиа (КИМ) брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей на фоне лечения.

Материал и методы

В исследование были включены 135 больных основной группы (гр.) — ОГ, в возрасте 60–82 года (средний возраст $66,9 \pm 4,4$), которым в течение 5 лет проводили

терапию аторвастатином 10–20 мг/сут. (средняя суточная доза — 15,3 мг). Исходно всем пациентам ОГ аторвастатин (Липтонорм, ФАРМСТАНДАРТ, Россия) назначали в дозе 10 мг/сут., в процессе наблюдения при отсутствии целевых показателей суточная доза препарата повышалась до 20 мг. 55 больных группы сравнения (ГС) в возрасте 60–80 лет (средний возраст $66,7 \pm 3,6$) не получали медикаментозную гиполипидемическую терапию ввиду отказа пациентов от лечения (таблица 1).

Гр. наблюдения были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), степени (ст.) АГ, длительности СД, типу ДЛП, наличию ФР, тяжести макро- и микрососудистых осложнений СД (таблица 1).

Критерии включения в исследование: возраст ≥ 60 лет, СД-2 легкой и средней ст. тяжести в стадии субкомпенсации и компенсации, АГ I–II ст., ДЛП II Б типа.

Критерии исключения: вторичные АГ, СД-1, тяжелое течение и декомпенсация СД, обострение хронических заболеваний печени и почек, острые инфекционные заболевания.

Концентрацию глюкозы крови натощак определяли глюкозооксидазным методом, уровень общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) исследовали стандартным ферментативным методом, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) — после преципитации из сыворотки холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП). В случаях, когда концентрация ТГ составила $< 4,5$ ммоль/л, уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedewald WT [8]. Тип ДЛП определяли по классификации Fridrickson DS, коэффициент атерогенности (КА) — как отношение ХС ЛНП/ХС ЛВП. При оценке липидных показателей исходили из нормативов Российских рекомендаций [4].

Толщину КИМ брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей определяли с помощью дуплексного сканирования (аппарат “Gems Vivid pro 3”) исходно и на фоне терапии аторвастатином 1 раз в год. Пороговой величиной для пациентов > 60 лет считали величину КИМ $< 0,9$ мм, критерием атеросклеротической бляшки — КИМ $\geq 1,3$ мм [4].

Все пациенты получали адекватную комбинированную антигипертензивную терапию (КАГТ). Сахароснижающую терапию препаратами сульфонилмочевины 2 генерации получали 89 % пациентов, у 11 % пациентов СД компенсирован только диетой. Степень компенсации СД оценивали по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), который определяли 1 раз в 3 мес. Критерием компенсации считали уровень HbA1c 6–6,5 % [5]. Безопасность терапии контролировали мониторингом активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и креатинфосфокиназы (КФК) ежемесячно в первые 3 мес. лечения, затем 1 раз в 3–6 мес. лечения.

Клинический осмотр и исследования биохимических показателей проводились в динамике каждые 3 мес.,

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	ОГ (n=135)	ГС (n=55)	p
Средний возраст, лет	66,9±4,4	66,7±3,6	p=0,954
ИМТ, кг/м	28,9±3,0	29,2±3,3	p=0,913
САД, средние значения, мм рт.ст.	143±4,0	145±7,0	p=0,69
ДАД, средние значения, мм рт.ст.	85±3,0	85±4,0	p=1,0
Длительность СД-2, годы	12,0±1,1	11,7±1,6	p=0,802
Макрососудистые осложнения, %	ИБС, стенокардия напряжения II-III ФК: ИМ в анамнезе МИ в анамнезе Макроангиопатия нижних конечностей	42,2 20,7 19,3 19,1 49,9	p=0,685 p=0,909 p=0,814 p=0,947
Микрососудистые осложнения, %	Полинейропатия Ретинопатия Нефропатия	70,9 45,0 36,0	p=0,209 p=0,973 p=0,765
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, %	58	63	p=0,458
Курение, %	24,2	26,9	p=0,686

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФК — функциональный класс; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД.

инструментальные методы и осмотры окулиста, невролога, сосудистого хирурга — ежегодно. Все пациенты прошли обучение в школе СД-2, информированы о клинической симптоматике эффектов статинов, самостоятельно контролируют уровень глюкозы крови и артериальное давление (АД).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась методами вариационной статистики с использованием электронной программы Microsoft Excel Windows XP. Для оценки достоверности средних величин по группам использовался t-критерий Стьюдента. Результаты представляли в виде $M \pm m$, где M — среднестатистическое значение, m — стандартное отклонение. Различия при $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Результаты

У пациентов ОГ через 5 лет терапии аторвастатином в дозе 10–20 мг/сут. (средняя суточная доза — 15,3 мг) отмечалось достоверное снижение показателей атерогенных липидов: уровни ОХС снизились на 34,9 % ($p < 0,0001$), ХС ЛНП — на 44,8 % ($p < 0,0001$), ТГ — на 21,1 % ($p < 0,001$), КА — на 33,3 % ($p < 0,0001$). Концентрация ХС ЛВП повысилась на 10,2 % ($p < 0,01$) (таблица 2).

Положительная динамика липидных показателей прослеживалась уже через 4 нед. лечения. Целевые уровни ОХС $< 4,5$ ммоль/л и ХС ЛНП $< 2,0$ ммоль/л достигнуты у 92 из 135 больных (68 %) через 6–8 нед. лечения на фоне приема 20 мг/сут. аторвастатина. В ГС уровни липидов составили исходно и через 5 лет наблюдения: ОХС — $7,2 \pm 1,0$ ммоль/л и $7,0 \pm 0,5$ ммоль/л; ТГ — $2,4 \pm 0,8$ ммоль/л и $2,7 \pm 0,4$ ммоль/л; ХС ЛНП — $5,5 \pm 1,0$ ммоль/л и $5,4 \pm 0,9$ ммоль/л; ИА — $5,1 \pm 1,2$ и $5,4 \pm 1,1$, соответственно. Показатели ХС ЛВП оставались низкими — $1,0 \pm 0,17$ ммоль/л и $1,0 \pm 0,13$ ммоль/л, соответственно. В течение 5 лет

24 пациента ОГ выбыли из исследования: 21 из них самостоятельно прекратили прием аторвастатина, 3 (2,6 %) пациента из продолживших терапию в связи с летальным исходом: у 2 пациентов развился фатальный инфаркт миокарда (ИМ) и у 1 — мозговой инсульт (МИ). 5 (9 %) пациентов из ГС выбыли из исследования в связи с летальным исходом: 1 — ИМ и 4 — МИ. В период наблюдения не зарегистрировано тяжелых осложнений медикаментозной гиполипидемической терапии. У 20 (15 %) пациентов в течение 5 лет наблюдения на фоне приема 20 мг/сут. аторвастатина отмечалось нестойкое повышение уровня АСТ и АЛТ более чем в 2 раза, что не потребовало отмены препарата (доза аторвастатина была снижена до 10 мг/сут.). У 5 (4 %) пациентов в первые 3 мес. терапии отмечалась склонность к запорам и умеренные диспепсические явления. Эти осложнения не потребовали отмены препарата. На фоне сахароснижающей терапии препаратами сульфонилмочевины 2 генерации (гликлазид МВ, глибенкламид 3,5 мг) в дозе 1–4 таблетки/сут. уровень HbA1c в ОГ и ГС составил $7,0 \pm 0,9$ % и $7,2 \pm 1,2$ % соответственно. На фоне АГТ (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты кальция, кардиоселективные β -адреноблокаторы, тиазидоподобные диуретики) средний уровень АД составил 145/85–143/85 мм рт.ст. Пациенты, обученные в школе СД-2, самостоятельно контролировали уровень глюкозы крови и АД, были информированы о возможных клинических проявлениях побочного эффекта лечения статинами.

В результате длительной терапии аторвастатином в ОГ по данным дуплексного сканирования не выявлено прогрессирования атеросклеротических изменений брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, не отмечено прироста толщины КИМ исследуемых сосудов (таблица 3).

Таблица 2

Динамика показателей липидного состава крови у пациентов ОГ на фоне терапии аторвастатином ($M \pm m$)

Параметры, ммоль/л	Исходно (n=135)	Через 6 мес. терапии	Через 12 мес. терапии	Через 5 лет терапии (n=111)	Динамика за 5 лет, %
ОХС	7,3±0,25	5,2±0,16**	4,9±0,2**	4,75±0,19***	↓34,9
ХС ЛНП	5,4±0,14	4,3±0,16*	3,3±0,15**	2,98±0,18***	↓44,8
ХС ЛВП	1,18±0,3	1,2±0,05	1,24±0,08*	1,3±0,04*	↑10,2
ТГ	2,51±0,32	2,1±0,2*	2,0±0,18*	1,98±0,24**	↓21,1
КА	5,4±0,8	4,3±0,49*	3,8±0,51**	3,6±0,23***	↓33,3

Примечание: * $p < 0,01$ – по сравнению с исходными данными; ** $p < 0,001$ — по сравнению с исходными данными; *** $p < 0,0001$ — по сравнению с исходными данными.

Таблица 3

Динамика толщины КИМ брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей у больных пожилого возраста на фоне терапии аторвастатином ($M \pm m$)

Параметры, мм	ОГ (n=135)		ГС	
	Исходные значения (n=135)	Через 5 лет терапии (n=111)	Исходные значения (n=55)	Через 5 лет наблюдения (n=50)
Толщина КИМ, брахиоцефальные артерии	1,23±0,2	1,22±0,01	1,25±0,23	1,35±0,23**
Толщина КИМ, артерии нижних конечностей	1,2±0,1	1,18±0,2	1,21±0,14	1,45±0,12**

Примечание. * $p < 0,01$ – по сравнению с исходными данными; ** $p < 0,001$ — по сравнению с исходными данными.

Длительная терапия аторвастатином предупреждает увеличение толщины КИМ, прогрессирование атеросклеротических поражений брахиоцефальных и сосудов нижних конечностей. За период наблюдения у всех больных ГС отмечено прогрессирование атеросклеротических изменений брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей: увеличение толщины КИМ исследуемых сосудов с $1,25 \pm 0,23$ мм до $1,35 \pm 0,23$ мм ($p < 0,001$) и с $1,21 \pm 0,14$ мм до $1,45 \pm 0,12$ мм ($p < 0,001$) соответственно.

Обсуждение

Вопросы диабетологии относятся к актуальным проблемам современной медицины. В основе предотвращения развития (либо торможения прогрессирования) поздних осложнений СД лежит многофакторный подход. Замедление прогрессирования атеросклероза у больных СД-2 представляет для клиницистов первостепенную задачу. Атеросклеротические поражения сосудов при СД развиваются уже в молодом возрасте, имеют многосегментарную, двухстороннюю и диффузную локализацию; характеризуются недостаточным развитием коллатералей и более дистальным поражением. Такие особенности сосудистых изменений при СД значительно ухудшают прогноз заболевания, объясняют высокую распространенность ССЗ и ЦВЗ. Атерогенная ДЛП, присутствующая у 50-70 % больных СД, ускоряет развитие атеросклеротического процесса. II Б тип ДЛП ассоциируется

с более тяжелыми проявлениями кардиоваскулярной патологии. Сочетание двух независимых ФР (высокого уровня ОХС и ТГ) при ДЛП II Б типа является одной из важнейших причин быстрого развития и тяжелого течения атеросклероза при СД. Коррекция нарушений липидного обмена — важное направление профилактики развития ССЗ у больных СД-2.

Статины являются препаратами выбора, и эффект от их назначения связан не только с нормализацией липидного спектра крови. Результаты многочисленных клинических исследований убедительно продемонстрировали протективные свойства статинов [9–12], но у лиц пожилого возраста данный класс препаратов используется ограничено. Остается актуальным вопрос выбора и оптимальной дозы гиполипидемического препарата. Анализ многочисленных исследований свидетельствует о применении высоких доз статинов [9,10,12], но в настоящее время усиливается роль индивидуальной антиатерогенной терапии.

Результаты терапии аторвастатином не ограничиваются только гиполипидемическим эффектом [1], что подтверждается проведенным исследованием. Благодаря плеiotропным свойствам аторвастатина через 5 лет терапии по данным дуплексного сканирования не выявлено прогрессирования атеросклеротических изменений брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей. Пациенты пожилого возраста хорошо переносили аторвастатин, развившиеся нежела-

тельные явления имели нетяжелый характер: диспептические явления наблюдали только в первые 3 мес., повышение трансаминаз более чем в 2 раза в течение 5-летнего наблюдения у 20 пациентов носило нестойкий характер. Незначительная выраженность побочных эффектов аторвастатина обусловлена, вероятно, применением невысоких доз препарата.

Полученные результаты дают основание считать, что длительная низкодозовая терапия аторвастатином у больных пожилого возраста с СД-2 и ДЛП является эффективной в профилактике прогрессирования макрососудистых осложнений при СД. Аторвастатин в указанных дозах значительно снижает уровень ОХС и ТГ, является безопасным и хорошо переносится, что позволяет назначать его непрерывно в течение нескольких лет, не опасаясь риска побочных действий у пациентов пожилого возраста.

Литература

1. Д. М. Аронов Каскад терапевтических эффектов статинов. Кардиология 2004; 10: 85–92.
2. Т. Т. Батышева, А. А. Рыжак, Л. А. Новикова Особенности ОНМК у больных сахарным диабетом. Леч врач 2004; 1: 8–10.
3. М. Г. Глезер Пожилой возраст: сердечно-сосудистые заболевания и диабет. Липидснижающая терапия у лиц пожилого возраста, страдающих сахарным диабетом. Клинический геронт 2000; 11–12: 43–64.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Москва 2009; 27–53.
5. Клинические рекомендации. Эндокринология. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа 2008; 150–1.
6. А. В. Сусеков, М. Ю. Зубарева, А. Д. Деев и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MMS). Сердце 2006; 5(6): 324–8.
7. М. В. Шестакова, Л. А. Чугунова, М. Ш. Шамхалова Сердечно-сосудистые факторы риска у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа и методы их коррекции. РМЖ 2002; 10: 480–5.
8. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-density Lipoprotein Cholesterol without Use the Preparative Ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499–502.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebocontrolled trial. Lancet 2003; 361(9374): 2005–16.
10. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER). Lancet 2002; 360(9346): 1623–30.
11. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Lancet 2004; 364: 685–96.
12. Skandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383–9.

Выводы

Аторвастатин (Липтонорм) в дозе 10–20 мг/сут. у больных пожилого возраста СД-2 и ДЛП эффективно снижает уровень ОХС, ХС ЛНП и ТГ, у 68 % пациентов прием 20 мг/сут. препарата позволяет достичь целевых уровней липидного спектра.

Длительная низкодозовая терапия аторвастатином позволяет предотвратить по данным дуплексного сканирования прирост толщины КИМ, замедляя прогрессирование атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей.

Аторвастатин в невысоких дозах безопасен при длительном применении, хорошо переносится и может быть рекомендован пациентам пожилого возраста с СД-2 и ДЛП для долгосрочной терапии в повседневной клинической практике врачей различных специальностей: кардиологов, терапевтов, эндокринологов, неврологов.

Поступила 26/02–2010

Гистерэктомия как звено сердечно-сосудистого континуума

В.И. Подзолков¹, А.Е. Брагина^{1*}, Т.И. Никитина², Н.М. Подзолкова²

¹ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, ²ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования. Москва, Россия

Hysterectomy as a part of cardiovascular continuum

V.I. Podzolkov¹, A.E. Bragina^{1*}, T.I. Nikitina², N.M. Podzolkova²

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, ²Russian Medical Academy of Post-Diploma Education. Moscow, Russia

Цель. Изучить этапы формирования метаболических нарушений после гистерэктомии (ГЭ).

Материал и методы. Обследованы 104 женщины (средний возраст $44,0 \pm 2,1$ лет), перенесших надвлагалищную ампутацию матки с сохранением яичников. В зависимости от давности ГЭ (1 г, 3 г и 5 лет назад) женщины были распределены на 3 основные подгруппы. Группу сравнения (ГС) составили 25 пациенток (средний возраст $43,0 \pm 1,6$ лет). Оценивали уровень артериального давления (АД), липидного спектра крови, уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида в плазме натощак и после перорального теста толерантности к глюкозе.

Результаты. С увеличением давности ГЭ зарегистрировано достоверное увеличение индекса массы тела, систолического и диастолического АД, уровня базального и стимулированного С-пептида, базального и стимулированного ИРИ, а также общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. Выявлены достоверные различия с ГС. При корреляционном анализе обнаружены достоверные положительные связи этих параметров с давностью ГЭ.

Заключение. Продемонстрировано нарастание метаболических нарушений по мере увеличения срока давности ГЭ, позволившее выделить этапность развития постгистерэктомического метаболического синдрома и обосновать тактику ведения больных с постгистерэктомическим синдромом.

Ключевые слова: постгистерэктомический синдром, хирургическая менопауза, метаболический синдром, дислипидемия, артериальная гипертензия, С-пептид.

Aim. To study the stages of metabolic disorder progression after hysterectomy (HE).

Material and methods. In total, 104 women (mean age $44,0 \pm 2,1$ years) after supravaginal hysterectomy with intact ovaries were examined. The participants were divided into three main subgroups, according to the time since HE (1 year, 3 years, and 5 years). The comparison group (CG) included 25 women (mean age $43,0 \pm 1,6$ years). The levels of blood pressure (BP), blood lipid profile, immuno-reactive insulin (IRI) and C-peptide in plasma (fasting level and the level after oral glucose tolerance test) were measured.

Results. Longer time since HE was associated with a significant increase in body mass index, systolic and diastolic BP, basal and stimulated C-peptide levels, basal and stimulated IRI levels, as well as in total cholesterol (CH) and low-density lipoprotein CH, comparing to the CG. These parameters were significantly and directly correlated with the time since HE.

Conclusion. Metabolic disturbances were more pronounced in patients with longer time since HE. This allowed to specify the stages of post-HE metabolic syndrome and to justify the strategy for post-HE patients' management.

Key words: Posthysterectomic syndrome, surgery menopause, metabolic syndrome, dyslipidemia, arterial hypertension, C-peptide.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: anna.bragina@mail.ru,
Тел.: 8(903)628-94-67

[¹Подзолков В.И. — заведующий кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета, ¹Брагина А.Е. (*контактное лицо) — доцент этой же кафедры, ²Никитина Т.И. — доцент кафедры акушерства и гинекологии, ²Подзолкова Н.М. — заведующая этой кафедрой].

В большинстве стран мира наиболее частой гинекологической операцией является гистерэктомия (ГЭ) с полным или частичным сохранением ткани яичников. В США из 97 млн. женщин > 18 лет 19% перенесли ГЭ, причем 65% из них – в возрасте 30–40 лет. Ежегодно удаление матки в этой стране выполняют 600 тыс. пациенткам [1]. В Швеции на ГЭ приходится 38% полостных хирургических вмешательств, в Великобритании – 25%, в России – 38%. Средний возраст женщин, которым удаляют матку, составляет 40,5 года [2].

С 70-х гг. взгляды на операцию кардинально изменились, и ГЭ стала предметом научных дебатов. Появились первые публикации, подчеркивающие множественные соматические, нейро-эндокринные и психические последствия удаления матки даже при сохранении ткани яичников. В настоящее время признают, что ГЭ может неблагоприятно влиять на многие аспекты женского здоровья. В подавляющем большинстве исследований отмечаются развитие у пациенток репродуктивного возраста ранней менопаузы и возрастание частоты обменно-эндокринных изменений, включающих прибавку массы тела (МТ), нарушения углеводного и липидного обменов, остеопороз, а также повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3–5].

При хирургической менопаузе, в т.ч. при ГЭ с сохранением яичников, вдвое увеличивается риск ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с женщинами того же возраста в пременопаузе [6]. По данным ряда работ, после удаления матки без овариэктомии или с односторонней аднексэктомией усугубляется течение артериальной гипертензии (АГ), если она имела место до менопаузы, возрастает риск дебюта повышения артериального давления (АД) [7]. Некоторые исследователи отмечают увеличение частоты АГ у таких пациенток в 4,4 раза [8]. При ретроспективной оценке историй болезни женщин с терминальной стадией хронической почечной недостаточности как исхода АГ указывают на высокую частоту ГЭ без удаления яичников в анамнезе и высказывают предположение о роли этой операции в увеличении риска ССЗ [9]. Было показано, что атеросклеротические изменения в сосудах: толщина комплекса интимамедиа и количество бляшек в сонных артериях, у женщин репродуктивного периода после ГЭ с сохранением ткани яичников сопоставимы с таковыми у обследо-

ванных из более старшей (постменопаузальной) группы [10].

Особую значимость проблеме придает молодой возраст этой группы пациенток, более тяжелое течение ССЗ и раннее развитие осложнений. ГЭ приводит к возрастанию частоты смерти женщин от кардиоваскулярной патологии [11]. У женщин, перенесших ГЭ с сохранением одного или обоих яичников < 45 лет, риск ССЗ в 5 раз превышает ожидаемый для этой возрастной группы [12]. В других исследованиях получены аналогичные результаты: среди женщин, которым удаление матки с полным или частичным сохранением ткани яичников было произведено в репродуктивном периоде, смертность от ИБС в течение 10 лет, следующих после операции, составила 0,4–0,5%. Авторы указывают, что простая ГЭ в пременопаузе без аднексэктомии ассоциируется с тройным возрастанием случаев заболевания ИБС (4–6%) до достижения среднего возраста менопаузы [13]. Изучали связь между риском инфаркта миокарда (ИМ) и менопаузальным статусом, в 858 случаях. Был сделан вывод, что возраст, в котором наступает менопауза, больше влияет на риск ИМ, чем тип менопаузы (естественная или хирургическая). Женщины, у которых менструации прекратились < 45 лет, имеют значительно более высокий риск по ИБС при сравнении с теми, у которых естественная менопауза наступила в возрасте ≥ 50 лет. Исследователи полагают, что риск ССЗ повышается в результате раннего прекращения овуляторной функции [14]. При обследовании 2540 женщин отмечено, что наличие ГЭ в анамнезе, повышает риск АГ, ИБС и сопутствующих метаболических нарушений: ожирения (ОЖ), дислипидемии (ДЛП), по сравнению с пациентками с естественной менопаузой [15]. В связи с этим некоторые авторы предлагают включить “гистерэктомический статус” в оценочную шкалу риска ССЗ [16].

В последние годы в литературе даже появился термин “постгистерэктомический синдром”, отражающий развитие у женщин с сохраненными яичниками гипоестрогении, повышенной концентрации гонадотропных гормонов, снижения кровотока в гонадах и, как следствие, – климактерического синдрома (КС) с дальнейшим развитием менопаузального метаболического синдрома (ММС) [5,17–21]. По мнению ряда отечественных исследователей, удаление матки с сохранением яичников, выполненное в репродуктивном

Таблица 1

Характеристики групп пациенток при фоновом обследовании

	ОГ			ГС
	подгруппа I (до операции) (n=26)	подгруппа II (до операции) (n=39)	подгруппа III (до операции) (n=39)	(n=25)
Возраст, лет	43,5±1,6	42,4±1,3	39,±1,8	43,0±1,6
ИМТ, кг/м ²	27,1±1,9	27,1±1,5	26,9±1,3	27,3±1,7
САД, мм рт.ст.	130,4±4,9	130,5±3,3	130,0±3,9	130,1±2,7
ДАД, мм рт.ст.	84,4±2,8	84,9±2,5	84,6±2,6	84,1±1,8

Таблица 2

Показатели углеводного обмена у женщин после ГЭ в зависимости от давности операции

	ОГ			ГС	Норма
	Подгруппа I	Подгруппа II	Подгруппа III		
ИРИ базальный, мкЕд/мл	11,8±3,5	12,3±3,7	13,1±3,9*	10,1±3,5	<12,5
ИРИ после ПТТГ, мкЕд/мл	20,5±6,3*	24,9±3,7*†	26,5±3,4*†	17,3±3,5	<28,0
С-пептид базальный, нг/мл	1,4±0,7	1,8±0,2	2,4±0,4*§	1,8±0,4	<2,4
С-пептид после ПТТГ, нг/мл	2,0±0,8	2,2±0,5	7,2±1,7*§	2,2±0,4	<2,9

Примечания: * — $p < 0,05$ с ГС; § — $p < 0,001$ при сравнении с подгруппами I и II; † — $p < 0,001$ по сравнению с подгруппой I.

периоде, снижает средний возраст наступления менопаузы у оперированных женщин в среднем на 4-5 лет, т. е. до 44-45 лет [4,5]. При этом, чем моложе пациентка, подвергшаяся ГЭ, тем раньше возникает дефицит половых гормонов и тем быстрее развивается ММС, включающий АГ, абдоминальное Ож (АО), нарушения углеводного и липидного обменов [22].

Цель исследования: изучить динамику формирования метаболических нарушений после ГЭ.

Материал и методы

Обследованы 178 женщин, перенесших ГЭ с сохранением яичников по поводу миомы матки в сочетании с аденомиозом. Критериями включения в исследование были: возраст 35-47 лет, ГЭ в анамнезе, давность оперативного вмешательства 1-5 лет, отсутствие антигипертензивной терапии в течение последних 4 нед., отсутствие в анамнезе заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

В качестве критериев исключения рассматривались симптоматическая АГ, клинические проявления ИБС, цереброваскулярной болезни, сердечной недостаточности, сахарный диабет 1 типа, заболевания щитовидной железы, протекающие с ее дисфункцией, печеночная и почечная недостаточность, бронхиальная астма, тяжелые заболевания легких, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью, мигрень с аурой, эпилепсия.

Из обследованных 178 женщин у 104 (58,4%) (средний возраст $44,0 \pm 2,1$) был выявлен синдром “хирургической менопаузы”, который определялся как отсутствие менструальной функции с повышением уровня фоллику-

лостимулирующего и лютеинизирующего гормонов и снижением концентрации эстрадиола и прогестерона. Эти пациентки в дальнейшем составили основную группу (гр.) (ОГ).

В зависимости от давности ГЭ все пациентки из ОГ были распределены на 3 подгруппы: I составили женщины, перенесшие оперативное вмешательство 1 год назад, II — 3 года назад и III — 5 лет назад.

Гр. сравнения (ГС) составили 25 пациенток в возрасте $43,0 \pm 1,6$ лет с сохраненной менструальной функцией, находящиеся на диспансерном наблюдении по поводу миомы матки небольших размеров или миомы матки в сочетании с аденомиозом.

Проведен ретроспективный анализ архивного материала для оценки дооперационного состояния: уровня артериального давления (АД) и индекса МТ (ИМТ) с последующим вызовом пациенток для клинического обследования, в ходе которого проводилось измерение офисного АД, окружности талии, МТ и роста с последующим расчетом ИМТ. Степень тяжести климактерических расстройств оценивалась с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ), изучение тонуса вегетативной нервной системы с помощью опросника А.М.Вейна и др. 1991. Проведено лабораторное обследование, включившее исследование липидного спектра (ЛС) крови, иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида в плазме крови натощак и после перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного пакета SPSS-11.0. Данные представлены в виде средних величин $\pm$ стандартное отклонение. Для сравнения средних показателей между двумя независи-

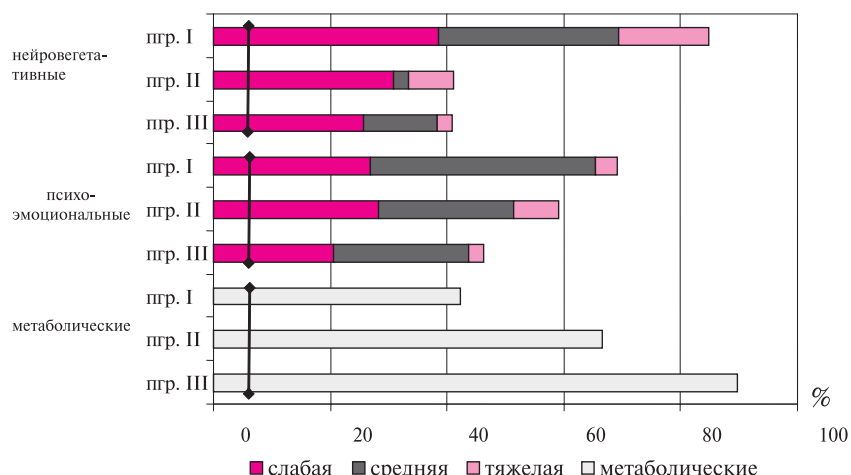


Рис. 1 Распространенность климактерических проявлений в основных подгруппах (после ГЭ).

Таблица 3

Показатели липидного обмена у женщин после ГЭ в зависимости от давности операции

	ОГ			ГС
	Подгруппа I	Подгруппа II	Подгруппа III	
ОХС, мг/дл	201,9±30,8*	210,3±12,3*	232,7±45,8*§†	188,8±16,5
ХС ЛНП, мг/дл	164,7±35,2*	174,4±24,8*	219,3±28,8*§†	124,9±21,6
ХС ЛВП, мг/дл	45,4±9,5	49,1±4,6	47,9±10,8	45,3±6,7
ТГ, мг/дл	113,3±13,4	116,3±9,1	117,6±6,7	109,5±26,5

Примечания: * – $p < 0,05$ – с ГС; § – $p < 0,001$ при сравнении с подгруппой I; † – $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой II.

мыми выборками применяли тест Манн-Уитни, при проведении множественных сравнений критерий Ньюмена-Кейлса. Достоверность различий между качественными показателями оценивали с помощью критерия χ^2 . Различия и корреляционные взаимосвязи считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Исходя из результатов ретроспективного анализа архивного материала, обследованные группы достоверно не различались по основным демографическим и антропометрическим характеристикам, а также состоянию менструальной и репродуктивной функции до ГЭ (таблица 1).

Нейровегетативные (сердцебиение, кардиалгии, повышенная потливость, приливы, головная боль) и психоэмоциональные компоненты менопаузального синдрома манифестируют практически в первые мес. после ГЭ и достигают своего пика к концу первого года, а в последующие 4 года происходит постепенное уменьшение их распространенности. Результаты обследования по опроснику А.М.Вейна (1991) подтвердили формирование в послеоперационном периоде синдрома вегетативной дистонии у 84 (66,7%) женщин.

У большинства обследованных КС имел слабую и среднюю степени выраженности, причем степень тяжести менопаузальных проявлений постепенно уменьшалась с увеличением давности оперативного лечения (рисунок 1). Если в первых двух подгруппах величина ММИ была в первую очередь обусловлена нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями, то в III подгруппе тяжесть менопау-

зальных нарушений определяли в основном метаболические изменения.

Метаболические нарушения проявлялись увеличением МТ, изменениями липидного и углеводного обменов.

Прибавку МТ в первый год после операции отметили 16 (61,5%) женщин, через 3 года – 26 (66,6%), через 5 лет – 36 (92,3%) пациенток. При этом через 3 и 5 лет после ГЭ высокие значения ИМТ встречались достоверно чаще ($p < 0,05$), чем через 1 год после вмешательства (рисунок 2). После ГЭ в трех подгруппах зарегистрировано достоверное ($p < 0,05$) увеличение ИМТ, который составил $28,5 \pm 1,6$ кг/м², $29,4 \pm 1,6$ кг/м²; $29,6 \pm 1,4$ кг/м², соответственно. При этом показатель ИМТ находился в прямой корреляционной связи с давностью ГЭ ($r = 0,48$, $p < 0,05$).

Зафиксирована сходная динамика АД. К пятому году после ГЭ было отмечено увеличение как систолического АД (САД), так и диастолического (ДАД) ($p < 0,05$). При этом САД в III подгруппе превысило уровень, принятый для диагностики АГ (140 мм рт.ст.) (рисунок 3). Была выявлена положительная корреляционная связь САД ($r = 0,42$) и ДАД ($r = 0,34$) сроком давности ГЭ ($p < 0,05$). Достоверная динамика уровня АД в ГС отсутствовала.

Уровень базального С-пептида находился в пределах нормы в первых двух подгруппах и имел пограничное значение в III. Отмечены достоверные различия этого показателя между подгруппами с наиболее высоким уровнем значимости в III подгруппе ($p < 0,01$) (таблица 2). При этом концентрация базального С-пептида через 3 года после ГЭ оказалась достоверно выше, чем в ГС ($p < 0,01$). Выявлена достоверная положительная корреляционная связь между концентрацией С-пептида и давностью ГЭ ($r = 0,45$, $p < 0,05$). Через 1 и 3 года после ГЭ уровень базального ИРИ находился в пределах референсных значений (таблица 2) и достоверно не отличался от результатов, полученных в ГС. Через 5 лет после оперативного вмешательства зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) увеличение уровня базального ИРИ по сравнению с ГС, что превысило нормальные показатели для данного параметра. Исследование углеводного обмена после ПТТГ показало, что уровень ИРИ во всех трех подгруппах достоверно отличался от показателя в ГС ($p < 0,05$). Концентрация С-пептида после ПТТГ в первых двух подгруппах не выходила

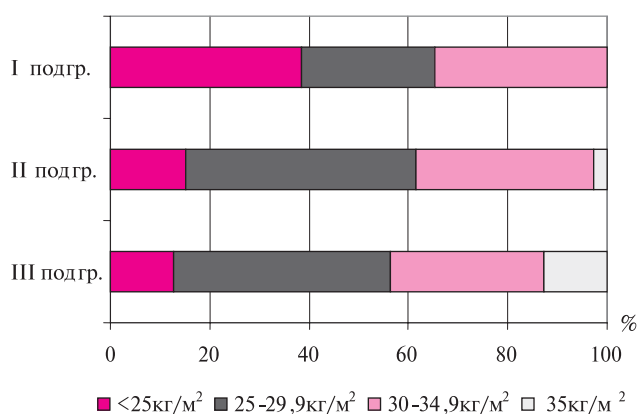


Рис. 2 Динамика показателя ИМТ в зависимости от давности перенесенной ГЭ.

за границы нормы и не отличалась от таковых в ГС. Тем не менее, в III подгруппе отмечено значительное превышение нормального уровня стимулированного С-пептида, что сопровождалось появлением достоверности различия, как с ГС, так и с первыми двумя подгруппами.

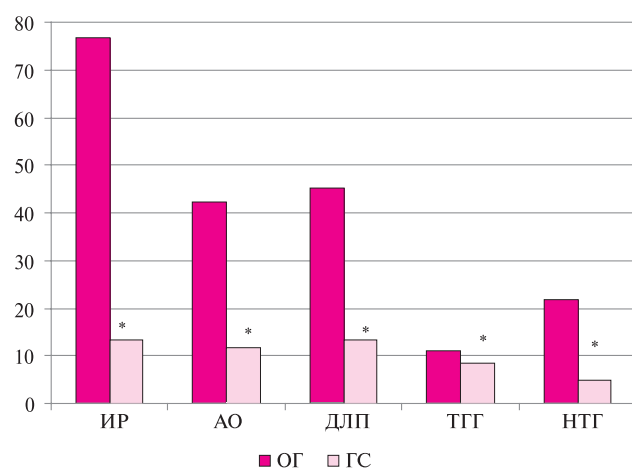
Исследование ЛС выявило высокий уровень общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в основных подгруппах (таблица 3), которые превышали как референсные значения, так и результаты в ГС. Обращает на себя внимание достоверно более высокий уровень ОХС в III подгруппе по сравнению с I, а также ХС ЛНП — в III подгруппе по сравнению с I и II (таблица 3).

Корреляционный анализ показал, что уровни ХС ЛНП, ОХС и триглицеридов (ТГ) находятся в прямой зависимости от давности ГЭ ($r=0,523$, $r=0,38$ и $r=0,32$, $p<0,05$).

Обсуждение

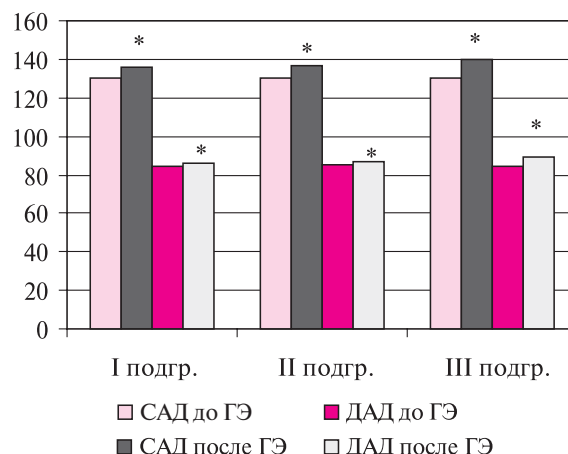
ГЭ с сохранением яичников, выполненная в репродуктивном периоде, приближает возраст наступления менопаузы в среднем на 4 года. При этом у 44% прооперированных женщин угнетение овариальной функции наступает < 45 лет (при средних популяционных значениях 50 ± 4 года) [23].

Последствия ГЭ и их причины активно обсуждаются в литературе на протяжении многих лет. По мнению ряда авторов, гормональные и метаболические нарушения, развивающиеся после ГЭ, обусловлены пересечением собственной связки яичника и нарушением анастомоза между яичниковой и маточной артериями, в результате чего нарушается кровоснабжение гонад. Таким образом, у части женщин репродуктивного возраста, имеющих преимущественное кровоснабжение яичников из ветвей маточной артерии, после ГЭ без придатков может развиваться симптоматика



Примечание: * $p<0,05$, ТГГ — тошачковая гипергликемия, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе.

Рис. 4 Распространенность компонентов МС в обследованных подгруппах.

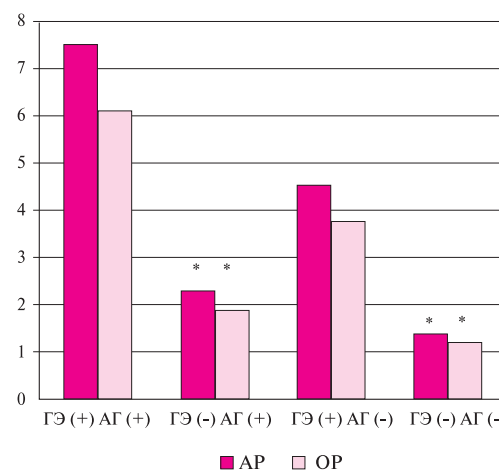


Примечание: * — $p<0,05$ по сравнению с уровнем до ГЭ.

Рис. 3 Динамика АД в зависимости от давности ГЭ.

схожая с КС вследствие снижения овариальной функции [23].

Помимо возникающего при подобных вмешательствах угнетения овариального стероидогенеза, сходного с процессами характерными для естественной менопаузы, в литературе имеются сообщения о собственной эндокринной функции матки и ее влиянии на содержание различных биологически активных веществ [24]. Высказывается предположение о секреции маткой простагландинов, которые оказывают вазопротективное и антиатерогенное действия [23]. Результаты исследований по сопоставлению функции яичников у женщин после ГЭ с сохранением придатков и после абляции эндометрия показали сходную динамику снижения кровотока и уровня эстрадиола, что, вероятно, свидетельствует о роли функционирующего эндометрия, как рецепторного органа, участвующего в сложных нейроэндокринных взаимодействиях в системе гипоталамус-гипофиз-яичники-кора надпочечников-щитовидная железа [24].



Примечание: * $p<0,01$ по сравнению с пациентками, перенесшими ГЭ.

Рис. 5 Уровень сердечно-сосудистого риска у женщин, перенесших ГЭ.



Рис. 6 Этапы формирования постгистерэктомического МС.

Формирование обменно-эндокринных нарушений после ГЭ представляется вполне закономерным. Это связано со стремительным прогрессированием у пациенток гормональной перестройки сходной с таковой в климактерическом периоде и преждевременным наступлением менопаузы. У 77,6% обследованных женщин с удаленной маткой была выявлены признаки инсулинорезистентности (ИР) (рисунок 4), проявляющейся повышением уровня ИРИ и С-пептида. Как известно, ИР представляет собой основу патогенеза МС. Помимо этого, с увеличением давности ГЭ нарастали и симптомы МС. Более чем у 42% прооперированных женщин были выявлены не просто признаки избыточной МТ, а сформировавшееся АО (рисунок 4). Помимо этого, у женщин после ГЭ наблюдались характерные для МС изменения ЛС в виде увеличения атерогенных фракций липопротеидов. Следует также обратить внимание на формирование у пациенток ОГ АГ. До операции, через 1 и 3 года после ГЭ, а также в ГС уровень АД соответствовал категории “высокого нормального”. Однако, через 5 лет после вмешательства АД > 140/90 мм рт.ст., переходя в категорию АГ. Исходя из статистических данных распространенность АГ среди женщин 35-44 лет в популяции не превышает 15-18%. В противоположность этому полученные данные свидетельствуют о том, что после ГЭ этот показатель достигает 46,7%. Ранее было показано нарушение циркадианных ритмов АД у пациенток, перенесших ГЭ, что проявлялось достоверно более высокими величиной и скоростью утреннего подъема САД и ДАД, а также преобладанием нарушений суточного ритма АД по типу “over-dipper” [20,25].

Учитывая наличие многочисленных метаболических нарушений, стратификация риска продемонстрировала достоверно более высокий уровень относительного (ОР) и абсолютного риска (АР) развития ССЗ у пациенток, перенесших ГЭ, при этом независимо даже от факта наличия или отсутствия у них АГ (рисунок 5).

В настоящей работе продемонстрировано прогрессирование метаболических нарушений по мере увеличения срока давности ГЭ, что подтверждается наличием межгрупповых различий показателей и корреляционных связей с давностью оперативного вмешательства. При этом наиболее выраженное отклонение от референсных значений и показателей в ГС были зафиксированы у женщин с наибольшей давностью послеоперационного периода. На ранних этапах развития постгистерэктомического синдрома у пациенток в основном встречаются одно или комбинация двух-трех метаболических нарушений, по мере пролонгации периода хирургической менопаузы растет доля множественных сочетаний факторов риска (ФР) с формированием истинного МС. Полученные данные позволили выделить этапность развития постгистерэктомического МС (рисунок 6) [20].

Несмотря на различие возможных патогенетических механизмов развития “синдрома хирургической менопаузы” и формирования “постгистерэктомического МС” неоспорим сам факт его возникновения после ГЭ даже с сохранением яичников. Полученные результаты показали, что в отдаленном после операции периоде более чем у половины женщин, перенесших ГЭ даже с сохранением яичников, дебютируют симптомы “хирургической менопаузы”. Данные свидетельствуют о том, что сохранение яичников не может в полной мере обеспечить всем пациенткам защиту от появления нейровегетативных, психоэмоциональных и метаболических нарушений, а в последующем и формирования МС.

Как МС в целом, так и каждый из его компонентов значительно повышают риск развития и прогрессирования ССЗ [26]. Тесная связь метаболических нарушений с ГЭ, проявляющаяся постгистерэктомическим синдромом, диктует необходимость пристального внимания не только гинекологов, но и кардиологов к данной немалочисленной категории пациенток, в связи с существенным ростом ОР и АР развития ССЗ. Сразу непосредственно после операции этим женщинам требуются тщательный мониторинг состояния здоровья, рекомендации по изменению образа жизни, направленные на раннее выявление и коррекцию сердечно-сосудистых ФР. Учитывая, что пациентки, перенесшие ГЭ, относятся к группе высокого риска развития ССЗ, после оперативного вмешательства многим из них целесообразно назначение медикаментозной терапии. Тактика лечения, безусловно, требует комплексного подхода, направленного на коррекцию метаболических нарушений и повышенного АД, на профилактику развития поражений органов-мишеней и замедление прогрессирования имеющихся гормональных нарушений. В связи с этим, при подборе схемы лекарственной терапии следует рассматривать такие группы препаратов, как гиполипидемические и, в первую очередь,

статины, препараты, для коррекции углеводного обмена, антигипертензивные средства, среди которых следует выделить ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, пролонгированные антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, тиазидные и тиазидоподобные

диуретики, агонисты имидазолиновых рецепторов, а также (по рекомендации гинеколога!) препараты ЗГТ, и в т.ч. — тиболон 2,5 мг (Ливиал®, ШЕРИНГ-ПЛАУ, США), эффективность и безопасность которого была оценена у пациенток с постгистерэктомическим синдромом [5,21,25].

Литература

1. Lentine LA, Hillis SD, Marchbanks PA, et al. Hysterectomy surveillance — United States, 1980-1993// MMWR CDC Surveill Summ 1997; 46(4): 1-15.
2. Кулаков В.И., Сметник В.П., Краснов В.Н. и др. Хирургическая менопауза (пособие для врачей). Москва 2003; 40 с.
3. Макаров О.В., Доброхотова Ю.Э., Любченко Н.В.. Некоторые аспекты результатов гистерэктомии у женщин репродуктивного возраста. Акушер гинек 2000; 3: 12-4.
4. Краснопольский В.И., Рубченко Т.И. Хирургическая менопауза (клиническая лекция). Пробл репродук 1998; 5: 76-80.
5. Доброхотова Ю.Э. Ливиал как средство реабилитации после гистерэктомии. Cons med 2003; 5(2): 62-6.
6. Luoto R, Kaprio J, Reunanen A, Rutanen EM. Cardiovascular morbidity in relation to ovarian function after hysterectomy. Obstet Gynecol 1995; 85(4): 515-22.
7. Мартынов А.И., Майчук Е.Ю., Юренева С.В. и др. Особенности формирования и течения артериальной гипертензии у женщин после тотальной овариэктомии. РМЖ 2004; 12(5): 352-6.
8. Здоровье женщин и менопауза. Пер. с англ. Москва "ГЭОТАР-МЕД" 2004; 528 с.
9. Kramer HM, Curhan GC, Singh A. Hemodialysis and Estrogen Levels in Postmenopausal Patients Study Group. Permanent cessation of menses and postmenopausal hormone use in dialysis-dependent women: the HELP study. Am J Kidney Dis 2003; 3(43): 643-50.
10. Zeigler-Johnson CM, Holmes JL, Lassila HC, et al. Subclinical atherosclerosis in relation to hysterectomy status in black women. Stroke 1998; 29: 759-64.
11. Cole P, Berlin J. Elective hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1977; 129(2): 117-23.
12. Robinson RW, Higano N, Cohen WD. Increased incidence of coronary heart disease in women castrated prior to the menopause. Arch Intern Med 1959; 104: 908-13.
13. Centerwall BS. Premenopausal hysterectomy and cardiovascular disease. Am J Obstet Gynecol 1981; 139(1): 58-61.
14. Palmer JR, Rosenberg L, Shapiro S. Reproductive factors and risk of myocardial infarction. Am J Epidemiol 1992; 136(4): 408-16.
15. Lambert LJ, Straton JA, Knuiman MW, Bartholomew HC. Health status of users hormone replacement therapy by hysterectomy status in Western Australia. J Epidemiol Community Health 2003; 57: 294-300.
16. Hsia J, Barad D, Margolis K, et al. Usefulness of prior hysterectomy as an independent predictor of Framingham risk score (The Women's Health Initiative). Am J Cardiol 2003; 92(3): 264-9.
17. Carlson KJ. Outcomes of hysterectomy. Clin Obstet Gynec 1997; 40(4): 939-46.
18. Аскольская С.И., Адамьян Л.В. Гормональные изменения после гистерэктомии. Климактерий 2001; 3: 64.
19. Howard BV, Kuller L, Langer R, et al. Risk after cardiovascular disease by hysterectomy status, with or without oophorectomy. The Women's Health Initiative Observation Study. Circulation 2005; 111(2): 1462-70.
20. Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Артериальная гипертензия в пери- и постменопаузе. В кн. "Медицина климактерия" под ред. Сметник В.П. Москва Издательство "Литера"; 462-75.
21. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Никитина Т.И. и др. STEAR-терапия как метод коррекции метаболический нарушений после гистерэктомии. Пробл репродук 2005; 2: 81-6.
22. Ahn EH, Bai SW, Song CH, et al. Effect of hysterectomy on conserved ovarian function. Yonsei Med J 2002; 43: 53-8.
23. Макаров О.В., Доброхотова Ю.Э., Чернышенко Т.А.. Функциональное состояние яичников и метаболические изменения у женщин репродуктивного возраста после гистерэктомии. РМЖ 1998; 6: 26-9.
24. Biro JC, Eneroth P. Inhibitory effect of the uterus on plasma and pituitary FSH in rats. J Endocrinology 1990; 124: 183-9.
25. Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Никитина Т.И. и др. Гистерэктомия как триггер эволюции метаболического синдрома. Росс вест акушер гинекол 2009; 6: 60-4.
26. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2007; 25: 1105-87.

Поступила 01/03-2009

Состояние тиреоидного статуса и эффективность левотироксина натрия у больных дилатационной кардиомиопатией

Т.А. Абдуллаев, Б.У. Марданов*

Республиканский специализированный центр кардиологии. Ташкент, Узбекистан

Thyroid status and levothyroxine sodium effectiveness in patients with dilated cardiomyopathy

T.A. Abdullaev, B.U. Mardanov*

Republican Specialised Cardiology Centre. Tashkent, Uzbek Republic

Цель. Изучить особенности клинико-гемодинамических показателей больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) во взаимосвязи с показателями тиреоидного статуса (ТС), и оценить эффективность 12-недельной терапии левотироксином натрия (ЛН) в комбинации с базисной терапией.

Материал и методы. В исследование включены 53 больных ДКМП обоих полов (39 женщин и 14 мужчин) в возрасте 22–58 лет (средний возраст $41 \pm 2,7$). Помимо оценки клинического статуса и параметров гемодинамики, у всех больных определяли содержание уровней трийодотиронина, тироксина и тиреотропного гормона в плазме. По результатам биохимических исследований 43 больных были разделены на 2 группы: I – с признаками гипотиреоза (Г) ($n=21$), и II – с нормальными показателями ТС ($n=22$). Пациенты I группы в дополнение к стандартной терапии сердечной недостаточности (СН) получали препарат ЛН. Ретроспективно изучались количество летальных случаев и госпитализаций пациентов по поводу декомпенсации СН в течение последующих 12 мес.

Результаты. У больных ДКМП в 39,6 % случаев выявлены признаки Г, при отсутствии первичной патологии щитовидной железы. Снижение уровней тиреоидных гормонов в плазме ассоциируется с уменьшением толерантности к физическим нагрузкам и более низкими значениями сократительной функции миокарда.

Заключение. Применение в течение 12 нед. ЛН на фоне базисной терапии СН приводит к нормализации параметров ТС и способствует улучшению клинического состояния, отдельных показателей внутрисердечной гемодинамики при достоверном снижении количества повторных госпитализаций.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, тиреоидные гормоны.

Aim. To study clinical and hemodynamic parameters, in association with thyroid status (TS) markers, in patients with dilated cardiomyopathy (DCMP); to assess the effectiveness of 12-week combination of basis therapy and levothyroxine sodium (LTN) treatment.

Material and methods. The study included 53 DCMP patients (39 women and 14 men), aged 22–58 years (mean age $41 \pm 2,7$ years). In addition to clinical examination and hemodynamics assessment, plasma levels of triiodothyronine, thyroxine, and thyrotropin were measured in all participants. According to biochemical data, 43 patients were divided into 2 groups: Group I ($n=21$) with hypothyroidism (HT), and Group II ($n=22$) with normal TS. Group I received standard heart failure (HF) therapy and LTN. Twelve months later, the number of deaths and hospital admissions due to HF decompensation were retrospectively assessed.

Results. In 39,6 % of DCMP patients, HT was observed, despite the absence of primary thyroid disease. Decreased plasma levels of thyroid hormones were associated with reduced physical stress tolerability and reduced myocardial contractility.

Conclusion. The 12-week combination of basis HF therapy and LTN treatment was linked to TS normalization, improvement in clinical status and selected parameters of intracardiac hemodynamics, as well as with a significant reduction in repeat hospital admissions.

Key words: Dilated cardiomyopathy, heart failure, thyroid hormones.

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: mb_sky@inbox.ru

escardio@mail.ru

Тел: +99871-237-37-92

Моб: +99890-346-93-75

[Т. А. Абдуллаев — руководитель лаборатории некоронарогенной патологии миокарда и сердечной недостаточности, Б. У. Марданов (*контактное лицо) — аспирант этой лаборатории].

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — состояние, характеризующееся большим количеством повторных и длительных госпитализаций, и высокой смертностью. Основными клиническими проявлениями ДКМП являются хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и нарушения ритма различного характера. Развиваясь как основной синдром прогрессивной дилатации полостей сердца, ХСН в последующем способствует развитию целого ряда, в большинстве случаев необратимых, патологических процессов в организме, определяющих тяжесть и течение заболевания, многие из которых до сих пор остаются малоизученными. К числу последних можно отнести изменения тиреоидного статуса (ТС) у больных ДКМП. Анализ современной литературы показывает, что гипотиреоз (Гт) достаточно часто развивается у больных ХСН, являясь в определенной степени предиктором тяжести состояния больных и неблагоприятного прогноза [1–3]. Существуют единичные работы, посвященные изучению эффективности заместительной гормональной терапии (ЗГТ) препаратами щитовидной железы (ЩЗ) у больных с ХСН [4,5]. Малоизученными остаются вопросы, касающиеся влияния на течение ДКМП субклинических форм дисфункции ЩЖ, а также отработки показаний и дозировок тиреоидных гормонов (ТГ) для проведения ЗГТ.

Целью исследования является изучение особенностей клинико-гемодинамических параметров больных ДКМП во взаимосвязи с показателями ТС, и оценка эффективности 12-недельной терапии левотироксином натрия (ЛН) в комбинации с базисным лечением.

Материал и методы

В исследование включены 53 больных ДКМП — 39 женщин и 14 мужчин в возрасте 22–58 лет (средний возраст $41 \pm 2,7$). Критерии включения в исследование: пациенты > 18 лет с ДКМП, установленной в соответствии с критериями, предложенными рабочей группой ВОЗ по кардиомиопатиям (1995) [6]. Критерии исключения из исследования: наличие первичной патологии ЩЖ, длительный прием амиодарона, тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) > 110 уд/мин, отказ подписать письменное информированное согласие.

Клинические методы обследования включали определение степени (ст.) тяжести состояния больных с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС), определение длины пройденной дистанции (ДПД) по результатам теста 6-минутной ходьбы (Т6мх). Функциональные исследования включали стандартную электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) (SIEMENS, Германия), холтеровское суточное мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) (CardioSens, Украина) и рентгенкардиометрию с определением кардиоторакального индекса (КТИ). Дополнительно определялись содержание уровней трийодотиронина (T_3), тироксина (T_4) и тиреотропного гормона (ТТГ) в плазме больных, на иммуноферментном гемонализаторе (“Daytona”, Исландия). Кровь объемом 5 мл для

исследования брали из локтевой вены утром натощак. Ретроспективно изучались количество госпитализаций пациентов по поводу декомпенсации ХСН в течение последующих 12 мес. После проведения исходных обследований 43 пациента были разделены на две группы (гр.): I гр. ($n=21$), средний возраст $44 \pm 2,75$ лет, с признаками субклинического гипотиреоза (СГт), уровни ТТГ в плазме были повышены и составляли в среднем по гр. $9,26 \pm 1,7$ mIU/l (при значениях нормы для данного набора реактивов в $0,3–6,2$ mIU/l), при снижении уровня T_3 до нижних границ нормы, средние показатели которого составляли $0,7 \pm 0,1$ ng/ml (в норме $0,69–2,02$ ng/ml), и II гр. (без признаков Гт ($n=22$), средний возраст $42,7 \pm 3,1$ лет. Пациенты I гр. в дополнение к стандартной терапии получали препарат ЛН (L-тироксин), среднесуточная доза которого составила $52,3 \pm 5,56$ мкг. Набор и средние дозы препаратов стандартной терапии в обеих гр. не различались. Основные, изучаемые в сравнительном аспекте параметры больных, включенных в исследование, приведены в таблице 1.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 5.5a. Средние величины представлены в виде ($M \pm m$), где M — среднее значение показателя, m — стандартная ошибка среднего. При сравнении средних значений использовали критерий Стьюдента. Результаты считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание то, что практически у 39,6 % больных ДКМП, включенных в исследование, диагностируют признаки СГт. Данные о распространенности патологии ЩЖ при ХСН единичны, тем не менее, полученные результаты созвучны с описанными ранее. На основании обследования 281 пациента с ХСН ишемической и неишемической этиологии, без сопутствующей патологии ЩЖ, были выявлены признаки Гт у 32 % больных, с низким уровнем T_3 в качестве независимого предиктора смертности [1]. Турецкие исследователи сообщают о распространенности тиреоидной дисфункции, в данном случае Гт, у 21 % больных ДКМП [2]. При оценке функции ЩЖ у 132 амбулаторных пациентов (98 мужчин и 32 женщины) с СН I–IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) у 7 % пациентов диагностирован первичный Гт и у 35 % отмечено низкое содержание T_3 в сыворотке крови. Степень обнаруженных изменений коррелировала с тяжестью СН [3]. При сравнении исследуемых клинико-гемодинамических параметров больных с признаками Гт и нормальными уровнями ТГ отмечено, что ДПД по результатам Т6мх значимо превышала во II гр. на 27 % ($p < 0,05$), при несколько меньшем количестве набранных баллов по ШОКС ($-7,8$ %). Различие в толерантности к физической нагрузке (ТФН), вероятно, связано с более выраженным развитием атрофи-

Таблица 1

Клинико-гемодинамическая и лабораторная характеристики больных ДКМП, включенных в исследование

	I гр. (n=21)	II гр. (n=22)
Средний возраст, лет	44±2,75	42,7±3,1
КТИ, %	63,7±4,1	62,7±3,9
ФК СН по NYHA, n (%)		
II ФК	2 (9,5)	3 (13,6)
III ФК	14 (66,7)	16 (72,8)
IV ФК	5 (23,8)	3 (13,6)
T3, ng/ml	0,7±0,1	0,9±0,15
T4, ng/ml	8,67±0,16	8,4±0,2
ТТГ, mIU/l	9,26±1,7	4,7±1,3*
ШОКС, баллов	8,9±0,71	8,2±0,74
ДПД, метров	211,4±10,7	268,3±16,7*
САД, мм рт.ст.	113,3±4,07	109±3,4
КДО ЛЖ, мл	308,7±18,9	312,3±13,2
КСО ЛЖ, мл	184,9±12	169,3±9,7
ФВ ЛЖ, %	39,8±1,6	44,3±1,8
ЛП, мм	45,8±0,82	46,3±0,8
ПЖ, мм	41,2±2,48	42,1±2,1

Примечание: * — p<0,05.

Таблица 2

Сравнительная динамика исследуемых параметров по итогам исследования

	I гр.		II гр.	
	исходно	12 нед.	исходно	12 нед.
T3, ng/ml	0,7±0,1	1,4±0,14	0,9±0,15	1,2±0,12
T4, ng/ml	8,67±0,16	7,6±0,28	8,4±0,2	7,1±0,31
ТТГ, mIU/l	9,26±1,7	5,2±0,5*	4,7±1,3	4,01±0,41
ШОКС, баллов	8,9±0,71	4,3±0,24*	8,2±0,74	4,8±0,31*
ДПД, метров	211,4±10,7	322,5±10,6*	268,3±16,7	332,1±11,3*
САД, мм рт.ст.	113,3±4,07	108,5±9,62	109±3,4	108,3±2,9
Средняя ЧСС, уд/мин	81,3±2,03	71,2±1,7*	83,5±1,6	73,4±1,1*
КДО ЛЖ, мл	308,7±18,9	275,3±15,4	312,3±13,2	289,4±16,4
КСО ЛЖ, мл	184,9±12	156±9,7	169,3±9,7	156,6±8
ФВ ЛЖ, %	39,8±1,6	43,2±2,1	44,3±1,8	45,5±0,97
ЛП, мм	45,8±0,82	43±0,7*	46,3±0,8	46,7±0,9
ПЖ, мм	41,2±2,48	37,8±2,6	42,1±2,1	40,1±1,66

Примечание: * — p<0,05.

ческих процессов скелетных мышц, обусловленных Гт, описанных ранее. Дефицит ТГ нарушает экспрессию генома тяжелых цепей миозина, перераспределяет его изоформы, подавляет белковый синтез и, следовательно, мышечный рост. Снижению работоспособности может также способствовать гиповентиляция, наблюдаемая при Гт [7]. Описаны миопатические изменения дыхательных мышц, обсуждается возможность влияния ТГ на созревание II типа пневмоцитов и содержание сурфактанта. Фактором, лимитирующим физическую работоспособность, является сниженная доставка кислорода и нутриентов и/или удаление продуктов обмена из скелетных мышц в результате снижения в них кровотока.

Наблюдали снижение кровотока у гипотиреодных крыс в процессе ФН на 33–41 % в разных группах скелетных мышц. Дальнейшие исследования предположили, что ухудшение мышечного кровотока во время ФН связано с нарушением периферической вазодилатации и со сниженной сократительной функцией миокарда при Гт [8].

Статистически значимые различия выявлены также при оценке параметров внутрисердечной гемодинамики по результатам ЭхоКГ. Снижение сократительной способности миокарда, в данном случае определенное значениями фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ, как правило, характерно для всех больных

ДКМП. Но в сравнительном аспекте, выраженность данных изменений превалировала у больных с СГт. Средний показатель ФВ ЛЖ у больных I гр. оказался на 4,5 % ниже, а средние значения КСО ЛЖ — на 8,4 % выше таковых у больных с нормальными значениями ТГ (оба $p > 0,05$). Были обнаружены при СГт изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, используя стандартное доплеровское исследование и ультразвуковую видеоденситометрию для оценки структуры и функции ЛЖ у 20 пациентов с СГ. Результаты сравнивали со II гр. При СГт наблюдался достоверно более низкий индекс систолической вариации (ИСВ) как для межжелудочковой перегородки, так и для задней стенки. ИСВ положительно коррелировал с уровнем свободного T_3 и отрицательно — с уровнем ТТГ [9]. Взаимосвязь между кардиальной дисфункцией и Гт доказана также на экспериментальной модели СН у собак [10]. Было установлено, что дефицит гормонов ЩЖ сопровождается уменьшением ФВ ЛЖ и увеличением периферического сосудистого сопротивления [11]. Вместе с тем, существуют работы, по итогам которых не было выявлено снижения сократимости миокарда, иногда даже его повышение у больных с Гт [12]. Данное противоречие предопределяет продолжение исследований по изучаемой проблеме.

Анализ результатов повторных обследований по итогам 12-недельной терапии показал достоверное улучшение показателей клинического статуса больных обеих гр. (таблица 2). Сумма набранных баллов по ШОКС, в обеих гр. имела достоверную, но более выраженную в гр. терапии ЛН, регрессию по сравнению с исходом на 52 % и 41 % соответственно (оба $p < 0,01$). По результатам ЭхоКГ выявлено следующее: конечно-диастолический объем (КДО) и КСО ЛЖ у больных на дополнительной терапии ЛН имели тенденцию к уменьшению на 11 % и 15,3 %, соответственно, сопровождающуюся приростом ФВ ЛЖ на 3,4 % (все $p > 0,05$). У пациентов II гр. прирост ФВ ЛЖ составил 1,2 %. Статистически значимая динамика отмечена при сравнении линейных размеров левого предсердия (ЛП), которая у больных I гр. составила 6,1 % ($p = 0,01$), в то время как у больных II гр. отмечалось недостоверное увеличение ЛП на 0,9 % ($p = 0,7$). Дополнительное назначение ЛН также приводило к уменьшению размера правого желудочка (ПЖ) на 8,2 % ($p > 0,05$).

Наиболее значимую динамику имели показатели Тбмх, ШОКС, и линейных размеров ЛП. Вместе с тем, в сравнительном аспекте, показатели, характеризующие сократимость миокарда выявили большую динамику в случае дополнительного приема ЛН, но недостоверную. Естественно, снижение инотропии миокарда является основным патогенетическим моментом

развития ХСН, в основе которого лежат сложные механизмы морфологических и нейрогуморальных изменений. Тем не менее, уже доказаны непосредственное или опосредованное участие ТГ в процессах метаболизма кардиомиоцитов (КМЦ). Прямое действие ТГ на КМЦ осуществляется с помощью экстрануклеарных и нуклеарных механизмов. Первый регулирует транспорт аминокислот, глюкозы, катионов через плазматическую мембрану клетки, второй механизм заключается в связывании ТГ со специфическими рецепторами ядра КМЦ, что способствует, с одной стороны, повышению синтеза контрактильных протеинов, с другой, — увеличению скорости сокращения. Опосредованный механизм влияния ТГ на сократительную способность обусловлен периферическими эффектами гормонов ЩЖ, которые могут воздействовать на адренергическую иннервацию, вызывая активацию симпатoadреналовой системы, способствуя повышению чувствительности миокарда к катехоламинам, тем самым, увеличивая сердечный выброс [13]. Подобное благоприятное, в плане улучшения клинического статуса и повышения сердечного выброса, влияние различных форм препаратов ТГ у больных ХСН описаны в зарубежной литературе [4,5,14].

Как известно, препараты ЩЖ могут вызывать тахикардию, однако по результатам исследования, где ЛН назначали в дозе, не превышающей 50 % от максимальной, наоборот, отмечено достоверное уменьшение среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) по данным ХМ ЭКГ с $84,3 \pm 3,03$ до $71,2 \pm 1,7$ уд/мин ($p < 0,001$), как следствие стабилизации гемодинамики. Терапия ЛН привела к достоверному уменьшению содержания ТТГ с $9,26 \pm 1,7$ до $5,2 \pm 0,5$ mIU/l, свидетельствующему об уменьшении выраженности Гт. Количество повторных госпитализаций у больных I гр. оказалось достоверно меньше, составив $1,1 \pm 0,19$ и $1,6 \pm 0,16$ раз, соответственно ($p \leq 0,05$). Необходимо также отметить, что в течение всего периода исследования случаи, потребовавшие отмены препарата, связанные с побочными действиями или непереносимостью, отсутствовали.

Таким образом, установлено, что у 40 % больных ДКМП имеют место явные, либо относительные снижения уровней ТГ в плазме, в частности T_3 , и повышение содержания ТТГ, при отсутствии первичной патологии ЩЖ, что ассоциируется сравнительно с более низкой ТФН и ухудшением сократительной способности миокарда. Прием в течение 12 нед. ЛН на фоне базисной терапии СН приводит к нормализации параметров ТС и способствует улучшению клинического состояния, отдельных показателей внутрисердечной и центральной гемодинамики, при достоверном снижении количества повторных госпитализаций.

Литература

1. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, et al. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2005; 118(2): 132—6.
2. Kozdag J, Ural D, Vural A, et al. Association between free triiodothyronine/free thyroxine ratio, echocardiographic parameters and mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Failure Suppl* 2003; 2(1): 183.
3. Ascheim DD, Hryniewicz K. Thyroid hormone metabolism in patients with congestive heart failure: the low triiodothyronine state. *Thyroid* 2002; 12(6): 511—5.
4. Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med* 1996; 101: 461—7.
5. Lu X, Huang J, Zhang X, et al. Effects of thyroxine on cardiac function and lymphocyte beta-adrenoreceptors in patients with chronic congestive heart failure. *Chin Med J* 2003; 116(11): 1697—700.
6. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Organization International Society and Federation of Cardiology. Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841—2.
7. Hellermann J, Kahaly G. Cardiopulmonary involvement in thyroid gland diseases. *Pneumologie* 1996; 50(5): 375—80.
8. McAllister RM, Delp MD, Laughlin MH. A review of effects of hypothyroidism on vascular transport in skeletal muscle during exercise. *Can J Appl Physiol* 1997; 22(1): 1—10.
9. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, et al. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3315—8.
10. Phillips DE, Harkin KR. Hypothyroidism and myocardial failure in two Great Danes. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39(2): 133—7.
11. Dilleman WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* 1990; 88: 626—30.
12. Л. А. Панченкова, Е. А. Трошина, Т. Е. Юркова и др. Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система. *Росс мед вести* 2000; 1: 18—25.
13. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002; 137(11): 904—14.
14. Hamilton MA, Stevenson LW. Safety and haemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1998; 81: 443—7.

Поступила 16/12—2008

Клиническая оценка результатов комплексного инструментального обследования больных цереброваскулярным заболеванием

Б.М. Липовецкий

Институт мозга человека РАН. Санкт-Петербург, Россия

Clinical assessment of the complex instrumental examination in cerebrovascular disease patients

B.M. Lipovetsky

Human Brain Institute, Russian Academy of Sciences. St. Petersburg, Russia

Цель. Сравнить клинические проявления цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ) с результатами современных инструментальных методов обследования больных, используя полуколичественные градации степени выявленных нарушений.

Материалы и методы. Обследованы 40 больных ЦВЗ, перенесших ишемический мозговой инсульт или страдающих дисциркуляторной энцефалопатией. Всем больным выполнено дуплексное сканирование (ДС) сосудов шеи и головы, магнитно-резонансная ангиография (МРА) сосудов мозга и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) мозга. Дифференцировали умеренно выраженные (+) нарушения, нарушения средней степени (++) и резко выраженные (+++).

Результаты. Выявлено соответствие между клиническими проявлениями ЦВЗ и нарушениями перфузии мозга по результатам ПЭТ. В 50 % случаев для атеросклероза церебральных артерий у больных ЦВЗ характерно сочетанное поражение каротидного (КБ) и вертебрально-базилярного бассейнов (ВББ), реже (10 %) имело место изолированное поражение ВББ. В первую очередь в процесс вовлекаются экстракраниальные сегменты сосудов (35 %) или сегменты этой локализации в сочетании с интракраниальными сегментами (27 %). Четкий параллелизм между степенью клинических нарушений при ЦВЗ и “морфологическими” изменениями сосудов мозга по данным ДС и МРА был установлен в 45 %.

Заключение. Всестороннее инструментальное обследование больных ЦВЗ в настоящее время позволяет точнее оценить тяжесть поражения, определить прогноз и наметить адекватный путь лечения.

Ключевые слова: Цереброваскулярное заболевание, дуплексное сканирование, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, мозговой инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия.

Aim. To compare clinical manifestations of cerebrovascular disease (CerVD) with the results of modern instrumental examination methods, using the semi-quantitative approach.

Material and methods. In total, 40 CerVD patients with ischemic stroke in anamnesis or discirculatory encephalopathy were examined. All participants underwent duplex scanning (DS) of neck and head vessels, magnetic resonance angiography (MRA) of cerebral vessels and positron emission tomography (PET) of the brain. The observed disturbances were coded as “mild” (+), “moderate” (++), or “severe” (+++).

Results. Clinical manifestations of CerVD correlated with PET-diagnosed cerebral perfusion disturbances. In 50 % of the cases, cerebral atherosclerosis in CerVD patients was characterised by combined pathology of carotid and vertebro-basilar arteries (CA, VBA), while isolated VBA pathology was relatively rare (10 %). The first-affected segments were extracranial vessels (35 %) or extracranial and intracranial vessels (27 %). A strong correlation between clinical CerVD symptoms and morphological vascular changes at DS and MRA was observed in 45 %.

Conclusion. Among CerVD patients, complex instrumental examination could help in assessment of the disease severity, prognosis and therapy choice.

Key words: Cerebrovascular disease, duplex scanning, magnetic resonance tomography, positron emission tomography, stroke, discirculatory encephalopathy.

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: borlip@mail.spbnit.ru

Тел.: (812) 234-93-49; (812) 293-74-88

[Б. М. Липовецкий — главный научный сотрудник].

Одним из главных путей вторичной профилактики ишемического мозгового инсульта (МИ) является своевременное распознавание атеросклероза мозговых сосудов и его адекватная терапия.

До 70 % ишемических МИ развивается без предшествующей симптоматики, позволяющей заподозрить такую опасность [1]. В ряде случаев современные методы обследования выявляют ранее перенесенные бессимптомные МИ в виде постишемических кистозных образований в ткани мозга.

За последнее десятилетие возможности для оценки состояния магистральных сосудов головного мозга значительно увеличились за счет внедрения таких методов обследования, как дуплексное сканирование (ДС), магнитно-резонансная ангиография (МРА), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Для изучения перфузии мозга или определения регионарного мозгового кровотока (РМК) стали использовать позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). Каждый из этих методов имеет свою специфику. ДС дает хорошие результаты при обследовании экстракраниально расположенных сегментов сонных и позвоночных артерий. МРА и МСКТ в основном используют для оценки состояния интракраниальных отделов крупных артериальных стволов [2,3]. ПЭТ мозга после внутривенного (в/в) введения воды, меченной по ¹⁵-кислороду, — оптимальный метод для суждения о РМК или о перфузии мозга [4,5].

Задача настоящей работы заключалась в том, чтобы сопоставить выраженность клинических проявлений ишемии мозга у больных цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) с нарушениями мозгового кровообращения, которые можно обнаружить одним из вышеперечисленных или всеми указанными инструментальными методами.

Материал и методы

Обследованы 40 больных атеросклерозом мозговых сосудов, наблюдавшихся в Институте мозга человека РАН на протяжении последних 3 лет, из них 24 в прошлом перенесли один или несколько ишемических МИ, в 2-х случаях это были лакунарные МИ с полной реабилитацией. У 11 больных диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) II-III степени (ст.), на фоне которой у 6 отмечались транзиторные ишемические атаки (ТИА), у 2 больных было констатировано нарушение когнитивных функций по типу болезни Альцгеймера. В число 40 больных вошли также 5 человек с ишемической болезнью сердца (ИБС) и дислипидемией (ДЛП), у которых при ДС брахиоцефальных стволов обнаружен стенозирующий атеросклероз внутренних сонных (ВСА) или позвоночных артерий (ПА), однако ЦВЗ протекало с минимальной симптоматикой и расценивалось как ДЭ I ст.

Среди 40 обследованных были 23 мужчины и 17 женщин. Возраст больных распределялся следующим образом: < 50 лет — 12, 51—60 лет — 15, 61—75 лет — 13 человек. Среди наблюдавшихся больных случаев церебральной геморрагии и эмболий в сосуды мозга не было.

У всех 40 обследованных выявлена атерогенная ДЛП, у 1/3 этих больных отмечалась относительно невысокая и нестабильная (в пределах до 160/100 мм рт.ст.) артериальная

гипертензия (АГ), в 3 случаях констатирован сахарный диабет 2 типа (СД-2), который компенсировался соответствующей диетой или приемом антидиабетических таблетизированных препаратов.

Для полуколичественной оценки полученных данных были дифференцированы 3 ст. клинических нарушений и изменений со стороны сосудов мозга, выявленных методами ДС, МРА и ПЭТ: умеренные (+), средней ст. (++), большие (+++).

Клинически умеренные нарушения проявлялись головокружениями, другими признаками вестибулопатии, ухудшением памяти, нарушениями координации, зрительными расстройствами, не связанными с патологией глаз. К нарушениям средней ст. относили редкие ТИА, перенесенные лакунарные (ограниченные) МИ без необратимых последствий, симптомы ДЭ с неврологической микросимптоматикой. Большими или тяжелыми нарушениями мозгового кровообращения считали повторяющиеся ТИА, последствия обширных ишемических МИ или тяжелые формы ДЭ с деменцией по типу болезни Альцгеймера.

Всем больным выполняли ультразвуковую доплерографию (УЗДГ), ДС и МРА. Изменения определяли как умеренные при патологической извитости сосудов, утолщении комплекса интима-медиа (КИМ), пристеночных атеросклеротических бляшках (АБ), нарушениях кровотока. Среднюю ст. нарушений определяли при наличии АБ со стенозом сосудистого просвета в пределах 35–60 % диаметра в одном или двух магистральных артериальных стволах. Большими (резко выраженными) изменениями считали стенозы сосудистого просвета > 60 % диаметра, субокклюзии или окклюзии крупных артериальных ветвей.

Перфузию мозга исследовали на ПЭТ шведской фирмы “Scanditronics”-PC 2048—15 В. Аппарат позволяет получать 15 аксиальных срезов, из которых можно реконструировать изображения в 3-х плоскостях. В качестве радиотрейсера использовалась вода, меченная по ¹⁵-кислороду (изотоп готовился ex tempore в радиохимической лаборатории института непосредственно перед введением). Радиофармпрепарат (РФП) вводили в/в в дозе 40—55 мКи (в зависимости от массы тела) в горизонтальном положении больного при фиксированной стандартной позиции головы. Процесс сканирования начинался автоматически в момент поступления РФП в мозг и продолжался 60 с. Критерием оценки РМК служило регионарное распределение РФП относительно среднего значения его активности на единицу объема мозга [4,5]. Установлено, что уровень мозгового кровотока пропорционален содержанию (активности) РФП в данной области [6].

Ст. нарушения перфузии мозга или изменения РМК разграничивали следующим образом. Локализованную гипоперфузию коры или подкорковых узлов на 15–20 % в одном-двух регионах мозга считали умеренным нарушением. Диффузное снижение РМК в конвекситальной коре одной из гемисфер в сочетании с гипоперфузией в 2–3-х подкорковых узлах на 25–35 % определяли как среднюю ст. нарушений. Снижение РМК на ≥ 40 % в коре височных, теменных, лобных долей головного мозга, мозжечке или в нескольких других подкорковых регионах рассматривали как развернутые нарушения перфузии.

Результаты и обсуждение

Прежде всего, в данной работе отражено стремление проанализировать, имеется ли зависимость между тяжестью клинических проявлений ЦВЗ и ст. нарушений перфузии мозга по данным ПЭТ. В этой связи оце-

Таблица 1

Соотношения между развернутыми клиническими проявлениями ЦВЗ (А) и выраженными нарушениями перфузии мозга (Б) у больных с одно- и двусторонними поражениями магистральных артерий мозга

Сторона поражения	Общее число больных (n)	А (n)	Б (n)
Одна сторона	13	9 из 13	7 из 13
Обе стороны	27	16 из 27	14 из 27
Итого	40 (100 %)	25 (62 %±7,7)	21 (52 %±7,9)

Таблица 2

Сопоставление развернутых клинических проявлений ЦВЗ (А) и выраженных нарушений перфузии мозга (Б) у больных ЦВЗ с преимущественными поражениями КБ, ВББ и при сочетанных поражениях КБ и ВББ.

Бассейн поражения	Число больных, n (%)	А (n)	Б (n)
КБ	16 (40 %)	9 из 16	7 из 16
ВББ	4 (10 %)	3 из 4	2 из 4
КБ+ВББ	20 (50 %)	13 из 20	12 из 20
Итого	40 (100 %)	25 (62 %±7,7)	21 (52 %±7,9)

нивали такие факторы, как одно- или двусторонность поражения сосудов, “заинтересованность” каротидного (КБ) или вертебрально-базилилярного бассейнов (ВББ), а также локализацию сосудистого поражения по отношению к полости черепа (экстра- или интракраниальное расположение).

Данные о частоте выраженных клинических симптомов и нарушений перфузии мозга при одно- и двустороннем поражении представлены в таблице 1. Под выраженными или развернутыми нарушениями подразумеваются нарушения средней ст. (++) и большие (+++).

При одно- и двустороннем поражении сосудов развернутые клинические проявления ЦВЗ отмечаются несколько чаще, чем выраженные нарушения перфузии (62 % vs 52 %). Однако достоверные отличия между частотой этих нарушений при одно- и двусторонних поражениях сосудов мозга отсутствовали. Можно считать также, что имеет место параллелизм между клиническими проявлениями ЦВЗ и выраженностью нарушений перфузии мозга по результатам ПЭТ.

Не меньший интерес вызывает клиническая оценка значения наиболее пораженного артериального бассейна при ЦВЗ. В связи с этим сравнили частоту выраженных клинических нарушений и расстройств перфузии мозга у больных с поражениями КБ и ВББ. Эти данные представлены в таблице 2.

У большинства больных в патологический процесс вовлечен КБ — либо только он (40 %), либо в сочетании с ВББ (50 %). При этом развернутые клинические проявления отмечены в 62 %, выраженные нарушения перфузии мозга — в 52 %. Количество больных с изолированным поражением ВББ было очень небольшим и составило 10 %.

Привлекает внимание сравнение клинических особенностей и нарушений перфузии мозга у больных с экстракраниальными и интракраниальными пораже-

ниями сосудистых сегментов. Эти данные представлены в таблице 3.

Обращает на себя внимание наибольшая частота избирательной экстракраниальной локализации сосудистых стенозов (35 %); второе место по частоте занимают сочетанные локализации, когда одновременно поражаются экстра- и интракраниальные сегменты магистральных артерий (27 %); далее идут случаи ЦВЗ, при которых локальное поражение вообще не обнаружено (23 %). Последнее место по частоте (15 %) занимают избирательные интракраниальные поражения.

Развернутая клиническая симптоматика ЦВЗ при экстра- или интракраниальных поражениях встречается примерно в половине случаев. При сочетанных же поражениях яркая клиническая картина ЦВЗ развертывается более часто (в 8 случаях из 11). Частота выраженных нарушений перфузии мозга почти повторяет частоту развернутых клинических проявлений, за исключением случаев с отсутствием локального стеноза мозговых артерий, когда нарушения перфузии диагностируются реже по сравнению с клинической симптоматикой. Случаи ЦВЗ в отсутствие локализованного стеноза магистральных сосудов отмечены у больных в 23 %, при этом нарушения перфузии мозга методом ПЭТ были идентифицированы только у 2 из 9 больных.

Выявленные особенности локализации атеросклеротического поражения церебральных сосудов достаточно типичны. Интракраниальные поражения, по данным литературы [6], отмечаются у больных атеросклерозом мозговых сосудов сравнительно редко (с частотой 10-15 %), хотя в этой статье не уточняется, были эти поражения изолированными или сочетались с изменениями в экстракраниальных сосудистых сегментах.

Необходимо отметить, что при комбинированных поражениях (с локализацией атеросклероза в экстракраниальных и интракраниальных сосудистых отрезках) у наблюдавшихся больных ст. “морфологических” изме-

Таблица 3

Частота развернутых клинических проявлений (А) и выраженных нарушений перфузии мозга (Б) при разной локализации поражения мозговых сосудов по отношению к полости черепа

Локализация поражения	Больные, n (%)	А, n	Б, n
Экстракраниальная	14 (35 %)	6 из 14	5 из 14
Интракраниальная	6 (15 %)	3 из 6	4 из 6
Сочетанная	11 (27 %)	8 из 11	9 из 11
Стеноз не найден	9 (23 %)	7 из 9	2 из 9
Итого	40 (100 %)	24 (60 %±7,7)	20 (50 %±7,9)

Таблица 4

Сравнение выраженности клинических проявлений ЦВЗ и ст. изменений мозговых сосудов по данным ДС и/или МРА.

Выраженность клинических проявлений	Изменения мозговых сосудов		
	Гр. 1 (n)	Гр. 2 (n)	Гр. 3 (n)
+	2 из 18	13 из 16	-
++	9 из 18	2 из 16	4 из 6
+++	7 из 18	1 из 16	2 из 6
Всего n=40 (100 %)	18 (45 %±7,9)	16 (40 %±7,7)	6 (15 %±5,6#)

Примечание: # — достоверное отличие гр. 3 от 1 и 2.

нений в сосудах была более серьезной: у 9 из 11 больных эти изменения можно было определить как средние или резко выраженные; лишь в 2 случаях из 11 ст. имевшегося поражения расценивалась как умеренная.

Существует ли параллелизм между клиническими и “морфологическими” данными при ЦВЗ? О степени “морфологических” изменений крупных сосудов мозга судили по данным ДС или МРА.

Были дифференцированы 3 группы (гр.) больных: гр. (1) с полным соответствием между выраженностью клинических и “морфологических” характеристик; гр. (2), где клиническая симптоматика была относительно менее значима, чем “морфологические” изменения сосудов; гр. (3), в которой клинические проявления были развернутыми, а “морфологические” изменения сосудов оказались относительно менее значимыми. Эти данные представлены в таблице 4.

Полный параллелизм между ст. клинической симптоматикой ишемии мозга и “морфологическими” изменениями в сосудах по данным ДС и МРА имел место у 45 % обследованных. Почти такой же оказалась доля больных (40 %), у которых выраженность “морфологических” изменений была больше по сравнению с менее заметной неврологической симптоматикой. Наименьшим было количество больных (15 %), у которых клинические проявления представлялись более выраженными по сравнению с относительно небольшими “морфологическими” изменениями сосудов мозга.

Таким образом, не менее чем у половины обследованных (n=16+6=22) обнаружено несоответствие между ст. атеросклеротического поражения сосудов мозга и выраженностью клинической картины.

На отсутствие обязательного параллелизма между ст. стеноза магистральных сосудов мозга и выраженностью клинических проявлений недостаточности мозгового кровообращения указывают многие авторы [7,8].

Очевидно, такое несовпадение связано с неодинаковыми возможностями компенсации у больных.

Можно предполагать, что скупая клиническая симптоматика при выраженных “морфологических” сосудистых изменениях свидетельствует об относительно эффективной компенсации. Яркая же клиническая картина ишемии мозга, сочетающаяся с менее значимыми “морфологическими” изменениями в магистральных сосудах мозга, очевидно, указывает на недостаточность компенсаторных механизмов и заставляет прогнозировать серьезные осложнения. В этих случаях особенно важно составить представление о перфузии мозга, которая является объективным критерием ситуации. На значение ПЭТ-исследования головного мозга для прогноза у больных со стенозирующими поражениями СА и ПА указывают литературные источники [5].

Глубокие нарушения перфузии мозга по данным ПЭТ при скупой клинической картине надо рассматривать как серьезную ситуацию, требующую интенсивной терапии вплоть до применения хирургических методов лечения.

У больных с небольшой выраженностью нарушений РМК (или в ее отсутствие) прогноз более благоприятен. При этом все же необходимо учитывать состояние магистральных мозговых сосудов, визуализированное методами ДС и МРА-МСКТ.

Компенсация недостаточного кровоснабжения тех или иных отделов мозга, прежде всего, осуществляется за счет высокой способности мозгового кровотока к ауторегуляции, т. е. к перераспределению имеющихся резервов кровоснабжения [9,10]. Большая роль в ауторегуляторном механизме принадлежит микроциркуляции (МЦ): перераспределение потока эритроцитов из одного типа капилляров мозга в другой может повысить скорость движения красных кровяных телец в 3-4 раза [11]. Нельзя не учитывать фактор текучести крови, которая

зависит от вязкости, коагуляционных свойств, наличия гиперлипидемии и др. особенностей.

Различают три ст. редукции мозгового кровотока: гипоперфузию мозга без ишемии, гипоперфузию с ишемией и необратимую ишемию [6]. Понятие “необратимая ишемия” представляется спорным, ибо в этом случае трудно провести разделительную черту с уже развившимся ишемическим МИ. В настоящей работе, если пользоваться этой терминологией, обсуждается только “обратимая” ишемия: ее начальную степень рассматривали как гипоперфузию без ишемии. Гипоперфузию с ишемией разделяли на среднюю ст. (++) и развернутую или резко выраженную (+++).

Одним из доказательств обратимости ишемии у больных служила положительная динамика РМК под действием терапевтических мероприятий, что ранее было установлено при повторении ПЭТ мозга [12]. Например, адекватная терапия статинами или фибратами у больных ЦВЗ в условиях гиперхолестеринемии или гипертриглицеридемии в большинстве случаев улучшала церебральную перфузию. Улучшение РМК в этих случаях в первую очередь можно было объяснить оптимизацией МЦ на фоне нормализации липидного состава крови.

Малая ст. нарушений перфузии мозга при умеренно выраженных клинических проявлениях делает прогноз относительно благоприятным.

Анализ клинической симптоматики ишемии мозга в сопоставлении с данными ДС, МРА, МСКТ и перфузии мозга (с использованием ПЭТ) значительно расширяет диагностическую информацию, помогает сделать правильный прогноз и выбрать наиболее адекватную лечебную тактику.

Следует отметить, что все имеющиеся данные следует оценивать с учетом фактора времени. Через 1-1,5 года клиническая картина и результаты инструментальных методов обследования могут измениться и потребовать переоценки.

Литература

1. А. В. Покровский Что должен делать невролог, чтобы спасти часть больных от ишемического инсульта? Ж неврол психиат 2004; 11: Приложение “Инсульт”: стр. 4—6.
2. Ostergaard L, Johannsen P, Host-Poulsen P, et al. Cerebral blood flow measurements by magnetic resonance imaging bolus tracking: comparison with (15-O) water positron emission tomography in humans. J Cereb Blood Flow Metab 1998; 18: 935—40.
3. Fujita H, Meyer E, Reutens D, et al. Cerebral (15-O) water clearance in humans determined by positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metab 1997; 17: 73—9.
4. Б. М. Липовецкий, Г. В. Катаева, А. Д. Коротков Сравнительная оценка регионарного мозгового кровотока у больных с перенесенным мозговым инсультом, дисциркуляторной энцефалопатией и ишемической болезнью сердца. Ж неврол психиат 2002; Приложение “Инсульт”: 27—31.
5. Derdeyn C, Videen T, Simmons N, et al. Count-based PET-method for predicting ischemic stroke in patients with symptomatic carotid arterial occlusion. Radiology 1999; 212: 499—506.
6. Grohn O, Lukkarinen J, Oja J, et al. Noninvasive detection of cerebral hypoperfusion and reversible ischemia from reductions in

Необходимо также иметь в виду, что проведенные сопоставления между ст. стенозирования мозговых артерий, выраженностью перфузионных нарушений и клиническими признаками ишемии мозга нельзя применить к нарушениям мозгового кровообращения эмболического генеза. Даже одиночные нестабильные АВ в СА с тенденцией к изъязвлению и тромбообразованию могут стать причиной тяжелого ишемического МИ, несмотря на относительно благополучную ситуацию в других сегментах церебральных артерий и длительно сохранявшуюся удовлетворительную перфузию мозга.

Выводы

Выраженность клинических проявлений при односторонних атеросклеротических поражениях СА и ПА примерно одинакова; как правило, она совпадает со ст. нарушений перфузии мозга по результатам ПЭТ.

У 40 % наблюдавшихся больных ЦВЗ отмечалось избирательное поражение КБ, у 50 % — сочетанное поражение КБ и ВББ, изолированная патология ВББ была обнаружена лишь у 10 % обследованных.

Поражение только экстракраниальных сосудистых сегментов обнаружено у 35 % обследованных, сочетанный атеросклероз экстра- и интракраниальных сосудистых сегментов — у 27 % больных; лишь у 15 % больных ЦВЗ констатировано избирательное поражение интракраниально расположенных сегментов мозговых сосудов.

Параллелизм между клиническими проявлениями ЦВЗ и “морфологическими” изменениями сосудов по данным ДС и МРА был выявлен у 45 % обследованных. У 40 % больных “морфологические” изменения сосудов мозга выступали на первый план по сравнению с клинической симптоматикой, что можно объяснить удовлетворительной компенсацией недостаточного кровотока по магистральным артериям.

the magnetic resonance imaging relaxation time. J Cereb Blood Flow Metab 1998; 18: 911—20.

7. А. В. Покровский, Н. Н. Яхно, Г. Н. Кунцевич и др. Особенности внутримозговой гемодинамики при окклюзионных поражениях магистральных артерий мозга. Ж неврол психиат 1989; 9: 7—11.
8. Е. А. Широков, В. Б. Симоненко, Б. С. Виленский Профилактика ишемического инсульта и концепция гемодинамического резерва. Клин мед 1998; 3: 26—8.
9. И. В. Ганнушкина Патолофизиологические механизмы нарушения мозгового кровообращения и новые направления в их профилактике и лечении. Ж неврол психиат 1996; 1: 14—8.
10. Carolei A, Totaro R, Baldassarre M. Physiopathology of cerebral circulation. Clinica Terapeutica 1996; 147: 353—8.
11. Hudetz A. Blood flow in the cerebral capillary network: a review emphasizing observations with intravital microscopy. Microcirculation 1997; 4: 233—52.
12. Б. М. Липовецкий, Г. В. Катаева, А. Д. Коротков Влияние симвастатина на мозговое кровообращение. Невролог ж 2003; 3: 38—42.

Поступила 15/07—2009

Реализация программного цикла профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на рабочем месте: клиническая эффективность

А.М. Калинина¹, А.В. Концевая^{1*}, С.В. Белоносова², Р.А. Еганян¹, Ю.М. Поздняков², Н.В. Киселева²

¹ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии. Москва, Россия; ²МУЗ “Городская клиническая больница”, г. Жуковский, Московская область, Россия

Workplace programme of cardiovascular prevention: clinical effectiveness

A.M. Kalinina¹, A.V. Kontsevaya^{1*}, S.V. Belonosova², R.A. Eganyan¹, Yu.M. Pozdnyakov², N.V. Kiseleva²

¹State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia; ²Zhukovsky City Clinical Hospital. Zhukovsky, Moscow Region, Russia

Цель. Разработать, апробировать и оценить эффективность программы многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на рабочем месте (рм).

Материал и методы. В техническом НИИ с численностью работников 523 чел. реализован полный комплекс технологий профилактики ССЗ, включающий профилактическое обследование, профилактическое вмешательство и мониторинг клинической эффективности. Профилактическое обследование включало комплекс методик, направленных на оценку ССЗ и их факторов риска (ФР) (отклик 89,5 %). Профилактическое вмешательство разработанное на основе потребности в профилактике ФР, реализовано в группе вмешательства (ГПВ), в группу сравнения (ГС) работников включали методом “случай-контроль”. При анализе клинической эффективности оценили динамику уровней артериального давления (АД), общего холестерина крови (ОХС), психоэмоциональных ФР и сердечно-сосудистого риска (ССР) по шкале SCORE.

Результаты. Профилактическое обследование выявило высокую распространенность артериальной гипертензии (АГ), метаболических и психоэмоциональных ФР на рм, что сочеталось с высокой готовностью к коррекции ФР. В результате профилактического вмешательства получено достоверное снижение систолического артериального давления (САД) на 9 мм рт.ст. и диастолического (ДАД) АД на 9,7 мм рт.ст., ОХС на 0,7 ммоль/л, а также отмечена тенденция к снижению ССР по шкале SCORE с 3,8 % до 3,0 %.

Заключение. Реализации цикла технологий профилактики ССЗ на рм сопровождается значительным клиническим эффектом, достигаемым в течение 12 мес.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, организованный коллектив, факторы риска, профилактическое вмешательство.

Aim. To develop, test and evaluate the workplace (wp) programme of multifactorial prevention of cardiovascular disease (CVD).

Material and methods. In a technical research institute, with 523 employees, a complex programme of CVD prevention was introduced, including preventive examination, preventive intervention, and clinical effectiveness monitoring. Preventive examination included complex assessment of CVD and CVD risk factors (RFs) (response rate 89,5 %). Preventive intervention, developed with consideration of CVD prevention demand, was performed in the intervention group (IG). The control group (CG) was formed according to “case-control” principle. In clinical effectiveness analysis, the dynamics of blood pressure (BP), total cholesterol (TC), psycho-emotional RFs, and SCORE-calculated CVD risk was assessed.

Results. Preventive examination demonstrated high prevalence of arterial hypertension (AH), metabolic and psycho-emotional RFs at wp, together with high interest in RF correction. Preventive intervention resulted in a

© Коллектив авторов, 2010
Тел.: (495) 621—03—13

[¹Калинина А.М. — руководитель отдела профилактики в первичном звене здравоохранения, ¹Концевая А.В. (*контактное лицо) — с.н.с. этого отдела, ²Белоносова С.В. — врач-кардиолог, ¹Еганян Р.А. — с.н.с. этого отдела, ²Поздняков Ю.М. — заведующий кардиологическим отделением].

significant reduction in systolic BP (SBP) — by 9 mm Hg, in diastolic BP (DBP) — by 9,7 mm Hg, in TC — by 0,7 mmol/l, and also in SCORE-calculated CVD risk — from 3,8 % to 3,0 %.

Conclusion. Complex CVD prevention at wp was associated with substantial beneficial effects within first 12 months.

Key words: Cardiovascular disease, organised collective, risk factors, preventive intervention.

В настоящее время во всем мире сердечно-сосудистые заболеваний (ССЗ) оказывают значимое влияние на состояние здоровья трудоспособного населения и обуславливают существенные затраты работодателя, связанные с нетрудоспособностью и компенсационными выплатами работникам [1-3]. Одновременно формирование риска развития ССЗ во многом определяется социальной средой, одним из значимых компонентов которой является рабочее место (рм), на котором человек проводит существенную часть времени [4]. Многие поведенческие факторы риска (ФР) ССЗ, такие как курение, стресс, низкая физическая активность (НФА), избыточная масса тела (избМТ) в современном обществе часто непосредственно связаны с условиями трудовой деятельности [5-7]. Таким образом, ФР ССЗ, формируясь или закрепляясь на рм, приводят к повышению сердечно-сосудистого риска (ССР), при реализации которого в заболевании: ишемическая болезнь сердца (ИМБ), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт (МИ), и существенному социально-экономическому ущербу, как для самого работника, так и для работодателя и общества в целом. Таким образом, рм обладает большим потенциалом как среда формирования здорового образа жизни (ЗОЖ) и профилактики ССЗ у трудоспособного населения.

Рабочее место — оптимальная организационная модель для реализации мероприятий по модификации образа жизни, т. к. оно обеспечивает доступ к большому количеству лиц трудоспособного возраста [8]. Уже в начале 90-х годов прошлого века на 82 % американских предприятий [9] и на 40 % британских рм [10] проводились различные профилактические мероприятия, направленные на коррекцию поведенческих ФР.

Профилактические вмешательства на рм в настоящее время осуществляются в разных формах — от традиционных групповых обучающих занятий [11] до организации здорового питания [12], предоставления возможности заниматься фитнесом за счет работодателя [13,14] и др.

В мировой практике проведен ряд исследований по изучению эффективности профилактических вмешательств, направленных как на коррекцию отдельных ФР, так и программ многофакторной профилактики на рм. К сожалению, подавляющее большинство этих исследований выполнено за рубежом. Изучена эффективность программ профилактики на рм, направленных на коррекцию стресса [15-17], оптимизацию питания и снижение МТ [18-

20], а также многофакторных программ, направленных на коррекцию ФР [21,22].

Крупномасштабные, отечественные исследования эффективности профилактических мероприятий на рм были выполнены в 80-е годы прошлого века. На крупных автомобильных заводах была реализована программа вторичной профилактики артериальной гипертензии (АГ), включающая ступенчатую медикаментозную терапию и немедикаментозное вмешательство [1].

Здоровье работающего населения изучалось в последние годы в основном на основе принципов медицины труда с учетом производственных факторов [23]. Исследование эффективности программ, направленных на снижение ФР ССЗ было проведено в организованном коллективе педагогов и медицинских работников [24,25].

Что касается оценки эффективности профилактических вмешательств на рм, то полученные данные свидетельствуют о положительном эффекте такого подхода, прежде всего в отношении коррекции поведенческих ФР.

Показан эффект в отношении снижения уровня стресса [15], избыточного потребления алкоголя [26], нерационального питания [19], НФА [22], даже такого трудно корригируемого ФР, как курения [27]. Коррекция одного ФР в исследованиях ряда авторов сопровождалась уменьшением выраженности других ФР, на которые специально не воздействовали (например, при коррекции стресса, снижались потребление алкоголя и курение) [28].

На фоне профилактических вмешательств в организованных коллективах под влиянием коррекции питания улучшался липидный профиль [18]. Коррекция питания в организованном коллективе сопровождалась также снижением МТ и уменьшением окружности талии (ОТ) [29]. Результатом коррекции ФР, особенно в программах многофакторного профилактического вмешательства, могло быть снижение общего ССР [30]. В долгосрочных профилактических исследованиях, выполненных в 80-х годах в России [1] и Италии отмечено снижение смертности от ССЗ [31].

Вместе с тем, есть работы, демонстрирующие, что эффект в отношении корригируемого ФР мог быть не достигнут, даже несмотря на применение дополнительных немедикаментозных средств, таких как материальное стимулирование [20]. В ряде случаев эффект был краткосрочным и через какое-то время мог полностью исчезнуть [32].

В опубликованном систематическом обзоре проведен анализ многолетнего опыта реализации профилактических программ на рм, который показал, что существует ряд критериев, определяющих эффективность профилактических программ, в частности оценка потребности в профилактических услугах в отношении ССЗ, целевое профилактическое воздействие, обучение навыкам самоконтроля, обязательный мониторинг эффективности [33]. Учет этих критериев при планировании профилактических программ позволит добиться высокой эффективности профилактики ССЗ на рм.

Цель работы — разработать, апробировать и оценить эффективность программы многофакторной профилактики ССЗ на рм.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе технического НИИ (г. Жуковский МО) при сотрудничестве ГНИЦ ПМ, МУ “Центральная городская больница” г. Жуковский МО (административно-кадровое обеспечение) в период с ноября 2006 по декабрь 2008 гг.

В исследовании впервые в организованном коллективе реализована модель полного цикла профилактики ССЗ на рм, включающего профилактический скрининг с оценкой потребности в коррекции ФР ССЗ, разработку и реализацию адресного профилактического вмешательства для лиц с ФР, нуждающихся в их коррекции, мониторинг и оценку эффективности в течение 12 мес. наблюдения (рисунок 1).

Профилактическое обследование включало:

— *Обследование с помощью автоматизированной компьютерной программы “Выявление заболеваний и оценка риска” (ВЗОР):*

- стандартизованные опросники для выявления и оценки поведенческих ФР.
- объективное обследование с антропометрией, двукратным измерением артериального давления (АД) и определением уровня общего холестерина (ОХС) и глюкозы крови.
- на основании полученных результатов определен ССР по шкале SCORE.

— *Социологический опрос по анкете, разработанной ГНИЦ ПМ.* Анкета содержала блоки вопросов по самооценке имеющих у пациентов ФР, готовности к их коррекции.

— *Изучение психоэмоциональных ФР* с помощью опросника HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale) [34]. Детально программа обследования и методы были описаны ранее [35].

Анализ ситуации в отношении ФР ССЗ и готовности к их коррекции позволил сформировать программу для группы (гр.) профилактического вмешательства (ГПВ). Для лиц с АГ и ФР было предложено обучение по программе “Школы здоровья для лиц с АГ” (5 занятий) [36]. Для работников без АГ разработаны специальные вмешательства, направленные на коррекцию ФР, к изменению которых эти лица оказались готовы: “Школа по коррекции психоэмоциональных ФР” (2 занятия) и “Школа по рациональному питанию” (2 занятия).

Обучение проводили на рм по графику, согласованному с администрацией в гр. по 5–7 чел 1 раз в нед. После обучения на протяжении 12 мес. работников, принявших участие в профилактическом вмешательстве, по потребности индивидуально консультировали по имеющимся у них ФР в рабочие часы 2 раза в нед. Методом “случай-контроль” (по полу, возрасту и наличию соответствующего ФР) сформированы гр. сравнения (ГС).

— *Мониторинг клинического эффекта*

Через 12 мес. наблюдения выполнено повторное обследование всех участников профилактического вмешательства и лиц из ГС с оценкой клинического эффекта профилактического вмешательства по следующим параметрам:

- динамика уровня АД в ГПВ и ГС,
- динамика уровня общего холестерина (ОХС) и глюкозы крови,
- динамика индекса МТ (ИМТ) и ОТ,
- динамика доли лиц с тревожно-депрессивным синдромом (ТДС),
- динамика уровня суммарного ССР по шкале SCORE.

Результаты и обсуждение

На период проведения исследования численность сотрудников НИИ составила 558 чел. Критерии исключения: работники НИИ, длительно отсутствующие на работе по причине болезни, декретного отпуска, длительных командировок ($n=5$). В исследование включены 523 чел. Профилактическое обследование выполнено у 468 чел. (отклик 89,5 %). Средний возраст обследованных составил $51,2 \pm 12,9$ года. Среди обследованных мужчины — 52,8 % ($n=247$), женщины — 47,2 % ($n=221$). Большинство обследованных (63,7 %) — лица трудоспособного возраста.

Результаты профилактического обследования показали, что исходно в организованном коллективе сотрудников НИИ распространенность ФР ССЗ оказалась высокой (рисунок 2). Повышение АД имело место у 61,3 % ($n=287$) обследованных, причем у мужчин частота АГ была достоверно выше по сравнению с женщинами — 65,6 % ($n=162$) vs 56,6 % ($n=125$), соответственно ($p<0,05$). Гиперхолестеринемия (ГХС) выявили у 56,8 %, умеренное повышение МТ — у 37,6 %, ожирение (Ож) — у 29,3 %, абдоминальное Ож (АО) — у 57,1 % обследованных. Имели место гендерные различия: у мужчин достоверно чаще, чем у женщин отмечали умеренное повышение МТ — 42,1 % и 32,6 % ($p<0,05$), у женщин достоверно чаще по сравнению с мужчинами диагностировали Ож — 37,1 % и 22,3 % ($p<0,05$) и АО в сочетании с изБМТ — 62,4 % и 45,3 % ($p<0,05$), а также ГХС — 65,2 % и 49,4 % ($p<0,05$). Частота курения среди обследованных оказалась ниже популяционных значений и составила 26,3 %, причем у мужчин и женщин частота курения оказалась сходной (27,9 % и 24,4 %), что можно расценить как особенность



Рис. 1 Схема реализации полного цикла профилактики ССЗ на рм.

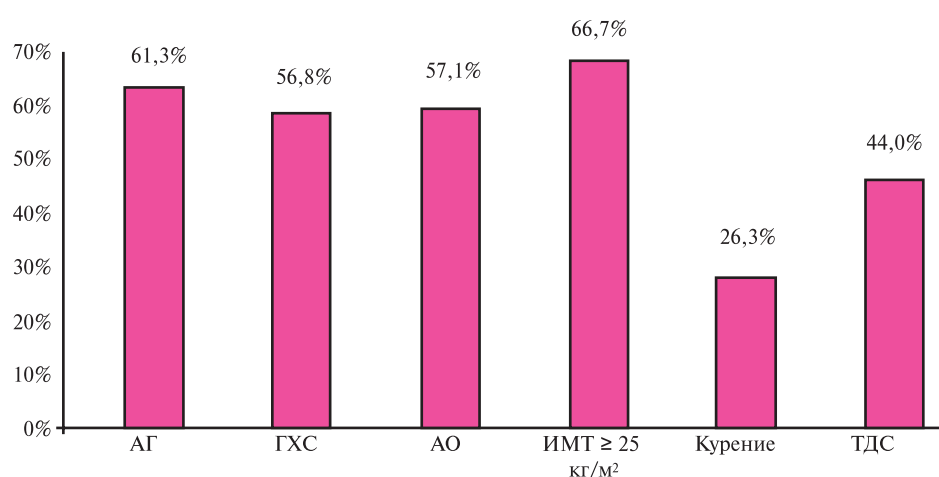


Рис. 2 Распространенность ФР ССЗ в организованном коллективе сотрудников технического НИИ.

коллектива, свидетельствующая о том, что имеется связь между поведенческими ФР и рабочей средой. Наряду с этим, другой особенностью обследованного организованного коллектива оказалась высокая распространенностью ТДС — 44,0 %, причем у женщин достоверно выше, чем у мужчин — 51,6 % vs 39,5 %, соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, в обследованном коллективе имеет место высокая распространенность АГ, метаболических ФР и психоэмоциональных расстройств. Распространенность АГ оказалась выше, чем в целом в неорганизованной популяции РФ по данным мониторинга АГ (61,3 % и 40,0 %) [37], а также выше, чем в других организованных коллективах работников умственного труда, в частности, среди педагогов общеобразовательных школ (36,6 %) [24]. Вероятно, высокая распространенность АГ может быть ассоциирована с особенностями условий труда. Метаболические и психоэмоциональные ФР также могут быть ассоциированы с этими особенностями. Например, доказано, что неко-

торые условия труда определяют формирование хронического стресса, а также расстройств тревожно-депрессивного спектра [38]. Продемонстрирована связь с особенностями условия труда (особенно среди работников умственного труда) с ИМТ работников [39], а также с курением и его интенсивностью [40].

Проанализировала частота приема антигипертензивных препаратов (АГП) и эффективности контроля АГ (рисунок 3).

Доля сотрудников НИИ с АГ, принимающих АГП, составила 48,1 %, причем среди женщин доля леченных оказалась достоверно выше, чем среди мужчин — 62,4 % vs 37,0 % ($p < 0,05$). Эффективность контроля АГ (частота достижения целевого АД среди всех лиц с АГ) оказалась достаточно низкой (12,5 %), причем у женщин этот показатель был достоверно выше, чем у мужчин — 17,6 % vs 8,6 % ($p < 0,05$). Низкая эффективность контроля АГ среди работающих при измерении АД на рм может быть подтверждением необходимости активизации усилий администрации предприятий и медицинских работников по профилак-

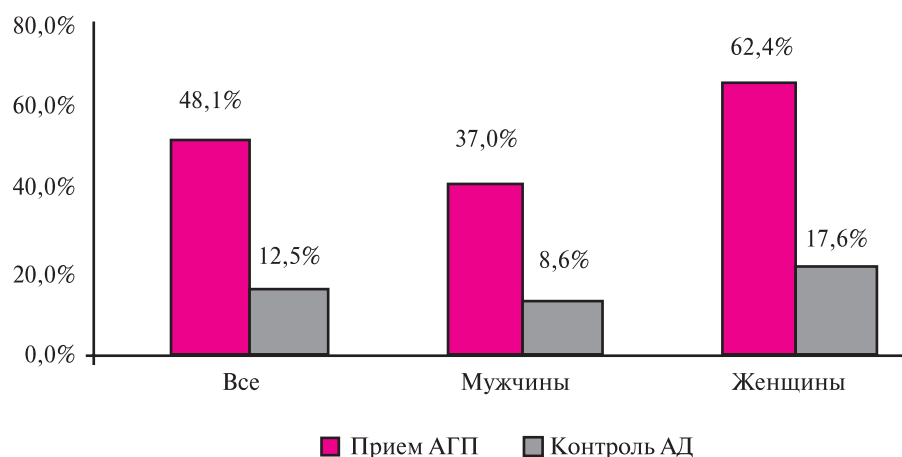


Рис. 3 Частота приема АГП и контроль АД у обследованных лиц с АГ.

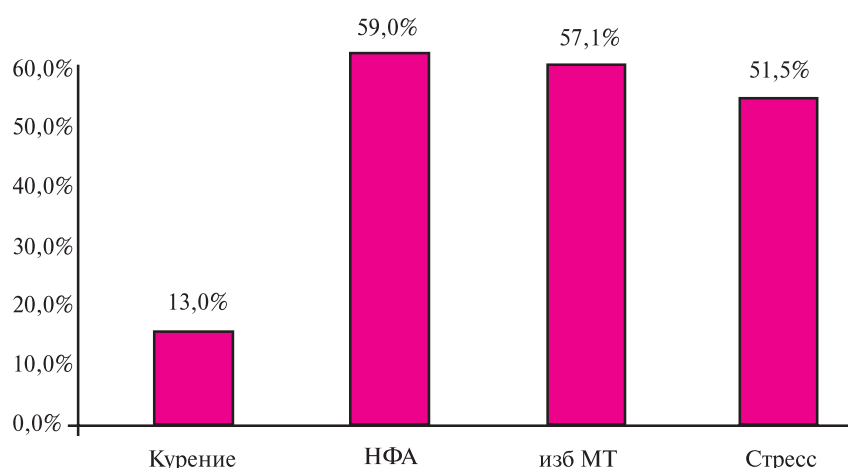


Рис. 4 Потребность в коррекции ФР ССЗ в организованном коллективе (% от имеющих соответствующий ФР).

тическим мерам в коллективе. Таким образом, полученные результаты служат обоснованием внедрения профилактических программ в организованных коллективах. Обнаруженные особенности этого коллектива, а именно высокая частота АГ и ТДС, подтверждают эти замечания.

Для формирования целенаправленной профилактики в коллективе обследованных сотрудников НИИ проанализирована готовность работников к коррекции имеющихся у них ФР (рисунок 4).

При наличии избыточного веса или ожирения хотели снизить МТ 57,1 % всех обследованных с этими ФР. Научиться корректировать психоэмоциональное напряжение 51,5 % лиц со стрессом, увеличить ФА — 59 % лиц с НФА, потребность в отказе от курения оказалась низкой (13 %).

Таким образом, профилактическое обследование с оценкой потребности в коррекции ФР, позволило определить приоритетные направления профилактического воздействия в данном организованном коллективе:

- АГ (высокая распространенность повышения АД на рм и низкая эффективность контроля

уровня АД в сочетании с высокой распространенностью метаболических и психоэмоциональных ФР.

- Избыточный вес и АО (высокая распространенность избыточного веса и готовность к снижению избыточного веса).
- Психоэмоциональные ФР (высокая распространенность выраженного стресса и расстройств психоэмоционального спектра, высокая готовность научиться их корректировать).

Всего в профилактическом вмешательстве приняло участие 111 работников НИИ, в т.ч. в “Школе здоровья для больных АГ” — 39, в “Школе по рациональному питанию” — 45 работников, в “Школе по коррекции психоэмоциональных ФР” — 38. В ГС вошли 110 чел. Через 12 мес. наблюдения повторно обследованы 106 работников ГПВ и 101 работник из ГС. В данной работе анализируется эффект профилактического вмешательства в целом по индикаторам оценки клинического эффекта.

В ГПВ в течение периода наблюдения зафиксировано достоверное снижение АД. Так, систолическое АД (САД) снизилось на 9,0 мм рт.ст., а диастолическое (ДАД) — на 9,7 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

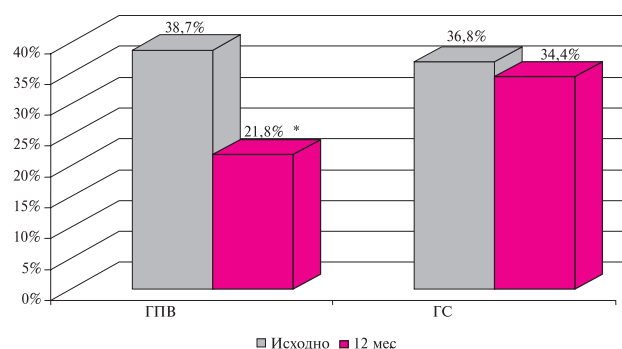


Рис. 5 Динамика доли лиц с ТДС в ГПВ и ГС в течение 12 мес. наблюдения.

В ГС достоверных изменений уровней АД не отмечено — САД увеличилось на 3,7 мм рт.ст., а ДАД снизилось на 1,1 мм рт.ст. В ранее проведенных исследованиях программы многофакторной профилактики ССЗ на рм также ассоциировались со снижением уровня АД [41,42]. В крупном отечественном исследовании на автомобильных заводах, реализованном в 80-е годы, ДАД снизилось на 11,4 - 14,6 мм рт.ст., что сопровождалось в долгосрочной перспективе снижением смертности [1]. Положительный эффект в отношении снижения АД был достигнут также при реализации профилактического вмешательства в организованном коллективе работников умственного труда [24].

В ГПВ зафиксировано достоверное снижение ОХС на 0,7 ммоль/л и глюкозы на 0,6 ммоль/л ($p < 0,05$). В ГС на протяжении периода наблюдения зафиксировано повышение ОХС на 0,4 ммоль/л, а уровень глюкозы изменился незначительно.

В то же время в обеих гр. существенных изменений ИМТ и ОТ не отмечено.

Снижение избыточного веса — трудно достигаемый эффект, причем в исследованиях показано, что даже материальное стимулирование не способствует снижению избыточного веса в программах, реализуемых на рм [20]. Снижение избыточного веса только методом диетической коррекции — сложная задача в любых условиях, в т.ч. в организованных коллективах. При реализации профилактического вмешательства на рм в ряде исследований удалось достичь коррекцией питания положительного эффекта по уменьшению веса [18] и снижению уровня ОХС [9, 31], в то же время в других исследованиях положительный эффект не был достигнут [19] или оказался не стойким и исчез через короткий период наблюдения [32].

В ГПВ также отмечено достоверное снижение доли лиц с ТДС (рисунок 5). Через 12 мес. наблюдения в ГПВ доля лиц с ТДС снизилась с 38,7 % до 21,8 % ($p < 0,05$). В ГС существенных изменений этого показателя не отмечено.

Результаты коррекции психоэмоциональных ФР на рм также оказались различными, в некоторых

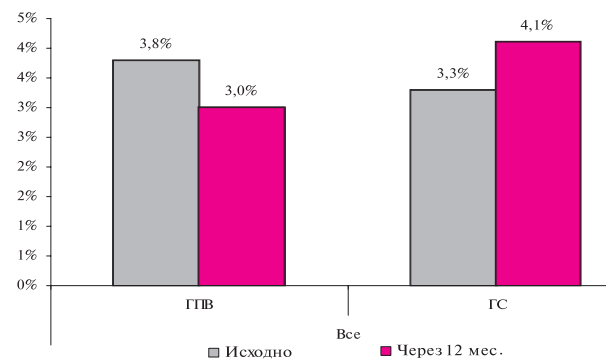


Рис. 6 Динамика среднего уровня ССР по шкале SCORE в ГПВ и ГС в течение 12 мес. наблюдения.

исследованиях достигнут стойкий положительный эффект в отношении снижения выраженности психоэмоционального напряжения [15,16], в то время как в других эффект оказался не стойким [13,17].

Положительная динамика ФР ССЗ сопровождалась изменениями уровней ССР (рисунок 6).

В ГПВ средний показатель ССР по шкале SCORE в течение 12 мес. снизился с 3,8 % до 3,0 %, хотя различие не достигло достоверной значимости. В ГС зафиксировали повышение ССР с 3,3 % до 4,1 %. Оценка ССР среди мужчин и женщин в динамике выявила закономерности. Во-первых, уровни ССР в обеих гр. исходно были достоверно выше среди мужчин (4,7 % и 4,3 %), чем среди женщин (2,5 % и 2,1 %), в ГПВ и ГС, соответственно, во-вторых, динамика ССР не имела гендерных различий — практически в одинаковой степени риск снизился в ГПВ и у мужчин (с 4,7 % до 4,2 %) и у женщин (2,5 % до 2,1 %) и повысился в ГС.

Таким образом, разработанная и апробированная модель технологического цикла дифференцированного, профилактического, многофакторного вмешательства на рм позволяет получить достоверную клиническую эффективность — снизить повышенные уровни АД, ОХС, глюкозы крови и уменьшать уровень психоэмоциональных расстройств работников среди работающих в сфере умственного труда, что сопровождалось тенденцией к снижению ССР. Данная организационная модель оказалась эффективной без ущерба для трудового процесса и без отрыва от производства.

Выводы

Профилактическое обследование на рм выявило высокую распространенность ФР ССЗ, а также готовность работников к их коррекции при условии предоставления профилактического консультирования непосредственно на рм.

Профилактическое групповое консультирование — Школы здоровья, реализуемые на рм, позволили получить клинический эффект, характеризующийся снижением АД, ОХС, психоэмоциональных ФР и уменьшением ССР.

Предложенный программный цикл профилактики ССЗ, реализуемый на рм включает оценку ситуации по результатам профилактического обследования с определением потребности работающих в отношении снижения ФР ССЗ, разработку дифференцированного профилактического

вмешательства и мониторинг его эффективности, что открывает возможность дальнейшего совершенствования программы профилактики ССЗ. Такой подход позволяет достичь существенного эффекта уже в течение 12 мес.

Литература

1. А. Н. Бритов Вторичная профилактика артериальной гипертензии в организованных популяциях. Автореф докт мед наук. Москва 1985.
2. Matos MF, Souza e Silva NA, Pimenta AJ, da Cunha AJ. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in employees of the Research Center at Petrobras. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82: 5–4.
3. Mills PR. The development of a new corporate specific health risk measurement instrument, and its use in investigating the relationship between health and well-being and employee productivity. *Environ Health* 2005; 4: 1–9.
4. Barnett E, Anderson T, Blossnich J, et al. Promoting Cardiovascular Health From Individual Goals to Social Environmental Change. *Am J Prev Med* 2005; 29(5): S107–12.
5. Anderson DR, Whitmer RW, Goetzel RZ, et al. Health Enhancement Research Organization (HERO) Research Committee. The relationship between modifiable health risks and group-level health care expenditures. *Am J Health Promot* 2000; 15: 45–52.
6. Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *Br Med J* 2006; 332: A521–4.
7. Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, et al. Joint impact of health risks on health care charges: 7-year follow-up of National Health Insurance beneficiaries in Japan (the Ohsaki Study). *Prev Med* 2004; 39: 1194–9.
8. Faculty of Public Health Medicine Committee on Health Promotion. Health Promotion in the Workplace. Guidelines for Health Promotion No. 40. London, UK: Royal College of Physicians, 1995.
9. Wilson MG, Holman PB, Hammock A. A comprehensive review of the effects of worksite health promotion on health-related outcomes. *Am J Health Prom* 1996; 10: 429–35.
10. Health Education Authority. Health Promotion in the Workplace – a Summary. London, UK: HEA, 1993.
11. Gritz ER, Thompson B, Emmons K, et al. Gender differences among smokers and quitters in the Working Well trial. *Prev Med* 1998; 27: 553–61.
12. Glanz K, Sorensen G, Farmer A. The health impact of worksite nutrition and cholesterol intervention programs. *Am J Health Promot* 1996; 10: 453–70.
13. Pelletier KR. Clinical and cost outcomes of multifactorial, cardiovascular risk management interventions in worksites: a comprehensive review and analysis. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 1154–69.
14. Shephard RJ. Worksite fitness and exercise programs: a review of methodology and health impact. *Am J Health Promot* 1996; 10: 436–52.
15. Peters K, Carlson J. Worksite stress management with high-risk maintenance workers: a controlled study. *Intern J Stress Manag* 1999; 6(1): 21–45.
16. Munz D, Kohler J, Greenberg C. Effectiveness of a comprehensive worksite management program: combining organisational and individual interventions. *Intern J of Stress Manag* 2001; 8(1): 49–62.
17. Michie S, Wren B, Williams S. Reducing absenteeism in hospital cleaning staff: pilot of a theory based intervention. *Occup Environ Med* 2004; 61(4): 345–9.
18. Braeckman L, De Bacquer D, Maes L, De Backer G. Effects of a low-intensity worksite-based nutrition intervention. *Occ Med* 1999; 49: 549–55.
19. Brug J, Steenhuis I, Van Assema P, De Vries H. The impact of a computer-tailored nutrition intervention. *Prev Med* 1996; 25: 236–42.
20. Jeffery RW, Forster JL, French SA, et al. The Healthy Worker Project: A work-site intervention for weight control and smoking cessation. *Am J Public Health* 1993; 83: 395–401.
21. Glasgow RE, Terborg JR, Hollis JF, et al. Take Heart: results from the initial phase of work-site Wellness Program. *Am J Public Health* 1995; 85: 209–16.
22. Eriksson I, Moser V, Unden A, Orth-Gomer K. Using knowledge and discussion to decrease stress in Swedish public administration officials. *Cond Work Digest* 1992; 11(2): 214–9.
23. Х. М. Мустафин, Н. Х. Шарафутдинова, Э. Ф. Киреева, М. Ю. Павлова Медико-социальное обоснование эффективности оздоровления работающих в условиях санатория-профилактория. *Бюлл Нац НИИ обществ здор* 2007; 3: 108–10.
24. Н. В. Олейникова Многофакторная профилактика артериальной гипертензии в коллективе педагогов средних общеобразовательных школ. Автореф канд мед наук. Москва 2006.
25. Ц. А. Григорян Изучение приоритетов и результативности профилактики факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в коллективе медицинских работников первичного звена здравоохранения Автореф канд мед наук. Москва 200.
26. Stoltzfus JA, Benson PL. The 3m alcohol and other drug prevention program: description and evaluation. *J Primary Prev* 1994; 15: 147–59.
27. Velicer WF, Prochaska JO, Fava JL, et al. Interactive versus noninteractive interventions and dose-response relationships for stage-matched smoking cessation programs in a managed care setting. *Health Psychol* 1999; 18: 21–8.
28. Alexander C, Rainforth M, Carlisle T, et al. Effects of the transcendental meditation program on stress reduction, health, and employee development: a prospective study in two occupational settings. *Anxiety Stress and Coping* 1993; 6: 245–62.
29. van Wier MF, Ari ns G, Dekkers JC, et al. ALIFE@Work: a randomised controlled trial of a distance counselling lifestyle programme for weight control among an overweight working population [ISRCTN04265725]. *BMC Public Health* 2006; 6: 140–51.
30. Maes S, Verhoeven C, Kittel F, Scholten H. Effects of a Dutch wellness—health program: The Brabantia Project. *Am J Public Health* 1998; 88(7): 1037–41.
31. Research Group of the Rome Project of Coronary Heart Disease Prevention. Eight year follow-up results from the Rome Project of Coronary Heart Disease Prevention. *Prev Med* 1986; 15: 176–91.
32. Kristal AR, Glanz K, Tilley BC, Li SH. Mediating factors in dietary change: understanding the impact of a worksite nutrition intervention. *Health Educ Behav* 2000; 27: 112–25.
33. Goetzel RZ, Ozminkowski RJ. The Health and Cost Benefits of Work Site Health-Promotion Programs. *Ann Rev Public Health* 2008; 29: 303–23.

34. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361—70.
35. А. М. Калинина, А. В. Концевая, С. К. Кукушкин и др. Здоровье работников умственного труда с позиции профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: результаты стандартизованного профилактического обследования. *Кардиоваск тер профил* 2009; 7: 3—9.
36. Организация Школ Здоровья в первичном звене здравоохранения. Организационно-методическое письмо Минздрава РФ. Р. Г. Оганов, Калинина А.М., Ю. М. Поздняков, В. П. Стоногина и др. Москва 2002; 30 с.
37. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в РФ (2003—2004 гг). *Медицина для Вас*. Москва 2005; 144 с.
38. Bonde J P E Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 2008; 65: 438—45.
39. Kouvonen A, Kivimäki M, Cox S.J. Relationship Between Work Stress and Body Mass Index Among 45,810 Female and Male Employees. *Psychosom Med* 2005; 67: 577—83.
40. Kouvonen A, Kivimäki M, Virtanen M. Work stress, smoking status, and smoking intensity: an observational study of 46 190 employees. *J Epidemiol Comm Health* 2005; 59: 63—9.
41. Gomel MK, Oldenburg B, Simpson JM, et al. Composite Cardiovascular Risk Outcomes of a Work-Site Intervention Trial. *Am J Public Health* 1997; 87: 673—6.
42. Matson-Koffman DM, Brownstein JN, Neiner JA, Greaney ML. A site-specific literature review of policy and environmental interventions that promote physical activity and nutrition for cardiovascular health: what works? *Am J Health Promot* 2005; 19(3): 167—93.

Поступила 03/03—2010

Возможности метода дисперсионного картирования ЭКГ для оценки распространенности сердечно-сосудистых заболеваний

Г.В. Рябыкина^{1*}, Н.А. Вишнякова², Е.В. Блинова¹, Е.Ш. Кожемякина¹, А.В. Соболев¹, А.Н. Бритов³

¹ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий». Москва, Россия; ²МУЗ Урюпинская центральная районная больница. Урюпинск, Россия; ³ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий». Москва, Россия

Dispersion ECG mapping in assessment of cardiovascular disease prevalence

G.V. Ryabykina^{1*}, N.A. Vishnyakova², E.V. Blinova¹, E.Sh. Kozhemyakina¹, A.V. Sobolev¹, A.N. Britov³

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia; ²Uryupinsk Central District Hospital. Uryupinsk, Russia; ³State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Оценить возможности метода дисперсионного картирования (ДК) в выявлении сердечно-сосудистой (ССП) и общей патологии (ОП) при скрининговом обследовании отдельных групп (гр.) населения.

Материал и методы. Проведено ДК ЭКГ у 1 тыс. населения города Урюпинска и Урюпинского района, 537 условно здоровых лиц, 156 чел с ОП и 307 — с ССП. У 84 человек ДК использовали в динамике при выполнении простой нагрузочной пробы в виде 20 приседаний. 21 пациент с различной ССП был обследован до и после лечения.

Результаты. Оптимальным порогом для разделения гр. «норма» и «патология» было значение показателя «миокард» 15 %, которое обеспечивало чувствительность 75,6 % и специфичность 80,3 %. При дифференциации ССП и ОП показатель «миокард» имел специфичность 58,3 % при чувствительности 68,4 %. Среди 537 лиц, считавшихся ранее здоровыми, в 39 случаях (7,3 %) дополнительное обследование, проведенное из-за превышения порога нормы по показателю «миокард», позволило впервые обнаружить ССП. У 1 тыс. обследованных лиц отмечено отсутствие корреляционной зависимости изменений показателя «миокард» от возраста, пола, уровня холестерина, артериального давления и частоты сердечных сокращений, что указывает на самостоятельное значение показателя «миокард» для выявления его патологии. Использование нагрузочной пробы в сочетании с методом ДК позволяет увеличить чувствительность метода. Ухудшение показателей ДК после нагрузки не является прямым признаком ишемии, а отражает сдвиги электрофизиологических свойств миокарда. При лечении больных улучшение электрофизиологического состояния миокарда по показателям ДК во всех случаях подтверждалось субъективным улучшением самочувствия пациентов.

Заключение. Рекомендуются использование метода ДК ЭКГ при диспансерных, профилактических и других массовых осмотрах населения для выявления лиц, нуждающихся в дополнительном обследовании с целью обнаружения ССП и другой патологии.

Ключевые слова: дисперсионное картирование ЭКГ, скрининговое обследование, сердечно-сосудистая и общая патологии.

Aim. To evaluate the potential of dispersion ECG mapping (ECG-DM) in diagnosing cardiovascular disease (CVD) and general health problems (GHP) during the screening examination of various population groups.

Material and methods. In total, ECG-DM was performed in 1000 Uryupinsk and Uryupinsk Region citizens (537 healthy people, 156 people with GHP, and 307 people with CVD). In 84 participants, ECG-DM was performed before and after a simple stress test (20 squats). Additional examination of 21 CVD patients was performed before and after treatment.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: ecg.newtekh@gmail.com
Тел.: (495) 414-64-08

[¹Рябыкина Г.В. (*контактное лицо) — в.н.с. отдела новых методов диагностики, ²Вишнякова Н.А. — заместитель главного врача по поликлинической работе, ³Блинова Е.В. — н.с. отдела новых методов диагностики, ⁴Кожемякина Е.Ш. — н.с. этого же отдела, ⁵Соболев А.В. — в.н.с. этого же отдела, ⁶Бритов А.Н. — в.н.с. отдела разработки клинических методов вторичной профилактики].

Results. An optimal cut-off for separating “norm” and “pathology” was 15 % level of “myocardium” parameter (sensitivity 75,6 %, specificity 80,3 %). For differentiation between CVD and GHP, this parameter had specificity of 58,3 % and sensitivity of 68,4 %. Out of 537 “healthy” people, in 39 (7,3 %) “myocardium” parameter was elevated, and an additional examination revealed CVD. In all participants (n=1000), no correlation between “myocardium” parameter and age, gender, cholesterol, blood pressure, or heart rate levels was observed, which points to its independent value in CVD diagnostics. A combination of ECG-DM and stress test improved sensitivity. Negative changes in ECG-DM parameters after stress test reflect changes in myocardial electrophysiology, and should not be regarded as direct evidence of myocardial ischemia. During the treatment of CVD patients, an improvement in ECG-DM parameters was associated with subjective improvement in patients’ well-being.

Conclusion. ECG-DM method could be recommended for various screening programs, to identify people in need for additional examination because of potential CVD and other pathology.

Key words: Dispersion ECG mapping, screening examination, cardiovascular disease, general health problems.

Одной из общепризнанных проблем профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) является совершенствование технологии выявления лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском (ССР). Прежде всего, это касается эффективности скрининговых методов оценки состояния сердца для выявления субклинических форм атеросклеротического поражения сосудов сердца, мозга и периферических артерий [1,2].

Развитие компьютерных технологий, современных методов цифровой обработки данных привели к появлению новых диагностических компьютерных электрокардиографических (ЭКГ) систем. Среди таких систем в первую очередь необходимо выделить метод дисперсионного картирования ЭКГ (ДК ЭКГ) и прибор “КардиоВизор-06с”, реализующий новую технологию анализа ЭКГ-сигнала.

К настоящему времени с помощью метода ДК изучено функциональное состояние миокарда у больных инфарктом миокарда (ИМ), артериальной гипертонией (АГ), сахарным диабетом (СД) [3,4]. Проведены также первые скрининговые исследования жителей Ростова-на-Дону [5]. Из этих работ следует, что метод оказался чрезвычайно информативным для обнаружения впервые возникших изменений функциональных состояний сердечно-сосудистой системы. Очень велика информативность метода в разделении “нормы и патологии”.

Диагностические возможности метода ДК активно изучаются. Возможно, он как новое средство точного и оперативного извлечения ранней диагностической информации найдет свое применение и в клинике, и в доклинический период при профилактических скрининговых обследованиях, санаторно-курортном лечении, обследовании работников профессий с повышенным риском развития сердечно-сосудистой и другой патологии.

Цель исследования: оценить возможности метода ДК ЭКГ в выявлении сердечно-сосудистой (ССП) и общей патологии (ОП) при скрининговом обследовании отдельных групп населения.

Материал и методы

За период 2005—2008 гг. методом ДК ЭКГ с помощью аппарата “КардиоВизор-06с” обследована 1 тыс. жителей города Урюпинска и Урюпинского района.

Из них обследованы 523 городских и 477 сельских жителей. Всего обследованы 703 женщины в возрасте 20-80 лет (средний возраст $52,03 \pm 16,05$) и 297 мужчин в возрасте 19-80 лет (средний возраст $52,04 \pm 16,26$).

Первичное обследование наряду с ДК включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД). При измерении АД за норму, согласно третьему пересмотру Российских рекомендаций, выбирали высокий порог нормального АД: систолического АД (САД) — 130—139 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) — 85—89 мм рт.ст. В первичное обследование входили также результаты лабораторно-инструментальных исследований, проводимых в рамках программы “Здоровье”: общие анализы крови и мочи, биохимические показатели крови, ЭКГ, флюорографии органов грудной клетки, а также консультации окулиста, эндокринолога, невролога, хирурга, гинеколога, уролога.

На основании анализа результатов, полученных в ходе первичного обследования из 1 тыс. человек выделены 3 группы (гр.) обследованных: “условной нормы”, ОП и ССП. В гр. “условной нормы” (n=537) отсутствовали в анамнезе указания на какие-либо перенесенные заболевания, пациенты не предъявляли жалоб, и по результатам клинического и лабораторно-инструментального обследования у них не было каких-либо значимых отклонений от нормы. Гр. ОП (n=156) — у пациентов заболевания были диагностированы ранее и подтверждены в ходе настоящего обследования, среди них были больные хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хроническим гломерулонефритом, СД, циррозом печени, заболеваниями щитовидной железы и некоторыми другими заболеваниями. Гр. ССП (n=307) — среди пациентов были 170 больных ИБС, в т.ч. 36 с перенесенным ИМ, 105 больных АГ, 5 больных пороками сердца и 27 вегето-сосудистой дистонией (ВСД).

Необходимо подчеркнуть, что все больные с ССП были обследованы ранее в условиях стационара, и диагностика ССП проводилась с помощью имеющихся в условиях стационара методов, в т.ч. холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ, велоэргометрии (ВЭЛ) и эхокардиографии (ЭхоКГ).

Далее всем включенным в исследование 1 тыс. пациентам было проведено ДК ЭКГ.

ДК у 84 человек исследовалось в динамике при выполнении простой нагрузочной пробы в виде 20 приседаний. Выбор такой нагрузки обусловлен условиями работы на фельдшерско-акушерских пунктах. Имели место возрастные ограничения: людям > 75 лет пробу не назначали.

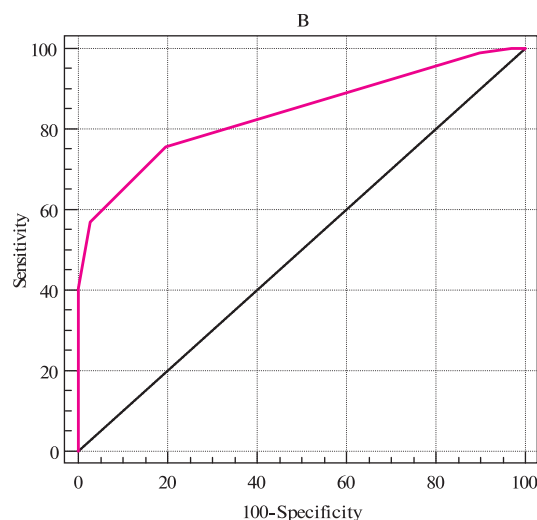


Рис. 1 ROC кривая разделения гр. “норма” и “патология” по показателю “миокард”.

Проба осуществлялась следующим образом: при наложенных электродах пациенту регистрировали исходную ДК (карта 1), далее в произвольном темпе обследуемый делал 20 приседаний. Сразу после пробы трижды регистрировали ДК с интервалом в 30 с, и в результате получали ДК: карта 2 — через 30 с после нагрузки, карта 3 — через 60 с после нагрузки, карта 4 — через 90 с после нагрузки. Помимо этого до и после нагрузки оценивалось общее состояние пациента, измеряли АД и ЧСС.

Для определения возможности применения метода ДК в целях динамического наблюдения в ходе амбулаторного лечения был обследован 21 пациент с различной ССП до и после лечения.

Методика регистрации ДК ЭКГ

Для ДК ЭКГ-сигнала использовали технические и программные средства, разработанные ТОО “Медицинские компьютерные системы”: выносной блок для регистрации ЭКГ-сигнала “KARDI-2” и пакет прикладных программ “КардиоВизор-06С” (г. Зеленоград). Прибор “КардиоВизор-06С” сертифицирован и включен в реестр приборов, применяющихся для скрининга.

В течение 30 с регистрировали ЭКГ-сигнал отведений отклоненности (I, II, III, aVL, aVF, avR). Для выявления малых отклонений синхронизировали начало электрического возбуждения нескольких (до 20) последовательных циклов ЭКГ. Затем в периоды времени, соответствующие деполяризации предсердий, деполяризации и реполяризации желудочков, регистрировались низкоамплитудные колебания комплекса PQRS. Полученные цифровые массивы флуктуаций формировали поверхностную карту — “портрет сердца”, на котором при изменении флуктуаций соответствующая часть портрета сердца меняла цвет от зеленого до красного в зависимости от выраженности этих изменений.

Исследуемыми параметрами являлись площади дисперсионных отклонений различных отделов сердца: площади дисперсионных отклонений ЭКГ-сигнала деполяризации правого предсердия (G1), деполяризации левого предсердия (G2), деполяризации правого желудочка (G3), деполяризации левого желудочка (G4), реполяризации правого желудочка (G5), реполяризации левого желудочка (G6), дисперсии конца деполяризации левого желудочка (G7), внутрижелудочковые блокады (G8), дисперсии начала деполяризации левого желудочка (G9). При пробе с физической нагрузкой

показатели, отражающие один и тот же процесс в одинаковых структурах, суммировались и усреднялись — (G1+G2) — предсердная деполяризация, (G3+G4) — деполяризации желудочков, (G5+G6) — реполяризации желудочков [6].

Наряду с перечисленными параметрами рассматривалась общая площадь дисперсионных отклонений названная индексом электрофизиологических изменений миокарда или “миокард”. Индекс “миокард” изменяется в относительном диапазоне площади от 0 % до 100 %. Индекс, равный 0 соответствует отсутствию отклонений, т. е. всем дисперсионным отклонениям внутри границ нормы. Чем большее значение индекса, тем больше отклонение от нормы.

Обработка данных проводилась на персональном компьютере HP Compaq с помощью методов описательной статистики в программах Microsoft Excel XP и Statistika for Windows 6.0. Достоверность различий сравниваемых показателей оценивалась после проверки на нормальность распределения с использованием t-критерия Стьюдента для несвязанных выборок. Все данные представлены в формате “среднее значение $\pm$ стандартное отклонение” ($M \pm m$). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для описания и сравнения информативности параметров использовали характеристические кривые (ROC-кривые), которые строили и анализировали с помощью программы MedCalc. Для выявления взаимосвязи между параметром “миокард”, возрастом и полом обследуемых, уровнем АД, ЧСС, холестерином (ОХС) применялся метод линейного корреляционного анализа по Спирману.

Результаты и обсуждение

Определение порогов нормы интегрального показателя “миокард” и показателей G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9

По мнению разработчиков нормальными считаются значения, не превышающие 15 % [6]. Однако ряд авторов за границу разделения принимают диапазон до 24 % [7,8]. Для определения порогов нормы было использовано построение операционных ROC кривых [9]. Были построены ROC кривые по всем изучаемым показателям ДК: “миокард”, G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9. Наилучшее разделение получено по показателю “миокард”, площадь под ROC-кривой $0,84 \pm 0,01$ (рисунок 1).

Оптимальным порогом отсечения для разделения гр. “норма” и “патология” было значение показателя “миокард” 15 %, которое обеспечивало чувствительность 75,6 % и специфичность 80,3 %.

На рис. 2 представлена гистограмма процентного распределения показателя “миокард” в трех гр. сравнения: норма, ОП и ССП. Наибольший процент случаев (70 %) из гр. условной нормы имеет значение показателя “миокард” в пределах 11–15 %. При этом в зоне от 16 % до 20 % находится примерно равный процент “нормы”, ОП и ССП. Эту зону назвали пограничной, или “серой” зоной. Случаи, попавшие в эту зону, требуют особого внимания.

При попытке дифференциации ССП и ОП по всем параметрам ДК показатель “миокард” также

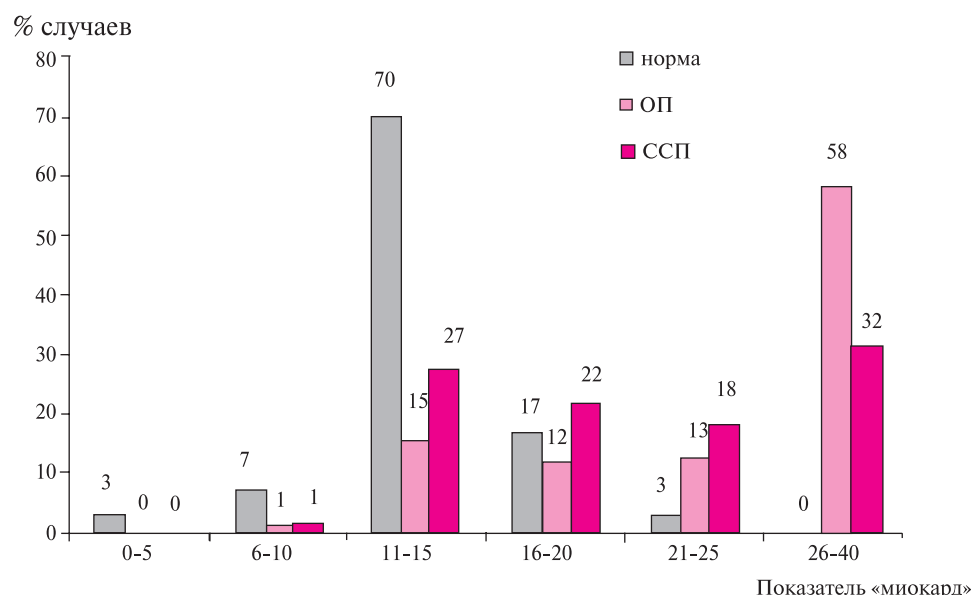


Рис. 2 Гистограмма процентного распределения показателя «миокард» в 3 гр. сравнения: норма, ОП и ССП.

оказался наиболее значимым. Однако при оптимальном пороге отсечения его специфичность составила лишь 58,3 % при чувствительности 68,4 %, т. е. практически разделить эти гр. невозможно.

На рисунке 3 представлена ROC кривая дифференциации гр. «ССП» и «ОП».

Анализ результатов ДК всех условно здоровых и больных обследованных лиц показал, что в гр. больных было 113 ложноотрицательных результатов. У 106 условно здоровых лиц были найдены пограничные (16-20 %) либо патологические (22-24 %) отклонения ДК. Данные лица были обследованы дополнительно. В результате у 39 (37 %) человек впервые выявлены железодефицитная анемия (ЖДА), ИБС и АГ (таблица 1).

Кардиологом по результатам многократного (3 раза в сут.) и длительного (в течение нед.) измерения АД методом самоконтроля и повторного анализа глазного дна диагностирована в 18 случаях мягкая, либо умеренная АГ. Тем же алгоритмом у 18 лиц выявлена ВСД; у 2 молодых людей впервые – ИБС. В 1 случае диагноз подтвержден при

обследовании в районной больнице с использованием ХМ ЭКГ, ЭхоКГ, ВЭМ. Во втором случае диагноз поставлен амбулаторно по клинической картине заболевания, изменениям ЭКГ, нагрузочному тесту.

Таким образом, из результатов следует, что риск патологии при «пограничном» значении показателя «миокард» высок; он достигает 37 %.

Чтобы оценить связь изменений показателя «миокард» с некоторыми факторами риска (ФР) ССП: возрастом, полом обследованных, уровнями ОХС крови, САД, ДАД и ЧСС, проведен корреляционный анализ по Спирману у всего контингента обследованных. Не получено тесной корреляционной связи показателя «миокард» ни с одним из перечисленных показателей. Коэффициент r колебался в пределах 0,3–0,14. В таблице 2 представлены коэффициенты корреляции (r) вышеуказанных показателей с показателем «миокард».

Полученные результаты корреляционного анализа указывают на то, что микрофлуктуации, регистрируемые методом ДК, имеют самостоя-

Таблица 1

Результаты клинико-лабораторного обследования гр. условной нормы ($n=106$) с патологическими отклонениями «миокард»

Установленный диагноз	«% миокард»			ОАК	ОАМ	Изменения биохимичес- ких показате- лей	Изменения ЭКГ	Рентгенография органов грудной клетки	Изменения глазного дна	Консультация кардиолога
	16-18%	19-21%	22-24%							
ЖДА	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-
ИБС	-	-	2	-	-	-	2	-	2	2
ВСД	9	6	3	-	-	-	9	-	15	18
АГ	-	10	8	-	-	-	18	-	18	18
Всего	10	16	13	1	-	-	29	-	35	38
Анамнез не отя- гощен	52	14	1	-	-	-	-	-	-	-

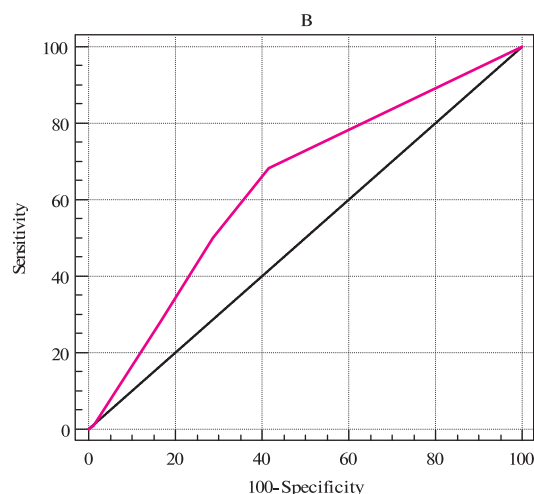


Рис. 3 ROC кривая дифференциации гр. ССП и ОП.

тельное значение в оценке электрофизиологических свойств миокарда в норме и при различной патологии. Возможно, это самостоятельный ФР поражения миокарда, вследствие разнообразных причин влияющий на клеточный метаболизм.

Определение порога физиологической динамики показателя “миокард” в норме

Были использованы статистические показатели динамики параметра “миокард”, рассчитанные у 12 практически здоровых лиц (гр. “норма”). У каждого обследуемого показатель “миокард” вычислялся дважды с интервалом в 1 мес. Таким образом, оценивали степень динамических физиологических отклонений параметра в норме. Результаты исследования приведены в таблицах 3 и 4.

Диапазон отклонений индекса “миокард” ($m + 2\sigma$) составил 3,6 %. Поэтому отклонение миокарда не более чем на 4 % использовалось как пороговая величина динамических отклонений в норме. Рост показателя “миокард” более чем на эту величину рассматривали как патологический.

Затем была проведена оценка динамических изменений ДК при нагрузочных пробах. Проба считалась положительной, если показатель “миокард” становился $> 15\%$ и при этом превышал исходные значения на 4 %. Результаты пробы с приседанием у лиц с нормальным значением “миокард” ($n=60$) представлены на рисунке 4.

В гр. условной нормы проба достоверно чаще была отрицательной. В гр. патологии с нормальными показателями “миокард” число случаев с отрицательными и положительными пробами достоверно не отличалось. У двух условно здоро-

вых лиц с положительной пробой впервые поставлен диагноз: в одном случае пролапс митрального клапана (ПМК) 1 ст. с ложной хордой левого желудочка и в другом — узловой зоб. В качестве группы контроля (ГК) обследованы 24 чел с показателем “миокард” $> 16\%$. Проба была отрицательной в 7 случаях, а положительная у 17 лиц. Реакция на нагрузку была одинакова у больных с ССП и ОП, что свидетельствует о том, что патологическая ДК не является специфическим признаком ишемии, а является общим проявлением изменений электрофизиологических свойств миокарда. На что указывают и другие исследования [10,11].

Нагрузочный тест увеличивает чувствительность метода в выявлении патологии на 44 %.

На рисунке 5 приведен пример изменения портрета сердца до и после нагрузки у больной ПМК.

Изучалась динамика показателей ДК в ходе лечения больных ССП и ЖДА. Была отобрана гр. из 21 пациента, в т.ч. с впервые выявленными в ходе скрининга заболеваниями. У 7 больных была АГ, у 6 — ВСД, у 7 — ИБС и в 1 случае — ЖДА.

Пациентам с АГ II-III ст. назначалась комплексная антигипертензивная терапия (АГТ), применялись различные ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (моноприл 10 мг 2 раза в сут., либо периндоприл 4 мг 1 раз в сут., или лизиноприл 5 мг/сут.), диуретики (Д) (индапамид 1,5 мг утром или индапамид 2,5 мг), β -адреноблокаторы (β -АБ) (бисопролол 2,5 мг 1 раз в сут.), антагонист кальциевых каналов (амлодипин 5 мг 2 раза в сут.), препараты, улучшающие метаболизм миокарда (милдронат 250 мг 3 раза в сут.), либо триметазидин МВ. Динамика лечения при АГ считалась положительной при снижении САД на 10 мм рт.ст., а ДАД на 5 мм рт.ст. При контрольном обследовании данной гр. через 1 мес. отмечалось снижение САД от 180 ± 20 мм рт.ст. до 140 ± 20 мм рт.ст., ДАД от $90 \pm 15,5$ до $80 \pm 10,5$ мм рт.ст., уменьшились жалобы на сердцебиение, одышку и головную боль.

Больных ИБС лечили регулярно индивидуально подобранными дозами ИАПФ, β -АБ под контролем ЧСС, использовались нитраты пролонгированного действия (эфокс 20 мг 2 раза в сут., либо кардикет 40 мг 1-2 раза в сут., или монокинкве 20 мг 3 раза в сут.). Больным ИБС с признаками сердечной недостаточности (СН) назначали Д: гипотиазид 25-50 мг утром через день в сочетании с индапами-

Таблица 2

Коэффициенты корреляции (r) уровня холестерина крови, ЧСС, САД, ДАД, возраста и пола обследованных с показателем “миокард”.

	ОХС	ЧСС	САД	ДАД	Возраст	Пол
r	0,14	0,17	0,30	0,20	0,28	0

Таблица 3

Изменения показателя “миокард” в ГК												
ГК (n=12)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Исходное значение	15	14	14	14	14	12	17	15	14	14	15	14
Через 1 мес.	8	12	15	12	14	14	12	15	12	15	12	12
“миокард”	-7	-2	1	-2	0	2	-5	0	-2	1	-3	-2

Таблица 4

Статистические показатели динамики ГК			
Показатель	M	δ	□+2 δ
Исходное значение	14,3	1,2	16,7
Через 1 мес.	12,7	2,0	14,7
Δ миокард	-1,58	2,6	3,6

Примечание: □ — изменение показателя.

дом 2,5 мг утром, либо верошпироном 0,25 мг 1-2 табл. утром в зависимости от тяжести состояния. Также назначались триметазидин МВ 35 мг 2 раза в сут., кардиомагнил 75 мг после ужина или тромбо АСС 50-100 мг 1 раз в сут. Субъективно после лечения пациенты отмечали улучшение самочувствия в виде уменьшения одышки, сердцебиения, утомляемости, стабилизации АД, урежения частоты ангиозных приступов. У всех пациентов частота приступов уменьшилась с 5-7 раз в сут. до 1-2 раза в сут.

Терапия больным ВСД проводилась в основном метаболическими и седативными препаратами. У 4-х из 6 пациентов с ВСД отмечалась положительная клиническая динамика, а у 2-х изменения самочувствия отсутствовали. У этих больных наблюдался высокий нормальный уровень АД, поэтому, возможно, эти случаи следует расценивать как начальную стадию гипертонической болезни и назначать иное лечение.

На контрольной ДК через 1 мес. после лечения достоверно уменьшался показатель “миокард” и дисперсионные характеристики G1-G9. Изменение средних значений показателя “миокард” и дисперсионных

характеристик гр. ССП (n=21) до и после лечения представлено на рисунке 6.

Отмечались достоверные отличия, как интегрального показателя “миокард”, так и показателей, отражающих правопредсердную деполяризацию, де- и реполяризацию левого желудочка, а также начало и конец деполяризации левого желудочка. Значимыми были изменения ДК (показатель “миокард”) и по отдельным гр. патологии — ИБС, АГ и ВСД (рисунок 7).

На рисунке 8 представлен пример динамических изменений портрета сердца у больной 70 лет с диагнозом ИБС стенокардия II ФК.

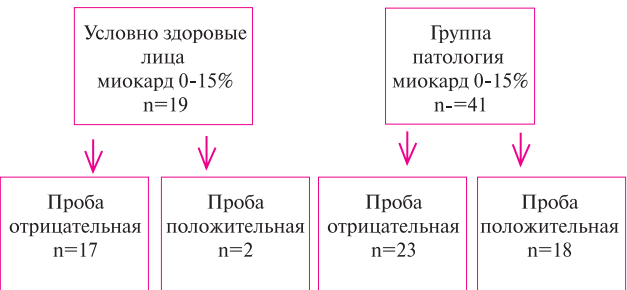


Рис. 4 Результаты пробы с приседанием у лиц с нормальными значениями “миокард”.

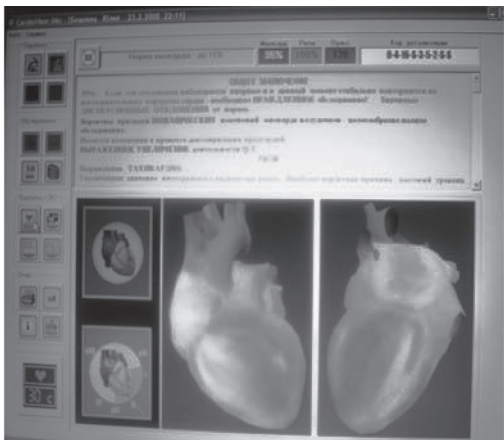


Рис. 5 ДК больной ПМК. Слева — исходный портрет, справа — после нагрузки. Показатель “миокард” увеличился с 8 % до 35 %, “портрет сердца” приобрел ярко красную окраску.

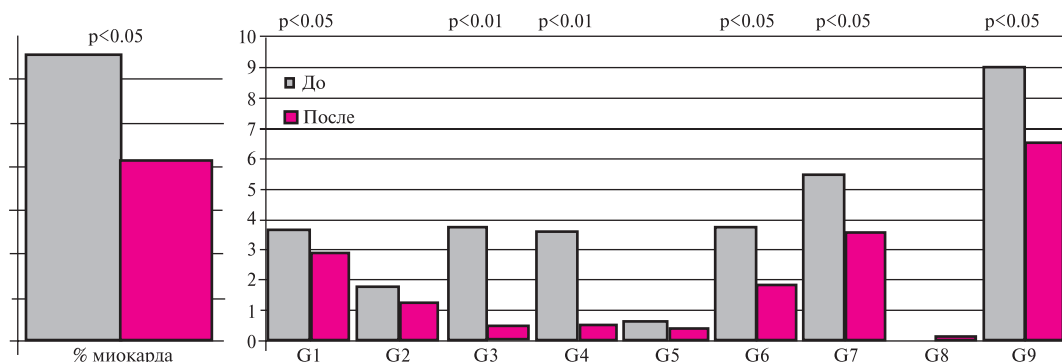


Рис. 6 Изменения показателей "миокард" и G1-G9 до и после лечения больных с ССП.

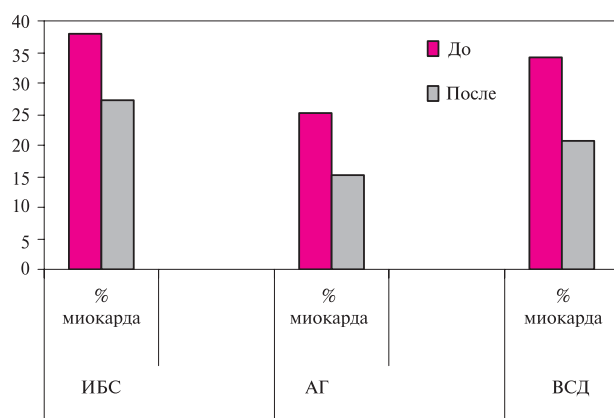


Рис. 7 Динамика показателя "миокард" в процессе лечения больных с ССП.

Заключение

В поликлинических отделениях, сельских амбулаториях, фельдшерско-акушерских пунктах рекомендуется использование метода ДК ЭКГ, как дополнительного метода обследования при диспансерных, профилактических и других массовых осмотрах населения для выявления лиц, которым необходимо проведение комплексного клинико-инструментального исследования с целью обнаружения ССП и другого вида патологии.

В случае невозможности проведения обычных нагрузочных тестов (ВЭМ, тредмил и др.) при ДК можно рекомендовать простой нагрузочный тест в виде 20 приседаний, который увеличивает чувствительность метода.

Метод ДК следует использовать для динамического наблюдения за больными в процессе лечения, с целью неинвазивной оценки динамики электрофизиологического состояния миокарда.

Алгоритм скринингового обследования населения с использованием метода ДК заключается в следующем. Обследование начинается с ДК в покое, которое может осуществлять средний медицинский персонал. При значениях показателя "миокард" до 15 % пациент относится к гр. условно здоровых лиц. При отклонениях показателя "миокард", > 25 %, при установленном ранее диагнозе, врачом-терапевтом проводится опрос, физикальный осмотр, и определяется дальнейшая тактика ведения пациента (направление на специальное лабораторно-инструментальное обследование и консультации врачей-специалистов). При наличии отклонений показателя "миокард" > 15 % и до 24 % врач-терапевт опрашивает пациента, при необходимости проводит нагрузочный тест. При ухудшении показателя "миокард" после нагрузки на ≥ 4 % решается вопрос о дальнейшей тактике ведения пациента.

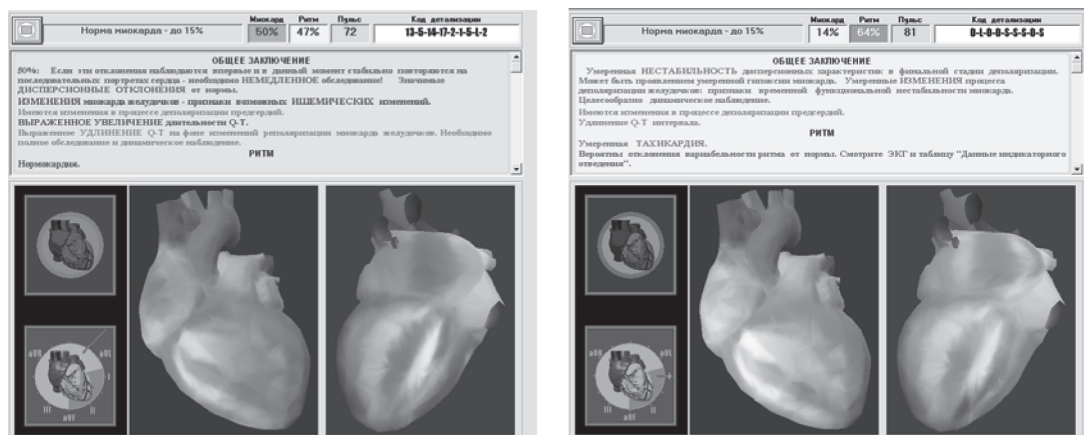


Рис. 8 ДК больной 70 лет с диагнозом ИБС, стенокардия II ФК до и в процессе лечения. Показатель "миокард" уменьшился с 50 % до 14 %, "портрет сердца" приобрел зеленую окраску.

Выводы

Границей нормы и патологии можно считать показатель “миокард” равный 15 % при чувствительности 75,6 % и специфичности 81,4 %.

Группы ОП и ССП не имеют специфических различий по данным ДК.

Среди 537 лиц, считавшихся ранее здоровыми, в 39 случаях (7,3 %) дополнительное обследование, проведенное из-за превышения порога нормы по показателю “миокард”, позволило впервые выявить ССП.

У 1 тыс. обследованных лиц отмечено отсутствие корреляционной зависимости изменений показателя “миокард” от возраста, пола, уровня ОХС, АД и ЧСС, что указывает на самостоятельное значение показателя “миокард” для выявления патологии миокарда.

Использование нагрузочной пробы (20 приседаний) в сочетании с методом ДК позволяет

увеличить чувствительность метода. В 18 (44 %) из 41 случая патологии, не распознанной по показателю “миокард” в покое, было обнаружено патологическое ухудшение этого показателя при нагрузке.

Ухудшение показателей ДК после нагрузки не является прямым признаком ишемии, а отражает сдвиги электрофизиологических свойств миокарда, что может быть следствием как его функциональных, так и органических изменений.

При лечении больных ИБС и АГ улучшение электрофизиологического состояния миокарда по показателям ДК во всех случаях подтверждалось субъективным улучшением самочувствия пациентов, а именно, уменьшением количества приступов стенокардии у больных ИБС, достоверным снижением АД у больных АГ.

Литература

1. Р. Г. Оганов Эпидемиология и основные принципы профилактики ишемической болезни сердца. В кн. “Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца”. Под ред. Е. И. Чазова, В. В. Кухарчука и С. А. Бойцова. Media Medica. Москва 2007; 299 с.
2. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. РФК 2005; 3: 57—65.
3. С. И. Федорова, В. П. Пронина, Т. Ю. Лебедева и др. Дисперсионный портрет сердца у больных с сахарным диабетом 2 типа. Вест аритмол 2005; 39; Приложение А-С: 143—4.
4. Г. Г. Иванов, С. Б. Ткаченко, Р. М. Баевский Диагностические возможности дисперсионных характеристик ЭКГ — сигнала при инфаркте миокарда по данным ЭКГ-анализатора “КардиоВизор-06сИ”. Функции диагн 2005; 4: 3—4.
5. С. Е. Глова, Л. И. Котельницкая, Л. А. Хаишева и др. Скрининг сердечно-сосудистой патологии и ассоциированных поведенческих факторов риска у жителей г. Ростова-на-Дону. РКЖ 2006; 3: 1—5.
6. А. С. Сула, Г. В. Рябыкина, В. Г. Гришин Мир биологии и медицины. Новые методы электрокардиографии. Под ред. С. В. Грачева, Г. Г. Иванова, А. Л. Сыркина Раздел 3. Гл. 1. Стр. 369—455.
7. И. А. Кудашева Оценка функционального состояния сердца у людей разного возраста и пациентов с ИБС методом ДК-ЭКГ. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2006.
8. Е. Ю. Булгакова, Г. Г. Иванов, В. Е. Дворников и др. Метод дисперсионного анализа ЭКГ в оценке поражения миокарда. Вест РУДН. Москва “Медицина” 2006; 35: 96—100.
9. Hanley JA, McNeil B. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. Radiology 1983; 148: 839—43.
10. А. С. Сула, Г. В. Рябыкина, В. Г. Гришин ЭКГ-анализатор КардиоВизор-06С: новые возможности выявления ишемии миокарда при скрининговых обследованиях и перспективы использования в функциональной диагностике. Функции диагн 2003; 2: 2—9.
11. Е. Н. Дудник, О. С. Глазачев, Гуменюк В.А и др. Возможности использования ЭКГ-анализатора “КардиоВизор-06с” в функциональной диагностике и прогнозировании ишемии миокарда. Функции диагн 2005; 1: 1—6.

Поступила 16/06—2009

Взаимодействие альтернативной терапии с варфарином: что необходимо знать врачам

Т.В. Козлова*, Т.В. Таратута, М.Б. Аксенова, Т.В. Хлевчук

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова. Москва, Россия

Alternative therapy interaction with warfarin: what doctors should know

T.B. Kozlova*, T.V. Taratuta, M.B. Aksenova, T.V. Khlevchuk

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Варфарин представляет собой лекарственный препарат, на эффективность и безопасность которого значительно влияет сопутствующая терапия. В статье рассмотрены основные механизмы лекарственного взаимодействия с варфарином, лежащие в основе нежелательных реакций: нарушение функции тромбоцитов, повреждение желудочно-кишечного тракта, подавление синтеза витамина К в кишечнике, нарушение метаболизма варфарина, вмешательство в цикл витамина К. Выделены основные группы препаратов, которые воздействуют на варфарин. В статье отмечено разнонаправленное влияние пищевых продуктов, биологически активных добавок, растительных препаратов на гипокоагулянтный эффект варфарина.

Ключевые слова: варфарин, сопутствующая терапия, взаимодействие с пищевыми и растительными продуктами, контроль МНО.

Warfarin effectiveness and safety is substantially affected by concurrent therapy. This paper reviews the main mechanisms of warfarin interactions with other agents, which underlie adverse effect development: platelet dysfunction, gastro-intestinal effects, suppressed intestinal synthesis of vitamin K, disturbed warfarin metabolism, or disrupted vitamin K cycle. The main medication groups, affecting warfarin effectiveness and safety, are presented. The effects of foods, supplements, and herbal medications on anticoagulant effect of warfarin are discussed.

Key words: Warfarin, concurrent therapy, interaction with foods and herbal medications, INR control.

Если задать вопрос, какое из лекарств наиболее подвержено влиянию других медикаментов, то большинство специалистов ответят — варфарин. Некоторые препараты могут увеличить риск кровотечения у пациентов, принимающих варфарин, в т.ч. и те, которые выдаются без рецепта и широко воспринимаются как безобидные или “натуральные”. Медицинскую общественность настораживает тот факт, что за последние два десятилетия среди населения значительно возросло потребление пищевых и, так называемых, “биологически активных” добавок (БАД), витаминов, аминокислот, минералов. В США 18 % взрослого населения принимают основные назначенные препараты совместно с гомеопатическими и витаминными добавками. Больные наиболее часто используют глюкозамин-хондроитин, рыбий жир, сок клюквы, коэнзим Q10, зеленый чай, грейпфрутовый сок, препараты чеснока, гин-

кго [14]. 61 % амбулаторных больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) сообщают, что они не имели никакой информации о рисках и отрицательном взаимодействии с их альтернативной терапией. 33 % стационарных больных отметили, что они никогда не были опрошены о возможном применении дополнительной терапии. Также тревожит то, что по различным причинам до 40 % пациентов преднамеренно не сообщают лечащим врачам об этой сопутствующей терапии [2,4,20].

К сожалению, в России отсутствует подобная статистика, но, зная склонность населения к самолечению и лечению “травками”, БАДами, народными средствами, широко подогреваемую разного рода сомнительной “медицинской” литературой, можно с уверенностью сказать, что эти показатели могут быть более впечатляющими.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: dockozlova@gmail.com
Тел.: 8 (916) 166 28 50

[Т. В. Козлова (*контактное лицо) — доцент кафедры госпитальной терапии № 1, Т. В. Таратута — ассистент кафедры общей врачебной практики, М. Б. Аксенова — доцент кафедры госпитальной терапии № 1, Т. В. Хлевчук — доцент кафедры госпитальной терапии № 1].

Таблица 1

Наиболее часто цитируемые препараты, взаимодействующие с варфарином

Азатиоприн	Рифампицин	Пропранолол	Ралоксифен
Аллопуринол	Фенофибрат	Циметидин	Этанол
Амиодарон	Микроназол	Гризеофульвин	Ловастатин
Гемфиброзил	НПВП	Хинидин	Ранитидин
Глюкагон	Симвастатин	Вакцина для профилактики гриппа	Метронидазол
Парацетамол	Прозак	Тамоксифен	Витамин К
Пропафенон	Сертралин	Трамадол	Зилейтон
Пропоксибен	Карбамазепин		
Сукральфат	Салицилаты	Диклосациллин	Этакриновая кислота
Сульфинпиразон	Флувастатин	Хинин	
Фенитоин	Нафциллин	Тромболитики	Зафирлукаст
Хлоралфеникол	Пароксетин	Дисульфирам	Эзетимид
Цефазолин	Флутамид	Гепарин	Метилфенидат

За последние несколько лет в печати появилось множество сообщений о взаимодействии варфарина с лекарственными препаратами, пищевыми продуктами и травами; нередко они содержат противоречивые данные [7,9,19]. Только в инструкции к варфарину пересмотра 2009г этот список составляет 82 группы медикаментов, 182 препарата и 69 лекарственных растений. При сравнении информации, приведенной в инструкции и в четырех различных медицинских справочниках и руководствах, было обнаружено, что только 50 препаратов, как имеющих взаимодействие с варфарином, опубликованы во всех источниках [1] (таблица 1).

Зачастую одна и та же группа препаратов способна и потенцировать и ослаблять антикоагулянтное действие варфарина. Последнее не менее важно, чем следствие избыточной гипокоагуляции, т. к. неэффективность варфаринотерапии может привести к рецидиву тромбозов.

Практическому врачу достаточно трудно ориентироваться в подобной ситуации; ему недостаточно информации о потенциальном взаимодействии медикаментов; необходимы рекомендации — избегать ли назначения лекарства, в каких обстоятельствах оно может применяться, и существуют ли доступные альтернативы.

В основе большинства клинически значимых лекарственных взаимодействий с варфарином лежат несколько механизмов:

- Нарушение функции тромбоцитов
- Прямое повреждение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)
- Подавление синтеза витамина К в кишечнике
- Нарушение метаболизма варфарина
- Вмешательство в цикл витамина К

Можно выделить 8 групп препаратов (таблица 2), которые воздействуют на варфарин посредством перечисленных механизмов.

Нарушение функции тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов (АгТ) — важнейший механизм в первичном гемостазе. Антитромбоцитарные препараты удлиняют время кровотечения и могут

повысить риск геморрагий во время приема варфарина. Препараты, которые нарушают функции тромбоцитов, такие как ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел, тиклопидин увеличивают риск крупных кровотечений у пациентов, принимающих варфарин. Существуют доказательства, что антидепрессанты, в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, могут препятствовать АгТ, снижая уровень серотонина, что также может быть важным независимым ФР для кровотечения у данной категории больных [12]. Особенностью такого взаимодействия является отсутствие влияния на показатели международного нормализованного отношения (МНО), поэтому желательно избегать комбинации этих препаратов с варфарином, если не доказана необходимость, превышающая риск кровотечения (например, профилактика тромбозов при протезировании клапанов сердца).

Поражение слизистой оболочки ЖКТ. Опасность такого влияния сочетанной терапии очевидна, однако нередко она остается недооцененной. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): диклофенак натрия, индометацин, нурофен и др., у значительного числа пациентов вызывают эрозии ЖКТ в прямо пропорциональной зависимости от дозы и продолжительности приема лекарства [5]. Большинство из этих эрозий бессимптомны, но риск геморрагий значительно усиливается при сопутствующем использовании варфарина, даже у тех пациентов, чей показатель МНО находится в пределах желаемого диапазона. Не рекомендуется принимать эти лекарства одновременно с варфарином из-за риска желудочного кровотечения. Вопреки ранним сообщениям о безопасности циклооксигеназы (ЦОГ-2) селективных НПВП, их комбинация с варфарином требует особого контроля. сочетание с цефекоксибом и рофекоксибом усиливает антикоагуляцию, за счет взаимодействия с системой цитохрома Р 450. В данном случае показатели МНО могут быть использованы для контроля безопасности [15].

Таблица 2

Группы препаратов, взаимодействующих с варфарином

Препараты или класс препаратов	Риск кровотечения	Механизм взаимодействия
Антибиотики	↑	Ингибируют синтез витамина К кишечной флорой и/или Ингибируют метаболизм варфарина в печени
Большинство препаратов, но особенно бисептол, метронидазол, макролиды и фторхинолоны		
Рифампицин	↓	Активирует метаболизм варфарина системой цитохрома P450
Противогрибковые препараты	↑	Угнетают метаболизм варфарина системой цитохрома P450
Флюконазол, миконазол		
Антидепрессанты	↑	Угнетают метаболизм варфарина системой цитохрома P450
ингибиторы избирательного поглощения серотонина		
Антитромбоцитарные препараты	↑	Влияют на первичный гемостаз
Аспирин, клопидогрел, тиклопидин		
Амиодарон	↑	Угнетает метаболизм варфарина системой цитохрома P450
Нестероидные противовоспалительные препараты	↑	Повреждают слизистую оболочку желудка
Парацетамол	↑	Прямое вмешательство в цикл витамина К
Гомеопатические средства	↑	
Гинкго билоба, пажитник, ромашка и др.	↓	Достоверно неизвестно
Зверобой		

Снижение синтеза витамина К кишечной флорой. На антикоагулянтный ответ при приеме варфарина влияет статус витамина К, который отчасти зависит от синтеза витамина К₂ (менахинон) кишечной микрофлорой. Многие антибиотики способны изменить баланс кишечной флоры и тем самым повысить эффект варфарина [3]. Хотя взаимодействия данного типа предсказуемы, степень их выраженности весьма различна. Некоторые антибиотики кроме влияния на кишечную микрофлору вмешиваются в метаболизм варфарина в печени и, следовательно, заслуживают особого внимания. К таковым относятся бисептол, метронидазол, в меньшей степени макролиды и фторхинолоны. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при назначении любого антибиотика на фоне лечения варфарином.

Нарушение метаболизма варфарина.

Коммерчески доступный варфарин представляет собой рацемическую смесь S- и R-энантиомеров кумарина, которые метаболизируются в печени с образованием неактивных или малоактивных соединений. S- и R-энантиомеры различаются по антикоагулянтной активности и путям биотрансформации в печени. S-энантиомер варфарина является в 5 раз более активным, чем его R-энантиомер. Метаболизм варфарина происходит при участии изоферментов цитохрома P450 (2C9, 2C19, 2C8, 3A4, 1A2), основным из которых является CYP2C9 [17]. Известно, что CYP2C9 участвует в метаболизме ЦОГ-2 селективных НПВП, оральных гипогликемических средств, антагонистов ангиотензиновых рецепторов. Следовательно, препараты, которые ингибируют эту систему (например, амиодарон, бисептол, флюконазол, флувастатин, флувоксамин, изониазид, ловастатин, фенилбутазон, сертралин), могут усиливать действие варфарина. Несколько

препаратов, которые стимулируют активность CYP 2C9 (например, рифампицин, барбитураты), оказывают обратное действие. Важно отметить, что R-энантиомер окисляется при участии CYP 3A4, CYP 1A2 и CYP 2C19. Так как R-варфарин имеет меньшую биологическую активность, чем S-варфарин, препараты, которые ингибируют эти ферменты, как правило, оказывают меньшее влияние на его антикоагулянтный эффект (хинолоны, макролиды).

Вмешательство в цикл витамина К.

Общепризнанно, что основным препаратом, обладающим таким влиянием, является парацетамол (ацетаминофен). Взаимодействие обусловлено его метаболитом (N-acety (p)-benzoquinonimine), обладающим высоким гепатотоксическим действием при передозировке парацетамола. Терапевтические дозы парацетамола образуют часть этого метаболита, который ингибирует витамин К-зависимую карбоксилазу, ключевой фермент цикла витамина К, что при применении стандартных доз у некоторых пациентов вызывает резкое повышение МНО [18].

Знание этих механизмов полезно врачу при назначении сопутствующей терапии для того, чтобы обратить внимание на возможность опасных лекарственных взаимодействий.

Кроме типа взаимодействия между препаратами (усиление, угнетение) необходимо представлять его степень (ст.), которая может быть определенной или клинически не значимая. Значительное потенцирование может привести, например, к сильному кровотечению с потребностью переливания крови, необходимости полной отмены варфарина. Умеренное потенцирование означает: изменение МНО, требующее снижения дозы вар-

фарина; повышение МНО > 5 ; возрастание значений МНО $> 1,5$. Незначительное усиление вызывает: повышение МНО, не требующее изменения дозы варфарина; МНО остается в диапазоне < 5 ; повышение МНО $< 1,5$. Клинически незначимое воздействие рассматривают в том случае, когда повышается уровень варфарина в крови без изменений МНО и клинической симптоматики. Следует помнить, что различной ст. потенцирования обладают ципрофлоксацин, бисептол, эритромицин, флюконазол, метронидазол, амиодарон, дилтиазем, сертралин.

Значительное угнетение эффекта варфарина определено как рецидив тромбообразования. Умеренное угнетение означает: изменение МНО, требующее подбора дозы варфарина; снижение МНО до менее чем $1,5$; снижение МНО более чем на $1,5$. Незначительное угнетение вызывает: снижение МНО, не требующее изменения дозы варфарина; МНО остается $> 1,5$; снижение МНО $< 1,5$. Клинически не значимое угнетение рассматривают в том случае, когда снижается уровень варфарина в крови без изменений МНО и клинической симптоматики. Значительным или умеренным угнетением отличаются гризеофульвин, нафциллин, рибавирин, рифампицин, холестирамин, барбитураты, карбамазепин [8].

Пищевые продукты, БАДы, растительные препараты могут оказывать разнонаправленное влияние на эффект варфарина также путем нескольких механизмов. Дефицит витамина К повышает МНО, в то время как высокий уровень снижает его. Пищевые продукты, которые ингибируют или индуцируют цитохром Р450, могут повреждать нормальный метаболизм варфарина и удлинять или сокращать период его полужизни.

Множество растительных препаратов демонстрируют антитромбоцитарную активность *in vitro* и потенциально могут повышать время кровотечения. К ним относятся ромашка крупная (*Tanacetum parthenium*), чеснок (*Allium sativum*), гинкго (*Ginkgo biloba*), имбирь (*Zingiber officinale*), женьшень (*Panax ginseng*), солодка (*Glycyrrhiza glabra*) и др. Однако, оценивая антитромбоцитарную активность этих лекарственных растений *in vivo*, основанную на лабораторной диагностике, в большинстве случаев клинических исследований антитромбоцитарная активность не была выявлена ни у пациентов с различными заболеваниями, ни у здоровых волонтеров. Например, роль чеснока и имбиря как антитромбоцитарных агентов остается противоречивой [11,13]. В клинических исследованиях доказано, что лишь единственное лекарственное растение

достоверно повышает метаболизм варфарина через воздействие на цитохром, ведущее к снижению МНО. Это взаимодействие возникает при применении стандартной дозы экстракта зверобоя (900 мг/сутки). Грейпфрутовый сок, известный ингибитор цитохрома Р450, влияет на метаболизм варфарина незначительно [16].

К растениям с потенциальным риском влияния на антикоагулянтный эффект варфарина относятся и те, которые содержат естественные кумарины: люцерна (*Medicago sativa*), дягиль (*Angelica archangelica*), анисовое семя (*Pimpinella anisum*), арника (*Arnica montana*), сельдерея (*Apium graveolens*), некоторые виды ромашки (*Matricaria recutita*, *Anthemis nobilis*), пажитник (*Trigonella foenum-graecum*), конский каштан (*Aesculus hippocastanum*), красный клевер (*Trifolium pratense*) [13].

Оценка взаимодействия варфарина с лекарственными растениями осложняется отсутствием стандартизированных форм. Применяемые больными различные таблетки, соки, отвары, настои содержат принципиально различное количество действующего вещества, что составляет в ряде случаев существенный риск для здоровья. Уровень доказательства влияния растительных препаратов на варфарин не соответствует правилам доказательной медицины. Зачастую выводы опираются на описательные случаи из практики и теоретические предпосылки [6].

В последние годы были проведены несколько проспективных исследований с клюквенным соком, экстрактом зверобоя, которые служат примером попытки выработать систематический подход к применяемым пациентами альтернативным препаратам [10,21].

Каким образом практическому врачу можно свести к минимуму риск нежелательного взаимодействия с варфарином?

Оптимальным решением было бы не назначать сопутствующие препараты, но в большинстве случаев это невозможно для лиц, принимающих варфарин.

Поэтому целесообразно руководствоваться приведенными выше группами взаимодействий, чтобы легче представлять механизмы взаимного влияния препаратов.

Необходимо соблюдать неизменное правило, а именно, при каждом изменении в рационе питания или лекарственной терапии, включая альтернативную медицину и лекарственные травы, необходимо отрегулировать дозировку варфарина; при этом контролировать МНО до тех пор, пока не будет определена его оптимальная доза.

Литература

1. Anthony M, Romero K, Malone DC, et al. Warfarin Interactions With Substances Listed in Drug Information Compendia and in the FDA-Approved Label for Warfarin Sodium. *Clin pharmacy Ther* 2009; 86: 425—9.
2. Chagan L, Bernstein D, Cheng JW, et al. Use of biological based therapy in patients with cardiovascular diseases in a university-hospital in New York City. *BMC Complement Altern Med* 2005; 5: 4—13.
3. Conly JM, Stein K, Worobetz L, et al. The contribution of vitamin K2 (menaquinones) produced by the intestinal microflora to human nutritional requirements for vitamin K. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 915—23.
4. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990—1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998; 280: 1569—75.
5. Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 134—41.
6. Foti RS, Wahlstrom JL, Wienkers LC. The in vitro drug interaction potential of dietary supplements containing multiple herbal components. *Drug Metab Disp* 2007; 35: 185—8.
7. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 127—32.
8. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1095—106.
9. Hu Z, Yang X, Ho PC, et al. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs* 2005; 65(9): 1239—82.
10. Joshi BS, Kaul PN. Alternative medicine: herbal drugs and their critical appraisal—part I. *Prog Drug Res* 2001; 56: 1—76.
11. Lumb AB. Effect of dried ginger on human platelet function. *Thromb Haemost* 1994; 71: 110—1.
12. Maurer-Spurej E, Pittendreigh C, Solomons K. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. *Thromb Haemost* 2004; 91: 119—28.
13. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal medicines: a guide for health-care professionals. London: Pharmaceutical Press 1996.
14. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, et al. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 433—51.
15. Stading JA, Skrabal MZ, Faulkner MA. Seven cases of interaction between warfarin and cyclooxygenase-2 inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 2076—80.
16. Sullivan DM, Ford MA, Boyden TW. Grapefruit juice and the response to warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55: 1581—3.
17. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 587—603.
18. Thijssen HH, Soute BA, Vervoort LM, et al. Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction: NAPQI, the toxic metabolite of paracetamol, is an inhibitor of enzymes in the vitamin K cycle. *Thromb Haemost* 2004; 92: 797—802.
19. Wittkowsky Ann K. Dietary supplements, herbs and oral anti-coagulants: the nature of the evidence. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25: 72—7.
20. Wood MJ, Stewart RL, Merry H, et al. Use of complementary and alternative medical therapies in patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2003; 145: 806—12.
21. Zhaoping LI, Seerman NP, Carpenter CL, et al. Cranberry does not affect prothrombin time in male subjects on warfarin. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 2057—61.

Поступила 26/02—2010

Трудности ведения пациента с артериальной гипертензией высокого риска. Фокус на диастолическую сердечную недостаточность

О.М. Драпкина

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова Росздрава. Москва, Россия

Problems in treating patients with high-risk arterial hypertension: focussing on diastolic heart failure

O.M. Drapkina

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

В настоящее время распространенность диастолической хронической сердечной недостаточности (ДХСН) среди общей популяции пациентов с ХСН достигает 40–55 %, а в России ≥ 73 %. Распространенность ДХСН среди больных с ХСН стремительно растет с возрастом, при этом она чаще наблюдается у женщин. Решающее значение в установлении диагноза ХСН имеют данные клинического обследования больного. Традиционная оценка отношения Е/А в большинстве случаев недостаточно информативна. Для более точной оценки диастолической функции следует точно измерить толщину стенок сердца и объем предсердий в четырехкамерной позиции при эхокардиографии. Согласно Европейским рекомендациям первостепенное значение в оценке диастолической функции принадлежит показателю Е/Em, который позволяет соотнести ранний диастолический поток на митральном клапане Е и раннее диастолическое расслабление миокарда. Увеличение Е/Em до 8–15 указывает на наличие нарушенной диастолы. Несмотря на значительные достижения в лечении ХСН со сниженной фракцией выброса, следует признать, что в настоящее время отсутствуют препараты для лечения ДХСН с эффективностью, доказанной в крупных, рандомизированных, клинических исследованиях. Лечение ДХСН в настоящее время остается эмпирическим.

Ключевые слова: артериальная гипертензия высокого риска, хроническая сердечная недостаточность, диастолическая функция, диагностика, лечение.

Currently, the prevalence of diastolic chronic heart failure (DCHF) in the population of chronic heart failure (CHF) patients reaches 40–55 %, being as high as ≥ 73 % in Russia. The prevalence of DCHF is higher in older age groups and women. The CHF diagnosis is mostly based on clinical examination of the patient, since a standard assessment of E/A ratio is often not informative enough. Detailed assessment of diastolic function requires measurement of heart wall thickness and atrial sizes during four-chamber position echocardiography. According to the European clinical guidelines, the leading role in diastolic function assessment belongs to E/Em parameter, reflecting early diastolic mitral flow E and early diastolic myocardial relaxation. An increase in E/Em up to 8–15 is a sign of diastolic dysfunction. Despite substantial advances in the treatment of CHF with decreased ejection fraction, currently, there are no medications for the treatment of DCHF with effectiveness demonstrated in large-scale randomised clinical trials. Therefore, the present approaches to DCHF treatment remain empirically based.

Key words: High-risk arterial hypertension, chronic heart failure, diastolic function, diagnostics, treatment.

Вспомним события прошедшего рабочего дня. Возможно, сегодня мы обдумывали тактику ведения немолодой тучной пациентки с длительным анамнезом артериальной гипертензии (АГ), с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и фибрилляцией предсердий (ФП). Жалобы пациентки логично вписывались в диагноз сердечной недостаточности

(СН) — одышка при физических нагрузках (ФН), снижение толерантности к ФН (ТФН), слабость. Однако удивительно, что после проведения ультразвукового исследования сердца мы получили следующее заключение: сократительная функция ЛЖ сохранена и составляет 57 %. Какой диагноз поставить больной, какой препарат выбрать в качестве основного в комп-

© Драпкина О.М., 2010
e-mail: Drapkina@yandex.ru; Drapkina@bk.ru

[Драпкина О.М. — заведующая отделением кардиологии клиники пропедевтики внутренних болезней].

лексной терапии и, наконец, возможно ли повлиять на жесткость миокарда? Попытки ответов на эти вопросы даны в порядке их возникновения.

Какой диагноз? По-видимому, в данном клиническом случае речь идет о хронической СН (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) или о диастолической СН (ДХСН). “Сегодня многочисленные исследования показали, что ХСН с нормальной ФВ ЛЖ очень широко распространена, и неясно, почему ранее она не была распознана. Возможно, она всегда была столь распространена, но кардиологическое сообщество оказалось не в состоянии распознать ее” — замечает Юджин Браунвальд в своем монументальном труде. [2].

Действительно, на практике часто клиницисты возлагают надежды на величину ФВ ЛЖ, оценивая последнюю как единственный общепринятый метод количественной оценки функции сердца. Однако показатели ФВ ЛЖ имеют и слабые стороны [4]:

- неодинаковые значения при использовании различных методов оценки ФВ ЛЖ (при этом для ФВ ЛЖ, измеренной по Teichholz, характерна наилучшая воспроизводимость, и она удобна для оценки в динамике, в то время как ФВ ЛЖ, измеренная по Simpson или с помощью трехмерной реконструкции ЛЖ, дает более точные значения, ввиду того, что учитывает геометрию ЛЖ);
- зависимость результатов измерения от опыта специалиста по ЭхоКГ (“скошенные” ультразвуковые срезы полости ЛЖ часто приводят к увеличению толщины стенок миокарда и уменьшению полости, отсюда значение ФВ ЛЖ завышается);
- слабая корреляция с ФВ ЛЖ, измеренной при вентрикулографии (ВКГ). При использовании трехмерной реконструкции полости ЛЖ можно получить результаты, более тесно коррелирующие с ВКГ;
- систолическая функция у больных с “нормальной” ФВ ЛЖ не обязательно будет “сохраненной”, что можно объяснить наличием “скрытой” систолической дисфункции, выявляемой при ЭхоКГ с применением тканевого доплера, магнитно-резонансной томографии (МРТ) или других методов.

До настоящего времени продолжают споры относительно того, представляет ли ХСН единый синдром, либо нарушения функции диастолы предшествуют снижению сократительной функции ЛЖ. Различные ультраструктурные изменения: гипертрофия кардиомиоцитов (КМЦ) при диастолической ХСН (ДХСН) и снижение плотности миофиламентов при систолической ХСН (СХСН); высокое остаточное напряжение КМЦ *in vitro* при ДХСН; появление различных изоформ титина и разный характер экспрессии матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов

доказывают, что ХСН представлена двумя различными синдромами.

В настоящее время распространенность ДХСН среди общей популяции пациентов с ХСН достигает 40-55 % [2,7,8], а в России, по данным исследования ЭПОХА-О-ХСН (ЭПидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости)), достигает ≥ 73 % [9]. Распространенность ДХСН среди больных с ХСН быстро увеличивается с возрастом, при этом она чаще имеет место у женщин [1-3].

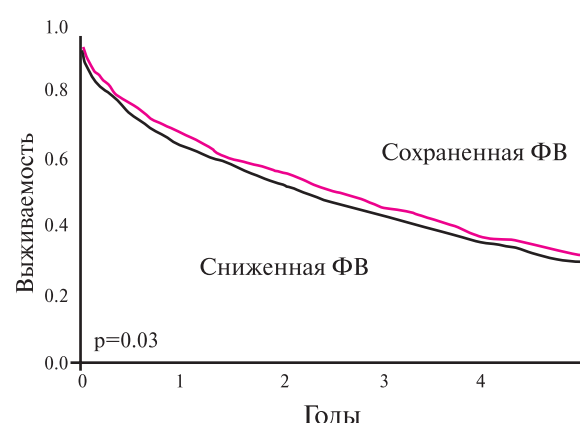
Длительное время прогноз у пациентов с ДХСН рассматривали как более благоприятный, чем у больных со сниженной ФВ ЛЖ. Однако результаты последних эпидемиологических исследований свидетельствуют, что кривые смертности больных с обеими формами ХСН достоверно не различаются (рисунок 1) [3]. При этом если в случае СХСН лечение может значительно улучшить прогноз, при ДХСН этого не происходит.

ДХСН можно представить как фатальное заболевание с пятилетней выживаемостью в 50 % случаев [5,10]. Особенно опасно то, что декомпенсация при ДХСН, в отличие от “безынфарктного” течения СХСН, происходит стремительно и проявляется острым отеком легких [11].

Диастолическую дисфункцию, ведущую к ДХСН, следует рассматривать внутри общего континуума сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). С одной стороны, “скрытые” нарушения систолической функции, как правило, имеются у больных с ДХСН, а с другой — из-за того, что разные формы ХСН легко “переходят” друг в друга: ДХСН быстро переходит в систолическую после инфаркта миокарда (ИМ), в то же время у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и нормальной ФВ ЛЖ на передний план могут выйти нарушения диастолической функции.

В норме вклад расслабления желудочков в диастолическое наполнение заметно превосходит участие предсердий, соответственно пик Е трансмитрального диастолического потока выглядит “больше” пика А. При ухудшении диастолического расслабления желудочков, предсердиям приходится компенсировать “недонаполнение” желудочков более активной работой — пик А возрастает и превосходит пик Е. Однако миокард предсердий очень быстро утомляется, предсердия при этом расширяются, давление в них повышается и амплитуда пика А относительно пика Е снова снижается (“псевдонормализация”). Уловить момент “декомпенсации” предсердий сложно, поэтому сегодня при диагностике диастолической дисфункции не рекомендуется ориентироваться на трансмитральный кровоток (рисунок 2).

Решающее значение при установлении диагноза ХСН имеют результаты клинического обследования больного.



Примечание: из графиков видно, что имеются лишь незначительные различия [2,7,8].

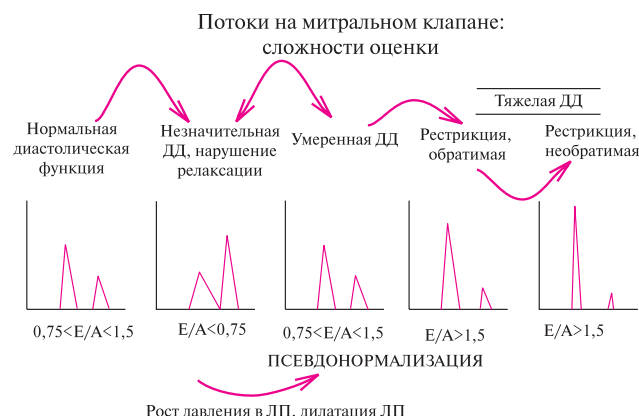
Рис. 1 Кривые выживаемости Каплана-Мейера у пациентов с ХСН при ФВ ЛЖ > 50 % (верхняя кривая) и < 50 %.

На основании Рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр), [12] диагностика ХСН возможна при наличии 2 основных критериев:

- характерных симптомов СН, главным образом, одышки, утомляемости и ограничении физической активности (ФА), отеков лодыжек;
- объективного доказательства того, что эти симптомы связаны с повреждением сердца, а не каких-либо других органов (например, с заболеваниями легких, анемией, почечной недостаточностью).

Портрет пациента с ДХСН очень типичен. Чаще, как упоминалось выше, это женщина > 60 лет с повышенным индексом массы тела (ИМТ), сопутствующими заболеваниями в виде суправентрикулярных нарушений ритма сердца, СД, почечной недостаточностью, неалкогольной жировой болезнью печени. Ширина поперечника относительной тупости сердца не расширена, первый тон на верхушке сердца сохранен, часто выслушивается пресистолический ритм галопа за счет IV тона, над легкими выслушиваются незвонкие застойные мелкопузырчатые хрипы. Против диастолической природы ХСН свидетельствуют указания в анамнезе на ИМ, клапанную патологию, перенесенный миокардит и другие некоронарогенные заболевания миокарда, а также стигмы избыточного приема алкоголя: алкогольная кардиомиопатия (КМП) практически всегда проявляется систолической дисфункцией.

В клинической картине преобладают жалобы на слабость и одышку, обычно связанные с физической нагрузкой, но тяжесть одышки не всегда определяется интенсивностью нагрузки. Артериальное давление (АД) чаще повышено, причем отмечается высокое пульсовое давление (ПАД), косвенно свидетельствующее о повышенной, вследствие фиброза, жесткости сосудов. При расшифровке электрокардиограммы (ЭКГ) следует



Примечание: ДД – диастолическая дисфункция; ЛП – левое предсердие.

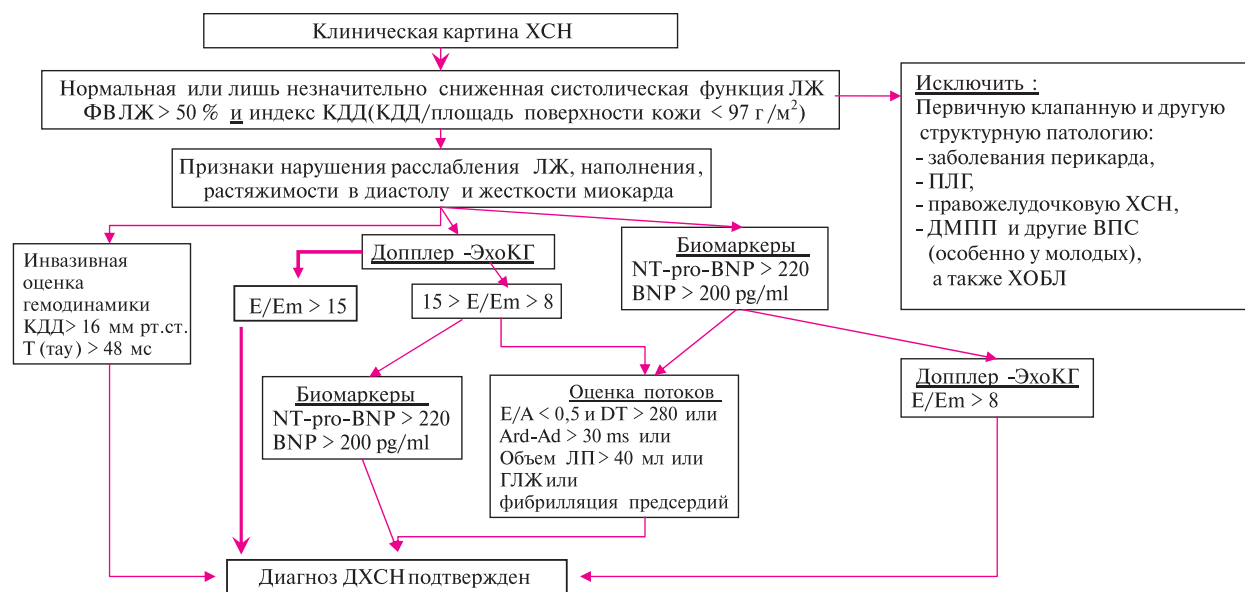
Рис. 2 Сложность трактовки характера трансмитрального диастолического потока при ДХСН.

обращать особое внимание на морфологию зубца Р (р-mitrale и р-pulmonale), признаки гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ).

План обследования пациентов с подозрением на ДХСН включает определение уровней K^+ и Na^+ , креатинина с подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта или MDRD, глюкозы, “печеночных” трансаминаз; общий анализ мочи; тест на микроальбуминурию (МАУ), динамический контроль ЭКГ, ЭхоКГ, определение мозгового натрийуретического пептида или среднего фрагмента предсердного натрийуретического пептида; рентгенографию органов грудной клетки (оценка степени застоя и исключение патологии легких); оценку трофологического статуса.

Особенности проведения ЭхоКГ у пациента с подозрением на диастолическую дисфункцию требуют тщательной детализации. Дело в том, что традиционная оценка отношения E/A в большинстве случаев недостаточно информативна. Для более точного определения диастолической функции следует точно измерить толщину стенок сердца и объем предсердий в четырехкамерной позиции. Для ДХСН характерно значительное увеличение объема предсердий, симметричное утолщение стенок ЛЖ и не расширенная полость ЛЖ.

Следует принять во внимание отношение E/A . Завершающий этап ЭхоКГ обследования, дающий, в большинстве случаев, ключи к диагнозу, – это исследование с использованием тканевого доплера. Опция тканевого доплера (TDI или DTI) установлена на большинстве аппаратов, но используют ее почему-то довольно редко. Тканевой доплер отсеивает информацию о высокоскоростных потоках и картирует относительно медленные движения стенок сердца. Это дает возможность увидеть и количественно оценить характер движения миокарда в диастолу (и систолу). Как скорость пика E отражает раннее диастолическое наполнение, так пик E_m (или E), регистрируемый с помощью ткане-



Примечание: E/A – соотношение ранней и поздней компоненты диастолического потока на митральном клапане, DT – время замедления пика E; КДД – конечно-диастолический объем ЛЖ; ПЛГ – первичная легочная гипертензия; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ВПС – врожденные пороки сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ГЛЖ – гипертрофия миокарда ЛЖ; Ard-Ad – разница в длительности пика Аг кровотока на легочных венах и пика А трансмитрального кровотока; BNP – предсердный натрийуретический пептид; E/Em – отношение пика E трансмитрального кровотока к пику Em движения фиброзного кольца митрального клапана, измеренного с помощью тканевого доплера.

Рис. 3 Алгоритм клинической диагностики ДХСН [2, 6], с изменениями.

вого доплера, показывает, насколько быстро движется миокард во время ранней диастолы, т. е. насколько он эластичен! Пик Am свидетельствует о реальной скорости движения миокарда во время систолы предсердий. Даже если произойдет псевдонормализация трансмитрального диастолического потока, результаты тканевого доплера все равно будут свидетельствовать о наличии нарушения диастолы¹ – пик Em будет низким, отражая выраженную жесткость, а Am – высоким, отражая вклад предсердий. При конечных стадиях ДХСН оба пика тканевого доплера будут крохотными – “окаменевший” ЛЖ практически не будет двигаться в диастолу, аналогично тому, как он “стоит” в систолу при крупноочаговом ИМ.

Согласно Европейским рекомендациям первоочередное значение в оценке диастолической функции принадлежит показателю E/Em, который позволяет соотнести ранний диастолический поток на митральном клапане E (характеристика “перепада” давления) и раннее диастолическое расслабление миокарда (характеризует то, насколько при этом подвижна стенка ЛЖ, насколько выражена релаксация ЛЖ). Повышение данного отношения до 8–15 указывает на наличие нарушенной диастолы. ESC предлагает алго-

¹ На последнем Европейском конгрессе по эхокардиографии (2008 г) были представлены результаты работ, показавших возможность псевдонормализации не только отношения E/A, но и показателей тканевого доплера, и отношения E/Em. Это согласуется с данными клинической практики, в очередной раз подтверждающей главенствующую роль сбора жалоб, анамнеза и физикального обследования в диагностике ДХСН.

ритм диагностики ДХСН, который представлен на рисунке 3.

Второй вопрос: какой препарат выбрать в качестве базового для лечения пациента с АГ высокого риска и явлениями ДХСН?

Общие принципы немедикаментозного лечения одинаковы для ХСН со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ. Они включают ежедневный мониторинг МТ (в случае выраженных отеков), изменение стереотипов питания (включая снижение потребления поваренной соли) и образа жизни, дозированную ФА.

Несмотря на значительные достижения в лечении ХСН со сниженной ФВ, следует признать, что в настоящее время отсутствуют препараты для лечения ДХСН с эффективностью, доказанной в крупных, рандомизированных, клинических исследованиях (РКИ). Лечение ДХСН в настоящее время остается эмпирическим.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) – важнейший компонент схемы лечения ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Наиболее доказательным исследованием, изучавшим роль ИАПФ в лечении ДХСН, было PER-CHF (The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) [13]. Пациенты > 70 лет с нормальной или лишь незначительно сниженной ФВ ЛЖ были рандомизированы в группы (гр.) периндоприла либо плацебо. Число осложнений было ниже ожидаемого, при этом отмечался достаточно высокий уровень прекращения лечения согласно протоколу и переключение на “открытое” назначению ИАПФ

по клиническим показаниям. В то же время, периндоприл и плацебо были отменены у 28 % и 26 % пациентов, соответственно. Эти обстоятельства привели к тому, что статистическая достоверность в плане достижения первичной конечной точки и эффективность периндоприла не были показаны. Следует отметить, что к первому году исследования, когда уровень комплайенса составлял 90 %, периндоприл значительно снизил первичные конечные точки (отношение рисков = 0,69, $p=0,055$).

Два других исследования продемонстрировали эффективность эналаприла в отношении улучшения клинической симптоматики у пациентов с ДХСН. В одной работе участвовали пожилые пациенты, перенесшие ОИМ [14], другая служила субисследованием VHFT (Vasodilator in Heart Failure Trials) [15]. С другой стороны, эналаприл не оказал положительного влияния в группе пациентов с ДХСН, входившей в исследование CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study).

Антагонисты рецепторов к ангиотензину 1-го типа (АРА). АРА изучались в двух крупных, рандомизированных исследованиях CHARM-Preserved (Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction) (кандесартан) [16] и I-PRESERVE (Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction) (ирбесартан) [17], которые были проведены исключительно корректно. К сожалению, эти лекарства не доказали свою эффективность в лечении ДХСН.

Дигоксин. В исследование DIG (The Digitalis Investigation Group) [18] была включена небольшая группа больных с “сохраненной” ФВ ЛЖ. Применение дигоксина у этих пациентов снижало частоту госпитализации в связи с прогрессированием ХСН, однако количество пациентов, достигших комбинированной конечной точки, достоверно не различалось в гр. дигоксина и плацебо. Следует отметить, что частота госпитализаций, поводом для которых послужила нестабильная стенокардия, была несколько выше в гр. дигоксина.

β -адреноблокаторы (β -АБ). В исследовании SENIORS (Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure) [19] изучали селективный блокатор β_1 -адренорецепторов – небиволол. Важно подчеркнуть, что в исследовании участвовали как пациенты с сохраненной, так и со сниженной ФВ ЛЖ. Было показано незначительное, но статистически значимое снижение риска достижения первичной конечной точки, включающей общую смертность и частоту госпитализации, в первую очередь, за счет снижения последней. Анализ гр. с ФВ ЛЖ $>$ и $<$ 35 % свидетельствовал об эквивалентности эффекта. Однако в исследование было включено очень мало ($<$ 1 % от общего количества) пациентов с ФВ ЛЖ $>$ 50 %.

В недавно опубликованном ЭхоКГ исследовании, проведенном в рамках SENIORS, не было показано улучшения диастолической функции у пациентов с ФВ ЛЖ $>$ 35 % [20], что свидетельствует о том, что улучшение диастолической функции вряд ли ответственно за положительные эффекты небиволола [21].

Эффективность карведилола изучалась в небольшом ($n=113$) исследовании [22], включавшем больных с ХСН, ФВ ЛЖ $>$ 45 % и диастолической дисфункцией по данным ЭхоКГ. Первичной конечной точкой было улучшение диастолической функции по данным ЭхоКГ. Эффективность карведилола в этом исследовании не была доказана.

Диуретики (Д). В настоящее время отсутствуют исследования по изучению Д у больных с ДХСН. Ввиду того, что застой в малом круге кровообращения играет важную роль в патогенезе ДХСН, следует ожидать, что Д могут быть столь же эффективны в лечении этой формы ХСН, насколько они эффективны в лечении СХСН [21].

Антагонисты кальция (АК). Одной из важных причин диастолической дисфункции рассматривается недостаточно быстрое удаление ионов Ca^{2+} из саркоплазмы КМЦ, что создает предпосылки для использования АК. Справедливости ради необходимо отметить, что главенствующую роль в расслаблении КМЦ играет “внутриклеточный” Ca^{2+} , уровень которого регулируется ранолазиновыми рецепторами и кальциевой помпой SERCA, в связи с чем снижение поступления экзогенного кальция при блокировании его входа с помощью используемых в современной клинической практике АК может иметь ограниченное влияние на диастолу. В настоящее время проводится исследование 5-метил-2-(1-пиперазил) бензенесульфоновой кислоты, способной одновременно стимулировать захват и снижать высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, таким образом улучшая диастолическое расслабление.

Экспериментальные работы показали эффективность АК в предотвращении развития ДХСН у животных с гипертрофической КМП, а также у мышей с мутацией в гене тропонина Т [21]. Верапамил рекомендован к применению у пациентов с гипертрофической КМП, благодаря способности улучшать диастолу. Было показано, что назначение верапамила вызывает положительный сдвиг кривой давление-объем, повышает пиковое наполнение ЛЖ и уменьшает время от начала быстрого наполнения ЛЖ до его пика [21].

Данные анализа групп пациентов с ДХСН, включенных в РКИ, свидетельствуют о следующем. В исследовании MDPIT (Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial) (дилтиазем) было показано снижение риска острого ИМ (ОИМ),

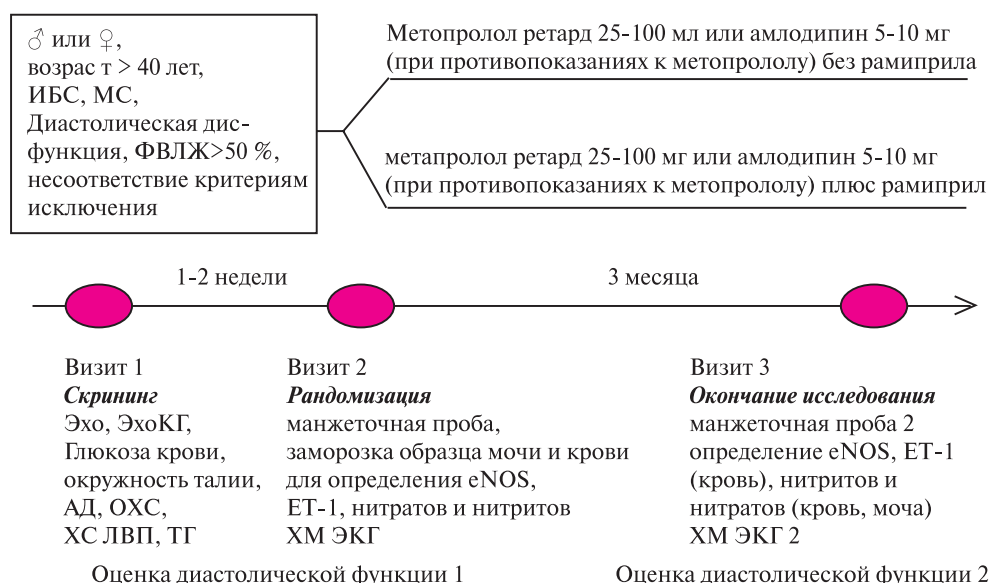


Рис. 5 Дизайн исследования РИМС.

прогрессирования ХСН, развития отека легких. В исследовании DAVIT II (Danish Verapamil Infarction Trial II) с верапамилом было показано снижение смертности.

Интракоронарно вводимые стволовые клетки костного мозга были недавно изучены у пациентов, перенесших ОИМ с подъемом сегмента ST [21]. Их применение улучшало диастолическую функцию: в виде нормализации отношений E/A , Em/Am .

В настоящее время продолжаются клинические исследования по изучению следующих препаратов в лечении ДХСН: алискирен, ивабрадин, эплеренон, ранолазин, аторвастатин, силденафил, спиронолактон, а также устройств, восстанавливающих чувствительность барорефлекса.

Можно ли повлиять на жесткость миокарда? Ответ на этот вопрос относительно положительный, поскольку существуют экспериментальные данные положительного влияния на процессы фиброза миокарда статинов, АРА. На биологических моделях ХСН тестируются ингибитор фосфолипазы DN-метилэтаноламин, способный уменьшать жесткость миокарда и синтез коллагена, а также аденовирусный вектор, способный осуществлять трансфекцию SERCA [21].

Современные рекомендации по ведению больных с ДХСН (согласно АНА [2]) включают в себя следующие моменты:

- Контроль систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), согласно существующим Рекомендациям (I/A);
- Контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) (I/C);
- Применение Д “для контроля” застоя в легких и периферических отеков (I/C);

- Реваскуляризация оправдана у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых ишемия миокарда оказывает значимое негативное влияние на функцию сердца (IIa/C);
- Использование β -АБ, ИАПФ, АРА, АК у пациентов с контролируемой АГ может быть эффективно в отношении уменьшения симптоматики СН (IIb/C).

Таким образом, данные РКИ по лечению пациентов с ДХСН в настоящее время достаточно скудные. В свете исследования PEP-SHF, небесспорными представляются позиции ИАПФ, которые хорошо зарекомендовали себя в ежедневной клинической практике лечения пациентов с ДХСН. Для уточнения возможностей ИАПФ в лечении пациентов с ДХСН на кафедре пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М.Сеченова выполнено клиническое исследование, целью которого было показать эффективность применения ИАПФ рамиприла (Амприлана, КРКА, Словения) в лечении больных ИБС с метаболическим синдромом (МС) и выраженной диастолической дисфункцией за пределами антигипертензивного действия.

В оригинальное исследование РИМС (Рамиприл в лечении ИБС на фоне Метаболического Синдрома) были включены 60 пациентов > 40 лет со стабильной стенокардией напряжения, МС и подтвержденной при тканевом доплере среднетяжелой и тяжелой диастолической дисфункцией миокарда. Исследование было одобрено межвузовским комитетом по этике.

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 5.

В обеих гр. исследования была показана сходная степень снижения АД, причем целевые уровни (< 130 и 80 мм рт.ст.) были достигнуты у всех пациентов. Спустя 3 мес. в гр. рамиприла, в сравнении с гр. “стандартной” терапии, наблюдалось значительное улучшение диастолической функции, диастолического расслабления миокарда, выражавшееся в значительном улучшении показателей тканевого доплера, отношения E/E_m с 8,2 до 3,2 ($p<0,05$), уменьшении продолжительности амплитуды пика A_m . Применение рамиприла приводило и к улучшению функции предсердий: достоверному уменьшению их объема и ускорению проведения по предсердиям электрического импульса с 263 мс до 236 мс ($p<0,05$), которое характеризует степень “аритмической настороженности”. В контрольной гр. (ГК) достоверные изменения этих параметров отсутствовали.

Рамиприл показал себя как высокоэффективное средство уменьшения степени ГЛЖ: за 3 мес. толщина МЖП уменьшилась в гр. рамиприла на 3 мм, в то время как в ГК — на 1 мм.

Эндотелиальная функция у пациентов, лечившихся рамиприлом, также достоверно

улучшилась. По данным манжеточной пробы, эндотелий-зависимая дилатация увеличилась с 5 % до 14 %.

Рамиприл статистически достоверно снижал степень тяжести одышки; после курса лечения она появлялась лишь при высокой ФН, а также ст общей слабости. С использованием опросника SF-36 было показано улучшение функциональной активности, общего здоровья, социальной активности больных, принимающих рамиприл в сравнении с ГК ($p<0,05$).

Среди ограничений исследования следует упомянуть, то, что оно было выполнено как открытое.

Заключение

Проблема оптимальной диагностики и эффективного лечения ДХСН в настоящее время далека от решения. В России полиморбидные пациенты с выраженной одышкой, усталостью, длительным анамнезом АГ — большинство из которых страдает ДХСН — ежедневно приходят на прием к врачам. Тактика ведения таких больных требует детализации. ИАПФ, в частности рамиприл (Амприлан), должны входить в комплексную терапию ДХСН наряду со статинами, АК и “щадящими” Д.

Литература

1. Andrew P. Diastolic Heart Failure Demystified. Chest 2003;124:744–53.
2. Zipes. Braunwald’s Heart Disease, 8e, NY. — 2007
3. Драпкина О.М., Ашихмин Я.И. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: патофизиология, диагностика, стратегия лечения. Кардиология 2009; 9: 90–5.
4. Brutsaert W, Dirckx L, De Keulenaer H, Gilles W. Diastolic heart failure: a myth. Current Opinion in Cardiology 2006; 21(3): 240–8.
5. Petrie MC, Caruana L, Berry C, McMurray JJV. “Diastolic heart failure” or heart failure caused by subtle left ventricular systolic dysfunction? Heart 2002; 87: 29–31.
6. Paulus W, Carsten T, Sanderson J, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 2539–50.
7. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006; 355: 251–9.
8. Owan TE, Redfield MM Epidemiology of diastolic heart failure. Prog Cardiovasc Dis 2005; 47: 320.
9. Беленков Ю. Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М., Гэотар-Медиа 2006.
10. Christopher AP, Söndor KJ. The Role of Left Atrial Function in Diastolic Heart Failure. Circ Cardiovasc Imaging 2009; 2: 6–9.
11. Little WC. Heart failure with a normal left ventricular ejection fraction: diastolic heart failure Transactions of the American clinical and climatological association 2008; 119: 93–102.
12. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Серд недостат 2007; 8(2).
13. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) Study. Eur Heart J 2006; 27: 2338–45.
14. Aronow W, Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction. Am J Cardiol 1993; 71: 602–4.
15. Carson P, Johnson G, Fletcher R, et al. Mild systolic dysfunction in heart failure: baseline characteristics, prognosis and response to therapy in the Vasodilator in Heart Failure Trials (V-HeFT). JACC 1996; 27: 642–9.
16. Yusuf S, Pfeffer M, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. Lancet 2003; 362: 777–81.
17. Massie B, Carson P, John J. McMurray J, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2008; 359: 2456–67.
18. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525–33.
19. Flather M, Shibata M, Coats A, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005; 26: 215–25.
20. Ghio S, Magrini G, Serio A, et al. Effect of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. Eur Heart J 2006; 27: 562–8.
21. Smiseth O, Tendera M. Diastolic heart failure Springer-Verlag London 2008; 329.
22. Драпкина О, Ашихмин Я, Ивашкин В. Рамиприл в лечении диастолической дисфункции на фоне метаболического синдрома. J Hypertension 2009; Suppl. (Poster present, ESH congress, 2009, Milan) S: 245.

Поступила 10/02–2010

Эноксапарин натрия зарегистрирован в России по новому показанию к применению — лечению пациентов с острым инфарктом миокарда

Enoxaparin natrium has a new indication in Russia - treatment of acute myocardial infarction

Россия, Москва, 15 февраля 2010 года — представительство компании САНОФИ-АВЕНТИС в России объявляет о том, что Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор) выдала разрешение на применение в России препарата Клексан® (эноксапарин натрия) по новому показанию — лечение острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКС СП ST).

В настоящее время Клексан®, один из наиболее изученных и назначаемых низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в мире, является единственным НМГ, зарегистрированным по этому показанию. В США и странах ЕС Клексан® разрешен к применению для лечения ОКС СП ST с 2006 г.

Регистрация препарата Клексан® для лечения ОКС СП ST основана на результатах исследования ExTRACT-TIMI 25 (*Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis in MI 25*).

Исследование ExTRACT-TIMI 25 — основополагающее клиническое исследование, позволившее сформулировать окончательные выводы о превосходящей эффективности препарата Клексан® над нефракционированным гепарином (НФГ) и его высокой безопасности при длительном использовании в лечении пациентов, перенесших ОКС СП ST. Эти результаты стали основанием для расширения показаний к применению эноксапарина, что позволяет использовать его в лечении любых форм ОКС.

ExTRACT-TIMI 25 — международное, рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, клиническое исследование в 48 странах с участием 20506 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST и получавших тромболитическую терапию с последующим консервативным лечением или чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), в возрасте ≥ 18 лет. В России в исследование были включены 4887 пациентов в 40 центрах.

Сумма случаев смерти и нефатального рецидива ИМ за 30 сут. (первичная конечная точка) была достоверно ниже в группе эноксапарина — 9,9 % vs 12,0 % у лечившихся НФГ, что соответствует снижению риска на 17 % ($p < 0,001$).

В группе эноксапарина достоверно реже возникала потребность в неотложной реваскуляризации миокарда из-за возобновившейся ишемии. К 30 сут.

риск этого события уменьшился на 36 %, причем тенденция в преимуществе эноксапарина наметилась уже в первые 48 ч после начала лечения. Достоверное уменьшение риска суммы случаев смерти, нефатального рецидива ИМ и неотложной реваскуляризации миокарда отмечалось через 48 ч и сохранялось до 30 сут.

Частота крупных кровотечений была выше в группе эноксапарина в первые 48 ч от начала лечения: 4 дополнительных случая на каждую 1 тыс. пролеченных ($p = 0,004$). Несмотря на большую длительность введения эноксапарина по сравнению с НФГ это различие к 30 сут. серьезно не увеличилось — 7 дополнительных случаев на каждую 1 тыс. пролеченных ($p < 0,001$). При этом по частоте внутримозговых кровотечений группы достоверно не различались.

Результаты исследования ExTRACT-TIMI 25 были опубликованы 6 апреля 2006г: Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1477-88.

О препарате Клексан® (эноксапарин натрия)

Клексан® — НМГ, антикоагулянт прямого действия. Препарат зарегистрирован к применению более чем в 90 странах мира и является наиболее часто назначаемым НМГ в мире: $> 1,5$ млрд. назначений > 200 млн. пациентов.

Клексан® > 20 лет активно изучается в клинических исследованиях и является одним из наиболее изученных НМГ.

Клиническое применение препарата обусловлено его антитромботическими свойствами.

Клексан® имеет широкий спектр показаний: профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях; профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных, находящихся на постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV ФК NYHA), острую дыхательную недостаточность; при тяжелых острых инфекциях и острых ревматических заболеваниях в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования; лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией

легочной артерии или без нее; профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа; лечение нестабильной стенокардии и неQ-ИМ в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

В настоящее время Клексан® является единственным НМГ, зарегистрированным по показанию: лечение острого ИМ с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему ЧКВ.

На российском рынке Клексан® представлен с 1998г.

Клексан® противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие НМГ; при состояниях и заболеваниях, при которых имеется

высокий риск развития кровотечения: угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или расслаивающая аневризма аорты (за исключением хирургического вмешательства), геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, тяжелая эноксапарин- или гепарин-индуцированная тромбоцитопения. Не рекомендуется назначение препарата беременным с искусственными клапанами сердца, а также пациентам в возрасте < 18 лет.

Для лечения ОКС СП ST эноксапарин натрия рекомендован Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК)¹, Европейским обществом кардиологов (ESC)², Американской коллегией кардиологов/Американской ассоциацией сердца (ACC/АНА)³, Американской коллегией торакальных врачей (ACCP)⁴.

Литература

1. Рекомендации ВНОК “Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы”. Приложение к ж Кардиоваск тер профил 2007; 6(8).
2. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. European Heart Journal (2008) 29, 2909—2945. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With STElevation Myocardial Infarction.
3. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. J.Am. Coll. Cardiol. 2008;51;210-247.
4. Goodman SG, et al. Acute ST-segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133; 708—75.

Поступила 24/02—2010

Кардиологи России о “делах сердечных”

24-26 февраля 2010г. в Конгресс-центре гостиницы “Космос” прошел Всероссийский научно-образовательный форум “Профилактическая кардиология”, на котором ведущие кардиологи страны обсуждали пути предупреждения появления и развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Организаторами мероприятия выступили Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Национальное научное общество “Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация”, Конгресс-оператор ЗАО “МЕДИ Экспо”.

“Необходимо снижать сверхсмертность”

Форум открылся выступлением Н.Ф. Герасименко, Первого заместителя председателя комитета Государственной Думы по охране здоровья, академика РАМН, который в своем докладе привел печальную статистику смертности российского населения, где ССЗ по-прежнему играют главную роль, и рассказал о задачах, стоящих перед государством и врачами по сокращению “лишнего миллиона смертей”, ассоциированных с нездоровым образом жизни. Он подчеркнул важность законодательного ограничения курения в общественных местах, повышения ответственности за продажу алкоголя, необходимость повышения массовости спортивно-оздоровительных мероприятий и улучшения диагностики ССЗ.

Депрессия уступает только курению

Президент Форума, Президент ВНОК, академик РАМН Р.Г. Оганов провел параллель между убылью населения в Европе и России, а также — рассказал об интересных результатах исследования смертности в странах СНГ, которые свидетельствуют о том, что число смертей на прямую не зависит от экономической ситуации — “соло” в наши дни отведено образу жизни. “Модификация образа жизни и снижение уровня факторов риска (ФР) может замедлить развитие заболевания как до, так и после появления клинических симптомов” —

отметил академик РАМН. По результатам другого исследования, которое упомянул в своем выступлении Р.Г. Оганов, в России значительное влияние на распространенность ССЗ оказывают психосоциальные факторы — в 46 % у больных ССЗ были отмечены депрессивные расстройства различной степени тяжести. Депрессия по своему значению уступает только курению.

О том, что сегодня является основными ФР риска, приводящими к ССЗ и как их корректировать, какими современными возможностями предупреждения метаболического синдрома обладают кардиологи в наше время, как проводить первичную и вторичную профилактику ССЗ у особых групп населения, как лечить стенокардию и хроническую сердечную недостаточность, обсуждалось в рамках 50 докладов и симпозиумов, состоявшихся в течение трех дней работы форума.

На выставочной экспозиции, которая традиционно проходит в рамках форума, всем желающим измеряли уровень холестерина, на стендах экспонентов прошли кардиологические викторины и были представлены новейшие лечебные и профилактические кардиопрепараты, профилактическое питание, широкий спектр современного диагностического и лечебного оборудования.

Свою продукцию вниманию посетителей представили >30 ведущих российских и зарубежных производителей медицинской продукции для профилактики и лечения ССЗ из 12 стран мира: “Мерк Шарп и Доум Идея, Инк” (США), “Фармстандарт” (Россия), “Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ” (Германия), “Акрихин” (Россия), “Актавис” (Исландия), КРКА (Россия), “Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ” (Россия), “ПИК-ФАРМА” (Россия), “Байер Шеринг Фарма” (Германия), “Никомед Дистрибьюшн Сентэ” (Россия), “Босналиек” (Босния и Герцеговина), “Данон Индустрия” (Россия), “Алтайвитамины” (Россия), “Фармацевтический завод ЭГИС” (Венгрия), “Синтез” (Россия), “Вёрваг Фарма ГмбХ и КО КГ” (Германия), “ДМС Передовые Технологии”, “Кардиолита” (Литва) и другие компании.

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

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

5-7 октября 2010г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас, принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 5-7 октября 2010г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро “Ленинский проспект”.

Тематика конгресса

- Диспансеризация кардиологических больных
- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической службы

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на www.scardio.ru за 1,5-2 месяца до начала Конгресса.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса.

Регистрационный взнос (не включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК до 1 июня 2010г – 1600 руб., с 1 июня до 1 сентября 2010г – 2000 руб, с 1 сентября 2010г –

2400 руб (соответственно, 55 у.е., 65 у.е., 80 у.е. по курсу ЦБ РФ на день оплаты).

Публикация тезисов (одна работа) – 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты организационного взноса и за публикацию тезисов освобождаются члены правления ВНОК, председатели всех научных симпозиумов и участники конкурса “Молодых ученых”.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу registrasiya@gnicpm.ru

Банковские реквизиты: Получатель платежа: Общественная организация “Всероссийское научное общество кардиологов” (ОО “ВНОК”)

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ “МК Банк” г.Москвы

БИК 044585428, к/с 30101810900000000428
Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2010; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2010.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 апреля 2010г. Убедительная просьба – заблаговременно подавайте Ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься

таться факсимильно, без повторного набора и не подлежат редакторской правке.

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

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

4. Тезисы принимаются **только в электронном виде** в формате Word на электронный адрес: tesisi@gnicpm.ru, либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5" или СД диск) в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке "Тема" обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИАМосква1, ТезисыИвановИАМосква2**)

Тезисы отправлять по адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ "ГНИЦ ПМ" Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов.**

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

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ
ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку
не ставить)

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

ФГУ "ГНИЦ ПМ Росмедтехнологии", Москва
(точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов можете обратиться к Загребельному Александру

Васильевичу. Тел.: 8 916 608 38 39, e-mail: Azagrebely@gnicpm.ru

Конкурс молодых ученых

- К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.

- Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.

- Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет необходимо направить до 12 апреля 2010 г. с пометкой "На конкурс" в 2-х экземплярах следующие документы:

- конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии),

- тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов),

- сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта),

- направление от учреждения,

- рекомендация научного руководителя

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте <http://www.scardio.ru> после 20 июля 2010г.

Процедура финала конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

По вопросам конкурса молодых ученых можете обратиться к Карповой Алле Владимировне.

Тел: (495) 621 8882 раб тел, e-mail: AKarpova@gnicpm.ru

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;

- Доклады в рамках научной программы;

- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: programma@gnicpm.ru

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka@gnicpm.ru

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах "Спутник", "Салют" и др. По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к Полянской Юлии, тел.: (495) 730-61-18, факс: (495) 956-89-34, e-mail: J.Polyanskaya@intourist.ru

Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Адрес Оргкомитета:
101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10,
каб 261 (ФГУ “ГНИЦ ПМ Росмедтехнологии”)
Оргкомитет конгресса кардиологов
Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов
Мехман Ниязиевич

Тел/факс (495) 624-45-93
Тел (495) 627-03-95
E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА
Российского национального конгресса кардиологов
Москва, 5-7 октября 2010 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____
Отчество _____ Должность _____
Ученая степень _____ Ученое звание _____
Место работы _____
Служебный адрес с индексом _____ Домашний адрес с индексом _____
Телефон: _____ служебный с кодом города _____
_____ домашний с кодом города _____
Факс с кодом города _____ E-mail _____
Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____
Просьба поставить в соответствующих квадратах:
Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет
Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере
Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **1 сентября 2010г** на электронный адрес:
registrasiya@gnicpm.ru, или по факсу (495) 624-45-93

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Капустиной Анне Владимировне.
Тел: (495) 627 0 360 раб тел, e-mail: Akapustina@gnicpm.ru



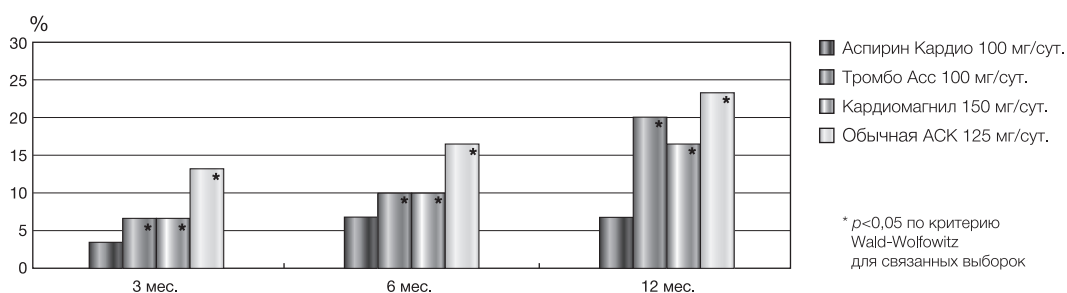
АСПИРИН[®] КАРДИО[®]

Забота сегодня - Защита завтра

Аспирин Кардио[®] снижает риск симптомов диспепсии и развития НПВС-гастропатии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда¹

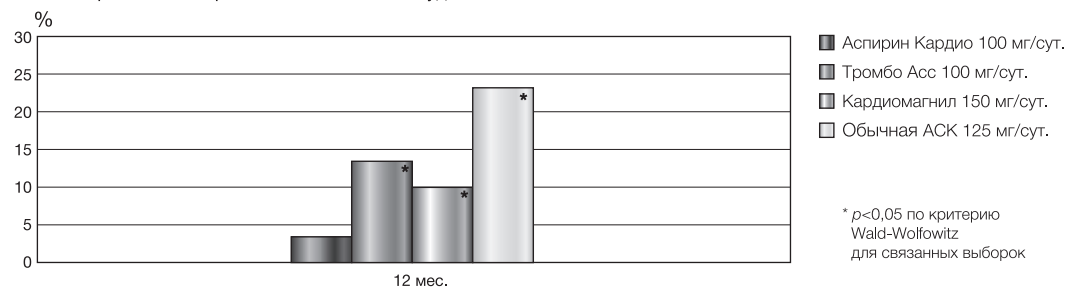
На фоне приема Аспирина Кардио[®] частота симптомов диспепсии значительно ниже

Частота симптомов диспепсии



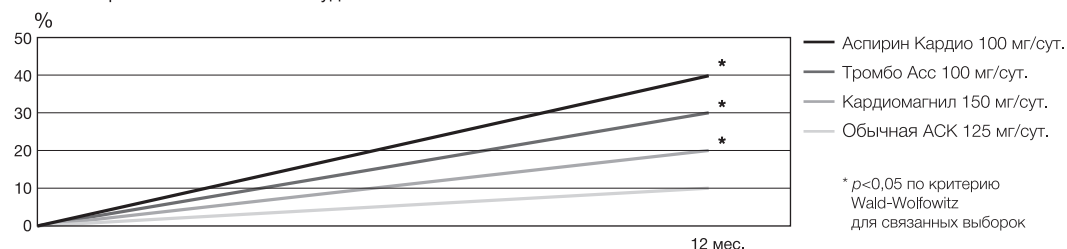
Аспирин Кардио[®] снижает риск развития эрозивного поражения слизистой оболочки желудка

Частота эрозивного поражения слизистой желудка



Аспирин Кардио[®] — наиболее безопасный выбор для пациентов с высоким риском НПВС-гастропатий

Частота поражения слизистой желудка



¹ Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю. и др., Антиагрегантная терапия больных ишемической болезнью сердца, Справочник поликлинического врача, №9, 2009.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Качество Байер – доверие врачей и пациентов