

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@gnicpm.ru

WWW-страница:

www.scardio.ru/journals

Журнал включен в перечень изданий,
рекомендованных
Высшей Аттестационной Комиссией
(редакция — 2011 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. (499) 323 53 88; факс (499) 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

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION, V.10, N 8'2011

Основан в 2002 г.

Том 10

8'2011

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)

Ю.А. Васюк (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)

А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан)

В.Л. Габинский (Атланта, США)

В.Б. Чумбуридзе (Тбилиси, Грузия)

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

Майскова Е. А., Пушкарёва Е. В., Федотов Э. А., Шварц Ю. Г.

Субклиническая патология щитовидной железы в развитии фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией

Филиппова Т. В., Ефремушкин Г. Г., Мельникова Ю. А., Перфильев А. А., Шадрин А. А.

Центральная гемодинамика у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией при лечении периндоприлом А/индапамидом (Нолипрелом А/форте) и низкоинтенсивным лазерным излучением

Ишемическая болезнь сердца

Невзорова В. А., Голотина О. В., Шекунова О. И., Пестрикова Т. Л., Кочеткова Е. А., Кесслер Р., Массард Ж.

Внутрисердечная и легочная гемодинамика и состояние газового состава крови при стабильной стенокардии напряжения, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких

Афанасьев Ю. И., Кузубова А. В., Григорова С. Ю. Генетическая детерминация электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца в условиях эндоваскулярной интервенции

Андреев Е. Ю., Самоходская Л. М., Балацкий А. В., Макаревич П. И., Бойцов С. А. Прогностическая значимость носительства аллельных вариантов генов, контролирующих систему гемостаза, и их сочетания с традиционными факторами риска в раннем развитии ишемической болезни сердца

Лямина Н. П., Котельникова Е. В. Физическая реабилитация больных после чрескожных коронарных вмешательств: новые возможности интегрирования реабилитационных программ в систему амбулаторной помощи

Острый коронарный синдром

Эрлих А. Д., Шевченко И. И., Алексеев Д. В., Грацианский Н. А. от имени всех участников регистра «РЕКОРД»

Острый коронарный синдром в клинической практике: отличия в степени риска, лечении и исходах у мужчин и женщин (по результатам регистра «РЕКОРД»)

Аляви А. Л., Маджитов Х. Х., Алимов Д. А., Кенжаев М. Л., Пайзиев Ж. Ж.

Клиническая значимость времени «симптом-баллон» при эндоваскулярном лечении острого коронарного синдрома с подъемом ST

Кардиомиопатии

Абдуллаев Т. А., Аллаберганов О. Х., Марданов Б. У., Курбанов Р. Д.

Клинико-гемодинамические эффекты карведилола у больных гипертрофической кардиомиопатией

Content

Original articles

Arterial hypertension

Mayskova E. A., Pushkareva E. V., Fedotov E. A., Schwarz Yu. G.

Subclinical thyroid pathology and atrial fibrillation development in patients with coronary heart disease and arterial hypertension

Filippova T. V., Efremushkin G. G., Melnikova Yu. A., Perfiliev A. A., Shadrin V. V.

Central hemodynamics in elderly patients with arterial hypertension treated with perindopril/indapamide (Noliprel A/forte) and low-intensity laser therapy

Coronary heart disease

Nevzorova V. A., Golotina O. V., Shekunova O. I., Pestrikova T. L., Kochetkova E. A., Kessler R., Massard G.

Intracardiac and pulmonary hemodynamics and arterial blood gases in patients with chronic stable angina pectoris associated with chronic obstructive pulmonary disease

Afanasiev Yu. I., Kuzubova A. V., Grigorova S. Yu.

Genetic determinants of myocardial electric instability in patients with coronary heart disease undergoing endovascular intervention

Andreenko E. Yu., Samokhodskaya L. M., Balatskyi A. V., Makarevich P. I., Boytsov S. A.

Prognostic role of hemostasis-regulating genetic factors and their interaction with conventional risk factors at the early stages of coronary heart disease development

Lyamina N. P., Kotelnikova E. V.

Physical rehabilitation after percutaneous coronary intervention: new perspectives of rehabilitation programme integration into ambulatory healthcare system

Acute coronary syndrome

Erlikh A. D., Shevchenko I. I., Alekseev D. V., Gratsianskyi N. A., on behalf of the RECORD Registry participants

Acute coronary syndrome in clinical practice: gender specifics of risk levels, treatment, and outcomes: RECORD Registry results

Alyavi A. L., Madzhitov Kh. Kh., Alimov D. A., Kenzhaev M. K., Payzиеv Zh. Zh.

Clinical role of the "symptom-balloon" time in endovascular treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation

Cardiomyopathies

Abdullaev T. A., Allaberganov O. Kh., Mardanov B. U., Kurbanov R. D.

Clinical and hemodynamic effects of carvedilol in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Липидный обмен

Мешков А. Н., Ершова А. И., Шербакова Н. В., Рожкова Т. А., Калинина М. В., Кухарчук В. В., Бойцов С. А.

Фенотипические особенности течения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у носителей мутаций генов LDLR и APOB

Аритмии

Тарасов А. В., Миллер О. Н., Поздняков Ю. М., Лучинский С. А., Дошчицын В. Л.

Выбор антиаритмической терапии у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка, осложненной фибрилляцией предсердий

Сахарный диабет

Лунина Е. Ю., Петрухин И. С.

Изменения структуры и функции левого желудочка сердца у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия кардиальной автономной нейропатии и компонентов метаболического синдрома

Разное

Самородская И. В., Безъязычная Е. Ю.

Общая характеристика и гендерные особенности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике кардиолога

Клинические исследования

Карпов Ю. А., Глезер М. Г., Васюк Ю. А., Сайгитов Р. Т., Школьник Е. Л.

Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2

Мнение по проблеме

Красницкий В. Б., Аронов Д. М., Джанхотов С. О.
Изучение физической активности у больных ИБС с помощью специализированного Опросника Двигательной Активности "ОДА-23+"

Раменская Г. В., Недогода С. В., Шохин И. Е., Савченко А. Ю., Шлыков В. С.

Терапевтическая и биофармацевтическая оценка препаратов индапамида

Родионов А. В., Шумилова И. Э., Маколкин В. И.

Новые нелекарственные методы лечения резистентной артериальной гипертензии

Юбилей

К юбилею Владимира Ивановича Маколкина

К юбилею Владимира Семеновича Задонченко

Информация

Информационное письмо

Последипломное и дополнительное образование врачей

Перечень материалов, опубликованных в журнале "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" в 2011 году

Lipid metabolism

Meshkov A. N., Ershova A. I., Shcherbakova N. V., Rozhkova T. A., Kalinina M. V., Kukharchuk V. V., Boytsov S. A.

Phenotypical features of heterozygous familial hypercholesterolemia in individuals with LDLR or APOB gene mutations

Arrhythmias

Tarasov A. V., Miller O. N., Pozdnyakov Yu. M., Luchinskyi S. A., Doshchitsyn V. L.

Antiarrhythmic therapy choice in patients with left ventricular diastolic dysfunction and atrial fibrillation

Diabetes mellitus

Lunina E. Yu., Petrukhin I. S.

Changes in left ventricular structure and function in Type 2 diabetic patients, depending on the presence of cardiac autonomic neuropathy and metabolic syndrome components

Miscellaneous

Samorodskaya I. V., Bezyazychnaya E. Yu.

General characteristics and gender specifics of cardiovascular patients in ambulatory practice

Clinical trials

Karpov Yu. A., Glezer M. G., Vasyuk Yu. A., Saygıtov R. T., Shkolnik E. L.

Antianginal effectiveness and tolerability of ivabradine in patients with stable angina: CONTROL-2 Study results

Opinion upon problem

Krasnitskyi V. B., Aronov D. M., Dzhanhotov S. O.
Physical activity assessment in coronary heart disease patients: questionnaire ODA-23+

Ramenskaya G. V., Nedogoda S. V., Shokhin I. E., Savchenko A. Yu., Shlykov V. S.

Therapeutic and biopharmaceutical assessment of indapamide medications

Rodionov A. V., Shumilova I. E., Makolkin V. I.

New non-pharmaceutical methods for the treatment of resistant arterial hypertension

Jubilee

Vladimir I. Makolkin: 80-year anniversary

Vladimir S. Zadionchenko: 70-year anniversary

Information

Information Letter

Post-diploma and continuous medical education

Articles published in "Cardiovascular therapy and prevention" 2011

Субклиническая патология щитовидной железы в развитии фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией

Е. А. Майскова*, Е. В. Пушкарева, Э. А. Федотов, Ю. Г. Шварц

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского. Саратов, Россия

Subclinical thyroid pathology and atrial fibrillation development in patients with coronary heart disease and arterial hypertension

E. A. Mayskova*, E. V. Pushkareva, E. A. Fedotov, Yu. G. Schwarz

V. I. Razumovskiy Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Цель. Изучить структурно-функциональные особенности щитовидной железы (ЩЖ) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от наличия фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. В исследование были включены 90 пациентов > 50 лет с ИБС и АГ, у 60 из которых отмечалась ФП. Выполнены ультразвуковое исследование ЩЖ, анализ крови на тиреоидные гормоны, тиреотропный гормон (ТТГ), антитиреоидные антитела, эхокардиография (ЭхоКГ). Регион проживания больных относится к йод-дефицитным.

Результаты. У пациентов с ФП достоверно чаще встречалось увеличение ЩЖ и ее многоузловое поражение, а уровень свободного тироксина (Т₄ св) был достоверно выше, чем у больных без аритмических осложнений, особенно у женщин и пациентов с увеличенной ЩЖ. Пациенты с ФП и множественными узлами в ЩЖ имели достоверно более высокий объем ЩЖ и более низкие значения ТТГ. При ЭхоКГ аналогичные пациенты имели также достоверно более низкие размеры предсердий и левого желудочка и более высокую фракцию выброса по сравнению с больными с солитарными узлами в ЩЖ.

Заключение. Отмечено повышение функциональной активности ЩЖ у пациентов с ФП, возможно, за счет ее функциональной автономии, особенно у лиц с многоузловым поражением ЩЖ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, щитовидная железа, тироксин, многоузловой зоб.

Aim. To study the structural and functional characteristics of thyroid gland (TG) in patients with coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH), in regard to the presence of atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 90 patients aged over 50 years, with CHD and AH; 60 patients also had AF. All participants underwent TG ultrasound, assessment of blood levels of thyroid hormones, thyrotropin (TT), anti-thyroid antibodies, and echocardiography (EchoCG). The patients were residents of an iodine-deficient region.

Results. In patients with AF, increased TG size and multi-nodal TG pathology were significantly more prevalent, and free thyroxine (T₄f) levels were significantly higher than in AF-free participants (especially in women and individuals with increased TG size). Patients with AF and multi-nodal TG pathology demonstrated a significantly increased TG volume and decreased TT levels. Based on EchoCG data, these patients also had significantly lower atrial and left ventricular sizes, as well as a higher ejection fraction, compared to the patients with solitary TG nodes.

Conclusion. In AF patients, increased TG function could be explained by functional TG autonomy, especially among individuals with multi-nodal thyroid pathology.

Key words: Atrial fibrillation, coronary heart disease, arterial hypertension, thyroid gland, thyroxine, multi-nodal struma.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: elena.mayskova@gmail.com
Тел.: 8–927–220–1101

[Майскова Е. А. (*контактное лицо) – аспирант кафедры, Пушкарева Е. В. – врач ультразвуковой диагностики высшей категории отделения ультразвуковой и функциональной диагностики Клинической больницы им. С. Р. Миротворцева при Университете, Федотов Э. А. – заведующий лабораторией ООО «Центр ДНК исследований» г. Саратова, Шварц Ю. Г. – заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета].

Введение

В происхождении фибрилляции предсердий (ФП) участвует множество факторов риска (ФР), от органических до функциональных, но главную роль по значимости играют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и щитовидной железы (ЩЖ), которые обуславливают развитие большинства случаев ФП [1]. Среди кардиальных причин важное место занимают системная артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Наличие ФП у таких больных принято рассматривать как осложнение основного заболевания, при этом поиск альтернативных источников аритмии (при отсутствии их манифестного течения), как правило, не проводится. Однако можно ли исключить влияние ЩЖ на сердце у кардиальных больных? Распространенность заболеваний ЩЖ в целом весьма высока и определяется рядом факторов, среди которых большую роль играют потребление йода и возраст [2,3]. Необходимо отметить, что большинство стран Европы и Азии, в т.ч. Россия, а также Африки и Южной Америки относятся к йод-дефицитным регионам. А распространенность патологии ЩЖ в таких областях выше, чем в йод-обеспеченных, в несколько раз [4]. При этом в регионах йодной эндемии чаще выявляется гипертиреоз [5], в т.ч. за счет функциональной автономии ЩЖ [6]. А с возрастом заболеваемость увеличивается в несколько раз [6,7]. Поскольку большинство больных ИБС и АГ относятся к старшей возрастной группе (гр.), это значительно повышает вероятность наличия у них тиреоидной патологии.

Учитывая высокую вероятность наличия и значимость скрытой патологии ЩЖ у таких пациентов, проведено исследование с целью изучить структурно-функциональные особенности ЩЖ у больных ИБС и АГ в зависимости от наличия или отсутствия ФП.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 90 больных, находившихся на лечении в отделении терапии Клинической больницы им. С. Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета. Все пациенты были > 50 лет и имели ИБС, АГ и хроническую недостаточность кровообращения (ХНК). Гр. исследования основную (ОГ) составили больные с ФП (n=60), гр. сравнения (ГС) — пациенты без нарушений ритма сердца (n=30). Участвовали пациенты с любыми формами ФП: пароксизмальной, персистирующей и постоянной. Для удобства, они были условно поделены на две подгруппы: ФП, требующая контроля ритма (пароксизмальная) или частоты сердечных сокращений (ЧСС) — постоянная. Всего в исследовании приняли участие 18 (30%) пациентов с постоянной ФП и 42 (70%) пациента с пароксизмальной ФП.

Критериями исключения для всех больных стали заболевания ревматической природы, перенесенный инфекционный миокардит, установленные ранее или клинически манифестные гипотиреоз, тиреотоксикоз и аутоиммунный тиреоидит. Из исследования не исклю-

чали пациентов, имевших в анамнезе заболевания ЩЖ, протекающие в эутиреоидном состоянии и не требующие лечения, а также лица, оперированные на ЩЖ.

Всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ с использованием аппарата для УЗ диагностики Sonoline G40 (Siemens, Германия) и линейного мультисекторного датчика с частотой 7,5–11,4 МГц. Расширение общего объема ЩЖ > 18 см³ у женщин и 25 см³ у мужчин расценивалось как увеличение [8].

Также был проведен лабораторный анализ крови на определение тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4 св), свободного трийодтиронина (Т3 св), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) и стимулирующих антител к рецептору к ТТГ (АТ к рТТГ).

Определение первых четырех из указанных маркеров проводилось иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens, США) с использованием реактивов:

- ТТГ, набор «Rapid TSH», кат. №: LKRT5, серия: LKRT50329.
- Т4 св, набор «Free T4», кат. №: LKF45, серия: LKF450346.
- Т3 св, набор «Free T3», кат. №: LKF31, серия: LKF310258.
- антитела к тиреопероксидазе, набор «Anti-TPO Ab», кат. №: LKT01, серия: LKTO10230.

Стимулирующие АТ к рТТГ выявляли методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием микропланшетного ридера Multiskan Ascent (Thermo Electron Corporation, Финляндия); набор «Medizym TRAb clone», (производитель MEDIPAN, Германия), кат. №: 3805, серия: 86 TMC 01/2.

При статистическом анализе использовали программу Статистика 6.0. Распределение данных проверялось на нормальность, применялось математическое ожидание (М), и доверительный интервал. В случае ненормального распределения данных для оценки выборки использовались среднее геометрическое, минимальное и максимальное значения. Для сравнения выделенных групп применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), а также таблицы сопряженности и критерии χ^2 и Фишера.

Результаты

При оценке структуры ЩЖ (таблица 1) оказалось, что ее нормальное строение имеют меньшинство пациентов: 22% больных с ФП и 33% пациентов без нарушений ритма.

Наиболее частыми видами патологии ЩЖ при УЗИ оказались признаки ее узлового поражения и смешанного зоба (узлы + диффузное увеличение). В целом, увеличение ЩЖ достоверно чаще встречалось у пациентов с ФП. Аузлы в ЩЖ имела большая часть всех больных, особенно с ФП. В связи с этим был проведен детальный анализ особенностей узловой патологии ЩЖ у больных с ФП. Для этого были выделены гр. больных без узлов, с одиночным (солитарным) узлом и многоузловым поражением ЩЖ. Последние по данным УЗИ ЩЖ были разделены на две подгруппы, первая из которых включала пациентов только с гипоехогенными узлами, вторая

Таблица 1

Структура ЩЖ у пациентов с ИБС и АГ по данным УЗИ

Параметр	Больные с ФП, n=60		Больные без ФП, n=30		p
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Норма	13	22%	10	33%	нд
УЗ-патология (всего)	47	78%	20	67%	нд
- диффузное увеличение	3	5%	0	0%	нд
- узловое поражение	22	37%	13	43%	нд
- смешанный зоб	17	28%	4	13%	нд
- тиреоидит	4	7%	2	7%	нд
- кисты	1	2%	0	0%	нд
- гипоплазия	0	0%	1	3%	нд
Увеличение (всего)	20	33%	4	13%	0,04
Узлы (всего)	39	65%	17	57%	нд

Таблица 2

Характеристика больных ИБС и АГ в зависимости от наличия и вида узловой патологии ЩЖ

Параметр	Больные с ФП, n=60		Больные без ФП, n=30		p
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Нет узлов	20	33%	13	43%	нд
1 узел (солитарный)	9	15%	9	30%	нд
Множественные узлы (всего)	31	52%	8	27%	0,02
- гипозоногенные	21	35%	3	-	-
- другие (изо-, гипер-)	10	17%	5	-	-

объединила больных, имеющих и другие узлы: изоли или гиперэзоногенные (таблица 2).

Среди больных без нарушений ритма узловое поражение примерно в равной степени было представлено как солитарными, так и множественными узлами. Между тем, в группе пациентов с ФП многоузловое поражение встречалось в 3,5 раза чаще, чем одноузловое (52% vs 15% соответственно). По сравнению с пациентами без нарушения ритма при наличии ФП множественные узлы также отмечались достоверно чаще.

Таким образом, можно заключить, что по данным УЗИ ЩЖ признаки патологии имеют большинство пациентов с ИБС и АГ: 78% больных с ФП, 67% больных без аритмий; при этом среди пациентов с ФП достоверно чаще выявляется увеличение ЩЖ — 33% vs 13% ($p < 0,05$) и ее многоузловое поражение — 52% vs 27% ($p = 0,02$).

Распространенность пароксизмальной и постоянной форм ФП среди пациентов с различными видами структурных изменений ЩЖ, в т.ч. ее увеличением, узловым или многоузловым поражением, была сопоставимой, статистически значимых отличий получено не было.

Аритмический анамнез по ФП в ОГ в среднем составил 6,4 года ($\pm 8,2$ года). Однако у лиц с нормальной ЩЖ длительность ФП была наименьшей ($3,4 \pm 3,9$ лет). В то же время в случае наличия структурных изменений в ЩЖ наблюдалась тенденция к нарастанию аритмического стажа: у пациентов с увеличенной ЩЖ длительность ФП в среднем составляла $6,3 \pm 7,8$ лет, при ее многоузловом поражении — $7,9 \pm 9,9$ лет; выяв-

ленные различия оказались статистически недостоверными, возможно из-за недостаточного объема выборки. Однако они представляются клинически интересными, требующими дальнейшего изучения.

Результаты лабораторного анализа крови представлены в таблице 3. Средние значения всех гормонов оказались в рамках нормы. В отношении ТТГ и свободного трийодтиронина значимых различий между группами в целом получено не было. Наиболее отчетливые различия были получены при оценке величины Т4 св, в связи с чем приведен детальный анализ этого показателя.

При сопоставлении уровней Т4 св у больных разных гр. удалось выявить, что в среднем этот параметр был достоверно выше у больных с ФП. Даже в подгруппах больных, разделенных по половой принадлежности, наличию или отсутствию увеличенной ЩЖ, у пациентов с ФП показатели Т4 св всегда оказывались несколько выше, чем у аналогичных больных из ГС. Обращает на себя внимание то, что среди пациентов с ССЗ и ФП наиболее значимое относительное повышение уровня Т4 св отмечалось у лиц женского пола или имеющих увеличение ЩЖ.

Анализ уровня антигипертиреоидных антител показал, что положительный титр АТ к ТПО в 1,5 раза чаще встречался у пациентов без ФП, что было, однако, статистически незначимо. Следует отметить, что стимулирующие АТ к рТТГ были выявлены только у больных с ФП ($n=5$), причем все они были женского пола и имели множественные узлы в ЩЖ. Несмотря на относительно небольшую

Таблица 3

Сравнительная оценка значений тиреоидных гормонов, ТТГ и титра анти тиреоидных антител у больных ИБС и АГ в зависимости от наличия ФП

Параметр	Больные с ФП, n=60	Больные без ФП, n=30	p
Т4 св, пмоль/л всего	18,17±2,04	15,17±1,02	0,05
мужчины	15,62±0,81	14,36±3,59	0,27
женщины	19,47±3,03	15,50±0,91	0,05
без увеличения ЩЖ	17,29±1,71	14,87±1,12	0,05
с увеличением ЩЖ	20,18±5,79	17,10±2,66	0,51
Т3 св, пмоль/л	4,63±0,37	4,54±0,27	0,77
ТТГ, мМЕ/л	2,24±0,49	2,14±0,58	0,79
АТ к рТТГ, полож.	8%	0%	0,12
АТ к ТПО, полож.	17%	27%	0,21

выборку больных, полученные данные представляются клинически интересными, заслуживающими дальнейшего изучения.

Для установления взаимосвязи многоузлового поражения ЩЖ с наличием аритмии был выполнен анализ некоторых лабораторно-инструментальных параметров у пациентов с ФП в зависимости от количества и вида узлов (таблица 4).

Как и ожидалось, объем ЩЖ в случае множественных узлов был выше, чем при солитарных. Однако этот параметр также напрямую зависел от экзогенности узлов (чем выше была экзогенность, тем больше была ЩЖ). Также с увеличением количества и экзогенности узлов отмечалась некоторая тенденция к повышению уровня значений тиреоидных гормонов (недостовверная). Статистически значимой была обратная взаимосвязь с уровнем ТТГ, который оказался наименьшим у больных с многоузловым поражением и узлами средней и повышенной экзогенности. Также в этом случае у них отмечались признаки аутоиммунного поражения ЩЖ, судя по уровню антител.

Таким образом, у пациентов с многоузловым поражением ЩЖ выявлены достоверно более высокие показатели объема ЩЖ и более низкие значения ТТГ, а при наличии изо- и гиперэкзогенных узлов отмечается тенденция к повышению объема ЩЖ, уровня тиреоидных гормонов и титра анти тиреоидных антител, среди которых разница значений для АТ к ТПО статистически значима.

Медикаментозная антиаритмическая терапия у пациентов ОГ проводилась антиаритмическими препаратами II–IV классов в зависимости от формы ФП и клинических показаний и противопоказаний. Учитывая направленность исследования, наибольшее внимание среди всех препаратов уделялось амиодарону, способному при длительном приеме вызывать изменения в ЩЖ. Из 42 пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП, с целью контроля ритма амиодарон использовали у 20 больных. При анализе взаимосвязи между применением амиодарона и наличием структурных или функциональных изменений в ЩЖ, значимые отличия были получены только в отношении увеличения ЩЖ. В этой подгруппе больных с ФП амиодарон принимали 55% (n=11), в то время как среди лиц без увеличения ЩЖ препарат использовался только в 27% случаев (n=10). Выявленное отличие оказалось статистически достоверным (p=0,05).

Для установления возможной взаимосвязи узловой патологии с органическим поражением сердца был произведен анализ показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) у больных с ФП и разными видами узлового поражения (таблица 5).

Анализ результатов ЭхоКГ показал, что у пациентов с множественными узлами отмечались достоверно более низкие размеры обоих предсердий и ЛЖ и более высокие показатели ФВ. Причем указанные параметры находились в рамках нормальных значений или отклонялись от них незначительно. В то время как пациенты с одиночными

Таблица 4

Структурно-функциональные особенности ЩЖ при наличии ее многоузлового поражения у пациентов с ФП

Параметр	1 узел	Многоузловое поражение		p
		Гипоэк. узлы	Другие узлы	
Объем ЩЖ, см ³	14,4±4,1	20,6±5,6	25,7±5,6	0,03
ТТГ, мМЕ/л	3,7±2,5	1,9±0,6	1,4±0,9	0,05
Т4 св, пмоль/л	15,0±1,5	18,8±3,8	21,3±8,0	0,34
Т3 св, пмоль/л	4,4±0,5	4,5±0,6	5,2±1,5	0,60
АТ к ТПО, МЕ/мл	79 (9;580)	37,4 (9;436)	209,6 (9;1001)	0,14

Примечание: при попарном анализе, проведенном для гипоэкзогенных и других узлов, разница значений АТ к ТПО оказалась статистически значимой (p=0,05).

Таблица 5

Данные ЭхоКГ пациентов с ФП в зависимости от вида узлового поражения ЩЖ (общее количество узлов, эхогенность множественных узлов)

Параметр	1 узел	Многочузловое поражение		p
		Гипоэх. узлы	Другие узлы	
ЛП разм., см	5,1±0,5	4,2±0,2	4,1±0,4	<0,001
КДР лж, см	6,7±0,9	5,0±0,2	5,4±0,4	<0,00001
КДО лж, мл	219,0±110,7	116,5±12,3	126,0±32,2	<0,001
ПЖ ст., см	0,58±0,08	0,49±0,10	0,55±0,16	0,64
ЗСЛЖ диаст., см	1,15±0,32	1,26±0,16	1,36±0,21	0,35
ПП разм., см	4,6±0,4	4,0±0,2	3,9±0,6	0,03
ФВ, %	41,8±14,8	60,1±4,2	55,6±7,7	<0,005

Примечание: ЛП разм. — размер левого предсердия; КДР лж — конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ); КДО лж — конечно-диастолический объем ЛЖ; ПЖ ст. — толщина стенки правого желудочка; ЗСЛЖ диаст. — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу; ПП разм. — размер правого предсердия, ФВ — фракция выброса.

узлами имели более отчетливые признаки дилатации и снижения сократимости сердца. В отношении толщины миокарда значимых отличий получено не было.

Обсуждение

С повышением концентрации тиреоидных гормонов реализуется их проаритмическое влияние на сердце, которое в целом заключается в повышении возбудимости и сократимости миокарда. Известно, что гормоны ЩЖ вызывают укорочение длительности потенциала действия, в т. ч. в предсердиях и кардиомиоцитах (КМЦ) легочных вен (ЛВ), что повышает их автоматизм и триггерную активность, а также облегчает возникновение re-entry [9]. Помимо этого, происходит увеличение транскрипции β -адренорецепторов, что повышает чувствительность миокарда к катехоламинам [10]. Рост частоты сердечных сокращений (ЧСС) и повышение эктопической активности предсердий, в свою очередь, вызывают ишемию миокарда [11]. Также гипертиреоидное состояние ассоциировано с уменьшением вагусного влияния на сердце и снижением вариабельности сердечного ритма (ВСР) [12]. Стоит отметить, что вышеописанные процессы, происходящие в сердце на начальном этапе, носят функциональный характер.

Маловероятно, чтобы указанные изменения возникали в сердце внезапно с превышением верхней границы нормы (ВГН) уровня тиреоидных гормонов. Логичнее предположить, что они развиваются в сердце постепенно, т. е. имеют возрастающий градиентный характер и напрямую зависят от концентрации гормонов ЩЖ. Иными словами, чем выше уровень тиреоидных гормонов, тем выше возбудимость и сократимость миокарда. При этом большую роль может играть преморбидный фон пациента. Возраст и сопутствующие ССЗ, повышающие уязвимость сердца, способны переводить небольшие колебания тиреоидного состояния в ряд клинически значимых.

В настоящем исследовании большинство пациентов, в т. ч. с ФП (95%) находились в состоянии

эутиреоза по уровню Т4 св, с той лишь разницей, что этот показатель в целом был несколько выше у больных с аритмией. Это свидетельствует о несколько большей функциональной активности ЩЖ у этой категории больных. Учитывая статистическую значимость данного отличия, нельзя исключить его влияние на развитие ФП у пациентов.

По степени различия между группами ТТГ конкурировал с уровнем Т4 св, как показал анализ пациентов с ФП и многоузловым поражением ЩЖ. При отсутствии статистически значимой разницы по уровню Т4 св между пациентами с одиночными и множественными узлами, у последних отмечались достоверно более низкие значения ТТГ. Из этого следуют, как минимум, два важных предположения: основную долю в повышении активности ЩЖ составляют субклинические формы гипертиреоза; группу риска по развитию ФП представляют кардиальные больные с множественными узлами в ЩЖ.

Последнее предположение косвенно подтверждает анализ ЭхоКГ пациентов с ФП. Он показал, что для больных с солитарными узлами в ЩЖ характерно достоверно более выраженное поражение сердца, чем для лиц с множественными узлами, имеющих практически нормальные результаты ЭхоКГ. Это может быть следствием того, что в первом случае ФП развивается преимущественно за счет основного ССЗ, а во втором — в результате сочетанного действия сердечно-сосудистого и тиреоидного факторов, последний из которых вызывает в основном электрофизиологические нарушения без значимых структурных изменений.

Чем же может быть обусловлено повышение функциональной активности ЩЖ у лиц старшей возрастной гр., проживающих в условиях природного дефицита йода? По данным литературы [13] до половины всех случаев гипертиреоза в этом случае может быть обусловлено наличием функциональной автономии ЩЖ.

Как известно, функциональная автономия ЩЖ — это способность ткани ЩЖ функционировать

без участия ТТГ. Наиболее часто она определяется при многоузловом токсическом зобе (сочетание зоба и автономно функционирующих узлов). Развивается на фоне длительно протекающего эутиреоидного зоба у лиц, проживающих в йод-дефицитных регионах. При УЗИ ЩЖ гиперфункционирующие узлы чаще имеют повышенную эхогенность.

У половины (52%) обследованных больных с ФП было выявлено многоузловое поражение ЩЖ, что не исключает возможное наличие у них и функциональной автономии, учитывая возраст и эндемичный регион проживания, как причины повышенной активности ЩЖ.

Анализ на анти тиреоидные антитела не показал высокодостоверных отличий, поэтому имеет только вспомогательное значение. Тем не менее, он может быть полезен в понимании причин тиреоидных нарушений. У пациентов с признаками аутоиммунного поражения ткани ЩЖ нельзя исключить аналогичного воздействия на сердце.

Какое практическое значение могут иметь полученные результаты? Прежде всего, гипертиреоидные пациенты чаще оказываются резистентными к антиаритмической терапии без сопутствующего восстановления эутиреоидного состояния. С другой стороны, некоторые антиаритмические препараты могут спровоцировать переход эутиреоза в гипертиреоз у больных с многоузловым поражением (т.е. у каждого второго пациента). Применение йода в высоких дозах будет способс-

твовать переходу многоузлового эутиреоидного зоба в токсический, поэтому использование амиодарона в обсуждаемой ситуации необходимо проводить под более регулярным контролем тиреоидного статуса пациента.

Помимо этого, рост концентрации тиреоидных гормонов может повышать чувствительность больных к варфарину за счет ускоренного катаболизма белков, в т.ч. факторов свертывания крови, увеличивая риск развития кровотечений [14].

Заключение

У эутиреоидных больных ИБС и АГ увеличение ЩЖ и ее многоузловое поражение могут рассматриваться как факторы ассоциирующиеся с развитием ФП.

У пациентов с ФП на фоне ССЗ функциональная активность ЩЖ несколько выше, чем у больных без аритмических осложнений, особенно у женщин и лиц с увеличенной ЩЖ.

У коронарных больных с ФП и множественными узлами в ЩЖ существует более высокая вероятность наличия субклинического гипертиреоза, возможно и за счет функциональной автономии ЩЖ.

У пациентов с ФП на фоне ИБС и АГ наличие солитарных узлов в ЩЖ было ассоциировано с достоверно более выраженным поражением сердца по данным ЭхоКГ, чем многоузловое поражение. Последнее может отражать различия в механизмах развития ФП у этих групп пациентов.

Литература

1. Амосова Е. Н. Клиническая кардиология. В 2 т.- Киев: Здоровье 2002; Т. 2: 378 с.
2. Latrofa F, Pinchera A. Aging and the thyroid [Электронный ресурс]. Hot Thyroidology (J owned by the Eur Thyroid Assoc) 2005; No 1. URL: <http://www.hotthyroidology.com/print.php?ID=148> (дата обращения 18.06.2010).
3. Bauch K. Epidemiology of functional autonomy. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998; 106 (4): 16–22.
4. Фадеев В. В. Йод, эндемический зоб и йоддефицитные заболевания [Электронный ресурс]. Thyronet (сайт для специалистов здравоохранения). URL: http://www.rusmedserv.com/thyronet/th_pati/4.htm (дата обращения 21.05.2010).
5. Pedersen BI, Knudsen N, Jorgensen T, et al. Large Differences in Incidences of Overt Hyper- and Hypothyroidism Associated with a Small Difference in Iodine Intake: A Prospective Comparative Register-Based Population Survey. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4462–9.
6. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 561–6.
7. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160: 526–34.
8. Шилин Д. Е. Клинические аспекты ультразвуковой диагностики заболеваний щитовидной железы. «SonoAce-Ultrasound» 2001; 8: 8–14.
9. Jayaprasad N, Francis J. Atrial Fibrillation and Hyperthyroidism. Indian Pacing Electrophysiol J 2005; 5 (4): 305–11.
10. Maciel B, Gallo L, Marin Neto J, et al. Autonomic control of heart rate during dynamic exercise in human hyperthyroidism. Clin Sci 1988; 75: 209–15.
11. Sgarbi JA, Villaca FG, Garbeline B, et al. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1672–7.
12. Osman F, Daykin J, Sheppard M, et al. Cardiac rhythm abnormalities in thyrotoxicosis – the explanation for excess vascular mortality. J Endocrinol 2000; 164: 321.
13. Krohn K, Paschke R. Progress in Understanding the Etiology of Thyroid Autonomy. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 (7): 3336–45.
14. Busenbark LA, Cushnie SA. Effect of Graves' disease and methimazole on warfarin anticoagulation. Ann Pharmacother 2006; 40: 1200–3.

Поступила 08/08–2011

Центральная гемодинамика у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией при лечении периндоприлом А/индапамидом (Нолипрелом А/форте) и низкоинтенсивным лазерным излучением

Т. В. Филиппова^{1*}, Г. Г. Ефремушкин¹, Ю. А. Мельникова¹, А. А. Перфильев², В. В. Шадрин²

¹ ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России. Барнаул, Россия

Central hemodynamics in elderly patients with arterial hypertension treated with perindopril A/indapamide (Noliprel A/forte) and low-intensity laser therapy

T.V. Filippova^{1*}, G.G. Efremushkin¹, Yu.A. Melnikova¹, A.A. Perfiliev², V.V. Shadrin²

¹Altay State Medical University. Barnaul, Russia

Цель. Дать сравнительную оценку влияния терапии с применением комбинированного препарата периндоприл/индапамид (Нолипрел А форте) и низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) на центральную гемодинамику у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Исследованы 160 пациентов с АГ в возрасте 60–96 лет. Больные рандомизированы в 4 группы (гр.): I – «Нолипрел» – (n=25) – лечение препаратом Нолипрел А форте наряду с медикаментозным лечением; II – «НИЛИ» (n=54) – кожное воздействие НИЛИ на зоны Захарьина-Геда в комплексе с медикаментозным лечением (исключая Нолипрел); III – «Нолипрел +НИЛИ» (n=27) – комплексная терапия с Нолипрелом А форте и НИЛИ; IV – гр. сравнения (ГС) (n=54) – традиционную антигипертензивную терапию (АГТ), исключая Нолипрел А форте и НИЛИ. Исследовались показатели эхокардиографии в начале и конце лечения.

Результаты. В начале лечения на фоне относительно нормальной систолической функции выявлена диастолическая дисфункция желудочков сердца с изменением их геометрической конфигурации в сторону увеличения поперечных размеров полостей. В гр. I к концу лечения на первый план вышел процесс дерамоделирования всех отделов сердца. Во II гр. улучшалась функция желудочков сердца без существенных морфологических изменений сердечной мышцы. Совместное применение Нолипрела А форте и НИЛИ оказало взаимодополняющее влияние на морфологическую и функциональную составляющие внутрисердечной гемодинамики, что дало усиление систолической функции обоих желудочков сердца и в большей степени уменьшило их диастолическую дисфункцию. Наибольший эффект лечения нолипрелом наблюдали у больных АГ в возрасте > 80 лет.

Заключение. Сочетанное применение Нолипрела с НИЛИ оказывает потенцирующее действие и повышает эффективность лечения независимо от формы АГ, особенностей внутрисердечной гемодинамики и возраста.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, центральная гемодинамика, пожилой возраст, низкоинтенсивное лазерное излучение, Нолипрел А/форте.

Aim. To compare the effects of combination therapy with Noliprel A/forte (perindopril/indapamide) and low-intensity laser therapy (LILT) on central hemodynamics in elderly patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 160 AH patients, aged 60–96 years, were examined. All participants were randomised into 4 groups: Group I (n=25) receiving Noliprel A/forte; Group II (n=54) receiving red-spectrum LILT on skin Zakharyin-Ged zones, plus pharmaceutical therapy (excluding noliprel); Group III (n=27) receiving

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: tanyafil09@rambler.ru
Тел.: 8–960–937–77–17

[¹ Филиппова Т. В. (*контактное лицо) – доцент кафедры внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов, ¹ Ефремушкин Г. Г. – профессор кафедры, ¹ Мельникова Ю. А. – аспирант кафедры, ² Перфильев А. А. – менеджер коммерческого отдела, ² Шадрин В. В. – старший медицинский представитель].

Noliprel A/forte and LILT; and Group IV (n=54), the comparison group, receiving standard antihypertensive therapy only (excluding Noliprel A/forte and/or LILT). At baseline and in the end of the study, Doppler ultrasound parameters were assessed.

Results. At baseline, AH patients demonstrated relatively normal systolic myocardial function combined with diastolic left and right ventricular (LV, RV) dysfunction and increased ventricular transverse sizes. By the end of the study, Group I demonstrated reverse remodelling of all cardiac chambers. The combination of Noliprel A/forte and LILT had additive beneficial effects on morphological and functional components of intracardiac hemodynamics, with LV and RF systolic function improvement and even more pronounced regression of LV and RF diastolic dysfunction. The beneficial impact of noliprel was maximal in patients aged over 80 years.

Conclusion. The combination of noliprel and LILT demonstrated additive beneficial effects and increased treatment effectiveness independently of AH variant, intracardiac hemodynamic specifics, and age.

Key words: Arterial hypertension, central hemodynamics, elderly age, low-intensity laser therapy, Noliprel A/forte.

В настоящее время доля людей в возрасте ≥ 60 лет составляет 18% населения России, при этом распространенность артериальной гипертензии (АГ) у данной когорты лиц $> 50\%$ [1,2]. Наличие АГ связано с поражением различных органов и систем и оказывает существенное влияние на продолжительность и качество жизни (КЖ) пациентов этой возрастной группы (гр.), обуславливает повышение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2–5 раз [3]. Поэтому разработка эффективных методов лечения ССЗ с учетом возрастных особенностей пациентов является важной задачей современной медицины.

Фармакотерапия пожилых больных сопряжена с риском полипрагмазии в связи с полиморбидностью и высокой частотой побочных эффектов (ПЭ) фармпрепаратов вследствие возрастного нарушения их биотрансформации. Это побуждает к поиску рациональных методов терапии, одним из которых является комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ) [4,5]. Примером рациональной высокоэффективной комбинации антигипертензивных препаратов (АГП) является препарат Нолипрел А/форте (Лаборатории Сервье, Франция) [6–8]. Клиническая эффективность, органопротективные свойства комбинации периндоприла аргинина с индапамидом не вызывают сомнений и подтверждены результатами клинических исследований PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamcron-MR Controlled Evaluation), REASON (Preterax in regression of Arterial Stiffness in a controlled double-blind study) [9–11]. Однако, ограничения фармакотерапии, нередко ее недостаточная эффективность и высокая частота ПЭ обуславливают актуальность и перспективность более широкого использования в комплексном лечении кардиологических больных пожилого и старческого возрастов методов физиотерапии. Предпочтение у пациентов этой возрастной гр. отдается использованию ненагрузочных корригирующих методов. К таким методам относится низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) [12,13].

Использование НИЛИ в комплексе лечения больных АГ позволяет улучшить течение заболевания, снизить суточную дозу АГП и потенцирует их дей-

ствие, повышает толерантность к физическим нагрузкам (ТФН) и оптимизирует реабилитацию больных, положительно влияет на сократительную способность сердца [14–16]. Клиническими исследованиями продемонстрировано положительное влияние НИЛИ на клинико-лабораторные показатели и гемодинамику больных АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) или сахарным диабетом 2 типа (СД-2) [14,15]. У больных, получавших НИЛИ, отмечен более выраженный антигипертензивный эффект, который сохранялся в катамнезе через 3 мес. после курсового лечения [14]. Было изучено влияние НИЛИ на микроциркуляцию (МЦ) больных АГ [18]. Включение в/в лазерного облучения крови в комплексную терапию больных гипертонической болезнью (ГБ) сопровождалось достоверным улучшением МЦ независимо от типа ее нарушения исходно, главным образом, за счет уменьшения явлений спазма приносящих сосудов. Это позволило высказать предположение о патогенетической обоснованности применения НИЛИ при ГБ [15]. Проводились исследования по разработке оптимального метода применения НИЛИ у больных АГ [16].

В доступной литературе публикации об эффективности комплексного лечения с применением Нолипрела А/форте и НИЛИ у лиц пожилого возраста с АГ отсутствуют. Теоретические предпосылки позволяют предположить взаимодополняющее потенцирующее действие этих лечебных факторов. Тяжесть течения АГ во многом определяется выраженностью гемодинамических нарушений, а эффективность лечения зависит от способности метода влиять на гемодинамику [17].

В связи с этим целью исследования было: провести сравнительную оценку влияния терапии с применением препарата Нолипрел А/форте и НИЛИ на параметры центральной гемодинамики у пациентов пожилого возраста с АГ.

Материал и методы

Обследованы 160 пациентов с АГ, диагностированной согласно «Национальным рекомендациям ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии» IV-го пересмотра 2010 г, в возрасте 60–96 лет (средний

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов пожилого возраста с АГ

Характеристики	«ГС» (n=54) IV гр.	«НИЛИ» (n=54) II гр.	«Нолипрел» (n=25) I гр.	«Нолипрел + НИЛИ» (n=27) III гр.	p (различия между группами)
Возраст, лет (M±m)	79,3±1,7	79,4±1,8	81,1±2,0	79,8±1,9	-
Пол					
Мужчины	43 (80%)	46 (85,2%)	22 (88%)	23 (85,2%)	—
Женщины	11 (20%)	8 (14,8%)	3 (12%)	4 (14,8%)	—
Длительность течения АГ, лет	21,8±1,2	23,7±1,5	23,2±1,2	23,4±1,2	—
ИБС:					
Стенокардия	35 (64,8%)	40 (74,1%)	19 (76%)	18 (66,7%)	—
ПИМ	13 (24,1%)	16 (29,6%)	4 (16%)	3 (11,1%)	0,022 ¹ , 0,043 ²
ФП	7 (13%)	8 (14,8%)	4 (16%)	3 (11,1%)	—
ХОБЛ	30 (55,6%)	44 (81,5%)	6 (24%)	8 (29,6%)	0,027 ¹ , 0,043 ² , 0,019 ³ , 0,004 ⁴
СД-2	9 (16,7%)	8 (14,8%)	4 (16%)	3 (11,1%)	—
САД, мм рт.ст. (M±m)	148,9±2,3	149,1±2,3	150,4±2,4	151,1±2,3	-
ДАД, мм рт.ст. (M±m)	85,9±1,0	85,8±1,0	90±2,3	89,6±1,7	-

Примечание: абсолютное число — количество больных, в скобках — доля больных в группе; достоверность различий: ¹ — между гр. I и «ГС», ² — между гр. III и «ГС», ³ — между гр. I и II, ⁴ — между гр. III и II.

Таблица 2

Терапия Нолипрелом у исследуемых больных пожилого возраста с АГ

Препарат	«Нолипрел» (n=25) I гр.	«Нолипрел+НИЛИ» (n=27) III гр.	Всего (n=53)
Нолипрел А	11 (44%)	18 (67%)	29 (56%)
Нолипрел А Форте	14 (56%)	9 (33%)	23 (44%)
Нолипрел А→Форте	9 (36% 1/82% 2)	6 (22% 1/33% 2)	15 (29% 1/52% 2)

Примечание: ¹ — доля больных от общего количества больных в гр., ² — доля больных от количества пациентов гр., которым исходно был назначен Нолипрел А.

возраст 79,8±1,9), из них 26 женщин. АГ 1 степени (ст.) диагностирована у 36 (23%) пациентов, 2 — у 94 (59%), 3 — у 6 (4%), нормальный уровень АД при поступлении в стационар (на медикаментозной коррекции) отмечен у 24 (15%) пациентов. ГБ III стадии (стд.) диагностирована у 111 (70%) больных, изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ) — у 49 (30%). В среднем длительность АГ составила 23±1,4 года (таблица 1). Ишемическую болезнь сердца (ИБС) имели 148 (93%) больных. Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе зарегистрирован у 36 (23%), стенокардия напряжения (СтН) — у 112 (70%) пациентов, средний функциональный класс (ФК) стенокардии 2,4±0,1 согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов. Постоянную форму фибрилляции предсердий (ФП) имели 22 (14%) больных, пароксизмальную форму ФП вне приступа — 44 (28%). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) отмечена у всех обследованных больных, ее средний ФК 2,6±0,1 согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Сопутствующими заболеваниями были: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — 88 (55%) больных, СД-2 — 24 (15%), абдоминальное ожирение (АО) — 102 (64%) пациентов.

В исследование включали больных, давших информированное согласие на проведение обследования и лечения (одобрено этическим комитетом АГМУ). Все больные были рандомизированы в 4 гр.: I гр. — «Нолипрел» (n=25), — лече-

ние препаратом Нолипрел А форте наряду с другими классами лекарственных средств: диуретики (Д), антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы β-АБ), нитраты; II — «НИЛИ» (n=54), на кожное воздействие НИЛИ в комплексе с медикаментозным лечением (исключая Нолипрел); III (n=27) — «Нолипрел + НИЛИ» — комплексная терапия с применением Нолипрела А форте (при этом другие ИАПФ не использовались) и НИЛИ; IV — гр. сравнения (ГС) (n=54) — традиционная АГТ, исключая Нолипрел. НИЛИ назначалось пациентам на 2–3 сут. пребывания в стационаре. Процедура проводилась в первой половине дня терапевтическим аппаратом «Мустанг» в красном (0,63 мкм) диапазоне с импульсным режимом, частотой излучения 160 Гц и средней импульсной мощностью 13 мВт. Облучались кардиальные зоны Захарьина-Геда. Продолжительность процедуры составляла 7–10 мин, курс лечения — 10 сеансов. Характеристики больных по гр. исследования и межгрупповые различия представлены в таблице 1. По большинству параметров гр. исследования были сопоставимы.

Медикаментозную терапию проводили всем пациентам с учетом сопутствующей патологии, показаний и противопоказаний к применению тех или иных классов препаратов. Регулярную комбинированную АГТ на амбулаторном этапе получали 58 (36%) больных. Использовались ИАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), Д, АК, β-АБ, нитраты. Нолипрел А форте назначали на ста-

Таблица 3

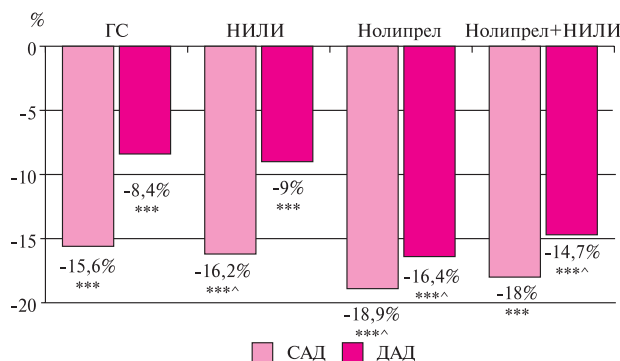
Динамика показателей ЭхоКГ больных пожилого возраста с АГ
в зависимости от применяемого лечения (М±m)

Показатели гемодина- мики	«ГС» (n=54) IV гр.			«НИЛИ» (n=54) II гр.			«Нолипрел» (n=25) I гр.			«Нолипрел + НИЛИ» (n=27) III гр.		
	До лечения	После лече- ния	p	До лечения	После лече- ния	p	До лечения	После лече- ния	p	До лечения	После лече- ния	p
ФВ ПЖ, %	53,9±1,4	57,5±1,4	0,0574	56,6±1,7	61,7±1,5*	0,0278	57,8±1,6	68,3±1,3***	0,0001	62,4±1,9	73,2± 1,5***	0,0001
ФВ ЛЖ, %	58,1±1,04	60,4±0,99	0,1096	57,3±1,3	62,3±1,1**	0,0027	54,8±1,7	64,4±1,4***	0,0001	57,5±1,64	67,5± 1,6***	0,0001
УО ПЖ, мл	54,6±1,7	58,7±1,8	0,1096	55,6±1,6	62,1±1,4**	0,0027	57,5±3,2	67,4±2,8*	0,0214	61,1±2,7	69,7±2,6*	0,0214
УО ЛЖ, мл	61,4±2,8	59,2±1,9	0,4839	62,1±2,6	66,4±2,2	0,1936	63,2±3,7	69,1±3,2	0,23	62,7±2,5	69,1±1,9*	0,043
ВКД ПЖ, мл	106,9±5,5	109,2±7,4	0,7642	109,3±8,6	108,8±7,6	1,0	99,5±4,8	99,2±3,98	1,0	100,6±6,1	96,4±4,2	0,3485
ВКД ЛЖ, мл	106,5±4,8	100±4,3	0,3173	110,1±4,6	108±3,8	0,6892	115,3±5,9	107,9±4,9	0,3173	111,3±5,6	103,9±3,85	0,2713
ООКС ПЖ, мл	52,2±5,0	50,5±6,8	0,8415	53,7±7,9	46,7±7,3	0,3485	42,1±2,8	31,8±1,98**	0,0027	39,5±4,2	26,8±2,2**	0,0069
ООКС ЛЖ, мл	45±2,4	40,8±3,1	0,2713	48±2,9	41,6±2,4	0,0891	52,1±3,5	38,8±2,6**	0,0027	48,6±3,9	34,8±2,6**	0,0037
Е/А ПЖ	2,03±0,07 (n=47)	2,01±0,07	0,8415	2,1±0,06 (n=46)	2,1±0,07	1,0	1,9±0,08 (n=21)	2,01±0,13	0,3485	1,94±0,07 (n=24)	1,96±0,14	0,9203
Е/А ЛЖ	2,12±0,08 (n=47)	2,05±0,09	0,3485	2,3±0,06 (n=46)	2,27±0,07	0,7642	1,94±0,11 (n=21)	2,03±0,09	0,3485	1,87±0,08 (n=24)	2,07±0,11	0,1336
ВИВР ПЖ	119,2±4,1 (n=47)	110,8±3,2	0,1096	104,6±3,4 (n=46)	95,8±2,8*	0,0433	135,8±3,6 (n=21)	125,2±3,9*	0,0433	140,4±2,95 (n=24)	128,7± 2,92**	0,0051
ВИВР ЛЖ	118,5±3,8 (n=47)	113,2±3,2	0,0574	114,5±3,6 (n=46)	99±3,2**	0,0014	132,6±5,3 (n=21)	121±4,1	0,0891	142,7±3,98 (n=24)	128,5± 3,1**	0,0051
ДЛА, мм рт.ст.	12,5±0,94	11,8±0,78	0,3485	13,6±0,95	12,6±0,72	0,3681	25,4±1,3	20,6±0,99**	0,0027	23,4±1,3	19,5± 0,75**	0,0051

Примечание: различие статистически достоверно по сравнению с показателем до лечения * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

ционарном этапе лечения в одной из двух дозировок: Нолипрел А (периндоприла аргинин 2,5 мг/индапамид 0,625 мг) или Нолипрел А форте (периндоприла аргинин 5 мг/индапамид 1,25 мг). Подбор дозы Нолипрела осуществляли в зависимости от исходного уровня АД. При поступлении в стационар Нолипрел А был назначен 29 (56%) больным: 44% больным из гр. «Нолипрел» и 67% больным из гр. «Нолипрел + НИЛИ», Нолипрел А/форте – 23 (44%) больным: 56% и 33% в I и III гр., соответственно (таблица 2). В последующем 15 (52%) больных, получавших Нолипрел А (82% в I гр. и 33% в III гр., в связи с недостаточным антигипертензивным эффектом в течение первой нед. стационарного лечения) были переведены на терапию Нолипрелом А форте 1 таблетка в день (таблица 2). Контролируемое лечение продолжалось 3 нед.

Всем пациентам в начале и конце курса лечения выполняли эходоплеркардиографию (ДЭхоКГ) на аппарате Vivid-7 (USA) в положении лежа на спине или на левом боку. В верхушечной и парастеральной позициях определяли: конечные диастолический (КДР, мм) и систолический (КСР, мм) размеры левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков в М-режиме и соответствующие им индексы (см/м²), диаметр левого (ЛП, мм) и правого (ПП, мм) предсердий, фракцию выброса (ФВ, %) и ударный объем (УО, мл) обоих желудочков, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ, мм), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) и индекс ММЛЖ (г/м²), среднее давление в легочной артерии (ДЛА, мм рт.ст.), время изоволюмического расслабления обоих желудочков (ВИВР ПЖ и ЛЖ, мс), оценивали отношение пиковых диастолических скоростей Е/А обоих желудочков (Е/А ЛЖ и ПЖ). Параметры диасто-



Примечание: *** — различие статистически достоверно ($p < 0,001$) по сравнению с показателем до лечения; ^ — различие статистически достоверно ($p < 0,05$) по отношению к показателю после лечения в ГС.

Рис. 1 Динамика уровня АД (% изменения) в процессе лечения у пациентов пожилого возраста с АГ в зависимости от применяемого лечения.

лической функции оценивали при отсутствии у пациентов постоянной формы ФП. Также у больных рассчитывали минутный объем крови (МОК, л/мин) как произведение УО и частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сердечный индекс (СИ) как отношение МОК к площади тела пациента. Нормальные величины исследуемых показателей ЭхоКГ и варианты их изменений соответствовали данным [18].

Рассчитывались также объемы крови в желудочках сердца по формулам:

1. Объем крови в ЛЖ или ПЖ в конце диастолы ($V_{КД}$):

$$V_{КД, \text{мл}} = \frac{УО, \text{мл}}{ФВ, \%} \times 100\%$$

2. Остаточный объем крови в ЛЖ/ПЖ в конце систолы (ООкс):

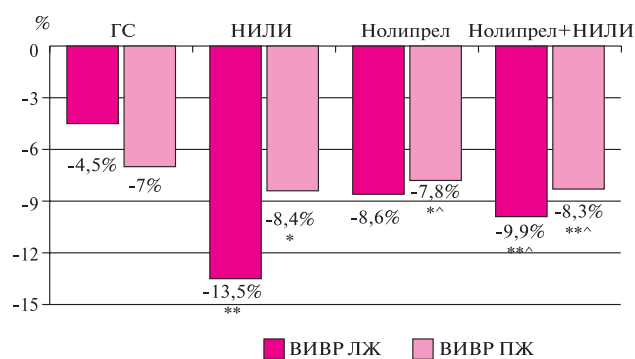
$$ООкс, \text{мл} = V_{КД, \text{мл}} - УО, \text{мл},$$

Были рассмотрены изменения параметров гемодинамики в гр. в целом и в зависимости от возраста больных, формы АГ, исходного уровня АД и УО ЛЖ.

В статистическую обработку включали данные о пациентах, полностью выполнивших протокол исследования. Результаты обследований вносились в электронную базу данных (таблицы Excel). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета базовых программ «Statistica 6.0» (Statsoft, USA). Распределение значений показателей центральной гемодинамики, в соответствии с W-тестом Шапиро-Уилка, было нормальным. Для статистического анализа использовался t-тест Стьюдента для зависимых выборок, из описательных характеристик были представлены среднее значение (M) и ошибка среднего (m). Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Различия показателей после лечения между гр. оценивались с помощью критерия Манна-Уитни с принятым коэффициентом значимости $p < 0,05$.

Результаты

В «ГС» ЧСС и систолическое АД (САД) снизились на 14,6% и 15,6%, диастолическое АД (ДАД) — на 8,4% ($p < 0,001$) (рисунок 1). Эти изменения про-



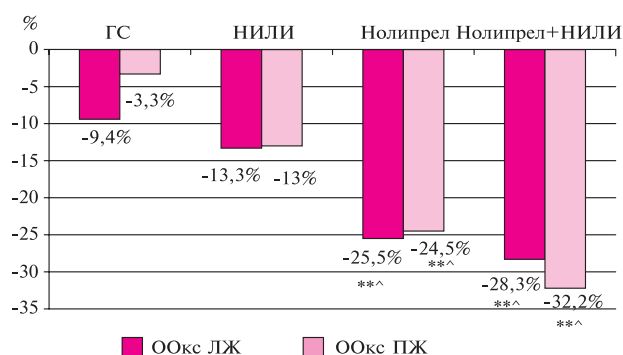
Примечание: * — различие статистически достоверно по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,05$), ** — $p < 0,01$; ^ — различие статистически достоверно ($p < 0,05$) по отношению к показателю после лечения в ГС.

Рис. 2 Динамика ВИВР желудочков сердца (% изменения) в процессе лечения у пациентов пожилого возраста с АГ в зависимости от применяемого лечения.

изошли на фоне уменьшения МОК на 916 мл/мин (17,1%, $p < 0,01$) и СИ 17,1%, ($p < 0,01$). При этом $V_{КД}$ и ООкс ПЖ и ЛЖ не менялись, прежними оставались ДЛА и Е/А правых отделов сердца (таблица 3). В ЛЖ соотношение Е/А и УО не изменялись, наметилась тенденция к увеличению ФВ ЛЖ ($p = 0,1$) (таблица 3).

Применение в комплексном лечении больных АГ пожилого возраста НИЛИ (гр. «НИЛИ») снижало ЧСС и АД, как в ГС (рисунок 1). МОК достоверно не изменился. $V_{КД}$ ПЖ и ООкс ПЖ и ДЛА также значимо не менялись. Несмотря на неизменность $V_{КД}$ ПЖ, значительно нарастали УО и ФВ ПЖ за счет уменьшения ООкс ПЖ (рисунок 3). Соотношение Е/А ПЖ не изменилось, ВИВР ПЖ снизилось на 8,4% ($p < 0,05$) (рисунок 2). $V_{КД}$ ЛЖ в гр. «НИЛИ» не изменялся, но имелась тенденция к уменьшению ООкс ЛЖ ($p = 0,09$) (рисунок 3) и нарастанию УО ЛЖ ($p = 0,1$) при увеличении ФВ ЛЖ 8,8%, ($p < 0,01$). Существенных изменений Е/А ЛЖ не отмечено при достоверном снижении ВИВР ЛЖ 13,5%, ($p < 0,01$).

В I гр. снижение АД было более выраженным по сравнению с ГС, по сравнению со II гр. различалось только снижение ДАД на 7,4%, ($p < 0,05$) (рисунок 1). Снижение АД происходило на фоне неизменных значений МОК в пределах 4,8–4,9 л/мин и СИ — 3,24–3,38 л/мин·м². В конце лечения в I гр. уменьшились размеры ПП на 7,4%, ($p < 0,05$), размеры ПЖ не менялись. Как и во II гр. увеличивались УО ПЖ на 17,3%, ($p < 0,05$) и ФВ ПЖ на 18,1%, ($p < 0,001$) за счет значительного уменьшения ООкс (рисунок 3) при постоянном значении $V_{КД}$. Компоненты транстрикуспидального потока за время лечения не изменялись, но наблюдалось уменьшение ВИВР ПЖ на 7,8% ($p < 0,05$). В ЛЖ к концу лечения в гр. «Нолипрел» отмечено уменьшение толщины МЖП на 3,1%, ($p < 0,001$) и ЗСЛЖ на 9,7%, ($p < 0,01$). Значительно уменьшились ЛП на 7,2%, ($p < 0,05$), ММЛЖ на 16,5%, ($p < 0,001$) (рисунок 4), КДР и КСР ЛЖ ($p < 0,05$). $V_{КД}$

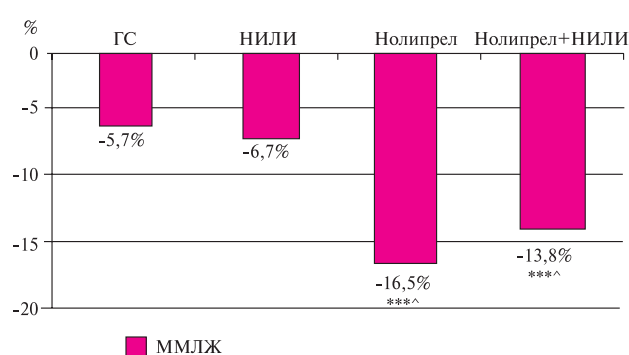


Примечание: ** — различие статистически достоверно ($p < 0,01$) по сравнению с показателем до лечения; ^ — различие статистически достоверно ($p < 0,05$) по отношению к показателю после лечения в ГС.
Рис. 3 Динамика ООкс желудочков сердца (% изменения) в процессе лечения у пациентов пожилого возраста с АГ в зависимости от применяемого лечения.

ЛЖ, как и УО ЛЖ за время лечения существенно не менялись, но нарастала ФВ ЛЖ на 17,4%, ($p < 0,01$) и значительно уменьшался ООкс ЛЖ на 25,5%, ($p < 0,01$) (рисунок 3). ДЛА уменьшалось на 19% ($p < 0,01$). Значимых изменений трансмитрального потока и его составляющих, а также ВИВР ЛЖ за время лечения не произошло (рисунок 2).

В III гр. в конце лечения САД не отличалось от показателей в других гр., а ДАД — от такового в гр. I и II, но было меньше, чем в ГС на 2,8% ($p < 0,05$). МОК в процессе лечения был в пределах 4,9–5,0 л/мин, СИ — $3,49 \pm 0,24$ – $3,58 \pm 0,22$ л/мин·м² ($p = 0,08$). Комплекс «Нолипрел + НИЛИ» оказывал более выраженное положительное влияние по сравнению с ГС на морфологическую составляющую гемодинамики: уменьшались размеры ПП, КДР и КСР ПЖ ($p < 0,05$). $V_{\text{КД}}$ ПЖ не изменялся, но значительно уменьшался ООкс ПЖ на 32,2%, ($p < 0,001$) (рисунок 3), что обуславливало увеличение УО ПЖ на 14%, ($p < 0,05$) и ФВ ПЖ на 17,2%, ($p < 0,001$) при одновременном уменьшении ДЛА (на 17,5%, $p < 0,01$). Транстрикуспидальный поток был с преобладанием Е и оставался без изменений в процессе лечения (таблица 3). ВИВР ПЖ в конце лечения уменьшалось на 8,3% ($p < 0,01$) (рисунок 2). Морфологические изменения в ЛЖ в III гр. характеризовались, как и в I гр., уменьшением размеров ЛП на 9,6%, ($p < 0,001$), КДР и КСР ЛЖ ($p < 0,05$), снижением ММЛЖ ($p < 0,001$) (рисунок 4), т.е. происходило деремоделирование левых отделов сердца. При этом $V_{\text{КД}}$ ЛЖ имел тенденцию к снижению ($p = 0,07$), а УО и ФВ ЛЖ увеличивались на 10,2% ($p < 0,05$) и 17,4% ($p < 0,001$), соответственно, за счет уменьшения ООкс ЛЖ ($p < 0,01$) (рисунок 3). Индекс Е/А трансмитрального потока после лечения не изменялся, но ВИВР уменьшалось на 9,9% ($p < 0,01$) (рисунок 2).

Наряду с изучением изменений центральной гемодинамики у всех больных пожилого возраста с АГ под влиянием Нолипрела А форте, НИЛИ и их сочетания представлялось актуальным исследовать их действие в зависимости от уровня АД, формы АГ,



Примечание: *** — различие статистически достоверно ($p < 0,001$) по сравнению с показателем до лечения; ^ — различие статистически достоверно ($p < 0,05$) по отношению к показателю после лечения в ГС.
Рис. 4 Динамика ММЛЖ (% изменения) в процессе лечения у пациентов пожилого возраста с АГ в зависимости от применяемого лечения.

исходного уровня УО ЛЖ и возрастных критериев, что позволило бы детализировать и уточнить эффективность лечения в зависимости от индивидуального статуса больного и исходного состояния его центральной гемодинамики.

Существенной разницы эффекта терапии в зависимости от ст. АГ не выявлено. Различие между больными АГ 1 и 2 ст. проявлялось только в большем положительном влиянии сочетания «Нолипрел + НИЛИ» на диастолическую дисфункцию у больных АГ 2 ст. Группа пациентов с 3 ст. АГ не анализировалась ввиду ее малочисленности. Положительный эффект Нолипрела А форте, НИЛИ и их комбинации был более выражен при ГБ, чем при ИСАГ. Рассмотрение гемодинамики у больных пожилого возраста с АГ в зависимости от исходной величины УО ЛЖ в начале лечения (< 60 или ≥ 60 мл) показало, что включение в комплекс терапии НИЛИ оптимизировало показатели систолической функции миокарда. В I гр. эти параметры росли более выражено при исходно низких значениях УО ЛЖ. Существенных различий во влиянии НИЛИ и Нолипрела А/форте на диастолическую функцию и морфологию сердца в зависимости от уровня УО ЛЖ не обнаружено. Эффект сочетания нолипрела и НИЛИ был более выражен при исходном УО ЛЖ ≥ 60 мл: улучшались показатели систолической, диастолической функций и морфологические параметры сердца.

В возрастных гр. больных < 80 лет и ≥ 80 лет при использовании НИЛИ без Нолипрела А форте различий гемодинамических эффектов терапии не выявлено. Применение Нолипрела А форте без НИЛИ оказывало большее позитивное влияние на систолическую функцию и морфологию миокарда у лиц > 80 лет. Сочетание нолипрела и НИЛИ больше влияло на систолическую функцию и морфологические параметры у больных > 80 лет, диастолическая функция при этом улучшалась у более молодых пациентов.

При корреляционном анализе в начале курса лечения у больных выявлена прямая зависимость

между диаметром ЛП и КДР ЛЖ ($r=0,38$; $p=0,000001$), КСР ЛЖ ($r=0,30$; $p=0,0001$), между диаметром ПП и ВИВР ЛЖ и ПЖ ($r=0,23-0,25$; $p=0,001$). Обратная корреляционная взаимосвязь обнаружена между диаметром ПП и ФВ ЛЖ ($r=-0,34$; $p=0,00001$), КСР ЛЖ и ФВ ЛЖ ($r=-0,28$; $p=0,0002$), между КДР ПЖ и ФВ ЛЖ и ПЖ ($r=-0,20-0,25$; $p=0,0009$). Значения САД и ДАД тесно коррелировали между собой ($r=0,52$; $p=0,000001$), но не были существенно связаны с показателями ЭхоКГ. В конце курса лечения значимых корреляционных взаимосвязей в ГС и II гр. не выявлено. В I гр. обнаружена прямая корреляция между уровнем ДАД и ВИВР ЛЖ после лечения ($r=0,42$; $p=0,037$), т.е. с нарастанием АД усугублялась диастолическая дисфункция ЛЖ. В III гр. в конце лечения выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем ДАД и ООкс ЛЖ ($r=-0,42$; $p=0,028$).

Обсуждение

При лечении больных пожилого возраста с АГ без применения Нолипрела А форте и НИЛИ на фоне нормализации АД снижалась пред- и постнагрузка на сердце за счет снижения МОК на 17,8%, ($p<0,01$), сопровождавшегося уменьшением ЧСС при сохранении величины УО и $V_{\text{кд}}$ в ПЖ и ЛЖ. Таким образом, снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) почти на 1 л/мин существенно не отразилось ни на морфологической, ни на функциональной составляющих работы правых и левых отделов сердца, в т.ч. и на диастолической функции. Добавление в лечебный комплекс больным АГ НИЛИ существенно не сказалось на величине снижения АД по сравнению с ГС, в то время как [14] отмечают более выраженный антигипертензивный эффект при использовании НИЛИ по сравнению только с медикаментозной терапией. Предыдущими исследованиями [15,16] разрабатывалась оптимальная методика лазеротерапии при АГ, задачей настоящей работы было провести детальный анализ зависимости эффекта терапии от клинико-гемодинамических характеристик больных и сравнить разные комплексы лечения. Если в ГС возможна связь между уменьшением МОК и снижением АД, то во II гр. последнее, по-видимому, связано с блокадой потенциал-зависимых кальциевых каналов, выработкой простагличина и NO эндотелием [19,20], что приводит к уменьшению перегрузки объемом и снижению венозного возврата. В отличие от ГС во II гр. значительно улучшалась систолическая функция преимущественно ПЖ. Улучшение диастолической функции желудочков сердца проявлялось уменьшением ВИВР как ЛЖ, так и ПЖ. Транстрикуспидальный и трансмитральный потоки крови и максимальные скорости их составляющих оставались без изменений. Улучшение систолической и диастолической функций желудочков сердца, по-видимому, связано с положительным влиянием НИЛИ на структуру миокарда за счет увеличения числа функционирующих капилляров [19]. Исследования с применением электронной

микроскопии показали, что при лазерном облучении в кардиомиоцитах (КМЦ) значительно возрастает число секреторных гранул, содержащих артериальный натрийуретический фактор, играющий важную роль в антипрессорной системе организма [19,20]. Положительное влияние НИЛИ на гемодинамику больных пожилого возраста с АГ, по-видимому, связано со снижением потребления миокардом кислорода, улучшением обменных процессов в миокарде и снижением активации симпатoadренальной системы (САС) [20,21]. Улучшение диастолической функции сердца может быть обусловлено повышением насыщения крови кислородом, которое приводит к релаксации миокарда [19]. С учетом преимущественного влияния НИЛИ на функциональную составляющую сердечной гемодинамики (УО, ФВ) и незначительно — на морфологическую (уменьшение КСР ЛЖ) можно предположить реализацию энергии НИЛИ на уровне передачи ее по гуморальным и вегетативным каналам с эффектом коррекции и, возможно, нормализации функции органов и систем, в т.ч. сердечно-сосудистой. Нормализация функций органов происходит не за счет их морфологической перестройки, а за счет повышения регулирующей роли нейрогуморальной составляющей функционирующей системы; этот путь кажется более физиологичным.

Совершенно другая картина наблюдается в группе “Нолипрел”, в которой в конце курса лечения на первый план вышел процесс ремоделирования всех отделов сердца с уменьшением их размеров и снижением ММЛЖ, т.е. проявлялось мощное влияние препарата на морфологическую составляющую гемодинамики. Известно, что блокада активности ангиотензина II (АТ II) периндоприлом приводит к уменьшению массы гипертрофированного миокарда [22]. В свою очередь, индапамид способствует регрессии гипертрофированного миокарда вследствие снижения активности АПФ в плазме крови и миокарде и оказывает прямое вазодилатирующее влияние как за счет блокады потенциал-зависимых кальциевых каналов, так и посредством увеличения синтеза эндотелиального простагличина [23]. Возможно, в I гр. с этим связано и снижение ДЛА без изменения объема крови в малом круге кровообращения. При рассмотрении функциональной составляющей гемодинамики оказалось, что функция ПЖ в I гр. после лечения изменялась аналогично таковой во II гр., а в ЛЖ увеличивалась только ФВ и уменьшался ООкс. В I гр. уменьшение диастолической дисфункции отмечалось только в ПЖ (уменьшалось ВИВР), в ЛЖ она оставалась без изменений. Нолипрел А форте, в отличие от НИЛИ, обуславливал положительные морфологические изменения желудочков сердца и снижал ДЛА (непосредственное воздействие на эндотелий ЛА) [24]. Функциональные же показатели сердечной гемодинамики в этих двух гр. больных АГ не различались — повышалась систолическая функция преимущественно ПЖ. И если функция желудочков сердца во II

гр. улучшалась без существенных морфологических изменений сердечной мышцы, то в группе “Нолипрел” больных положительные функциональные сдвиги внутрисердечной гемодинамики базировались на позитивных морфологических процессах ремоделирования.

Многие проводимые исследования по эффективности Нолипрела А форте базировались на клинических параметрах и мониторингировании АД с целью определения темпов его снижения [25,26]. Было выявлено положительное влияние препарата на ремоделирование миокарда (уменьшалась гипертрофия) [24], также отмечалось улучшение диастолической функции сердца [27]. Проведенные ранее исследования охватывали длительный временной интервал (3, 6, 12 мес.). Показано позитивное влияние Нолипрела А форте даже за небольшой промежуток времени, проведены сравнение эффективности различных комплексов терапии с включением нолипрела и НИЛИ, анализ результатов лечения в зависимости от клинико-гемодинамических характеристик больных, что ранее не проводилось.

Закономерно, что в настоящей работе совместное применение Нолипрела А форте и НИЛИ обусловило взаимодополняющее влияние одновременно на морфологическую и функциональную составляющие внутрисердечной гемодинамики, это обеспечило потенцирующий эффект и усиление систолической функции обоих желудочков сердца. Совместное применение Нолипрела А форте с НИЛИ в большей

степени уменьшало диастолическую дисфункцию не только в ПЖ, но и в ЛЖ. Включение в комплекс лечения НИЛИ уменьшило медикаментозную нагрузку на пациентов: в III гр. в 2,5 раза реже приходилось увеличивать дозировку препарата, чем в I гр. (таблица 2).

Заключение

Лечение больных АГ пожилого возраста с применением только лекарственных препаратов дает положительный эффект (снижение АД, ЧСС) преимущественно за счет непосредственного воздействия на сосуды и мышцу сердца без существенного влияния на регуляторные механизмы гемодинамики. Включение в лечебный комплекс НИЛИ с его регуляторным потенциалом позволяет получить эффект разностороннего, более гармоничного влияния как на морфологическую, так и функциональную составляющие внутрисердечной гемодинамики, уменьшить медикаментозную нагрузку на пациента.

При лечении больных пожилого возраста с АГ Нолипрелом А форте + НИЛИ положительный эффект зависит от возраста пациента, величины УО ЛЖ и формы АГ. Наибольший эффект лечения наблюдался у больных ГБ в возрасте > 80 лет. Сочетанное применение Нолипрела А форте с НИЛИ оказывает потенцирующее действие и повышает эффективность лечения независимо от формы АГ, особенностей внутрисердечной гемодинамики и возраста.

Литература

- Оганов Р.Г. Практическая кардиология: от гипотез к практике. Кардиология 1999; 12: 4–9.
- Преображенский Д. В. Артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста: распространенность, особенности патогенеза и лечения. Cons Med 2005; 12: 1001–10.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011–53.
- Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии. Сердце 2002; 1 (5): 228–31.
- Кобалава Ж.Д. Эволюция комбинированной антигипертензивной терапии: от многокомпонентных высокодозовых свободных комбинаций до низкодозовых фиксированных комбинаций как средств первого выбора. РМЖ 2001; 9 (18): 789–94.
- Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Тронина О.А. Современные аспекты комбинированной антигипертензивной терапии. Использование фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла/индапамида (Нолипрел А/форте) с точки зрения доказательной медицины. Сердце 2006; 6: 319–23.
- Оганов Р.Г., Небиеридзе Д. В. Клиническая эффективность Нолипрела А/форте при лечении артериальной гипертензии. Основные результаты исследования ЭТАЛОН. Кардиология 2004; 3: 66–9.
- Castaigne A, Chalmers J, Morgan T, et al. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril/indapamide combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild-to moderate hypertension. Clin Exp Hypertens 1999; 21: 1097–110.
- Asmar R, London G, Benetos A, et al. The REASON project: blood pressure evaluation. Am J Hypertension 2001; 14: 115A.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 828–40.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.
- Карпенко О.М. Низкоинтенсивное лазерное излучение в геронтологии. Лазерн мед 2003; 7 (2): 7–11.
- Клименко И.Т., Шувалова И.Н., Занкина В.Г. и др. Эффективность использования низкоинтенсивного лазерного излучения при лечении артериальной гипертензии и ее сочетания с ишемической болезнью сердца. Вопр курорт, физиотер и ЛФК 2011; 4: 3–6.
- Ачилов А.А., Тогоев А.М., Саженина Е.И. и др. Транскутанное применение инфракрасного лазерного излучения в комплексном лечении артериальной гипертензии с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Лазерн мед 2009; 13 (4): 8–12.
- Бурдули Н.М., Александрова О.М. Роль низкоинтенсивного лазерного излучения в коррекции микроциркуляторных нарушений у больных гипертонической болезнью. Кардиоваск тер профил 2009; 8 (3): 35–40.
- Есауленко И.Э., Орлова Е.В., Никитина Е.А. Оптимизация методик лазерной терапии социально значимых заболеваний внутренних органов (гипертонической болезни, остеоартроза, бронхиальной астмы). Сист анализ управл биомед сист 2009; 8 (3): 623–31.
- Люсов В.А., Евсиков Е.М., Теплова Н.В. Параметры,

- характеризующие гемодинамику и состояние сердечно-сосудистой системы у больных первичной гипертензией в различных возрастных группах и эффективность их антигипертензивной терапии. Кардиоваск тер профил 2010; 9 (1): 25–36.
18. Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. Методические аспекты применения доплерэхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка. Серд недостат 2000; 1 (1): 14–6.
19. Попов К. В., Куимов А. Д. Низкоинтенсивная лазерная терапия ишемической болезни сердца. Учебное пособие. Новосибирск 2008; 151 с.
20. Кару Т. И. Первичные и вторичные клеточные механизмы лазерной терапии. Под ред. С. В. Москвина и В. А. Буйлина. М.: ТОО «Фирма «Техника» 2000: 71–94.
21. Крысюк О. Б., Пономаренко Г. Н., Обрезан А. Г., Костин Н. А. Эффективность лазерной терапии у больных гипертонической болезнью с нарушениями метаболизма. Лазерн мед 2005; 9 (2): 20–3.
22. Чазова И. Е. Российская многоцентровая программа ПРИЗ — изучение антигипертензивной эффективности и переносимости периндоприла в широкой клинической практике. Cons Med 2002; 4 (3): 125–9.
23. Bocker W, Hupf H. Effects of indapamide in Rats with Pressure overload Left ventricular Hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25: 973–8.
24. Лопатин Ю. М., Иваненко В. В., Семенова Н. В. и др. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у ранее не леченных пациентов с артериальной гипертензией. Кардиология 2004; 5: 48–53.
25. Чазова И. Е., Мартынюк Т. В. Возможности применения фиксированной комбинации периндоприл/индапамид у пациентов с артериальной гипертензией при недостаточном контроле артериального давления. Кардиоваск тер профил 2007; 6 (1): 18–22.
26. Мартынюк Т. В., Колос И. П., Чазова И. Е. Итоги Российской программы СТРАТЕГИЯ (Сравнительная программа по оценке эффективности НОЛИПРЕЛА у пациентов с артериальной Гипертензией с недостаточным контролем артериального давления): применение фиксированной низкодозовой комбинации периндоприл/индапамид у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики. Системн гиперт 2009; 1: 42–9.
27. Борзова Н. В., Горбаченков А. А. Регресс гипертрофии и улучшение диастолической функции левого желудочка у больных артериальной гипертензией под влиянием антигипертензивной терапии. Кардиология 2008; 48 (6): 44–50.

Поступила 29/06–2011

Внутрисердечная и легочная гемодинамика и состояние газового состава крови при стабильной стенокардии напряжения, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких

В.А. Невзорова^{1*}, О.В. Голотина¹, О.И. Шекунова¹, Т.Л. Пестрикова¹,
Е.А. Кочеткова², Р. Кесслер², Ж. Массард²

¹Владивостокский государственный медицинский университет. Владивосток, Россия; ²Университетская больница. Страсбург, Франция

Intracardiac and pulmonary hemodynamics and arterial blood gases in patients with chronic stable angina pectoris associated with chronic obstructive pulmonary disease

V.A. Nevzorova^{1*}, O.V. Golotina¹, O.I. Shekunova¹, T.L. Pestrikova¹, E.A. Kochetkova²,
R. Kessler², G. Massard²

¹Vladivostok State Medical University. Vladivostok, Russia; ²University Hospital. Strasbourg, France

Цель. Изучить состояние внутрисердечной и легочной гемодинамики, газового состава крови при стабильной стенокардии напряжения (СтН), ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы. Обследованы 103 пациента: 49 со СтН II функционального класса, ассоциированной с ХОБЛ и 54 пациента с изолированной ХОБЛ. Проведены газометрия артериальной крови, эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование с цветным доплером, катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии (ЛА). Исследованы газовый состав артериальной крови, оценены диастолическая функции правого и левого желудочков (ПЖ и ЛЖ), давление в правых отделах сердца.

Результаты. Установлено, что для сочетанной кардиореспираторной патологии характерно нарастание диастолической дисфункции ПЖ и ЛЖ. В отличие от изолированной ХОБЛ проявления диастолической дисфункции ПЖ более выражены. Состояние гемодинамики малого круга у обследованных характеризуется равнозначным повышением систолического, среднего и диастолического давления в ЛА на уровне I степени степень проявления которого зависит от стадии ХОБЛ.

Заключение. Для сочетанной кардиореспираторной патологии характерно нарастание диастолической дисфункции ПЖ и ЛЖ. Согласно расчету удельного веса фактора в развитии ЛГ у обследованных установлено ведущее значение артериальной гипоксемии, гиперкапнии и диастолической дисфункции ПЖ.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, ХОБЛ, газометрия артериальной крови, катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии, внутрисердечная гемодинамика, диастолическая дисфункция.

Aim. To study intracardiac and pulmonary hemodynamics and arterial blood gases in patients with chronic stable angina pectoris associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. The study included 103 patients: 49 people with Functional Class II chronic stable angina pectoris and COPD, plus 54 individuals with COPD only. Arterial blood gases, left and right ventricular (LV, RV) diastolic function (echocardiography with colour Doppler ultrasound), and right heart pressure levels (right heart and pulmonary artery (PA) catheterisation) were assessed.

Results. The patients with chronic stable angina pectoris associated with COPD were characterised by progressing RV and LV diastolic dysfunction. In contrast to patients with isolated COPD, RV diastolic dysfunction was more

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: nevzorova@inbox.ru; zkochetkova@mail.ru;

Kessler@chru-strasbourg.fr

Тел.: (4232) 45–63–67; + 33 369 550796

[* Невзорова В.А. (*контактное лицо) – зав.каф. терапии ФПК и ППС с курсами функциональной и клинико-лабораторной диагностики, ¹ Голотина О.В. – очный аспирант кафедры, ¹ Шекунова О.И. – очный аспирант кафедры, ¹ Пестрикова Т.Л. – преподаватель кафедры, ² Кочеткова Е.А. – Service de Chirurgie Thoracique, ² Кесслер Р. – Service de Pneumologie, ² Массард Ж. – Service de Chirurgie Thoracique].

pronounced in participants with combined pathology. In both groups, pulmonary hemodynamics was characterised by equivalent increases in systolic, diastolic, and mean PA pressure (Stage I). The manifestations of this increase were determined by the COPD stage.

Conclusion. Combined cardio-respiratory pathology was characterised by progressing RV and LV diastolic dysfunction. In both groups, the factors with the strongest correlation with pulmonary hypertension included arterial hypoxemia, hypercapnia, and RV diastolic dysfunction.

Key words: Chronic stable angina pectoris, chronic obstructive pulmonary disease, arterial blood gas measurement, right heart and pulmonary artery catheterisation, intracardiac hemodynamics, diastolic dysfunction.

Введение

Сердечно-сосудистая патология занимает ведущее место среди причин нетрудоспособности и смертности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) независимо от ее стадии [1]. Диагностика сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ представляет определенные сложности вследствие нетипичной клинической симптоматики, малой информативности и трудностей в выполнении инструментальных методов исследования [2]. Изучение механизмов нарушения внутрисердечной и легочной гемодинамики при ишемической болезни сердца (ИБС), ассоциированной с ХОБЛ интересует многих исследователей и врачей. Как известно, ХОБЛ сопровождается нарушением вентиляционно-перфузионных соотношений, что может приводить к артериальной гипоксемии и гиперкапнии, ухудшать кислородное обеспечение миокарда и снижать компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы [3]. Одними из типичных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при ХОБЛ являются развитие дисфункции правого желудочка (ПЖ) и повышение давления в системе легочной артерии (ЛА) [4]. Существует обратная зависимость между тяжестью легочной гипертензии (ЛГ) и степенью (ст.) артериальной гипоксемии [5]. В тоже время вентиляционный тип дыхательной недостаточности при ХОБЛ может вызывать дисфункцию сердечно-сосудистой системы в виде повышения сердечного выброса (СВ) вследствие специфического нарушения газообмена, а именно гиперкапнии и ацидоза [6]. Согласно имеющимся результатам для ХОБЛ характерно формирование диастолической дисфункции ПЖ и левого желудочка (ЛЖ) [7]. Однако в литературе практически отсутствуют данные о характере дисфункции сердца при комбинации ХОБЛ и ИБС.

Цель исследования — проанализировать состояние внутрисердечной и легочной гемодинамики, газового состава крови при стабильной стенокардии напряжения (СтН), ассоциированной с ХОБЛ.

Материал и методы

Исследование проведено в отделении физиологии и функциональной диагностики органов дыхания университетской больницы г. Страсбурга (Франция) и в отделении пульмонологии городской клинической больницы

№ 1 г. Владивостока. За период 2006–2008 гг. обследованы 103 пациента: 49 — со СтН II функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, связанной с ХОБЛ II, III, IV стадии (стд.) в период обострения и 54 пациента с изолированной ХОБЛ II, III, IV стд. в период обострения.

Диагноз ИБС устанавливался согласно рекомендациям ВНОК и МКБ-10 с учетом анамнеза, клиники стенокардии, толерантности к физической нагрузке (ТФН), нагрузочного тестирования велоэргометрии (ВЭМ), данных Холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ, ультразвукового исследования (УЗИ) сердца, коронароангиографии (КАГ).

Для диагностики ХОБЛ применялись рекомендации международной программы GOLD (глобальная инициатива по Хронической Обструктивной Болезни Легких, пересмотр 2006 г). Оценка ст. тяжести ХОБЛ проводилась согласно критериям Европейского респираторного общества, основанным на снижении функциональных показателей проходимости дыхательных путей, а именно объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1).

Критериями исключения явились ассоциированные состояния в виде цереброваскулярных заболеваний (инсульты, транзиторная ишемическая атака), инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, сахарный диабет, вторичные артериальные гипертензии, другая тяжелая соматическая патология.

Среди 103 обследованных пациентов 59,3±5,1% составили мужчины и 40,7±5,1% — женщины. Средний возраст всех обследованных — 58,84±5,53 лет.

Исходя из цели исследования, обследуемые разделены на 2 группы (гр.): I гр. (n=49) — пациенты со СтН II ФК, ассоциированной с ХОБЛ, II гр. (n=54) — пациенты с изолированной ХОБЛ. В качестве контрольной гр. (ГК) отобраны 20 здоровых, некурящих добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

Всем обследованным проведен тест с физической нагрузкой (ФН) в соответствии со стандартным протоколом. Функция внешнего дыхания исследована на спирографе Master Screen PFT Jaeger GmbH (Вюрцбург, Германия) с последующей ингаляцией атровента. Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с цветным доплером выполнена на аппарате Philips IE 33, HDI 5000—02 (США) датчиком 3,5 мГц с использованием импульсно-волновой и непрерывно-волновой доплерографии в стандартных ЭхоКГ позициях. Исследование диастолической функции ПЖ и ЛЖ проведено по стандартной методике с использованием тканевого импульсно-волнового доплера, которая оценена по характеру транстрикуспидального и трансмитрального потоков из апикальной 4-х-камерной позиции в импульсно-волновом режиме с определением максимальной скорости раннего наполнения ПЖ и ЛЖ (Е м/сек) и максимальной

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	I гр. ССН+ХОБЛ (n=49)			I гр. изолированная ХОБЛ (n=54)		ГК (n=20)	
Подгруппы	A (ССН+ ХОБЛ IIст.) n=12	B (ССН+ ХОБЛ IIIст.) n=19	C (ССН+ ХОБЛ IVст.) n=18	A I (ХОБЛ II ст.) n=13	B I (ХОБЛ IIIст.) n=18	C I (ХОБЛ IV ст.) n=23	n=20
Сред. возраст, лет	54,83± 4,17	52,84± 5,44	52,38± 6,56	52,50± 5,53	51,8± 6,16	52,73± 5,36	52,44± 5,70
Индекс куре- ния, пачек/ лет	62,01± 5,28	61,78± 6,13	59,86± 8,21	63,50± 5,40	62,27± 6,63	61,34± 7,90	—

Примечание: значения представлены в виде $M \pm m$.

скорости позднего наполнения (А м/сек), а также их соотношения (Е/А).

Давление в правых отделах сердца и в ЛА исследовано путем применения катетеризации правых отделов сердца и ЛА с помощью катетера Свана-Ганца (Swan H., Ganz W., 1975). Измерены следующие параметры: давление крови в правом предсердии (ПП) — (ДПП), систолическое давление крови в ПЖ (СДПЖ), максимальное систолическое давление крови в ЛА (СДЛА), диастолическое давление в ЛА (ДДЛА), среднее давление крови в ЛА (СрДЛА), которое вычисляли по формуле: $\text{СрДЛА} = (\text{СДЛА} + 2 \text{ ДДЛА})/3$.

Газовый анализ артериальной крови исследован экспресс-методом на автоматическом анализаторе ABL — 725 (Radiometer Copenhagen, Дания).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью компьютерной программы Statistica 6. В зависимости от выявленного распределения на нормальность произведены вычисления с использованием параметрических критериев (критерий Стьюдента, критерий Спирмена) и непараметрических критериев (критерий Пирсона, критерий Вилкоксона-Манна-Уитни). Для установления связи между отдельными показателями применен метод линейного корреляционного анализа, при котором прямую и обратную связи оценивали по коэффициенту корреляции. Для оценки удельного веса каждого фактора использован оригинальный метод, профессора В.М. Колдаева (ВГМУ). Статистически достоверным считали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В зависимости от стадии ХОБЛ пациенты I и II гр распределены на подгруппы (таблица 1).

При исследовании газового состава артериальной крови гипоксемия установлена у 95,9% пациентов I гр. и у 96,5% II гр. Наиболее низкие показатели парциального давления кислорода (PaO_2) относительно контрольного значения выявлены при IV стд. как при комбинации СтН с ХОБЛ — $61,82 \pm 10,98$ мм рт.ст. vs $97,9 \pm 10,1$ мм рт.ст.; ($p < 0,05$), так и при изолированной ХОБЛ — $62,08 \pm 10,59$ мм рт.ст. vs $97,9 \pm 10,1$ мм рт.ст.; ($p < 0,05$) (таблица 2). Достоверного различия между I и II гр. не получено ($p > 0,05$).

Насыщение артериальной крови кислородом (SaO_2) снижается по мере утяжеления ХОБЛ с наименьшими значениями при IV стд. в обеих

гр. без достоверного различия между ними ($p > 0,05$) (таблица 2). Исходя из патогенеза развития дыхательной недостаточности (ДН) при ХОБЛ, предполагается развитие вентиляционного варианта ДН, подтверждением которого является накопление углекислого газа. Гиперкапния выявлена у 18,9% пациентов I гр. и у 17,4% II гр. Парциальное давление углекислого газа (PaCO_2) повышено во всех гр., с наиболее высокими значениями при IV стд. ХОБЛ без достоверного различия между I и II гр. ($p > 0,05$) — $50,33 \pm 12,08$ и $50,94 \pm 11,89$ мм рт.ст., соответственно, vs $36,2 \pm 10,3$ мм рт.ст., ($p < 0,05$).

При этом показатели рН крови в среднем находятся в пределах нормы и достоверно не различаются между гр. ($p > 0,05$) (таблица 2). При ХОБЛ с хронической ДН (ХДН) наступающий ацидоз метаболически компенсируется повышенной продукцией гидрокарбоната, что позволяет поддерживать относительно нормальный уровень рН. Отсутствие изменений рН крови при наличии артериальной гипоксемии и гиперкапнии, может являться маркером ХДН [6]. Проведение корреляционного анализа показало наличие прямой связи в обеих гр. между развитием артериальной гипоксемии и значением объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ_1) ($r = 0,41$, $p < 0,05$), в то время как между содержанием углекислого газа (CO_2) и ОФВ_1 корреляция не установлена ($r = 0,35$).

Признается ведущее значение гипоксии в развитии ЛГ. Впервые роль альвеолярной гипоксии в развитии легочной вазоконстрикции была показана в исследовании [8]. В последующих работах была доказана обратная зависимость между тяжестью ЛГ и ст. артериальной гипоксемии [5]. При оценке показателей легочного кровотока по данным катетеризации правых отделов сердца выявлено достоверное повышение давления крови в ПП, систолического давления крови в ПЖ с наиболее высокими значениями при IV стд. ХОБЛ без достоверного различия между I и II гр. ($p > 0,05$) (таблица 3). Также наиболее высокие значения СДЛА относительно контрольного значения установлены при IV стд. ХОБЛ в обеих

Таблица 2

Показатели газового состава артериальной крови у обследованных пациентов

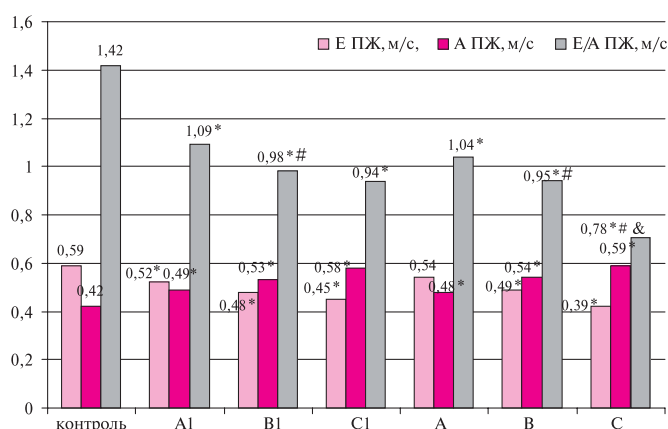
Показатели	I гр. ССН+ХОБЛ (n=49)			I гр. изолированная ХОБЛ (n=54)			ГК (n=20)
Подгруп-пы	A (ССН+ ХОБЛ II ст.) n=12	B (ССН+ ХОБЛ III ст.) n=19	C (ССН+ ХОБЛ IV ст.) n=18	A I (ХОБЛ II ст.) n=13	B I (ХОБЛ III ст.) n=18	C I (ХОБЛ IV ст.) n=23	n=20
pH а, мм рт. ст.	7,39± 0,05	7,40± 0,04	7,38± 0,05	7,40± 0,05	7,41± 0,06	7,38± 0,06	7,40±0,05
PaO ₂ , мм рт. ст.	76,67± 10,1*	65,05± 10,06*#	61,82± 10,98*&	77,62± 9,51*	65,12± 10,41*#	62,08± 10,59*&	97,9± 10,1
PaCO ₂ , мм рт. ст.	45,94± 11,03*	48,59± 10,76*#	50,94± 11,89*&	45,21± 10,5*	48,76± 11,87*#	50,33± 12,08*&	36,2±10,3
SaO ₂ % арт.	93,5±4,8*	86,1±4,7*#	81,9±4,8*&	94,7±4,9*	87,3±5,8*#	80,1±5,2*&	97,8±1,1

Примечание: значения представлены в виде $M \pm m$. * – различия достоверны при $p < 0,05$ по отношению к контролю; # – различия достоверны при $p < 0,05$ при сравнении подгрупп А и В; & – различия достоверны при $p < 0,05$ при сравнении подгрупп В и С.

гр. обследованных без достоверного различия между ними ($p > 0,05$): $43,01 \pm 0,96$ и $42,61 \pm 0,86$ мм рт.ст., соответственно, vs $22,51 \pm 0,78$ мм рт.ст., ($p < 0,05$). Это также относится к СрДЛА и ДДЛА. Выявлена обратная зависимость между СДЛА, ДДЛА и СрДЛА и ст. артериальной гипоксемии ($r = -0,71$, $r = -0,76$, $r = -0,81$, соответственно, $p > 0,0001$), в то время как между гиперкапнией и ДЛА достоверной связи не установлено ($r = 0,34$). Можно предположить, что в большей ст на полученные результаты влияет тяжесть ХОБЛ и гипоксия.

Изменение ДЛА может являться, в свою очередь, следствием возникновения нарушений диастолической функции ПЖ. В литературе описано, что гипоксия и гиперкапния играют определенную роль в развитии диастолической дисфункции ПЖ [8]. При оценке диастолической функции ПЖ

установлено снижение величины пика Е транстрикуспидального потока (скорость раннего наполнения) относительно контроля как в I, так и во II гр. обследованных с наименьшими значениями при IV стд. ХОБЛ (рисунок 1). Наиболее значимое уменьшение пика Е присутствует при комбинации СтН и ХОБЛ IV стд., когда он достоверно ниже не только по отношению к контрольному значению – $0,39 \pm 0,02$ м/с vs $0,59 \pm 0,03$ м/с, ($p < 0,05$), но и по сравнению с изолированной ХОБЛ – $0,45 \pm 0,03$ м/с vs $0,39 \pm 0,02$ м/с ($p < 0,05$). Одновременно с уменьшением скорости раннего наполнения ПЖ увеличивается скорость позднего наполнения (А) ПЖ по мере увеличения тяжести ХОБЛ, как в I, так и во II гр. обследованных без достоверных различий между ними ($p > 0,05$) (рисунок 1).



Примечание: Е – максимальная скорость раннего наполнения, А – максимальная скорость позднего наполнения, Е/А – соотношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочков; I гр.: А – стабильная стенокардия напряжения (ССН) +ХОБЛ II ст., В – ССН+ХОБЛ III ст., С – ССН+ХОБЛ IV ст.; II гр.: А I – изолированная ХОБЛ II ст., В I – изолированная ХОБЛ III ст., С I – изолированная ХОБЛ IV ст.; * – различия достоверны при $p < 0,05$ по отношению к ГК; # – различия достоверны при $p < 0,05$ при сравнении подгрупп А и В, В и С; & – различия достоверны при $p < 0,05$ при сравнении I и II гр.

Рис. 1 ЭхоКГ показатели нарушения диастолической функции ПЖ у обследованных пациентов.

Таблица 3

Показатели легочного кровотока по данным катетеризации правых отделов сердца и ЛА у обследованных пациентов

Показатели	I гр. ССН+ХОБЛ (n=49)		I гр. изолированная ХОБЛ (n=54)		ГК (n=20)
Подгруппы	В (ССН+ХОБЛ III ст.) n=19	С (ССН+ХОБЛ IV ст.) n=18	В I (ХОБЛ III ст.) n=18	С I (ХОБЛ IV ст.) n=23	n=20
ДПП	9,76±0,72*	10,68±0,86*	9,54±0,25*	10,95±0,61*	7,8±0,75
СДПЖ	27,01±0,54*	31,55±0,65*&	26,54±0,71*	31,8±0,79*&	20,1±0,06
СДЛА	34,89±0,67*	43,01±0,96*&	34,22±0,95*	42,61±0,86*&	22,51±0,78
ДДЛА	15,04±0,53*	19,02±0,75*&	15,56±0,85*	18,23±0,53*&	12,9±0,45
СрДЛА	32,99±0,74*	41,68±0,72*&	32,44±0,83*	41,02±0,86*&	14,55±0,61

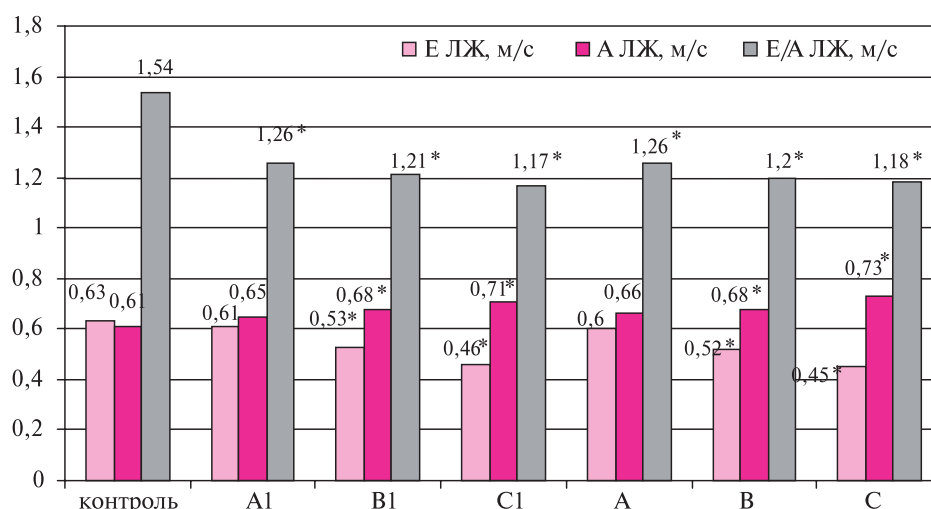
Примечание: значения представлены в виде $M \pm m$. * – различия достоверны при $p < 0,05$ по отношению к ГК; & – различия достоверны при $p < 0,05$ при сравнении подгрупп В и С.

Соотношение Е/А транстрикуспидального потока нарушается уже при II стд. ХОБЛ в обеих гр. – $1,09 \pm 0,08$ м/с; $1,04 \pm 0,07$ м/с vs $1,42 \pm 0,09$ м/с ($p < 0,05$) и прогрессивно снижается к IV стд. ХОБЛ – $0,94 \pm 0,09$ м/с; $0,78 \pm 0,07$ м/с vs $1,42 \pm 0,09$ м/с ($p < 0,001$) (рисунок 1). Соотношение Е/А транстрикуспидального потока достоверно ниже при комбинации ССН с ХОБЛ относительно значения в гр. пациентов с изолированной ХОБЛ ($p < 0,05$). Установлена сильная положительная корреляция между проявлениями диастолической дисфункции ПЖ и стадией ХОБЛ ($r = 0,91$, $p < 0,0001$).

Таким образом, диастолические нарушения прогрессируют параллельно нарастанию степени брон-

хиальной обструкции. Однако, поскольку возраст всех обследуемых > 55 лет, то можно говорить о “возрастной” жесткости сосудов, которая является ФР развития диастолической дисфункции. Тем не менее, диастолические нарушения в состоянии ПЖ более выражены при комбинации ССН и ХОБЛ. Можно предположить, что комбинация ИБС и ХОБЛ возможно имеет самостоятельное значение в усилении проявлений диастолической дисфункции ПЖ.

При корреляционном анализе установлена тесная прямая взаимосвязь диастолической дисфункции ПЖ со СрДЛА ($r = 0,93$, $p < 0,0001$), с артериальной гипоксемией ($r = 0,65$, $p < 0,05$), с гиперкапнией ($r = 0,45$, $p < 0,05$).



Примечание: Е – максимальная скорость раннего наполнения, А – максимальная скорость позднего наполнения, Е/А – соотношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочков; I гр.: А – стабильная стенокардия напряжения (ССН)+ХОБЛ II ст., В – ССН+ХОБЛ III ст., С – ССН+ХОБЛ IV ст.; II гр.: A1 – изолированная ХОБЛ II ст., B1 – изолированная ХОБЛ III ст., C1 – изолированная ХОБЛ IV ст.; * – различия достоверны при $p < 0,05$ по отношению к ГК.

Рис. 2 ЭхоКГ показатели нарушения диастолической функции ЛЖ у обследованных пациентов.

При оценке диастолической функции ЛЖ установлено изменение состояния трансмитрального потока, показатели которого зависят от стадии ХОБЛ (рисунок 2). Пик Е митрального клапана (скорость раннего наполнения) уменьшается по мере утяжеления ХОБЛ в обеих гр. В то время, как пик А митрального клапана (скорость позднего наполнения) увеличивается как в I, так и во II гр. Разницы в значениях пиков Е и А между I и II гр. не получено ($p>0,05$). Соотношение Е/А также уменьшается по мере прогрессирования ХОБЛ в обеих гр. без достоверного различия ($p>0,05$). Установлена сильная корреляционная связь между проявлениями диастолической дисфункции ЛЖ и стд. ХОБЛ ($r=0,85$, $p<0,0001$). Следовательно, ХОБЛ возможно может иметь самостоятельное значение в формировании диастолической дисфункции ЛЖ в изученной возрастной гр. Проведенные к настоящему времени исследования свидетельствуют об увеличении диастолических нарушений в состоянии миокарда при развитии дисфункции сердца. Обсуждается самостоятельная роль ХОБЛ в патогенезе формирования жесткости аорты и диастолических показателей ЛЖ [9]. Установлена прямая корреляционная связь между СрДЛА и диастолической дисфункцией ЛЖ ($r=0,47$, $p<0,05$). Также выявлена положительная корреляция между ст. артериальной гипоксемии и диастолической дисфункцией ЛЖ ($r=0,56$, $p<0,05$).

Полученные сложные корреляции заставили провести статистический анализ для выявления удельного веса каждого фактора в патогенезе

ЛГ. В результате как при ассоциации СтН и ХОБЛ, так и при изолированной ХОБЛ в патогенезе ЛГ выявлено одинаковое значение ведущих компонентов: артериальной гипоксемии 48,5% и 47,3%, гиперкапнии – 26,3% и 25,7%, диастолической дисфункции ПЖ – 20,5% и 21,6%, снижение ОФВ1–4,7%, и 5,4%, соответственно, что косвенно может подтверждать ведущее значение ХОБЛ в изменении гемодинамических показателей малого круга кровообращения.

Заключение

Таким образом, анализ трансмитрального и транстрикспидального потоков выявил нарушение диастолической функции ПЖ и ЛЖ. Соотношение Е/А нарушается при II стд. и прогрессивно снижается к IV стд. ХОБЛ. Для сочетанной кардиореспираторной патологии характерно нарастание диастолической дисфункции ПЖ и ЛЖ. В отличие от изолированной ХОБЛ проявления диастолической дисфункции ПЖ более выражены. При изолированной ХОБЛ помимо развития диастолической дисфункции ПЖ наблюдается ухудшение диастолической функции ЛЖ.

Состояние гемодинамики малого круга в обеих гр. обследованных характеризуется равнозначным повышением СДЛА, СрДЛА и ДДЛА на уровне I ст., ст. проявления которого зависит от стд. ХОБЛ.

Согласно расчету удельного веса фактора в развитии ЛГ в обеих гр. обследованных установлено ведущее значение артериальной гипоксемии, гиперкапнии и диастолической дисфункции ПЖ.

Литература

1. Кароли Н. А., Ребров А. П. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца. Клин мед 2005; 6: 72–6.
2. Козлова Л. И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики. Пульмонология 2001; 2: 9–12.
3. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. Monaldi Arch Chest Dis 1997; 52: 43–7.
4. Hida W, Tun Y, Kikuchi Y, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. Respiration 2002; 7: 3–13.
5. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. Heart 2003; 89: 225–30.
6. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Resp J 2003; 21: 892–905.
7. Watz H, Waschki B, Kirsten AM, et al. Heart failure in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 717–9.
8. Von Euler U, Lijstrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in cat. Acta Physiol Scand 1946; 12: 301–20.
9. Гельцер Б. И., Бродская Т. А., Невзорова В. А. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2008; 1: 45–50.

Поступила 30/03–2010

Генетическая детерминация электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца в условиях эндоваскулярной интервенции

Ю.И. Афанасьев^{1*}, А.В. Кузубова², С.Ю. Григорова¹

¹ Белгородский государственный университет; ² Областная клиническая больница святителя Иоасафа. Белгород, Россия

Genetic determinants of myocardial electric instability in patients with coronary heart disease undergoing endovascular intervention

Yu. I. Afanasiev^{1*}, A. V. Kuzubova², S. Yu. Grigorova¹

¹Belgorod State University; ²St. Joseph Regional Clinical Hospital. Belgorod, Russia

Цель. Оценить вклад генетических факторов в формировании механизмов прогрессирования атеросклеротического процесса в коронарных сосудах и развития электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при эндоваскулярных вмешательствах.

Материал и методы. 97 больных ИБС — основная группа (ОГ) в возрасте $53,6 \pm 7,8$ лет, подверглись эндоваскулярной процедуре реваскуляризации. Проведена идентификация генетических полиморфных систем гаптоглобина (Hp), C'3-компонента комплемента (C'3), витамин-D-связывающего протеина (Gc) и трансферрина (Tf) с определением иммуновоспалительных факторов: интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , C-реактивного белка (СРБ) в сопоставлении с ЭКГ-показателями дисперсии интервала QT. В качестве контрольной группы (ГК) выступали 100 практически здоровых донора в возрасте $47,0 \pm 8,6$ лет.

Результаты. У больных ОГ произошло достоверное увеличение дисперсии в сравнении с ГК. Наибольший эффект в снижении показателей дисперсии интервала QT после проведения внутрикоронарного стентирования достигнут у больных с одно- и двухсосудистым поражением. В ранние сроки после внутрикоронарной интервенции отмечено усиление интенсивности иммуновоспалительного процесса. Степень распространенности атеросклеротического процесса в коронарных сосудах оказывала существенное влияние на уровень корреляции СРБ с ЭКГ-показателями дисперсии интервала QT. При анализе фенотипов в рамках исследованных локусов выявлена ассоциация параметров дисперсии интервала QT с Hp 2–2, C'3 SS, Gc 1–1, Tf CC. Обнаружена прямая связь между уровнем СРБ и ЭКГ-показателем дисперсии QTd у C'3-SS позитивных больных.

Заключение. При ИБС включаются гены, предопределяющие развитие условий формирования уровня иммуновоспалительного компонента, ассоциированного в условиях эндоваскулярной интервенции с течением атеросклеротического процесса и поддержкой высокой степени электрической дестабилизации миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ЭКГ-дисперсия интервала QT, стентирование коронарных сосудов, рестеноз, генетические маркеры, иммуновоспалительные факторы.

Aim. To assess the role of genetic factors in coronary atherosclerosis progression and myocardial electric instability development among patients with coronary heart disease (CHD) undergoing endovascular interventions.

Material and methods. The main group (MG) included 97 CHD patients (mean age $53,6 \pm 7,8$ years), who underwent endovascular revascularization. The assessed parameters included genetic polymorphisms of haptoglobin (Hp), C'3 complement component (C'3), vitamin D-binding protein (Gc), and transferrin (Tf), as well as immune inflammation markers (interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and C-reactive protein, CRP) and electrocardiographic QT interval dispersion. The control group (CG) included 100 healthy donors (mean age $47,0 \pm 8,6$ years).

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: Afanasjev@bsu.edu.ru
Тел.: (4722) 50–47–83

[¹ Афанасьев Ю. И. (*контактное лицо) — заведующий кафедрой внутренних болезней № 1, ² Кузубова А. В. — врач-кардиолог, ¹ Григорова С. Ю. — старший преподаватель кафедры].

Results. In MG patients, compared to controls, there was a significant increase in QT interval dispersion. The extent of QT interval dispersion reduction after endovascular coronary stenting was maximal in patients with one or two lesions. At early post-intervention stages, immune inflammation processes intensified. The severity of coronary atherosclerosis affected the correlation between CRP levels and QT interval dispersion. QT dispersion parameters were associated with Hp 2–2, C'3 SS, Gc 1–1, and Tf CC. In C'3-SS-positive patients, there was a positive correlation between CRP levels and QT interval dispersion (QTd).

Conclusion. The results obtained confirm the important role of genetic factors in the immune inflammation activation among CHD patients. After endovascular intervention, immune inflammation is associated with atherosclerosis progression and myocardial electrical instability.

Key words: Coronary heart disease, electrocardiographic QT interval dispersion, coronary stenting, restenosis, genetic markers, immune inflammation factors.

Многообразие и сложность генетической регуляции патологического процесса при атеросклеротическом поражении коронарных сосудов определяют необходимость дальнейшей разработки подходов к оценке механизмов влияния генетических факторов на электрофизиологические процессы в сердечной мышце, в т.ч. в условиях оказания высокотехнологических эндоваскулярных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС). В этой связи оправдано изучение фенотипических особенностей больных ИБС в рамках генетических систем, участвующих в процессах иммунорегуляции, таких как: гаптоглобин (Hp), трансферрин (Tf), группоспецифический компонент витамин «Д»-связывающего протеина (Gc) и третий компонент комплимента (C'3).

Вышеуказанные биологические маркеры на разных этапах являются звеньями иммунновоспалительной реакции в стенке коронарной артерии (КА) [1,2]. По данным литературы, гаптоглобин выполняет иммунорегуляторную функцию в клеточно-зависимых реакциях, участвуя, в частности, в подавлении пролиферации лимфоцитов [3]; система витамин D –связывающего протеина (группоспецифического компонента) помимо функции связывания витамина D3 и его метаболитов, способна резко усиливать хемотаксическую активность фактора комплимента 5 а для нейтрофилов и действовать как макрофаг-стимулирующий фактор [4]; C'3-компонент комплимента участвует в активации системы гуморальных антигенспецифических факторов иммунной защиты организма [5]; трансферрин образует антиокислительную систему (АОС) сыворотки крови, играющую не последнюю роль в формировании воспалительных реакций [6,7]. Отсюда очевидной представляется актуальность исследования роли генетических структур, как в индукции атеросклеротического поражения коронарных сосудов, так и в установлении конкретных механизмов инициации электрической нестабильности миокарда у больных ИБС, в т.ч. при проведении указанному контингенту лиц корригирующих эндоваскулярных процедур.

Материал и методы

Обследованы 132 пациента с ИБС – основная группа (ОГ). Средний возраст исследуемых $53,65 \pm 7,79$ года. Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) отмечен у 51% больных, гипертоническая болезнь (ГБ) верифицирована

у 64% пациентов. Продолжительность заболевания составила в среднем $5,25 \pm 1,59$ года. Критериями включения в исследование являлись наличие стенокардии напряжения (СтН), коронарного атеросклероза, подтвержденного с помощью селективной коронароангиографии (КАГ), низкая приверженность пациентов назначенной терапии статинами в догоспитальном периоде. Диагноз ИБС установлен в соответствии с рекомендациями ВНОК 2008 [8]. Селективная КАГ выполнялась по методу Judkins MP на аппарате Coroscor-Nicor Siemens (Германия). Определялась степень (ст) стенозирования просвета сосуда (%) и отмечалась локализация стеноза относительно сегментов трех магистральных КА системы кровоснабжения миокарда. Гемодинамически значимым считали сужение просвета сосуда не менее 50% диаметра.

Внутрикоронарное стентирование с использованием стентов с изолированными металлическими конструкциями (n=63) и с лекарственным покрытием (n=34) выполнено 97 больным ИБС. КАГ назначали также через 6 мес. пациентам после стентирования в качестве контрольного исследования для определения функциональной состоятельности стента и выявления группы (гр.) больных с рестенозом. При повторной КАГ у 15 пациентов выявлены признаки коронарного рестеноза в зоне вмешательства.

C-реактивный белок (СРБ) определяли иммунотурбидиметрическим методом на аппарате Кобас-Интегро – 400 (Roche); интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) – иммуноферментным методом, согласно инструкции завода – производителя. Нормальная концентрация ИЛ-6 в плазме доноров крови не превышала 25,9 нг/мл, ФНО- α – 2,5 нг/мл. Идентификация генетических полиморфных систем Hp, C'3, Tf, Gc проводилась методом вертикального электрофореза в нативных условиях в 7,5% полиакриламидном геле на электрофоретической ячейке PROTEAN II xi 2-D фирмы BIO-RAD [9]. Фенотипические частоты заявленных генетических локусов определяли у 97 больных ИБС и 100 практически здоровых доноров.

Анализ уровня изучаемых цитокинов проводили в сравнении с контрольной гр. (ГК), состоявшей из 25 практически здоровых лиц (средний возраст – $47 \pm 8,6$ лет), сопоставимых по возрасту и полу. Электрокардиографические (ЭКГ)-параметры дисперсии интервала QT (QTd) определяли в популяции 132 больных ИБС общепринятым методом [10–12].

Для расчета QTd оценивались не менее восьми отведений из них, как минимум, четырех грудных. Дисперсия Q-T определялась как разница между наибольшим и наименьшим значениями интервала QT в любом из двенадцати отведений. Измерялись следующие интервалы цикла: R-R – от вершины зубца R до вершины зубца R кардиоцикла, QT – от начала зубца Q до конца зубца T, QTар – от начала зубца Q/R до вершины зубца T, JT – от точки J до конца

зубца Т, JTap — от точки J до вершины (середины) зубца Т, SubT — от вершины зубца Т до его конца. На основании этих измерений вычислялись средние показатели интервалов с последующей их коррекцией по формуле Базетта ($Q-T_c = Q-T/\sqrt{R-R}$, где Q — Тс- величина длительности интервала Q-T, скорректированного с сердечным ритмом).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2003, Statistica (v. 6.0), SPSS for Windows (v. 13.0) и компьютерной программы S&R (Columns&Rows). Статистический анализ выполнен методами параметрической статистики. Вычисляли средние арифметические значения (M), ошибки средних величин (m). Для оценки значимости различий использовали критерий t Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. В генетических исследованиях для определения статистически значимых ассоциаций между двумя признаками использовали критерий χ^2 . Мера связи определялась показателем относительного риска (RR). Значимой положительной ассоциацией принят $RR > 2$. При значении $RR < 1,0$, ассоциированные с патологией аллели рассматривали как протекторы болезни.

Результаты и обсуждение

Анализ показателей QTd и его отрезков у исследованных больных ИБС показал достоверное увеличение дисперсии в сравнении с данными ГК (таблица 1). Следует отметить, что различия регистрировались при сопоставлении исключительно составляющих интервал QT отрезков, что подтверждает сведения о существенной неомогенности процессов реполяризации в условиях атеросклеротического поражения КА [13–16].

Дальнейшими исследованиями установлено, что у больных ИБС независимо от количества пораженных КА, регистрировалось 2–4-кратное увеличение (таблица 2) показателей QTd и его отрезков в сравнении с показателями ГК (таблица 1).

Причем показатели QTd достигали порогового уровня в направлении инициации электрической нестабильности миокарда [17–19] и находились в диапазоне 60–70 мс [10,20–22].

Значительный вклад в формирование условий инициации электрофизиологических изменений

Таблица 1

Показатели дисперсии QT у больных коронарным атеросклерозом и здоровых лиц

Показатели дисперсии QT, мс	ГК (n=25), M±m	ОГ (n=132), M±m
QTd	35,2±7,8	72,75±2,33***
QTcd	36,8±6,45	76,55±2,54***
QTapd	25,0±7,60	63,51±2,30***
QTapcd	26,7±7,60	66,52±2,43***
JTd	17,3±6,03	73,76±2,31****
JTcd	18,5±6,59	76,10±2,38****
JTapd	13,1±4,1	67,79±1,98****
JTapcd	14,0±4,74	70,29±2,15****
SubTd	12,03±3,20	57,24±1,57****
SubTcd	14,0±3,81	60,57±1,66****

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,02$; *** - $p < 0,001$; **** - $p < 0,0001$.

в миокарде у больных ИБС вносили артериальная гипертензия (АГ) и ПИКС — наличие постинфарктной рубцовой ткани в сердечной мышце.

Важным моментом при этом является то, что в рассматриваемых случаях регистрировалась реакция одних и тех же отрезков интервала QT: QTd, QTcd, JTd, JTcd, JTapd, JTapcd.

Подобные сведения согласуются с литературными данными и находят свое объяснение в параллельном сокращении продолжительности потенциала действия (ПД) и рефрактерного периода (РП) в условиях желудочковой дилатации и эксцентрической гипертрофии миокарда, которые регистрируются в случаях ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) после инфаркта миокарда (ИМ) и являются закономерной составляющей АГ [23–29].

Учитывая, что ишемия может служить причиной региональных нарушений процессов реполяризации [30–33], логичным было бы ожидать уменьшение QTd при проведении больным ИБС реваскуляризирующих чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Исследования показали достоверное уменьшение величин QTd и его отрезков после стентирования КА

Таблица 2

Вариабельность показателей дисперсии интервала QT в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза у больных ИБС

Показатели QT	Однососудистое поражение (n=26), M±m	Двухсосудистое поражение (n=34), M±m	Трехсосудистое поражение (n=72), M±m
QTd	66,15±5,25**	68,0±6,70**	66,67±8,64**
QTcd	70,63±6,07***	70,53±7,82***	70,28±9,49***
QTapd	60,0±6,41***	61,33±5,33***	60,0±9,21***
QTapcd	63,28±6,67***	62,87±5,71***	51,65±4,54***
JTd	67,69±5,79***	61,33±5,3***	63,33±6,89***
JTcd	71,56±5,88***	63,37±5,13***	66,31±7,33***
JTapd	63,07±8,12***	65,33±4,56***	68,33±5,75***
JTapcd	67,50±8,42	67,43±5,52	71,38±5,86
SubTd	50,76±3,66***	49,33±3,83***	60,0±4,26***
SubTcd	53,98±3,99***	50,93±4,51***	63,11±5,06***

Примечание: ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ в сравнении с показателями ГК.

Таблица 3

Показатели дисперсии QT
у больных ИБС до ЧКВ и в ранние
сроки после ЧКВ

Показатели дисперсии QT, мс	Больные ИБС до ЧКВ (n=132), M±m	Больные ИБС через 7–10 сут. после ЧКВ (n=97), M±m
QTd	72,75±2,33	44,95±1,93***
QTcd	76,55±2,54	48,62±2,08***
QTapd	63,51±2,30	45,14±1,89****
QTapcd	66,52±2,43	48,43±2,04****
JTd	73,76±2,31	48,95±1,96****
JTcd	76,10±2,38	52,81±2,11****
JTapd	67,79±1,98	50,59±2,21****
JTapcd	70,29±2,15	54,09±2,3****
SubTd	57,24±1,57	42,08±1,70****
SubTcd	60,57±1,66	45,44±1,74****

Примечание: ***- p<0,001; ****- p<0,0001.

(таблица 3), не достигающее, однако, уровня показателей ГК (таблица 1).

Обращают на себя внимание результаты исследования пациентов с многососудистым поражением в ранние сроки после ЧКВ. В отличие от лиц с одно- и двухсосудистым поражением, при многососудистом стенозировании положительная динамика зарегистрирована в значительно меньшем спектре показателей дисперсии отрезков интервала QT. Если при одно- и двухсосудистом поражении из 12 анализируемых показателей дисперсии QT положительная реакция на эндоваскулярную реваскуляризацию в ранние сроки после ЧКВ отмечена при анализе 10 параметров (83%), то при многососудистом — только 6 параметров (50%). Отсутствие реакции на ЧКВ параметров дисперсии интервала QT у больных с многососудистым поражением коронарного русла отмечено со стороны показателей QTард и JTд, а также их скорректированных по Базетту значений (QTарсд и JTсд). Подобные результаты согласуются с данными литературы [34–37], подчеркивающими значимость вышеуказанных параметров в формировании аритмогенного потенциала миокарда. В ходе дальнейших исследований, направленных на оценку показателей дисперсии интервала QT и его отрезков в динамике через 6 мес. после вмешательства получены результаты, демонстрирующие сохранение позитивной динамики параметров дисперсии интервала QT, достигнутые в ранние сроки после ЧКВ (рисунок 1).

Однако, следует подчеркнуть, что и в поздние сроки после ЧКВ продолжали сохраняться уровни дисперсии интервала QT и его отрезков, значительно превосходящие контрольные цифры.

В подгруппе пациентов с выявленным через 6 мес после ЧКВ рестенозом, показатели дисперсии QT и его фрагментов были достоверно выше, чем у больных с неосложненным течением ИБС после эндоваскулярного вмешательства (таблица 4).

Полученные результаты показывают с одной стороны, очевидную роль уровня адекватности регио-

Таблица 4

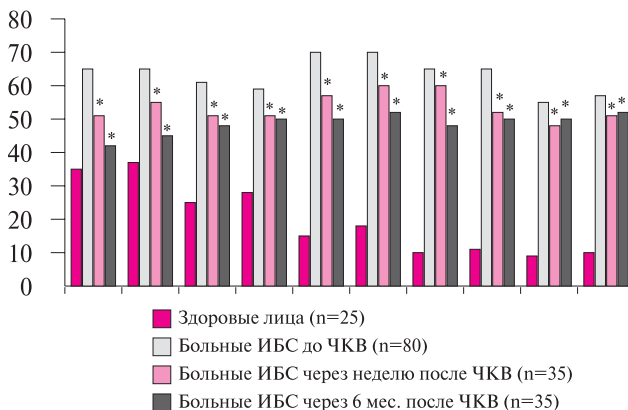
Показатели дисперсии QT у больных ИБС через
6 мес. после ЧКВ в зависимости от наличия
коронарного рестеноза

Показатели дисперсии QT, мс	Больные без рестеноза через 6 мес. после ЧКВ (n=82), M±m	Больные с рестенозом через 6 мес. после ЧКВ (n=15), M±m
QTd	42,85±2,01	65,66±2,45***
QTcd	45,13±2,04	67,32±2,31***
QTард	42,85±1,87	59,78±2,18***
QTарсд	45,32±2,00	61,98±2,98***
JTd	50,0±1,89	67,77±2,86***
JTcd	53,54±2,00	69,56±2,67***
JTapd	45,71±2,15	63,64±3,01***
JTapcd	47,68±2,2	67,44±2,88***
SubTd	47,14±1,8	56,65±2,12***
SubTcd	49,72±1,81	58,33±1,90***

Примечание: ***- p<0,001.

нального кровотока в инициации электрической дестабилизации миокарда, а, с другой стороны, предполагают участие в этом процессе иных патогенетически значимых механизмов, индуцирующих развитие реполяризационной негетогенности сердечной мышцы.

К наиболее существенным из них относятся процессы увеличения симпатических влияний на сердце, способствующие возникновению дисперсии периодов рефрактерности кардиомиоцитов с появлением очагов спонтанной электрической активности [38,39]. Регистрация в этих случаях увеличения дисперсии интервала QT до 70 мс, отражая степень вегетативной нейропатии [40], указывает на существование выраженной негетогенности процессов реполяризации, что подтверждено на примере больных, перенесших ИМ, с неблагоприятным исходом [14,17]. Полученные результаты данного фрагмента исследования, показывая очевидную позитивную роль реваскуляризирующих мероприятий в устранении ишемического фактора в патогенезе ИБС, демонстрируют отсутствие влияния ангиопластической коррекции на активность атеросклеротического процесса, что предопределяет



Примечание: * — p<0,05 в сравнении с данными до ЧКВ.

Рис. 1 Значение показателей интервала QT и его отрезков в различные сроки после проведения ЧКВ в сравнении с ГК.

основу для обострения болезни с возникновением нарушений процессов реполяризации.

Учитывая современные представления об атеросклерозе как хроническом воспалительном процессе, представлялось целесообразным провести оценку иммуновоспалительного компонента в клинике ИБС на уровне ИЛ-6, ФНО- α , СРБ в ассоциации с фенотипическими особенностями индивидуума. Проведенные исследования показали, что у больных ИБС регистрировались исходно повышенные уровни СРБ и ИЛ-6, достигающие $10,53 \pm 2,04$ мг/л ($p < 0,05$) и $32,0 \pm 1,25$ нг/мл ($p < 0,05$), соответственно.

В ответ на ЧКВ в ранние сроки после внутрикоронарной интервенции отмечалось усиление интенсивности воспалительного процесса, причем исходно повышенный уровень СРБ (>9 мг/л) был значимым предиктором возвратной стенокардии ($\chi^2=8,4$; $p < 0,05$) и формирования рестеноза в поздний послеоперационный период.

Сопоставление уровня СРБ со значениями дисперсии интервала QT и его отрезков выявило слабую прямую корреляцию с параметрами QTd и QTcd ($r=0,28$, $p < 0,05$). При этом многососудистое поражение коронарного русла характеризовалось формированием дополнительных корреляций между СРБ и JTd, JTcd ($r=0,25$, $p < 0,05$).

При исследовании параметров дисперсии интервала QT и его отрезков в ОГ с повышенным уровнем СРБ (>9 мг/л) отмечалось увеличение отдельных показателей (QTd, QTcd, JTd, JTapd, JTapcd) в сопоставлении с выборкой лиц с уровнем СРБ $<5,0$ мг/л (таблица 5).

Корреляционный анализ выявил усиление степени прямой связи между уровнем СРБ и значением показателей QTd ($r=0,52$, $p < 0,05$) и JTd ($r=0,55$, $p < 0,05$) в ОГ с высокими показателями СРБ, развивающейся в соответствии с уравнением:

$\rho_{xy} = \text{Cov}(X, Y) / \sigma_X \cdot \sigma_Y$, (X и Y — выборочные средние значения массивов данных, σ — стандартное отклонение значений массивов данных).

Полученные результаты подчеркивают ощутимое влияние иммуновоспалительного процесса в подде-

Таблица 5

Показатели дисперсии интервала Q-T и его отрезков у пациентов с различным уровнем СРБ

Показатели дисперсии интервала QT, мс	СРБ $>9,0$ мг/л, n=30 M $\pm$ m	СРБ $<5,0$ мг/л, n=50 M $\pm$ m
QTd	77,69 $\pm$ 2,16**	68,81 $\pm$ 2,38
QTcd	78,91 $\pm$ 2,41**	69,92 $\pm$ 2,3
QTdpd	60,8 $\pm$ 3,60	59,72 $\pm$ 2,6
QTapcd	64,12 $\pm$ 2,70	62,64 $\pm$ 2,28
JTd	70,0 $\pm$ 2,51**	62,15 $\pm$ 2,38
JTcd	74,33 $\pm$ 2,19**	62,18 $\pm$ 3,02
JTapd	69,15 $\pm$ 2,10**	60,34 $\pm$ 2,34
JTapcd	73,63 $\pm$ 2,54**	62,41 $\pm$ 2,11
SubTd	69,23 $\pm$ 3,20	65,02 $\pm$ 2,84
SubTcd	70,75 $\pm$ 3,81	66,9 $\pm$ 2,98

Примечание: ** - $p < 0,02$.

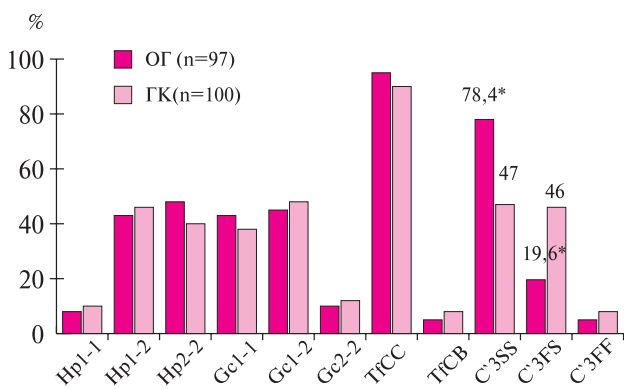
ржании условий развития электрической нестабильности миокарда.

Немаловажную роль в инициации ИБС в целом и его патогенетических компонентов играют, в частности, генетические факторы. В рамках исследованных генетических маркеров, участвующих в иммунорегуляторном ответе, было установлено (рисунок 2) накопление у больных ИБС фенотипа SS локуса C'3-компонента комплимента ($RR=4,1$, $\chi^2 -19,3$, $p < 0,0001$).

В то же время частота фенотипа FS рассматриваемого локуса в ОГ была более чем в 2 раза ниже в сравнении с показателями ГК ($\chi^2 -15,4$, $p < 0,0001$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что фенотип SS локуса C'3 является генетическим маркером предрасположенности индивидуума к развитию ИБС. В противоположность этому наличие фенотипа FS локуса C'3 придает этому признаку статус протектора в развитии атеросклеротического поражения КА.

В пользу этого свидетельствуют результаты частотных характеристик исследованных локусов у лиц с иными патологическими состояниями и иным патогенезом, в частности, с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сахарным диабетом (СД). При анализе фенотипических частот исследуемых локусов ассоциации с ХОБЛ ($n=60$) выявлена в случаях представительства в фенотипе Hр 1–2 (67% vs 48% в ГК, $p < 0,05$) и Gс 1–2 (67% vs 49% в ГК, $p < 0,05$). У больных СД ($n=60$) не обнаружены фенотипические особенности по изучаемым генетическим локусам в сравнении с показателями ГК.

Представляла интерес оценка вклада генетических факторов в формирование условий инициации электрической нестабильности миокарда. Исследования показали, что представительство в фенотипе Hр 2–2, Gс 1–1, Tf CC, C'3 SS ассоциировало с достоверным увеличением дисперсии фрагментов интервала QT в сравнении с показателями оппозиционной выборки больных лиц. Следует отметить,



* - $p < 0,05$ при сравнении группы больных ИБС и здоровых лиц

Рис. 2 Распределение частот фенотипов (%) Hр, Gс, Tf, C'3 у больных ОГ и ГК.

Таблица 6

Показатели дисперсии интервала QT и его отрезков у пациентов с различными фенотипами локуса C'3

Показатели дисперсии интервала QT, мс	СРБ >9,0 мг/л, C'3SS+ (n=23) M±m	СРБ < 5,0 мг/л, C'3SS- (n=14) M±m
QTd	77,77±2,20*	69,3±2,18
QTcd	79,02±2,39	70,99±2,45
QTapd	60,82±3,52	59,0±2,63
QTapcd	63,0±2,61	61,23±2,65
JTd	72,0±2,2*	63,0±2,8
JTcd	74,66±2,18**	65,66±3,01
JTapd	68,0±2,33	67,04±2,66
JTapcd	69,31±2,5	69,91±2,64
SubTd	70,33±3,21	67,88±3,01
SubTcd	72,51±3,41	69,82±3,12

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,02.

что ассоциация исследуемых генетических структур выявлена с прогностически наиболее значимыми отрезками интервала QT: QTd, QTcd, JTd, JTcd, которые, по данным литературных источников, в наибольшей степени отражают уровень электрической нестабильности миокарда с риском развития жизнеугрожающих аритмий [28,41–44]. В литературе не найдено сведений об ассоциации исследованных генетических структур при ИБС с дисперсией интервала QT.

В целях поиска конкретных механизмов реализации генетической предрасположенности больных ИБС в формировании реполяризационных изменений в миокарде проведен анализ уровня воспалительных маркеров и провоспалительных цитокинов у лиц с выявленным фенотипом предрасположенности к инициации ИБС.

Исследования показали, что у C'3 SS + позитивных больных обнаруживается исходно повышенный уровень СРБ в сравнении с гр. C'3-FS+ позитивных индивидуумов: 10,2±1,48 мг/л vs 4,05±1,02 мг/л (p<0,05).

При этом C'3-SS+ позитивные пациенты характеризовались более выраженным иммуновоспалительным ответом в ранние (p<0,05) сроки после ЧКВ. У C'3 SS+ положительных индивидуумов показатель СРБ после ЧКВ оказался в 3 раза выше параметров C'3 SS-негативных больных и составил соответственно 14,4±2,1 мг/л и 5,5±1,6 мг/л (p<0,05). В случаях развития рестеноза фенотип C'3 SS также оказался

ассоциированным с исходно повышенным уровнем СРБ в сравнении с гр. C'3 SS-негативных больных.

При наличии фенотипа C'3 FS+ уровень СРБ как исходный (4,1±1,0 мг/л), так и индуцированный эндоваскулярным вмешательством (5,6±1,7 мг/л) был достоверно ниже в сравнении с показателями C'3 FS-негативных лиц.

У C'3 SS-позитивных больных с повышенным уровнем СРБ регистрируются достоверно большие показатели QTd, JTd и их скорректированные значения (таблица 6).

Корреляционный анализ обнаружил при этом прямую связь между уровнем СРБ и значениями показателей дисперсии QTd (r=0,49, p<0,05), развивающуюся в соответствии с описанным выше математическим уравнением у лиц с фенотипом SS, чего не наблюдалось в гр. пациентов с фенотипом FS локуса C'3.

В гр. больных с коронарным рестенозом после ЧКВ прямая корреляционная связь обнаружена при сопоставлении уровня СРБ и параметрами тех же фрагментов, выявленных в ассоциации с C'3 SS+ фенотипом- QTd (r=0,48, p<0,05) и QTcd (r=0,49, p<0,05).

Обращает на себя внимание рост QTd, по сравнению с данными ГК, у больных ИБС с C'3 SS-фенотипом с неизменными показателями иммуновоспалительного маркера. Эти сведения не исключают принадлежность роста QTd к дополнительным признакам активности атеросклеротического процесса и предполагают существование иных генетически обусловленных механизмов реализации предрасположенности к возникновению электрической нестабильности миокарда при ИБС. Данные литературы по существу поднятой проблемы немногочисленны. В качестве одной из причин электрофизиологических нарушений показана значимость мутации генов HERG, KvLQTI, SCN5A, ответственных за выработку белков, входящих в структуру калиевых и натриевых каналов мембран миокардиальных клеток [27].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу существования при ИБС генетически детерминированного пути развития иммуновоспалительного процесса, предопределяющего риск прогрессирования атеросклероза в КА в условиях эндоваскулярных вмешательств и поддерживающего высокую степень электрической дестабилизации миокарда, что требует разработки соответствующих превентивных фармакотерапевтических мер.

Литература

1. Чукаева И. И., Богова О. Т., Алешкин В. А. и др. Сопоставление прогностического влияния острофазовых белков (СРБ, орозомиоид, гаптоглобин) при инфаркте миокарда. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: тезисы докладов. Москва 2001; 500 с.
2. Пузырев В. П., Пузырев К. В. Кандидатные гены сердечно-сосудистых заболеваний. Сиб мед ж 1998; 1: 75–81.
3. Петрова М. А., Линцов А. Е. Генетические факторы, участвующие в формировании воспаления. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб «Нармomed-Издат» 1998; Гл.12: 562–77.
4. Спицын В. А., Титов Н. В. Субтипы группспецифического компонента сыворотки крови в норме и при патологии. Генетика 1990; 26 (4): 749–58.
5. Коряков А. И. Прогностическая оценка неблагоприятного коронарного атеросклероза. Клини мед 2005; 12: 25–8.
6. Балановская Е. В., Балановский О. П., Спицын В. А. и др. Русский генофонд. Геногеография сывороточных генных

- маркеров (HP, GC, PI, TF). Генетика 2001; 37 (8): 1125–37.
7. Спицын В.А. Биохимический полиморфизм человека. Москва: Изд-во Москов ун-та 1985; 216 с.
8. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). М 2008; 9–20.
9. Гааль Э., Медьеша Г., Верецкий Л. Электрофорез в разделении биологических макромолекул: пер. с англ. Москва: «Мир» 1982; 40–8.
10. Попов В.В. Комплексный подход к оценке электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца. РКЖ 2006; 4 (60): 83–90.
11. Макаров Л.М., Чупрова С.Н., Кисилева И.И. Сравнение способов измерения интервала QT и их клиническое значение. Кардиология 2004; 5: 71–3.
12. Bazett HS. Analysis of Time Relation of Electrocardiogram. Heart 1920; 7: 353–67.
13. Фурман Н.В., Шматова С.С., Довгалецкий П.Я. и др. Анализ факторов, влияющих на величину дисперсии интервала QT, у пациентов со стабильной стенокардией. Клин мед 2009; 7: 20–3.
14. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Halawa B. QT dispersion and myocardial viability in patients after acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2004; 94 (2): 249–54.
15. Mulay DV, Quadri SM. QT dispersion and early arrhythmic risk in acute myocardial infarction. Indian Heart J 2004; 56 (6): 636–41.
16. Ueda H, Hayashi T, Tsumura K, et al. QT dispersion and prognosis after coronary stent placement in acute myocardial infarction. Clin Cardiol 2007; 30: 229–33.
17. Радзевич А.Э., Сметнев А.С., Попов В.В. и др. Электрокардиографические маркеры риска внезапной сердечной смерти. Влияние ишемии и реваскуляризации миокарда. Кардиология 2001; 6: 99–103.
18. Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, et al. Excessive increase in QT interval and dispersion of repolarization predict recurrent ventricular tachyarrhythmia after amiodarone. Pacing Clin Electrophysiol 2004; 27: 901–9.
19. Breidhardt T, Christ M, Matti M, et al. QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure. Heart 2007; 93: 1093–7.
20. Cleland JGF, Tageldien A, Maarouf N, Hobson N. Patients with heart failure who require an implantable defibrillator should have cardiac resynchronisation routinely. Heart 2008; 94: 963–6.
21. Van Huysduynen BH, Swenne CA, Bax JJ, et al. QRS duration, QRS complexity and repolarization heterogeneity in biventricular pacing in chronic heart failure. Heart Rhythm 2005; 2 (5): 42.
22. Sampson KJ, Henriquez CS. Electrotonic influences on action potential duration dispersion in small hearts: a simulation study. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 1 (289): 350–60.
23. Лещинский Л.А., Мультиановский Б.Л., Пономарев С.Б. и др. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: клинико-эхокардиологические аспекты. Клин мед 2003; 11: 42–6.
24. Ляпкина Н.Б., Ардашев В.Н., Михеев А.А. и др. Возможности ранней хирургической коррекции постинфарктного ремоделирования сердца. Кардиология 2007; 4: 90–2.
25. Пшеничников И., Шипилова Т., Кайк Ю. и др. Дисперсия интервала Q-T и артериальная гипертензия при разных вариантах геометрии левого желудочка (популяционное исследование). Кардиология 2003; 3: 20–3.
26. Burton FL, Cobbe SM. Dispersion of ventricular repolarization and refractory period. Cardiovas Res 2001; 50: 10–23.
27. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А., Малютина С.К. Связь некоторых клинических показателей с параметрами длительности и вариабельности интервалов Q-T и R-R на ЭКГ (по материалам эпидемиологического популяционного исследования). Тер архив 2002; 3: 72–5.
28. Кузнецов А.Б., Глезер М.Г., Иванов Г.Г. и др. Показатели гетерогенности желудочковой реполяризации как диагностические критерии гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии. Анализ вариабельности амплитуд T-волны и реполяризационных интегралов. Cons med. Артер гиперт 2003; 9 (6): 20–2.
29. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, et al. American Society of Echocardiography: recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2007; 20 (9): 1021–41.
30. Sporton S, Taggart P, Sutton PM, et al. Acute ischaemia: a dynamic influence on Q-T dispersion. Lancet 1997; 349: 306–9.
31. Burton FL, Cobbe SM. Dispersion of ventricular repolarization and refractory period. Cardiovas Res 2001; 50: 10–23.
32. Coumel PP, Maison-Blanche P, Badilini A. Dispersion of ventricular repolarization: reality? illusion? significance? Circulation 1998; 97: 2491–3.
33. Zaidi M, Robert A, Fesler R, et al. Dispersion of ventricular repolarization: a marker of ventricular arrhythmias in patients with previous myocardial infarction. Am J Cardiol 1997; 17: 275.
34. Lin R, Cedres L, Stamler J, et al. Relationship of education to major risk factors and death from CHD. Circulation 1982; 66: 1308–14.
35. Сумароков А.Б. Риск-стратификация больных ишемической болезнью сердца. РМЖ 1998; 6 (14): 5.
36. Макаров Л.М. Особенности динамики и измерения интервала Q-T при холтеровском мониторировании. Кардиология 2002; 1: 98–102.
37. Кузнецов А.Б., Глезер М.Г., Иванов Г.Г. и др. Показатели гетерогенности желудочковой реполяризации как диагностические критерии гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии. Анализ вариабельности амплитуд T-волны и реполяризационных интегралов. Cons med. Артер гиперт 2003; 9 (6): 20–2.
38. Рузов В.И., Гимаев Р.Х., Разин В.А. и др. Вегетативная регуляция ритма сердца и показатели сигнал-усредненной ЭКГ у больных гипертонической болезнью. Cons med. Артер гиперт 2005; 11 (1): 52–4.
39. Шляхто Е.В., Конради А.О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. Артер гиперт 2003; 9 (3): 81–4.
40. Болдуева С.А., Жук В.С., Леонова И.В. и др. Диагностическое значение поздних потенциалов желудочков, вариабельности сердечного ритма и дисперсии интервала QT у больных инфарктом миокарда. Кардиология 2002; 1: 70–5.
41. Сумароков А.Б. Риск-стратификация больных ишемической болезнью сердца. РМЖ 1998; 6 (14): 5.
42. Бузиашвили, Ю.И., Кабулова Р.И., Хананашвили Е.М. Дисперсия интервала Q-T у больных ишемической болезнью сердца при физической нагрузке. Кардиоваск тер профил 2003; 2: 69–74.
43. Макаров Л.М. Особенности динамики и измерения интервала Q-T при холтеровском мониторировании. Кардиология 2002; 1: 98–102.
44. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Eur Heart J 2006; 27: 2099–140.

Поступила 15/05–2010

Прогностическая значимость носительства аллельных вариантов генов, контролирующих систему гемостаза, и их сочетания с традиционными факторами риска в раннем развитии ишемической болезни сердца

Е. Ю. Андреев^{1*}, Л. М. Самоходская², А. В. Балацкий², П. И. Макаревич², С. А. Бойцов¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины; ² Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова. Москва, Россия

Prognostic role of hemostasis-regulating genetic factors and their interaction with conventional risk factors at the early stages of coronary heart disease development

E.Yu. Andreenko^{1*}, L. M. Samokhodskaya², A. V. Balatskyi², P. I. Makarevich², S. A. Boytsov¹

¹State Research Centre for Preventive Medicine; ²M. V. Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Цель. Определить прогностическую значимость носительства аллельных вариантов генов факторов свертывания крови и их сочетания с негенетическими факторами риска (ФР): курение, артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС), ожирение (Ож), в раннем развитии ишемической болезни сердца (ИБС), в т. ч. инфаркта миокарда (ИМ) у больных ИБС.

Материал и методы. Обследованы 977 мужчин в возрасте 20–55 лет: 375 больных ИБС, в т. ч.: 186 – без ИМ, 189 – с ИМ в анамнезе и 602 человека без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Проведен анализ полиморфизма генов тромбоцитарных рецепторов гликопротеина Ia (C807T) и гликопротеина IIIa (PLA1/PLA2); полиморфизма генов, кодирующих белки свертывающей и противосвертывающей систем крови: полиморфизм R353Q VII фактора, V34L XIII фактора свертывания крови и инсерционно-делеционный полиморфизм 4G/5G ингибитора активатора плазминогена 1 типа, а также их сочетания с традиционными ФР: курение, АГ, ГХС, Ож. Для определения аллельных вариантов исследуемых генов использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом длины рестриктивных фрагментов, аллельспецифичной ПЦР и метод ПЦР в режиме «реального времени».

Результаты. С повышенным риском формирования ИБС ассоциировался генотип TT гена GPIa ($p=0,0001$) ($OR=10,2$). С уменьшением риска развития ИБС ассоциировались генотип LL FXIII ($p=0,03$) ($OR=0,48$) и генотип QQ FVII свертывания крови ($p=0,01$) ($OR=0,12$), а сочетание L-аллеля гена FXIII с Q аллелем FVII ассоциировалось с уменьшением риска развития ИМ как осложнения ИБС ($p=0,03$) ($OR=0,33$). Анализ сочетаний генотипов с традиционными ФР показал, что PLA2/PLA2 генотип GPIIa у больных с ГХС повышает риск развития ИМ у больных ИБС ($p=0,01$) ($OR=6,0$).

Заключение. В алгоритм генетической диагностики предрасположенности к раннему развитию ИБС могут быть включены: полиморфизм C807T гена гликопротеина Ia, PLA1/PLA2 гена гликопротеина IIIa, V34L гена А-субъединицы фактора XIII свертывания крови и R304Q гена фактора VII свертывания крови. В исследовании не нашло подтверждения негативное влияние полиморфизма 4G/5G гена PAI-1 на развитие ИБС и ИМ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, полиморфизм генов, гемостаз, гликопротеин Ia, гликопротеин IIIa, ингибитор активатора плазминогена 1 типа, фактор XIII, фактор VII.

Aim. To investigate the prognostic role of selected single nucleotide polymorphisms in hemostasis-regulating genes

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: elena.andreenko@gmail.com

[¹ Андреев Е. Ю. (*контактное лицо) – научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ² Самоходская Л. М. – ст. научный сотрудник лаборатории генов и клеточных технологий факультета фундаментальной медицины, ² Балацкий А. В. – аспирант кафедры медицинской и биологической химии факультета фундаментальной медицины, ² Макаревич П. И. – аспирант той же кафедры, ¹ Бойцов С. А. – директор].

and to clarify their interaction with conventional risk factors, RF (smoking, arterial hypertension (AH), hypercholesterolemia (HCH), obesity (O)) at the early stages of coronary heart disease (CHD) development, with or without subsequent myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included 977 men aged 20–55 years: 375 CHD patients (189 and 186 with or without previous MI, respectively) and 602 individuals without cardiovascular disease (CVD). Exclusion criteria were diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. The authors analysed the polymorphisms of thrombocyte receptor genes GPIa (C807T) and GPIIa (PLA1/PLA2); coagulation and fibrinolytic protein genes for factor VII (R353Q) and factor XIII (V34L); and the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism. The association of these polymorphisms with conventional RF (smoking, AH, HCH, and O) was also investigated. To identify genetic variations, a restriction fragment length polymorphism assay, allele-specific assay, and fluorescence primer-probe assay were used.

Results. Increased CHD risk was associated with the TT genotype of GPIa ($p=0,0001$; OR=10,2). The LL genotype of FXIII ($p=0,03$; OR=0,48) and QQ genotype of FVII ($p=0,01$; OR=0,12) were linked to reduced CHD risk. The combination of FXIII L allele and FVII Q allele was associated with a lower MI risk in CHD patients ($p=0,03$; OR=0,33). In participants with HCH, the PLA2/PLA2 genotype of GPIIa was linked to increased MI risk for CHD patients ($p=0,01$; OR=6,0).

Conclusion. The algorithm for predicting the genetic CHD risk may incorporate the assessment of the genetic polymorphism of GPIa (C807T), GPIIa (PLA1/PLA2), factor XIII (V34L), and factor VII (R353Q). The study results did not confirm the negative effect of the PAI-1 gene 4G/5G polymorphism on CHD risk.

Key words: Coronary heart disease, myocardial infarction, genetic polymorphism, hemostasis, glycoprotein Ia, glycoprotein IIIa, plasminogen activator inhibitor-1, factor XIII, factor VII.

Патогенез ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) рассматривается как комплекс процессов, в которых атерогенез и тромбоз, возникающий на поверхности атеросклеротической бляшки (АБ), неразрывно связаны между собой [1]. Роль тромбообразования в патогенезе ИБС несомненна, а генетические изменения, влияющие на продукцию, активность и метаболизм различных компонентов системы гемостаза, могут нарушать физиологический баланс между свертывающей и противосвертывающей системами и способствовать развитию атеротромбоза. В настоящее время существуют разные шкалы оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), позволяющие оценить индивидуальный риск. Все эти шкалы опираются на традиционные факторы риска (ФР), такие, как возраст, пол, уровень липидов в крови, артериальное давление (АД), толерантность к глюкозе, ожирение (Ож), курение [2]. Однако ни одна из существующих систем не использует молекулярно-генетические маркеры для оценки индивидуального риска [3]. Включение генов-кандидатов в алгоритмы оценки риска ИБС могут улучшить их диагностическую точность [4]. Все известные полиморфизмы генов системы гемостаза обладают различным влиянием на каждый из белков этой системы и могут как повышать риск развития ИБС, так и обладать протективным действием. Описано множество полиморфизмов, однако данные о влиянии большинства из них на развитие ИБС остаются противоречивыми [4]. Противоречивость данных может быть обусловлена различными факторами. Для оценки значимости полиморфизма генов исследователи использовали разные клинические характеристики обследованных и критерии отбора пациентов, а также контрольных групп (ГК): частота распространения аллелей при

ИБС, частота повторных ИМ, риск тромбозов после стентирования коронарных артерий (КА) и т.д. Оценка разных клинических исходов не позволяет сравнивать результаты исследований, т.к. патофизиологические основы этих состояний имеют существенные различия. Накапливается все больше данных о том, что частота, а также патогенность мутаций и полиморфизмов в разных популяциях могут отличаться. Другая проблема заключается в низкой распространенности некоторых полиморфизмов в общей популяции, поэтому для достижения статистической значимости полученных данных требуется обследовать большие группы (гр.) больных [5–7]. В настоящее время много внимания уделяется вопросам взаимодействия генетических факторов с традиционными ФР. Опубликовано ряд работ, в которых было доказано потенцирующее взаимодействие курения и наследственных факторов для многих популяций Европы, Америки и Азии [8,9]. Обзор литературы по патогенезу ИБС, а также результаты предшествующих работ зарубежных авторов определили выбор в пользу изучения полиморфизма генов тромбоцитарных рецепторов гликопротеина Ia (C807T) и гликопротеина IIIa (PLA1/PLA2); полиморфизма генов, кодирующих белки свертывающей и противосвертывающей систем крови: полиморфизм R353Q VII фактора, V34L XIII фактора свертывания крови и инсерционно-делеционный полиморфизм 4G/5G ингибитора активатора плазминогена 1 типа.

Цель исследования: определить прогностическую значимость носительства аллельных вариантов генов факторов свертывания крови и их сочетание с негенетическими ФР (курение, артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС), Ож) в раннем развитии ИБС, в т.ч. ИМ у больных ИБС.

Таблица 1

Характеристика включенных в исследование больных ИБС без ИМ в анамнезе и больных ИБС, перенесших ИМ

Показатель	Больные ИБС без ИМ в анамнезе (n=186)	Больные ИБС, перенесшие ИМ (n=189)	p
Средний возраст начала заболевания	47,1±7,1	48,6±7,2	0,7
Наличие АГ	68,7% (n=130)	61,3% (n=114)	0,5
Курение	42,4% (n=79)	53,4% (n=101)	0,04
ГХС	37,1% (n=69)	35,4% (n=67)	0,6
Ож	34,4% (n=64)	30,6% (n=58)	0,3

Примечание: данные по возрасту представлены как среднее ± стандартное отклонение, остальные данные – в%.

Материал и методы

В исследование включены пациенты мужского пола с клинически и инструментально подтвержденными диагнозами ИБС и ИМ; возраст развития ИБС и ИМ < 55 лет. Критериями исключения были нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и СД. Диагноз ИБС устанавливали на основании инструментальных и лабораторных данных: положительная проба на ИБС по результатам нагрузочного теста; перенесенный ИМ, подтвержденный отклонением от нормы биохимических маркеров – МВ-креатинфосфокиназы (КФК), сердечных тропонинов (Тр) Т и I, типичными изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ); коронарной реваскуляризации в анамнезе. АГ диагностировали на основании следующих критериев: систолическое АД (САД) > 140 мм рт.ст. или диастолическое АД (ДАД) > 90 мм рт.ст. при отсутствии антигипертензивной терапии (АГТ) и с длительностью анамнеза АГ > 1 г. Ож выявляли на основании показателя индекса массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²; ГХС – на основании повышения общего холестерина (ОХС) $\geq 5,3$ ммоль/л. В исследование были включены 977 мужчин в возрасте 20–55 лет. Для решения поставленных задач были сформированы следующие гр. обследуемых: 375 больных ИБС мужского пола (средний возраст 47,4±7,1 года) в т.ч.: 186 – без ИМ в анамнезе, 189 – с ИМ в анамнезе; 483 человека – ГК добровольных доноров крови мужского пола без клинических проявлений ИБС (средний возраст 46,5±6,5 лет); 119 человек – ГК с доказанным отсутствием ССЗ (средний возраст 45,7±8,4 лет). У всех лиц, составивших гр. добровольных доноров крови, отсутствовали клинические проявления ИБС. Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 сентября 2001 г. № 364 “Об утверждении Порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов” АГ, ИБС и СД являются абсолютными противопоказаниями к донорству крови и ее компонентов [10]. Детального обследования для исключения скрытой формы ИБС в гр. доноров крови не проводилось, поэтому эта гр. принята за категорию условно здоровых в отношении ИБС и для проверки соответствия распределения аллелей исследуемых генов здоровых лиц была сформирована дополнительная ГК (n=119) с доказанным отсутствием ССЗ.

Методы идентификации полиморфизма генов. Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили на термоциклере Master Cycler Gradient фирмы Eppendorf с применением соответствующих праймеров и 10 мкл ПЦР-смеси фирмы «Интерлабсервис», содержащей 2 мМ MgCl₂, ДНК-полимеразу Taq и краситель

«Крезоловый красный». Визуализацию результатов осуществляли путем электрофореза в агарозном геле с бромистым этидием при 150 В и 290 мА. Размер фрагментов определяли с помощью стандарта размеров длин фрагментов ДНК фирмы Life Technologies. Полиморфность генов определяли с помощью метода ПДРФ (полиморфизм длин рестриктных фрагментов), аллельспецифичной ПЦР и методом ПЦР в режиме «реального времени» на амплификаторе Rotor-Gene-3000 фирмы Corbett Research.

Статистический анализ. Для количественных признаков в случае нормального распределения достоверность различий оценивали с помощью t – критерия Стьюдента. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Статистическую значимость различий качественных признаков в сравниваемых гр. оценивали при помощи критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность для таблиц 2х2. Уровень значимости был принят как p<0,05. Отношение шансов определяли как отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет. Для статистической обработки использовали пакет программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Обследованы 977 человек, среди которых 375 больных ИБС. Средний возраст начала ИБС составил 47,4±7,1 лет (20–55 лет), 242 (64,5%) человека страдали АГ, 178 (47,4%) были курильщиками, у 134 (35,7%) была выявлена ГХС (ОХС $\geq 5,3$ ммоль/л), а у 113 (30,1%) – Ож (ИМТ ≥ 30), т.е. дополнительные ФР, которые могут вносить вклад в развитие осложнений ИБС. Проведен анализ диагностической и прогностической значимости определения генетической предрасположенности к развитию ИМ у больных ИБС. Характеристика гр. больных ИБС, перенесших ИМ и пациентов с ИБС без ИМ в анамнезе представлена в таблице 1.

Сравнение гр. больных ИБС, перенесших ИМ и без ИМ в анамнезе не выявило отличия по возрасту и наличию таких ФР как АГ, ГХС и Ож. Статистически значимые отличия были получены только по наличию курения. В группе пациентов, перенесших ИМ оказалось в 1,2 раза больше курящих больных (p=0,04). Исследование полиморфизма генов, оказывающих влияние на процессы коагуляции и фибринолиза проводили в значи-

Таблица 2

Распределение аллелей исследуемых генов в гр. здоровых лиц с доказанным отсутствием ИБС и среди условно здоровых в отношении ИБС доноров крови

Полиморфизм	Аллель	Частота в ГК здоровых%	Частота в ГК доноров крови%	p
C807T GPIa	C	77,78% (n=182)	72,41% (n=294)	0,4
	T	22,22% (n=52)	27,59% (n=112)	
PLA1/PLA2 GPIIa	PLA1	83,61% (n=199)	85,45% (n=646)	0,5
	PLA2	16,39% (n=39)	14,55% (n=110)	
4G/5G PAI-1	5G	48,31% (n=114)	44,53% (n=342)	0,6
	4G	51,71% (n=122)	55,47% (n=426)	
V34L FXIII	V	70,76% (n=167)	67,69% (n=398)	0,4
	L	29,24% (n=69)	32,31% (n=190)	
R353Q FVII	R	87,07% (n=202)	87,50% (n=462)	0,9
	Q	12,93% (n=30)	12,50% (n=66)	

тельной по численности выборке добровольных доноров крови без клинических проявлений ИБС. Для проверки соответствия распределения аллелей исследуемых генов здоровым лицам проведено сравнение распределения аллелей в гр. добровольных доноров крови с дополнительной ГК здоровых лиц (с доказанным отсутствием ССЗ). При сравнении гр. добровольных доноров крови без клинических проявлений ИБС с гр. здоровых лиц с доказанным отсутствием ССЗ, распределение аллелей исследуемых генов в этих гр. оказалось сопоставимым (таблица 2).

Полиморфизм C807T гена GPIa. Однонуклеотидная замена цитозина на тимин в позиции 807 (C807T) гена GPIa влияет на уровень экспрессии рецептора GPIa-IIa на тромбоцитах. Аллель Т ассоциирован с повышенной плотностью рецепторов на тромбоцитах и повышенной адгезией тромбоцитов к коллагену I типа [11]. Частота аллеля Т варьирует в различных популяциях от 30% до 54% и в европейской популяции в среднем составляет 39,4% [12]. По данным настоящего исследования частота аллеля С в ГК составила 72,4%, а Т-аллеля – 27,6%, распространенность генотипов гена GPIa в ГК была следующей: СС – 46,3%, СТ – 52,2%, генотипа ТТ – 1,5%. При сравнении частот аллелей

и генотипов в гр. больных с ранним развитием ИБС с ГК было выявлено статистически значимое отличие по частоте распространения генотипа ТТ. У больных ИБС в 9,8 раз чаще встречался генотип ТТ, в сравнении с ГК ($p=0,0001$). Риск развития ИБС в данном случае увеличивается в 10,2 раза. У больных ИМ генотип ТТ встречался в 8,5 раза чаще, чем в ГК, однако при сравнении гр. больных ИБС с ИМ и без ИМ не было найдено различий в частотах генотипа ТТ (рисунок 1).

Сравнение гр. больных ИБС, перенесших ИМ, и без ИМ в анамнезе, при наличии или отсутствии таких ФР как АГ, ГХС, курение и Ож не выявило статистически значимого различия в распределении генотипов. В ряде работ не было обнаружено различий в частоте распространения аллеля Т и генотипа ТТ в гр. больных ИБС, ИМ и здоровых людей [13–15]. Также не было найдено отличий в комбинации с другими ФР ССЗ [16]. При этом другие авторы показали, что наличие аллеля Т и генотипа ТТ является независимым ФР развития ИБС и ИМ [17,18]. В настоящем исследовании нашло подтверждение негативное влияние аллеля Т и генотипа ТТ GPIa на развитие ранней ИБС. Влияния аллеля Т гена GPIa на патогенез ИБС вероятнее всего обусловлено повышенным уровнем экспрессии

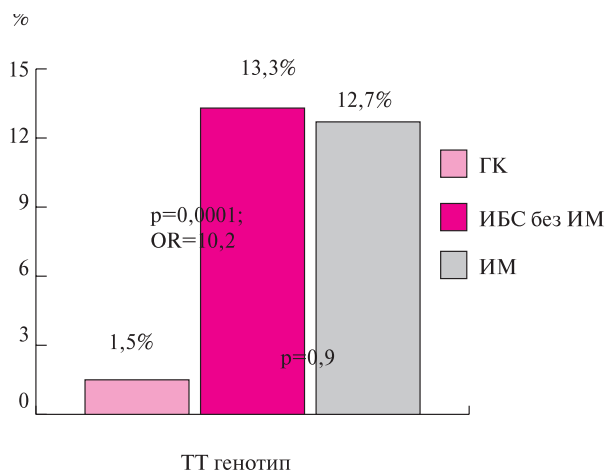


Рис. 1 Частота распространения генотипа ТТ GPIa в ГК, среди больных ИБС без ИМ и больных, перенесших ИМ.

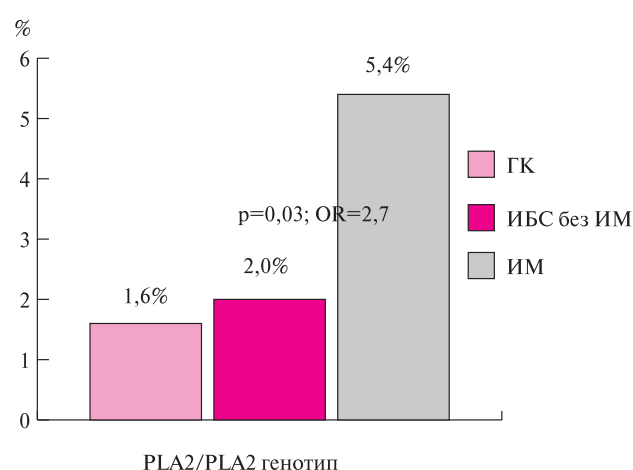


Рис. 2 Частота распространения PLA2/PLA2 генотипа GPIIa в ГК, среди больных ИБС без ИМ и больных, перенесших ИМ.

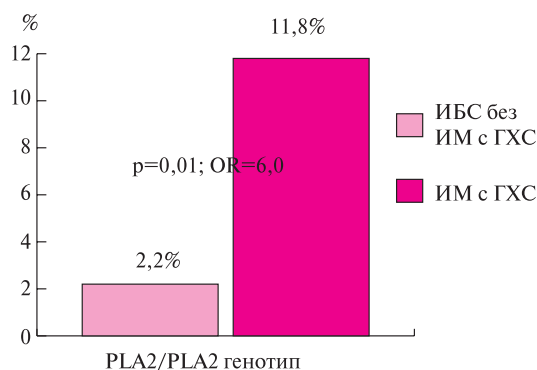


Рис. 3 Частота распространения PLA2/PLA2 генотипа GPIIb/IIIa при наличии ГХС среди больных ИБС без ИМ и больных, перенесших ИМ.

рецептора на тромбоцитах [11]. Можно предположить, что у носителей аллеля Т это свойство тромбоцитов обуславливает повышенную склонность к развитию ИБС вследствие более высокого риска развития атеротромбоза. Вклад данного полиморфизма в патогенез ИМ также, скорее всего, связан с более высоким риском развития тромбоза на поверхности нестабильных АС у таких больных и более активным формированием «белого» тромбоцитарного тромба, вызывающего в конечном итоге окклюзию КА и развитие ИМ.

Полиморфизм PLA1/PLA2 гена GPIIb/IIIa. Аллель PLA2 представляет собой результат замены тиминового нуклеотида на цитозинный в позиции 196 третьего экзона гена GPIIb/IIIa. В результате происходит замена лейцина (аллель PLA1) на пролин (аллель PLA2) в 33-м аминокислотном остатке белка, что приводит к изменению конформации GPIIb/IIIa, повышенной агрегацией тромбоцитов и пролиферацией гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов [19,20]. По данным мета-анализа среднепопуляционная частота аллеля PLA2 составила 14,8% (9,93%–9,38%) [21]. По результатам настоящего исследования частота PLA1-аллеля в ГК составила 85,5%, а PLA2-аллеля – 14,5%. Распространенность генотипов гена GPIIb/IIIa в ГК была следующей: частота генотипа PLA1/PLA1–72,5%, генотипа PLA1/PLA2–25,9%, генотипа PLA2/PLA2–1,6%. При сравнении частот генотипов в ГК и в гр. больных с ранним развитием ИБС не было выявлено статистически значимых отличий, что совпадает с данными ряда исследователей [13,22]. У больных, перенесших ИМ, было больше носителей генотипа PLA2/PLA2, чем у больных ИБС без ИМ ($p=0,03$, $OR=2,7$). Т.е. генотип PLA2/PLA2 ассоциирован с увеличением риска развития ИМ в 2,7 раза (рисунок 2). При сравнении гр. больных ИБС, перенесших ИМ и без ИМ в анамнезе в сочетании с наличием или отсутствием таких ФР как АГ, ГХС, курение и Ож, статистически значимые отличия были выявлены в гр. больных с ГХС. В этой гр. распространенность PLA2/PLA2 генотипа оказалась выше у больных,

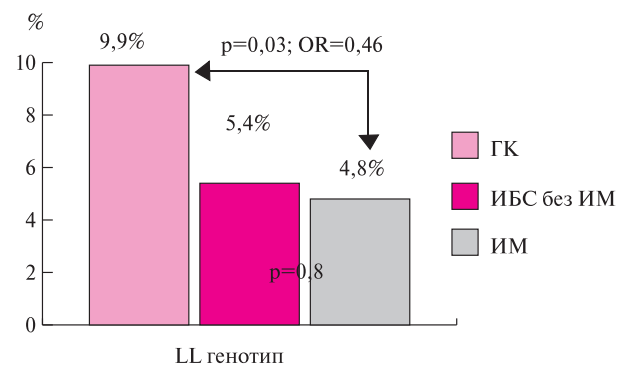


Рис. 4 Частота распространения генотипа LL фактора XIII в ГК, среди больных ИБС без ИМ и больных, перенесших ИМ.

перенесших ИМ, чем у больных ИБС без ИМ в анамнезе ($p=0,01$, $OR=6,0$) (рисунок 3). Некоторые авторы изучали носительство аллеля PLA2 в качестве ФР развития ишемического инсульта (МИ) и обнаружили повышенную частоту этого аллеля в сочетании с ГХС и АГ у больных, перенесших МИ в молодом возрасте [23]. Было отмечено увеличение риска развития ИМ у курящих носителей аллеля [8]. В представленном исследовании такой ассоциации не выявлено. Подгруппа больных ИМ с курением в анамнезе не отличалась по частоте распространения аллелей и генотипов от гр. больных ИБС без ИМ. Одной из причин высокого риска развития ИБС и коронарных тромбозов у больных с генотипом PLA2/PLA2 является повышенная экспрессия рецептора на тромбоцитах [24] и повышенная агрегационная активность тромбоцитов крови [25]. С другой стороны полиморфизм PLA гена GPIIb/IIIa связывают с ранним развитием атеросклероза КА из-за изменения функций рецептора GPV/IIb/IIIa ($\alpha v \beta 3$) в ГМК сосудов. Авторы показали, что в случае носительства полиморфизма PLA2 образуется АБ с незначительным фиброзом, что делает ее более подверженной разрыву как вследствие напряжения сдвига, так и высокой активности воспалительного процесса в АБ [26]. Этот факт объясняет возможную причину повышения риска развития ИМ при носительстве генотипа PLA2/PLA2 в сочетании с ГХС, т.к. повышенное отложение эфиров ХС в ядре АБ приводит к образованию мягких атероматозных бляшек с истонченной капсулой, играющих главную роль в развитии осложнений ИБС [27].

Полиморфизм 4G/5G гена PAI-1. Инсерционно-делеционный полиморфизм 4G/5G в промоторной области гена PAI-1 влияет на скорость транскрипции, активность и уровень PAI-1 в плазме крови. В ряде исследований была показана связь аллеля 4G с ИМ [28]. Однако данные о связи полиморфизма 4G/5G с ССЗ и, в частности, с ИБС, противоречивы. По данным исследования авторов частота генотипа 4G/4G в ГК составила 30,2%, генотипа 4G/5G – 50,5%, генотипа 5G/5G – 19,3%. В прове-

Таблица 3

Распределение аллельных сочетаний генов фактора VII и фактора XIII в гр. больных ИБС без ИМ в анамнезе и среди больных ИБС, перенесших ИМ

Сочетания аллелей	Распространенность среди больных ИБС без ИМ в анамнезе (n=148),%	Распространенность среди больных ИБС, перенесших ИМ (n=156),%	p
Q аллель FVII + L аллель FXIII	14,2%	5,2%	0,03
Остальные аллельные варианты	85,8%	94,9%	

денном исследовании отсутствовало подтверждение негативного влияния полиморфизма 4G/5G гена PAI-1 на развитие ИБС и ИМ. Распределение генотипов и аллелей в гр. больных ИБС не отличалось от ГК ($p=0,2$). Сравнение гр. больных ИБС, перенесших ИМ и без ИМ в анамнезе, а также подгрупп в зависимости от наличия таких ФР как АГ, ГХС, курение и Ож не выявило статистически значимого отличия в распределении аллелей и генотипов. Аналогичные данные получены в ряде ранее выполненных исследований. В исследованиях ECTIM (Etude CasTemoins de l'infarctus du Myocarde) [29] и SHEEP (Stockholm Heart Epidemiology Program) [30] не было выявлено взаимосвязи между генотипами PAI-1 и ИМ. Фремингемское исследование подтвердило связь аллеля 4G с высоким уровнем PAI-1 в плазме крови, но не с увеличением риска ССЗ [31].

Полиморфизм V34L гена фактора XIII свертывания крови. Аллельный вариант гена 34Leu (L) цепи А фактора XIII влияет на структуру и формирование тромба, в результате чего тромб становится прочнее, с меньшей пористостью и состоит из более тонких и коротких волокон. Такой тромб, сформированный на АВ, является более стабильным [32]. В ряде исследований было показано, что полиморфизм Val34Leu гена FXIII является защитным от прогрессирования ИБС и развития ИМ [33–35]. Но эти данные противоречивы из-за значительной вариативности распространенности данного полиморфизма в различных популяциях: от 2,5% до 51,2%. Частота аллеля L у людей европеоидной расы варьирует от 23,0% до 44,3% [36,37]. По данным настоящего исследования частота аллеля V в ГК составила 67,7%, а аллеля L – 32,3%. У больных

ИБС в 2 раза реже встречался генотип LL, в сравнении с ГК ($p=0,02$, $OR=0,48$). Риск развития ИБС в данном случае уменьшается в 2 раза. Однако при сравнении подгруппы больных ИБС, перенесших ИМ, с остальными больными ИБС (без ИМ в анамнезе) не было выявлено статистически значимого отличия в распределении генотипов (рисунок 4). Для подтверждения протективной роли полиморфизма V34L гена фактора XIII в отношении развития ИБС и ИМ проведен анализ распространенности этого полиморфизма в гр. здоровых лиц без ССЗ. Среди больных ИБС, перенесших ИМ, распространенность генотипа LL также оказалась ниже, чем в гр. здоровых: 4,8% и 10,2% соответственно, ($p=0,04$, $OR=0,55$), т.е. риск развития ИМ у носителей генотипа LL уменьшается в 2,2 раза. При сравнении гр. больных ИБС, перенесших ИМ, и без ИМ в анамнезе, при наличии или отсутствии таких ФР как АГ, ГХС, курение и Ож статистически значимое отличие в распределении аллелей и генотипов не выявлено.

Полиморфизм R353Q гена фактора VII свертывания крови. Фактор VII – ключевой элемент активации ферментативного каскада гемостаза по внешнему пути. Взаимосвязь уровня активности этого фермента с развитием ИБС доказана во многих работах. Однако работы по выявлению ассоциаций полиморфизма R353Q гена фактора VII, влияющего на активность фактора VII, с риском развития ИБС дали противоречивые результаты [38,39]. По результатам мета-анализа частота аллеля Q варьирует от 4% до 30% в различных популяциях [40]. По данным настоящего исследования распространенность гомозигот RR в ГК составила 77,3%, гетерозигот RQ – 20,4%, гомозигот QQ – 2,3%. У больных ИБС в 8,4 раза реже встречался генотип QQ, чем в ГК ($p=0,02$, $OR=0,12$); т.е. риск развития ИБС в данном случае уменьшается. Данное различие оказалось наиболее выраженным среди больных ИМ в анамнезе. При сравнении гр. больных ИБС, перенесших ИМ, и без ИМ в анамнезе, среди 183 обследованных пациентов, перенесших ИМ, не оказалось ни одного носителя генотипа QQ (рисунок 5). В связи с этим можно предположить, что гомозиготное носительство QQ фактора VII снижает риск развития ИБС и ИМ, что совпадает с данными других исследователей [41–43]. Действие аллеля Q, как фактора, снижающего риск развития ИБС и ИМ, связывают с его влиянием на уровень каталитической активности

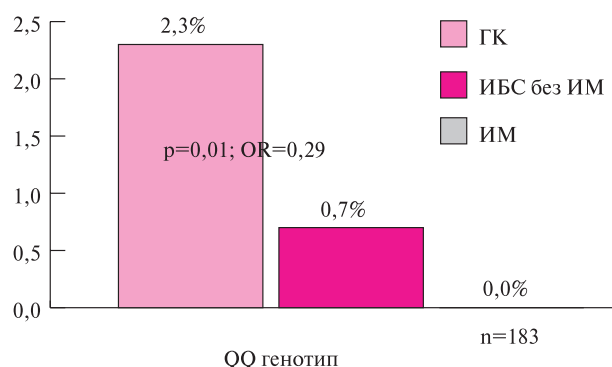


Рис. 5 Частота распространения генотипа QQ фактора VII в ГК, среди больных ИБС без ИМ и больных, перенесших ИМ.

FVII/FVIIa в плазме крови. В исследованиях, проведенных *in vivo*, было выявлено снижение каталитической активности фермента на 20–25% у носителей хотя бы одного Q-аллеля по сравнению с гомозиготами R/R. Этот полиморфизм затрагивает каталитический домен, вследствие чего и оказывает такое влияние на уровень FVII и, таким образом уменьшает интенсивность тромбообразования [42,44,45].

Учитывая полученные данные о протективном влиянии полиморфизма V34L фактора XIII и R353Q фактора VII в отношении риска развития ИБС, проанализировано сочетанное влияние этих полиморфизмов. При сравнении подгруппы больных ИБС, перенесших ИМ, с остальными больными ИБС (без ИМ в анамнезе), оказалось, что в сочетании с L-аллелем гена фактора XIII аллель Q фактора VII обладает отрицательной предсказательной силой в отношении ИМ как осложнения ИБС ($p=0,03$; OR при носительстве двух аллелей – 0,33), то есть риск развития ИМ уменьшается в 3 раза (таблица 3).

Литература

1. Панченко Е. П., Добровольский А. Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М: Спорт и культура 1999; 464.
2. Humphries SE, Yiannakouris N, Talmud PJ. Cardiovascular disease risk prediction using genetic information (gene scores): is it really informative? *Curr Opin Lipidol* 2008; 19 (2): 128–32.
3. Schunkert H, König IR, Erdmann J. Molecular signatures of cardiovascular disease risk: potential for test development and clinical application. *Mol Diagn Ther* 2008; 12 (5): 281–7.
4. Humphries SE, Ridker PM, Talmud PJ. Genetic testing for cardiovascular disease susceptibility: a useful clinical management tool or possible misinformation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24 (4): 628–36.
5. Damani SB, Topol EJ. Future use of genomics in coronary artery disease. *JACC* 2007; 50 (20): 1933–40.
6. Avar D, Knoppers BM. Genomic medicine: considerations for health professionals and the public. *Genome Med* 2009; 1 (2): 25.
7. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J* 2009; 73 (4): 595–601.
8. Ardisson D, Mannucci PM, Merlini PA, et al. Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* 1999; 94 (1): 46–51.
9. Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, et al. The interleukin-6 –174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J* 2001; 22 (24): 2243–52.
10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 сентября 2001 г. № 364 “Об утверждении Порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов” 2001.
11. Calverley DC, Baldernann LV, Moran K, et al. Platelet FcγRIIIa expression is associated with the alpha2 integrin C807T gene polymorphism in type 2 diabetes. *Platelets* 2006; 17 (2): 78–83.
12. Dinauer DM, Friedman KD, Hessner MJ. Allelic distribution of the glycoprotein Ia (alpha2-integrin) C807T/G873A dimorphisms among caucasian venous thrombosis patients and six racial groups. *Br J Haematol* 1999; 107 (3): 563–5.
13. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet* 2006; 367 (9511): 651–8.
14. Morita H, Kurihara H, Imai Y, et al. Lack of association between the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and myocardial infarction in Japanese. An approach entailing melting curve analysis with specific fluorescent hybridization probes. *Thromb Haemost* 2001; 85 (2): 226–30.
15. Lewandowski K, Swierczynska A, Kwasnikowski P, et al. The prevalence of C807T mutation of glycoprotein Ia gene among young male survivors of myocardial infarction: a relation with coronary angiography results. *Kardiol Pol* 2005; 63 (2): 107–13; discussion 114.
16. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, et al. Lack of association between the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2007; 118 (2): 189–96.
17. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et al. Role of glycoprotein Ia gene polymorphisms in determining platelet function in myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention on dual antiplatelet treatment. *Atherosclerosis* 2008; 196 (1): 341–8.
18. Antoniadou C, Tousoulis D, Vasiliadou C, et al. Genetic polymorphisms of platelet glycoprotein Ia and the risk for premature myocardial infarction: effects on the release of sCD40L during the acute phase of premature myocardial infarction. *JACC* 2006; 47 (10): 1959–66.
19. Newman PJ, Derbes RS, Aster RH. The human platelet alloantigens, PLA1 and PLA2, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. *J Clin Invest* 1989; 83 (5): 1778–81.
20. Honda S, Honda Y, Bauer B, et al. The impact of three-dimensional structure on the expression of PIA alloantigens on human integrin beta 3. *Blood* 1995; 86 (1): 234–42.
21. Zhu MM, Weedon J, Clark LT. Meta-analysis of the association of platelet glycoprotein IIIa PLA1/A2 polymorphism with myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 86 (9): 1000–5, A8.
22. Aleksic N, Juneja H, Folsom AR, et al. Platelet PI (A2)

- allele and incidence of coronary heart disease: results from the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2000; 102 (16): 1901–5.
23. Lanni F, Santulli G, Izzo R, et al. The PI (A1/A2) polymorphism of glycoprotein IIIa and cerebrovascular events in hypertension: increased risk of ischemic stroke in high-risk patients. *J Hypertens* 2007; 25 (3): 551–6.
24. O'Halloran AM, Curtin R, O'Connor F, et al. The impact of genetic variation in the region of the GPIIIa gene, on PI expression bias and GPIIb/IIIa receptor density in platelets. *Br J Haematol* 2006; 132 (4): 494–502.
25. Feng D, Lindpaintner K, Larson MG, et al. Increased platelet aggregability associated with platelet GPIIIa PLA2 polymorphism: the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19 (4): 1142–7.
26. Mikkelsen J, Perola M, Penttilä A, et al. The GPIIIa (beta3 integrin) P1A polymorphism in the early development of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2001. 154 (3): 721–7.
27. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999; 138 (5 Pt 2): S419–20.
28. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med* 2002; 347 (24): 1916–23.
29. Ye S, Green FR, Scarabin PY, et al. The 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene is associated with differences in plasma PAI-1 activity but not with risk of myocardial infarction in the ECTIM study. *Etude Cas Temoins de l'infarctus du Myocarde*. *Thromb Haemost* 1995; 74 (3): 837–41.
30. Leander K, Wiman B, Hallqvist J, et al. PAI-1 level and the PAI-1 4G/5G polymorphism in relation to risk of non-fatal myocardial infarction: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Thromb Haemost* 2003; 89 (6): 1064–71.
31. Kathiresan S, Gabriel SB, Yang Q, et al. Comprehensive survey of common genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus and relations to circulating plasminogen activator inhibitor-1 levels. *Circulation* 2005; 112 (12): 1728–35.
32. Andersen MD, Kjalke M, Bang S, et al. Coagulation factor XIII variants with altered thrombin activation rates. *Biol Chem* 2009; 390 (12): 1279–83.
33. Siegerink B, Algra A, Rosendaal FR. Genetic variants of coagulation factor XIII and the risk of myocardial infarction in young women. *Br J Haematol* 2009; 146 (4): 459–61.
34. Bereczky Z, Balogh E, Katona E, et al. Decreased factor XIII levels in factor XIII A subunit Leu34 homozygous patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2008; 121 (4): 469–76.
35. Rallidis LS, Politou M, Komporozos C, et al. Factor XIII Val34Leu polymorphism and the risk of myocardial infarction under the age of 36 years. *Thromb Haemost* 2008; 99 (6): 1085–9.
36. Attie-Castro FA, Zago MA, Lavinha J, et al. Ethnic heterogeneity of the factor XIII Val34Leu polymorphism. *Thromb Haemost* 2000; 84 (4): 601–3.
37. Boekholdt SM, Sandhu MS, Wareham NJ, et al. Fibrinogen plasma levels modify the association between the factor XIII Val34Leu variant and risk of coronary artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *J Thromb Haemost* 2006; 4 (10): 2204–9.
38. Feng D, Tofler GH, Larson MG, et al. Factor VII gene polymorphism, factor VII levels, and prevalent cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (2): 593–600.
39. Sanders TA, de Grassi T, Miller GJ, et al. Dietary oleic and palmitic acids and postprandial factor VII in middle-aged men heterozygous and homozygous for factor VII R353Q polymorphism. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (2): 220–5.
40. Wu AH, Tsongalis GJ. Correlation of polymorphisms to coagulation and biochemical risk factors for cardiovascular diseases. *Am J Cardiol* 2001; 87 (12): 1361–6.
41. Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, Lynch AI, et al. The effect of nine common polymorphisms in coagulation factor genes (F2, F5, F7, F12 and F13) on the effectiveness of statins: the GenHAT study. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19 (5): 338–44.
42. Drenos F, Talmud PJ, Casas JP, et al. Integrated associations of genotypes with multiple blood biomarkers linked to coronary heart disease risk. *Hum Mol Genet* 2009; 18 (12): 2305–16.
43. Xu G, Jin GD, Fu GS, et al. Association of coagulation factor V, VII gene polymorphisms with coronary heart disease. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2003; 20 (1): 39–42.
44. Yang Q, Kathiresan S, Lin JP, et al. Genome-wide association and linkage analyses of hemostatic factors and hematological phenotypes in the Framingham Heart Study. *BMC Med Genet* 2007; 8 Suppl 1: S12.
45. Lindman AS, Pedersen JI, Arnesen H, et al. Coagulation factor VII, R353Q polymorphism, and serum choline-containing phospholipids in males at high risk for coronary heart disease. *Thromb Res* 2004; 113 (1): 57–65.

Поступила 13/-10-2011

Работа выполнена при финансовой поддержке Межфакультетского проекта МГУ им. М. В. Ломоносова «Постгеномные медицинские исследования и технологии. Продление жизни и улучшение здоровья человека» Договор № 34 от «20» апреля 2009 г.

Физическая реабилитация больных после чрескожных коронарных вмешательств: новые возможности интегрирования реабилитационных программ в систему амбулаторной помощи

Н. П. Лямина*, Е. В. Котельникова

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. Саратов, Россия

Physical rehabilitation after percutaneous coronary intervention: new perspectives of rehabilitation programme integration into ambulatory healthcare system

N. P. Lyamina*, E. V. Kotelnikova

Saratov Research Institute of Cardiology. Saratov, Russia

Цель. Изучить эффективность амбулаторных реабилитационно-профилактических программ у пациентов после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с использованием компьютеризированной системы поддержки врачебных решений (СПКР), предназначенной для выбора режима контролируемых физических тренировок (КФТ) и предоставления полноценных рекомендаций по физической активности (ФА).

Материал и методы. Исследование выполняли в течение 12 мес. с включением 194 пациентов (124 мужчины и 70 женщин, средний возраст $53,5 \pm 3,6$ лет) со стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС), перенесших ЧКВ (коронарную ангиопластику, коронарное стентирование). При выборе режима КФТ использовалась компьютеризированная СПКР. Традиционные врачебные решения анализировали по специально разработанной анкете.

Результаты. Пациенты группы КФТ, продемонстрировали достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке (ТФН) и средней продолжительности ФН, положительную динамику качества жизни (КЖ), высокий уровень приверженности лекарственной терапии на протяжении всего периода реабилитации. При формировании врачебных решений использовали, в среднем, 3 клинических признака. Наиболее типичные врачебные ошибки носили методологический характер.

Заключение. Интегрирование реабилитационных программ с использованием СПВР в амбулаторных условиях у пациентов, перенесших ЧКВ, обеспечивает высокую эффективность реабилитационно-профилактических мероприятий и безопасность ФТ.

Ключевые слова: чрескожные коронарные вмешательства, физическая реабилитация, система поддержки врачебных решений.

Aim. To study the effectiveness of ambulatory rehabilitation and prevention programmes in patients after percutaneous coronary intervention (PCI), with the use of computerized medical decision support system (MDSS) facilitating the choice of controlled physical training (CPT) regimen and the delivery of adequate recommendations on physical activity (PA) levels.

Material and methods. This 12-month study included 194 patients (124 men and 70 women; mean age $53,5 \pm 3,6$ years) with stable coronary heart disease (CHD), who underwent PCI (coronary angioplasty or coronary stenting). The CPT regimen was chosen, using the computerized MDSS. To perform the analysis of standard medical decisions, 25 doctors participated in a questionnaire survey.

Results. The patients from the CPT group, demonstrated a significant increase in exercise capacity (EC) and mean exercise duration, an improvement in quality of life (QoL), and good pharmaceutical therapy compliance throughout the rehabilitation period. As shown by the questionnaire survey data, standard medical decisions were

based, on average, on three clinical parameters; methodological errors were the most prevalent ones.

Conclusion. The use of rehabilitation programmes, based on computerized MDSS, in ambulatory post-PCI patients ensures not only high effectiveness of rehabilitation and prevention measures, but also safety of physical training.

Key words: Percutaneous coronary intervention, physical rehabilitation, medical decision support system.

Научная и практическая актуальность проблемы реабилитации больных после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в настоящее время в значительной степени обусловлена интенсивным внедрением высокотехнологичных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Ежегодно в России проводится ~ 20 тыс. ЧКВ [1], и количество их с каждым годом увеличивается.

Одним из важных направлений, имеющих целью восстановление трудоспособности при ИБС и снижение инвалидизации, является широкое использование новых научных разработок и методических подходов в области восстановительного лечения и реабилитации.

Доказано, что физическая активность (ФА) играет важную роль в снижении смертности и модификации факторов риска (ФР) атерогенеза при вторичной профилактике ИБС [2]. По существующим на сегодняшний день данным, регулярные физические нагрузки (ФН) умеренной интенсивности (60–70%) хотя значимо и не влияют на морфологию коронарных артерий (КА) и частоту рестенозов после ЧКВ, но улучшают работоспособность и качество жизни (КЖ) пациентов, снижают частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и число повторных госпитализаций [3]. Только путем повышения уровня ФА можно добиться снижения общей смертности (ОС) на 20% и на 26% смертности от ИБС [4]. Эти и другие результаты, полученные в крупных исследованиях, позволили комитету экспертов ВОЗ в 1993 г рекомендовать правительствам всех стран включение кардиореабилитации в систему национального здравоохранения как «культурной традиции и национальной нормы» [5].

В России в связи с отсутствием национальных программ по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) многие аспекты реабилитации пациентов после ЧКВ разрабатываются и внедряются недостаточно активно. Наряду с этим постоянное увеличение контингента пациентов, перенесших ЧКВ, требует внедрения эффективных методов реабилитации, демонстрируя множество проблем, связанных с их практическим использованием у этой категории пациентов. Из наиболее важных: отсутствие преемственности между лечебно-профилактическими учреждениями стационарного и амбулаторного типа; низкая практическая доступность центров физической реабилитации; отсутствие схем контролируемых физических тренировок (КФТ) у пациентов с признаками

хронической сердечной недостаточности (ХСН); отсутствие доказательно-обоснованных методологических подходов к оценке эффективности реабилитационных программ; часто недостаточная приверженность пациентов врачебным рекомендациям по увеличению ФА и другим рекомендациям по модификации образа жизни. Такая ситуация может привести к существенному снижению эффективности как самой ЧКВ, так и мероприятий вторичной профилактики, и, как следствие, к прогрессированию основного заболевания, включая потребность в повторных операциях реваскуляризации.

Согласно результатам отечественных исследований, несмотря на очевидную важность борьбы с модифицируемыми ФР, эффективность врачебных рекомендаций по физическим тренировкам (ФТ) в первичном звене здравоохранения крайне низка: из 77% врачебных рекомендаций по ФА пациентами были подтверждены лишь 23,8%, при этом такой вид ФА, как КФТ, не был упомянут ни одним пациентом [6]. Основными недостатками самих рекомендаций были названы краткая форма изложения, изложение рекомендаций в устной форме, отсутствие привлечения специалистов (в частности, кардиологов).

Современный уровень компьютерных технологий предоставляет дополнительные возможности в разработке новых, простых в обращении, систем поддержки врачебных решений (СПВР). СПВР должна отвечать следующим требованиям:

- демонстрировать высокое качество медицинских знаний (основываться на данных доказательной медицины);
- знания должны быть представлены в простой и доступной врачу форме;
- система должна работать не только с количественной, но и с трудно формализуемой качественной медицинской информацией.

Такая СПВР разработана в ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий» под названием «Программа ЭВМ выбора режима физических тренировок у больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство». Назначение разработки — минимизация врачебных ошибок в выборе режима ФН в клинической ситуации «пациент с ИБС после ЧКВ» на постгоспитальном этапе реабилитации.

Целью исследования являлось изучение эффективности амбулаторных реабилитационно-профи-

Динамика показателей в гр. больных ИБС через 12 мес.

Показатели	Исходно		12 мес.	
	ОГ (n=108)	ГК (n=86)	ОГ (n=108)	ГК (n=86)
Метаболический эквивалент потребления O ₂ (МЕ)	6,3 ± 0,3	6,5 ± 0,5	8,8 ± 0,4***	6,8 ± 0,2
Продолжительность нагрузки (мин)	6:09±1:19	4:49±1:24	11:03±1:18*	4:45±1:18
КЖ (суммарный показатель), баллы	87,1 ± 1,19	82,9 ± 6,26	97,1 ± 2,77**	86,4 ± 7,58

Примечание. МЕ — метаболические единицы; * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$; *** — $p < 0,005$ по сравнению с исходными данными.

лактических программ у пациентов после ЧКВ с использованием компьютеризированной СПВР для выбора режима КФТ и предоставления полноценных рекомендаций по модификации образа жизни.

Материал и методы

В проспективное, продольное исследование были включены 194 пациентов (124 мужчины и 70 женщин, средний возраст $53,5 \pm 3,6$ лет) со стабильной формой ИБС, перенесших ЧКВ (коронарную ангиопластику, коронарное стентирование). Исследование выполнялось в течение 12 мес. на базе поликлинического отделения ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии».

Критериями включения являлись: возможность выполнения стресс-теста с ФН; информированное согласие пациента на участие в реабилитационной программе, включающей КФТ.

Стресс-тест с ФН на тредмиле проводился на 3–8 сут. после процедуры эндоваскулярного вмешательства, после чего пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группу (гр.) реабилитации с включением КФТ (n=108) — основная гр. (ОГ) и контрольная гр. (ГК) (n=86). Пациенты ГК находились на обычном амбулаторном наблюдении.

Программа комплексной кардиологической реабилитации включала: консультации кардиолога с необходимой коррекцией лекарственной терапии, рекомендациями по изменению образа жизни, и длительные КФТ.

КФТ проводились 3 раза в нед. на тредмиле (или велотренажере) по 30–40 мин с индивидуально подобранной для каждого пациента мощностью тренирующей ФН. Продолжительность цикла КФТ — 12 мес. (4 этапа по 3 мес.). Клиническое обследование выполняли исходно и по окончании каждого этапа КФТ (каждые 3 мес. — для пациентов ГК) и включало определение клинко-биохимических показателей, проведение контрольного тредмил-теста (протокол Bruce), холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ и, при необходимости, коронароангиографии (КАГ).

Мощность тренирующей нагрузки для пациентов группы КФТ выбирали перед началом каждого этапа [7]. Для этого использовали компьютеризированную «Программу ЭВМ выбора режима физических тренировок у больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство» [8].

В основу медицинской разработки положен системный подход, основанный на клинических, прогностических и ангиографических характеристиках пациента. Выбор режима КФТ осуществлялся на основании следующих признаков:

Определение режима физической реабилитации больных после ЧКВ

Пациент
Пирогов

Новый

Пирогов Антон Михайлович 12.03.1963

Сведения о чрескожных коронарных вмешательствах:

Дата: _____ Доп. информация: _____

Сохранить

Клинические данные

Наличие стенокардии

☐ стенокардия отсутствует

☐ редкие приступы стенокардии напряжения

☐ частые приступы стенокардии напряжения

Сердечная недостаточность

☐ отсутствует ☐ I ф. кл. ☐ II ф. кл. ☒ III ф. кл. ☐ IV ф. кл.

Вес, кг 93 Дистанция 6 минутной ходьбы, м _____

Результаты стресс-теста с физической нагрузкой

☐ Результат пробы отсутствует

Уровень сегмента ST, мм _____

Тяжесть стенокардии

Число METS 8 или _____

Продолжительность периода нагрузки, мин _____

Индекс Дюка 1,5

Результаты ЧКВ

В соответствии с вычисленным значением прогностического индекса Дюка выделяются три группы риска:

Низкий риск (+5 и выше) - средняя ежегодная смертность = 0,25%

Средний риск (от -10 до +5) - средняя ежегодная смертность = 1,25%

Высокий риск (менее -10) - средняя ежегодная смертность = 5,0%

Пациенты с высоким риском в программы физических тренировок не включаются.

Определить группу

Рекомендуется 5 вариант программы тренировок

Запомнить

Программа физических нагрузок

Рис. 1 Пример формирования решения СПВР при выборе режима ФТ у больного, перенесшего ЧКВ.

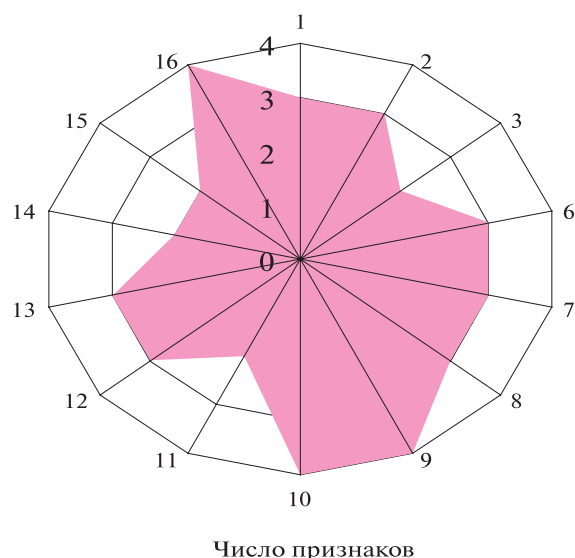


Рис. 2 Анализ врачебных решений по выбору режима ФТ у больных, перенесших ЧКВ.

- наличие/отсутствие симптомов стенокардии;
- наличие признаков СН (функциональный класс);
- число устраненных при ЧКВ поражений КА;
- наличие неустраненных стенозов;
- прогностический индекс Дюка по результатам нагрузочной пробы с определением уровня риска.

КЖ оценивали по опроснику ВОЗ КЖ-100. Вычисляли суммарный показатель и компоненты КЖ: духовная сфера, окружающая среда, социальный отношения, уровень зависимости, психологическая сфера, физическая сфера.

Анализ врачебных решений, касающихся выбора режима КФТ у пациентов после ЧКВ, производился по результатам специально разработанного анкетирования. Анкета включала ситуационные задачи, где врачом-респондентом из 8 предложенных выбирался вариант режима КФТ, соответствующий, по его мнению, данному клиническому варианту. Было предложено всего 48 клинических вариантов, отобранных для ситуационных задач случайным образом из числа пациентов, перенесших ЧКВ, из группы КФТ. Анализировались результаты анкетирования 25 врачей-кардиологов сходной квалификации, среди которых 9 врачей клиники НИИ кардиологии, 10 кардиологов районных поликлиник г. Саратова, 4 врача отделения реабилитации местного кардиологического санатория и 2 врача-реабилитолога городского бюро кардиологической МСЭ. Средний стаж работы участников опроса 17 ± 8 лет. Врачебные решения по результатам опроса сравнивались с решениями, принятыми у тех же пациентов компьютеризированной СПВР.

Результаты и обсуждение

В ходе научного исследования решались основные задачи реабилитации и вторичной профилактики больных ИБС:

- восстановление функциональной способности CCC;
- повышение КЖ пациента;

- создание устойчивой мотивации к выполнению врачебных рекомендаций по вторичной профилактике коронарного атеросклероза.

Пациенты гр. КФТ, выполнившие полный цикл реабилитационных мероприятий, продемонстрировали достоверное увеличение толерантности к ФН (ТФН) и средней продолжительности ФН уже после 3-месячных ФТ. Положительная динамика ТФН сохранялась в течение всего периода наблюдения — 12 мес. (таблица 1). Полученные данные о ТФН свидетельствуют, что положительный тренирующий эффект отмечался у всех пациентов ОГ: к концу исследования в ОГ не осталось пациентов с низким уровнем физической работоспособности. Наряду с этим значительно, по сравнению с исходным уровнем, возросла доля пациентов со средним уровнем физической работоспособности — на 43,9%, и доля пациентов с высоким уровнем физической работоспособности — на 12,6%. За весь период исследования (3 года) не зарегистрировано ни одного осложнения, связанного непосредственно с КФТ.

При наличии сравнимого исходного уровня ТФН в ГК (амбулаторное наблюдение без использования КФТ) через 12 мес. ФА достоверно не изменилась, при этом подавляющую часть гр. представляли пациенты с низкой физической работоспособностью.

В настоящее время доказано, что реваскуляризация миокарда достоверно улучшает КЖ пациентов с ИБС [9]. В ОГ пациентов после ЧКВ, участвующих в программе физической реабилитации, через 12 мес. наблюдалась достоверная положительная динамика КЖ (таблица 1) в виде увеличения суммарного показателя (средний балл по опроснику возрос с $87,1 \pm 1,19$ до $97,1 \pm 2,77$). Высокий суммарный показатель КЖ был в значительной степени обусловлен улучшением КЖ в физической сфере (18,9%). В ГК динамика КЖ выглядела менее позитивной: средний суммарный показатель КЖ через 12 мес. составил $86,4 \pm 7,58$ баллов, и здесь его динамика также была представлена в основном физической сферой (14,2%).

По данным современных клинических исследований, пациенты с хронической ИБС характеризуются довольно низким уровнем приверженности терапии (43–78%), при этом «критическим» является период после 6 мес. от начала лечения [10]. Напротив, хорошая приверженность лечению (по данным разных исследований, составляет 80–95%) является предиктором лучших исходов терапии, а анализ данных относительно приверженности является важной частью клинических исследований. При условии включения КФТ в комплекс реабилитационно-профилактических мероприятий у пациентов, перенесших ЧКВ, был достигнут достаточно высокий уровень приверженности

лекарственной терапии на протяжении всего периода реабилитации: к приему АГП — 90% vs 65,5% в ГК, приему статинов — 88,0% vs 62,8%; приему антиагрегантов — 88,0% vs 62,8%.

Высокий уровень приверженности объяснялся, прежде всего, дополнительными возможностями, связанными с использованием в исследовании компьютеризированной СПВР (рисунок 1). Снижение такого важного для врача амбулаторной практики фактора, как время, затраченное на визит, было достигнуто за счет предоставления подробной печатной формы рекомендаций, автоматически формируемой СПВР. Позитивной явилась и сама обстановка врачебного приема: использование компьютерного оборудования с наличием электронной базы данных придавало «технический» характер профилактической помощи, одновременно предоставляя возможность непрерывного медицинского наблюдения.

При анализе эффективности традиционных врачебных решений по выбору режима КФТ у пациентов, перенесших ЧКВ, 16 врачебных решений из 25 совпали с решениями, принятыми компьютеризированной СПВР (рисунок 2). При этом среднее число клинических признаков, использованных врачами при принятии решений, равнялось 3, как в случае «положительных», так и «отрицательных» решений. Анализ причин врачебных ошибок показал наиболее «типичные»:

- переоценка клинических признаков ХСН;
- 100% игнорирование индекса Дюка при принятии решений;
- недооценка тяжести коронарного атеросклероза у больных с многососудистым поражением.

Таким образом, интегрирование реабилитационных программ в систему амбулаторной помощи на основе компьютеризированного подхода к выбору режима физической реабилитации путем использования СПВР — позволит повысить эффективность врачебных решений в области реабилитации больных, перенесших ЧКВ и эффективности программ физической реабилитации у этой категории больных.

Выводы

Практическое использование компьютеризированной СПВР при физической реабилитации в амбулаторных условиях у пациентов, перенесших ЧКВ, обеспечивает эффективность реабилитационных мероприятий и безопасность пациентов за счет системного подхода к выбору режима ФТ.

Использование компьютеризированной СПВР предоставляет дополнительные практические возможности при проведении мероприятий вторичной профилактики после ЧКВ в виде оптимальной организации на амбулаторном этапе реабилитационно-профилактических мероприятий.

Литература

1. Беленков Ю. Н. Всероссийский форум «Здоровье нации — основа процветания России». Москва, 2009 <http://www.znopr.ru//media/digest/>.
2. Шютт А., Болотова Е. В., Халле М. Роль физической нагрузки во вторичной профилактике ишемической болезни сердца. Кардиология 2005; 7: 83–6.
3. Belardinelli R, Paolini I, Cianci G. Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. JACC 2001; 37:1891–900.
4. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease; review and metaanalysis of randomized controlled trials. N Engl J Med 2004; 116: 10.
5. WHO Expert Committee. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. Geneva WHO, 1993.
6. Аронов Д. М., Ахмеджанов Н. М., Гутковская Л. А. и др. Эффективность мероприятий по борьбе с факторами риска у больных ИБС, проводимых врачами первичного звена (по результатам опросов). РКЖ 2006; 3: 56–9.
7. Свидетельство Роспатента на изобретение № 2355295 «Способ реабилитации больных ИБС». Заявл. 23.10.2007. Оpubл. 20.05.2009. Бюл. № 14. 2 с.
8. Свидетельство Роспатента о регистрации программы для ЭВМ № 2009613090 «Программа ЭВМ выбора режима физических тренировок у больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство». Дата регистрации в Реестре программ для ЭВМ 15.06.2009 г.
9. Rocock CJ, Henderson RA, Clayton T, et al. Quality of life after coronary angioplasty or continued medical treatment for angina: three-year follow-up in the RITA-2 trial. Randomized Intervention Treatment of Angina. AJCC 2000; 35: 907–14.
10. Perreault S, Lammare D, Blais L, et al. Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension. Ann Pharmacother 2005; 39: 1401–6

Поступила 20/05–2010

Острый коронарный синдром в клинической практике: отличия в степени риска, лечении и исходах у мужчин и женщин (по результатам регистра «РЕКОРД»)

А.Д. Эрлих^{1*}, И.И. Шевченко², Д.В. Алексеев³, Н.А. Грацианский¹ от имени всех участников регистра «РЕКОРД»

¹Лаборатория клинической кардиологии ФГУ «НИИ Физико-химической медицины», Москва, Россия;

²МУЗ ГО Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10. Воронеж, Россия;

³Тверская государственная медицинская академия. Тверь, Россия

Acute coronary syndrome in clinical practice: gender specifics of risk levels, treatment, and outcomes: RECORD Registry results

A.D. Erlikh^{1*}, I.I. Shevchenko², D.V. Alekseev³, N.A. Gratsianskyi¹, on behalf of the RECORD Registry participants

¹Clinical Cardiology Department, Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Moscow, Russia; ²City Clinical Hospital of Emergency Care No. 10. Voronezh, Russia; ³Tver State Medical Academy. Tver, Russia

Цель. Дать сравнительную характеристику, лечения в стационаре и его исходов у мужчин и женщин, включенных в независимый российский регистр острых коронарных синдромов (ОКС) РЕКОРД (n=796; мужчины – 57,2%, женщины – 42,8%).

Материал и методы. Регистр проводился в 2007–2008 гг в 18 стационарах 13 городов России. Средний возраст у мужчин – 60,6±11,3 года, а доля мужчин ≥65 лет – 32,3%. Женщины в среднем были достоверно старше, и среди них было больше лиц ≥65 лет – 66,6% vs 32,3% (p<0,001).

Результаты. У женщин чаще в анамнезе имели место различные сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска, однако им в прошлом достоверно реже проводились чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Женщин чаще госпитализировали в «неинвазивные» стационары, при поступлении у них чаще отмечали класс Killip≥II и выше значения прогностических шкал. В стационаре женщины реже получали клопидогрел, гепарины нового поколения, но чаще – диуретики и антагонисты альдостерона. Инвазивные процедуры проводились женщинам достоверно реже. Частота смертельных исходов за время госпитализации при ОКС с подъемами ST у женщин и мужчин была 25,7% и 10,3%, соответственно, (p=0,003), а при ОКС без подъемов ST – 4,2% и 1,6% (p=0,12). В «инвазивных» стационарах при ОКС без подъема ST сумма событий «смерть+инфаркт миокарда» достоверно чаще встречалась у женщин – 9,9% vs 3,5% (p=0,045).

Заключение. Причинами относительно худшего прогноза у женщин, включенных в регистр РЕКОРД, стали как большая частота ССЗ в прошлом, так и лечение с несоответствием к требованиям современных рекомендаций.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, женщины, прогноз, регистр, РЕКОРД.

Aim. To compare the clinical characteristics, in-hospital treatment, and treatment outcomes in men and women included in the independent Russian RECORD Registry of acute coronary syndrome (ACS) (n=796; 57,2% men and 42,8% women).

Material and methods. The Registry covered 2007–2008 and included 18 clinical hospitals in 13 Russian cities. The mean age of male participants was 60,6±11,3 years; the proportion of the patients aged ≥65 years was 32,3%. Female participants were significantly older, with the majority of women being 65 years or older (66,6% vs. 32,3% of those aged below 65 years; p<0,001).

Results. The analysis of anamnestic data demonstrated that in women, pre-existing cardiovascular disease (CVD) and risk factors were significantly more prevalent, while percutaneous coronary intervention (PCI) was significantly

© Коллектив авторов, 2011
Тел.: +7–499–263–29–47,
e-mail: alexeyerlikh@yahoo.com

[*Эрлих А.Д. – научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии, ²Шевченко И.И. – врач, ³Алексеев Д.В. – научный сотрудник, ¹Грацианский Н.А. – руководитель лаборатории клинической кардиологии].

less prevalent, compared to men. Women were more often admitted to “non-invasive” hospitals, and at admission, they more often demonstrated Killip class $\geq$ II and higher risk levels. During hospitalization, women were less likely to be administered clopidogrel or new-generation heparins, but more often received diuretics and aldosterone antagonists. Invasive procedures were performed significantly less often in women vs. men. In women and men with ACS and ST segment elevation, in-hospital rates of fatal outcomes were 25,7% and 10,3%, respectively ($p=0,003$), while for ACS without ST segment elevation, the respective figures were 4,2% and 1,6% ($p=0,12$). In “invasive” hospitals, the combined incidence of death or myocardial infarction among patients with ACS without ST segment elevation was significantly higher in women (9,9% vs. 3,5% in men; $p=0,045$).

Conclusion. A relatively worse prognosis in female patients included in the RECORD Registry was explained by a higher prevalence of pre-existing CVD and an inadequate treatment, with poor compliance to modern clinical guidelines.

Key words: Acute coronary syndrome, women, prognosis, registry, RECORD.

Введение

Современными рекомендациями по лечению острых коронарных синдромов (ОКС) предписано, что лечение мужчин и женщин не должно отличаться [1]. В клинической практике для улучшения качества лечения, необходимо строго соблюдать требования рекомендаций, в т. ч. и в отношении лечения мужчин и женщин. Оценить, насколько выполняются пункты рекомендаций в жизни, помогают правильно организованные, проспективные, исследовательские, наблюдательные программы — регистры.

Цель настоящей работы заключалась в том, чтобы дать сравнительную характеристику, лечения в стационаре и его исходов у мужчин и женщин, включенных в независимый российский регистр ОКС РЕКОРД (Российский РЕгистр острых КОРОнарных СинДроМов).

Материал и методы

Регистр ОКС РЕКОРД был организован и осуществлен по инициативе самих его участников в 18 стационарах 13 российских городов [2].

В регистр в каждом стационаре включали последовательно госпитализированных больных, соответствующих следующим критериям:

Критерии включения:

- ОКС с подъемами сегмента ST (ОКС $\uparrow$ ST): начало или сохранение симптомов не более чем за 24 ч до госпитализации; симптомы, заставляющие заподозрить ОКС (ангинозная боль $\geq$ 20 мин, одышка, синкопэ, остановка кровообращения и др.); изменения на ЭКГ: подъем сегмента ST $\geq$ 1 мм, по крайней мере, в двух смежных отведениях или предположительно новая полная блокада левой ножки пучка Гиса.

- ОКС без подъемов сегмента ST (ОКС $\downarrow$ ST): начало симптомов не более чем за 24 ч до госпитализации; симптомы, заставляющие заподозрить ОКС: ангинозная боль в покое $\geq$ 20 мин, впервые возникшая стенокардия, как минимум, III функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, нарастание ФК стенокардии до III ФК; отсутствие ЭКГ-признаков ОКС $\uparrow$ ST (может не быть никаких изменений на ЭКГ).

Больной должен быть жив на момент госпитализации в стационар.

Критерии не включения:

- Инфаркт миокарда (ИМ), ставший осложнением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или АКШ;

- Больной уже был включен в настоящий Регистр.

В каждом стационаре больных включали в регистр в течение не более чем 1 мес., или до тех пор, пока не были включены 50 больных. Обязательным условием было включение всех последовательно госпитализированных больных, соответствующих вышеуказанным критериям. Включение в регистр началось 01 ноября 2007 г. Последний больной был включен 10 февраля 2008 г.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ STATISTICA 6.0 и SPSS 8.0. Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с коррекцией непрерывности по Йетсу, непрерывных с неправильным распределением — методом непараметрической статистики Манна-Уитни. Статистически значимым считалось различие при значении $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика. В регистр были включены 796 больных. Среди них — 455 (57,2%) мужчин и 341 (42,8%) женщина. Средний возраст у мужчин — $60,6 \pm 11,3$ года, а доля мужчин $\geq$ 65 лет — 32,3%. Женщины в среднем были статистически значимо старше — $69,7 \pm 11,2$ лет ($p < 0,001$), и среди них было больше лиц в возрасте $\geq$ 65 лет — 66,6% ($p < 0,001$).

Сравнение по остальным важным анамнестическим данным и показателям на момент поступления в стационар представлено в таблице 1.

Наличие различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и факторов риска (ФР) в анамнезе чаще встречалось у женщин. Возможно, поэтому среди женщин было больше тех, кто регулярно принимал аспирин, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы кальциевых каналов (АК); частота использования статинов была, хотя и незначимо, но меньшей. Несмотря на большее число ССЗ, женщинам достоверно реже в прошлом проводились ЧКВ.

Женщины чаще доставлялись в стационары, не имеющие возможности выполнять коронарные вмешательства, при поступлении у них чаще были признаки сердечной недостаточности (СН) (класс Killip $\geq$ II) и выше степень риска ишемических осложнений, измеренная прогностическими шкалами.

Не было различий между мужчинами и женщинами по частоте поступления с разными типами ОКС $\uparrow$ ST и ОКС $\downarrow$ ST.

Таблица 1

Анамнестические и клинические данные на момент поступления у мужчин и женщин в регистре РЕКОРД

	Мужчины (n=455)	Женщины (n=341)	p
Перенесенные заболевания/процедуры (%)			
ИМ	36,3	41,6	0,12
Ст.	56,9	75,4	<0,001
ХСН	22,0	45,7	<0,001
АГ	78,5	94,6	<0,001
ЧКВ	8,8	2,3	<0,001
ФР (%)			
Известная ГХС	22,0	26,7	0,15
Ранняя ИБС в семье	22,0	20,0	0,5
Продолжающееся курение	44,6	4,7	<0,001
СД	10,8	22,0	<0,001
Регулярно принимаемые препараты			
Аспирин	29,7	37,0	0,037
β-АБ	28,1	34,6	0,06
ИАПФ	29,0	44,6	<0,001
Статины	10,5	7,9	0,2
Нитраты	31,4	37,5	0,08
АК	7,9	19,1	<0,001
Данные при поступлении			
Госпитализация в «инвазивный» стационар (%)	60,7	40,8	<0,001
Основной симптом (%)			
боль	88,6	90,0	0,6
одышка	5,5	5,6	0,9
Время от начала симптомов до поступления, часы*	6,4 (2,8–20,4)	5,8 (2,8–15,2)	0,5
Класс Killip≥II (%)	14,5	26,1	<0,001
ЭКГ без ишемических изменений (%)	25,3	17,9	0,016
«Передняя» локализация изменений на ЭКГ	38,5	44,9	0,08
ОКС↑ST	31,9	29,6	0,55
Ни разу не измерялся маркер некроза миокарда	15,4	26,4	<0,001
Прогностические шкалы (%)			
GRACE > 150 баллов	17,4	34,7	<0,001
РЕКОРД ≥ 2 баллов	26,6	49,6	<0,001

Примечание: ГХС – гиперхолестеринемия; *медиана (1–3й квартиль распределения); GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events.

Медикаментозное лечение в стационаре. Частота использования различных препаратов за время пребывания в стационаре у мужчин и женщин представлена в таблице 2.

В стационаре по поводу ОКС женщины реже, чем мужчины получали клопидогрел, гепарины нового поколения, но чаще – Д и антагонисты альдостерона. Частота проведения тромболитической терапии (ТЛТ) у мужчин и женщин с ОКС↑ST достоверно не различалась.

Инвазивные процедуры. Т.к. женщин достоверно реже направляли в «инвазивные» стационары, анализ частоты выполнения коронарных вмешательств был проведен как для всех больных, так и отдельно для тех, кто был госпитализирован в «инвазивные» стационары. Результаты представлены в таблице 3.

Инвазивные процедуры выполнялись женщинам с ОКС достоверно реже, чем мужчинам. Это относится и к проведению диагностической коронароангиографии (КАГ), и к любым инвазивным процедурам при

ОКС↓ST. Частота выполнения первичного ЧКВ при ОКС↑ST в «инвазивных» стационарах у женщин также была меньшей, но различие это было статистически незначимым.

Обращает на себя внимание довольно большая (хотя и меньшая, чем у мужчин) частота выявления значимых коронарных стенозов у женщин с ОКС.

Исходы за время госпитализации. Наличие острого ИМ в связи с госпитализацией по поводу ОКС установили у мужчин и женщин примерно одинаково часто – 48,1% и 49,0%, соответственно (p=0,9).

Частота смертельных исходов за время госпитализации, а также нового ИМ, случившегося в стационаре, представлена на рисунке 1.

У женщин исходы ОКС были менее благоприятными. Частота смертельного исхода в стационаре у женщин при ОКС↑ST была в 2,5 раза выше, и различие это было статистически значимым, а при ОКС↓ST и таком же соотношении частоты смертельного исхода – статистически незначимым. Похожая законо-

Частота использования различных препаратов за время пребывания в стационаре (%)

НФГ – нефракционированный гепарин, tPA – тканевой активатор плазминогена.

Частота использования диагностических и лечебных инвазивных вмешательств у мужчин и женщин

Примечание: КШ – коронарное шунтирование.

ратов перед выпиской из стационара показана в таблице 4.

Тенденции в медикаментозном лечении за время пребывания в стационаре сохраняются и в отношении медикаментов, прописанных при выписке — женщинам реже назначается клопидогрел, но чаще — препараты для лечения СН (Д и антагонисты альдостерона).

Последние годы государственные и медицинские организации разных стран уделяют много внимания сердечно-сосудистому здоровью женщин. Например, под эгидой Американской ассоциации сердца проводится научная и образовательная программа «Go red for women» [3], а также издано специальное руководство по профилактике ССЗ у женщин [4]. Из-за высо-

Лечение, прописанное при выписке. Частота назначения мужчинам и женщинам различных препа-

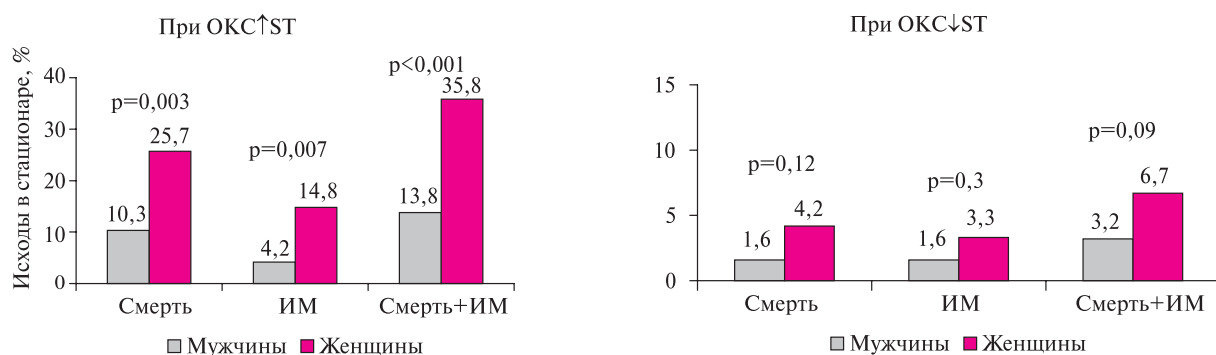


Рис. 1 Частота смерти, нового ИМ и суммы событий «смерть+ИМ» за время госпитализации у мужчин и женщин.

кой смертности женщин от ССЗ и, в частности, от ОКС в России [5], данные, касающиеся лечения женщин, представляют особенный интерес. Это относится и к результатам настоящей работы, выполненной на материале хотя и небольшого, но достаточно объективного регистра ОКС, проведенного в стационарах разного типа нескольких российских городов.

Сравнение группы включенных в этот регистр больных с данными других исследований помогает понять отличия российской популяции больных, которые могут влиять на лечение и исходы ОКС. Женщины в регистре РЕКОРД были достоверно старше мужчин, что ранее было подтверждено и в других исследованиях [6]. Например, в регистре Европейского кардиологического общества EHS-ACS-II (Euro Heart Survey Acute Coronary Syndromes-II) (2004 г) средний возраст женщин был 70 ± 12 лет, а мужчин 62 ± 12 лет [7], а в РЕКОРД — $69,7 \pm 11,2$ и $60,6 \pm 11,3$ лет, соответственно.

Соотношение разных типов ОКС при поступлении у женщин и мужчин в регистре было примерно одинаковым (~ 30% больных с ОКС↑ST). Этот показатель довольно широко варьирует в разных исследованиях, и возможно, зависит как от критериев включения, так и от географического региона, где они проводятся [8]. В регистре EHS-ACS-II доля больных с ОКС↑ST среди женщин была 45%, а в работе, проводившейся в странах Среднего Востока — 22% [9].

Наличие у женщин в анамнезе большего числа различных ФР и перенесенных заболеваний, выявленных в изучаемой группе больных, было показано и в предыдущих европейских регистрах ОКС [10]. При

этом важной информацией служит что госпитализированные с ОКС женщины, имели в среднем больше, чем мужчины как ишемических (перенесенный ИМ, Ст), так и неишемических (АГ) ССЗ. При этом регулярное лечение до развития ОКС у мужчин и женщин различалось не односторонне: женщины достоверно реже лечились дома аспирином и недостоверно реже — β -адреноблокаторами (β -АБ) (т.е. препаратами для лечения ишемической болезни сердца), но достоверно чаще принимали ИАПФ и АК (т.е. препараты для лечения АГ). Эта находка дает основание уделять особое внимание амбулаторному лечению женщин со Ст или перенесших ИМ для большего соответствия этого лечения существующим требованиям.

Не только больший возраст и наличие ФР, но также различные клинические показатели в ранний период ОКС, делали группу женщин в регистре РЕКОРД более «тяжелой» и угрожающей по сравнению с мужчинами.

Вместе с тем, в отношении женщин отмечалась выявленная ранее закономерность, что в более оснащенные и «продвинутые» стационары, где лечение будет потенциально более полноценным, госпитализируются не более «тяжелые», а наоборот, более «легкие» больные. Отчасти поэтому, а отчасти еще и потому, что больные высокого риска вообще [11], а женщины в частности [12,13], реже получают лечение в соответствии с рекомендациями. Женщины в российских стационарах-участниках регистра РЕКОРД, лечились хуже мужчин. В частности, женщины реже получали препараты, являющиеся относительно дорогостоящими, или даже дефицитными — клопи-

Таблица 4

Частота назначения различных препаратов перед выпиской из стационара у мужчин и женщин (%)

	Мужчины (n=433)	Женщины (n=305)	p
Аспирин	85,7	78,0	0,17
Клопидогрел	27,9	16,4	<0,001
β -АБ	84,2	82,1	0,3
ИАПФ	75,2	75,7	0,8
Статины	69,2	61,3	0,2
Нитраты	43,7	46,0	0,2
Д	26,6	40,5	<0,001
Антагонисты альдостерона	7,7	16,4	<0,001

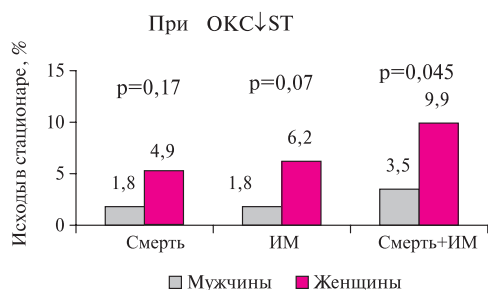


Рис. 2 Частота смерти, нового ИМ и суммы событий «смерть+ИМ» за время госпитализации у мужчин и женщин с ОКС↓ST в «инвазивных» стационарах.

догрел, низкомолекулярный гепарин (НМГ), фондапаринукс.

Отчасти, объяснимо стремление врачей дать более современный препарат больному с меньшей вероятностью осложнений, но это представляется нерациональным, т.к. даже на небольшой когорте больных регистра РЕКОРД ранее было показано, что использование как клопидогрела, так и НМГ и фондапаринукса наиболее эффективно именно в группе больных высокого риска.

Некоторые препараты женщины с ОКС получали чаще, чем мужчины, как в стационаре, так и при выписке из него — это Д и антагонисты альдостерона — те, которые обычно назначаются больным с явными признаками СН. Действительно, частота выявления признаков СН и на догоспитальном этапе, и при поступлении в стационар у женщин была большей. Различие между женщинами и мужчинами в отношении этих средств имеет некое логическое объяснение. Подобное объяснение отсутствует в отношении различий в частоте использования инвазивных коронарных процедур. Хорошо известна их большая эффективность именно у больных высокого риска, в т.ч. у женщин [14]. Вместе с тем, общая тенденция не только российских стационаров — использовать инвазивное лечение у женщин реже, чем у мужчин. Более того, на практике даже диагностическая КАГ у женщин с ОКС выполняется реже [15]. Это было, в частности, продемонстрировано в работе, проведенной на огромной популяции больных в Дании, показавшей и другие важные результаты. Несмотря на то, что отсутствие значимых коронарных стенозов выявлялось у женщин чаще, чем у мужчин — 22% vs 10% ($p < 0,0001$), после выравнивания групп по частоте выявленных стенозов, возрасту и наличию сопутствующих заболеваний, оказалось, что у женщин все равно инвазивное вмешательство проводилось реже. В регистре РЕКОРД отсутствие значимых стенозов при КАГ выявлялось почти с той же частотой — 22,5% у женщин и 12,7% у мужчин. При этом в Дании к 10 дню ~ 60% мужчин и 40% женщин с ОКС↓ST производили ЧКВ (работа опубликована в 2001 г), а среди больных в регистре РЕКОРД даже в «инвазивных» стационарах доли больных, подвергнутых инва-

зивному лечению, были равными 30,0% и 13,6%, соответственно.

Можно предполагать, что низкая частота ЧКВ у женщин регистре РЕКОРД связана с тем, что они реже попадали в «инвазивные» стационары. Для проверки этого предположения анализ частоты ЧКВ выполнен отдельно для «инвазивных» и «неинвазивных» стационаров. Оказалось, что для всей группы больных с ОКС любые коронарные вмешательства реже выполняли у женщин, чем мужчин. Частота первичного ЧКВ при ОКС↑ST у женщин, поступивших в «инвазивные» стационары, также была меньшей, но статистически недостоверно, т.е. отчасти это различие было обусловлено выбором места госпитализации.

В отношении же частоты проведения инвазивных процедур при ОКС↓ST следует отметить, что даже в приспособленных для этого стационарах, женщины в 2–2,5 раза реже мужчин были подвергнуты коронарному вмешательству. Несомненно, что это не может не сказываться на общих результатах лечения женщин. Известно, что прогноз у них при ОКС и без этого хуже [16,17], а невыполнение современных лечебных процедур еще больше ухудшает его. Что и было подтверждено в настоящем анализе — у женщин частота смертельного исхода за время госпитализации была существенно выше, чем у мужчин. Особенно показательны наличие достоверности различий по частоте смерти и ИМ у мужчин и женщин в «инвазивных» стационарах — оно только подтверждает предположение о том, что невыполнение инвазивных процедур ухудшает исходы. При этом есть данные, свидетельствующие, что прогноз у мужчин и женщин, которым при ОКС↓ST была проведена ЧКВ, одинаковый [18].

Таким образом, с помощью результатов, полученных в ходе проведения российского регистра РЕКОРД, удалось показать особенности и отличия женщин и мужчин, поступающих в российские стационары, показать, что женщины относятся к группе высокого риска. Наиболее важным результатом настоящего анализа можно считать выявленную необходимость более активного лечения женщин с ОКС, которые гораздо чаще, чем мужчины не получают тех препаратов и тех вмешательств, которые требуются согласно современным рекомендациям.

Заключение

Данные, полученные в ходе проведения российского регистра ОКС РЕКОРД, дали возможность охарактеризовать группы мужчин и женщин, выявить особенности их лечения и оценить исходы за время госпитализации;

В группе российских больных были получены закономерности, выявленные ранее в крупных международных исследованиях — женщины с ОКС старше мужчин, имеют больший кардиологический анамнез и больше признаков высокого риска неблагоприятного исхода;

Частота назначения женщинам клопидогрела в стационаре и при выписке, а также НМГ и фондапаринукса в стационаре была значимо реже, по сравнению с мужчинами;

Частота выполнения диагностических и лечебных инвазивных коронарных процедур у женщин была достоверно меньшей, и напрямую не зависела

ни от типа ОКС, ни от «инвазивных» возможностей стационаров;

Очевидно, далекое от требований современных рекомендаций лечение явилось одной из причин более неблагоприятного прогноза у женщин, включенных в регистр РЕКОРД, по сравнению с мужчинами.

Литература

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 1598–660.
2. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Кардиология 2009; 7–8: 4–12.
3. <http://www.goredforwomen.org>
4. Mosca L, Banka CL, Benjamin E, et al. Evidence Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. Circulation 2007; 115: 1481–502.
5. Концепция системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года. <http://www.zdravo2020.ru/concept>
6. Heer T, Schiele R, Schneider S, et al. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry). Am J Cardiol 2002; 89: 511–7.
7. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. for the Euro Heart Survey Investigators Characteristics, treatment and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean basin in 2004. Eur Heart J 2006; 27 (19): 2285–93.
8. Bugiardini R, Estrada JL, Nikus K, Gender bias in acute coronary syndromes. Curr Vasc Pharmacol. 2010;8 (2): 276–84.
9. El-Menyar A, Zubaid M, Rashed W, et al. Comparison of men and women with acute coronary syndrome in six Middle Eastern countries. Am J Cardiol 2009; 104 (8): 1018–22.
10. Rosengren A, Wallentin L, Gitt AK, et al. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. Eur Heart J 2004; 25 (8): 663–70.
11. Roe MT, Peterson ED, Newby LK, et al. The influence of risk status on guideline adherence for patients with nonST-segment elevation acute coronary syndromes Am Heart J 2006;151: 1205–13.
12. Blomkhaus AL, Chen AY, Hochman JS, et al. Gender disparities in diagnosis and treatment of Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. JACC 2005; 45: 832–7.
13. Oliveira GB, Avezum A, Anderson JrFA, et al. Use of proven therapies in nonST-elevation acute coronary syndromes according to evidence-based risk stratification Am Heart J 2007; 153: 493–9.
14. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive versus conservative treatment strategies in women and men with unstable ungina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2008; 300: 71–80.
15. Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, et al. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men Eur Heart J 2010; 31 (6): 684–90.
16. MacIntyre K, Stewart S, Capewell S, et al. Gender and survival: a population-based study of 201,114 men and women following a first acute myocardial infarction. JACC 2001; 38: 729–35.
17. Berger JS, Elliott L, Gallup D, et al. Sex differences and mortality following acute coronary syndromes. JAMA 2009; 302: 874–82.
18. Elkoustaf RA, Mamkin I, Mather JF, et al. Comparison of Results of Percutaneous Coronary Intervention for Non–ST-Elevation Acute Myocardial Infarction or Unstable Angina Pectoris in Men Versus Women. Am J of Cardiol 2006; 98 (2): 182–6.

Поступила 22/08–2011

Приложение

Участники регистра «РЕКОРД», предоставившие материал для этой работы:

АЛЬМЕТЬЕВСК: Бацигов Х.А., Ишмуратова З.Ш., Гатауллин М.М., Тагирова Д.Р.
БЕЛГОРОД: Константинов С.Л., Плетнев С.Ю., Перуцкий Д.Н., Куприянова М.Н., Трифонова В.С.
ВОРОНЕЖ: Шевченко И.И., Красова Е.Е., Исламов Р.Р., Лихобицкая М.В. Провоторов В.М., Кравченко А.Я., Шаповалова М.М.
ЕКАТЕРИНБУРГ: Козлов С.В., Фокина Е.Г., Грачев В.Г., Новосельцев С.Л., Горбенко П.И.
ИВАНОВО: Лебедева Л.В., Мишина И.Е., Мазанко О.Е., Довгало Ю.В., Березин М.В.
КЕМЕРОВО: Барбараш О.Л., Тарасов Н.И., Бернс С.А., Коваленко О.В., Херасков В.Ю.
КОСТРОМА: Строков А.А., Пришвина Н.В., Рыбалкин В.А.
КРАСНОДАР: Космачева Е.Д., Позднякова О.А., Круберг Л.К.
МОСКВА: Линчак Р.М., Марчак Д.И., Карташева Е.Д., Лебедева А.Ю., Арефьев М.Н., Матюшков Н.С., Аверков О.В., Эрлих А.Д., Харченко С.М., Данько Ю.А., Грацианский Н.А.
ОДИНЦОВО: Карпалов В.Т., Ярош В.Б., Бубнов А.Р.
ПЕРМЬ: Гусев О.Л., Цепелев В.В., Дорофеев В.А., Малкин М.В., Гладков С.В., Лапин О.М., Калашников И.В., Бурдина Е.В.
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ: Бурак Т.Я., Архаров И.В.
ТВЕРЬ: Алексеев Д.В., Разыграев Р.А., Костюк Т.А.
ТОМСК: Марков В.А., Лишманов А.Ю., Оюнаров Э.О., Максимов А.И., Бурыхина М.А.

Клиническая значимость времени «симптом-баллон» при эндоваскулярном лечении острого коронарного синдрома с подъемом ST

А. Л. Аляви, Х. Х. Маджитов, Д. А. Алимов, М. Л. Кенжаев*, Ж. Ж. Пайзиев

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи. Ташкент, Узбекистан

Clinical role of the “symptom-balloon” time in endovascular treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation

A. L. Alyavi, Kh. Kh. Madzhitov, D. A. Alimov, M. K. Kenzhaev*, Zh. Zh. Payziev

Republican Centre for Emergency Healthcare. Tashkent, Uzbekistan

Цель. Изучить клиническую эффективность эндоваскулярного метода реваскуляризации инфаркт-зависимой коронарной артерии (ИЗКА) в различные сроки от момента начала симптомов, путем ретроспективного анализа результатов лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом ST (ОКС $\uparrow$ ST).

Материал и методы. В исследование включены 164 больных ОКС $\uparrow$ ST. Всем больным проводили селективную коронарографию (КАГ) и транслюминальную баллонную ангиопластику (ТЛБАП) со стентированием КА. В зависимости от времени проведения ТЛБАП/стентирования КА были выделены две группы (гр.) больных. В I гр. вошли 78 больных, у которых время от начала ОКС до проведения ТЛБАП составило < 6 ч. Во II гр. — 86 больных, у них время от начала ОКС до проведения ТЛБАП составило от 6–24 ч. Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли в 1, 7 и 30 сут болезни.

Результаты. При ЭхоКГ выявлено снижение систолической функции левого желудочка (ЛЖ). В I гр. больных уже на 7 сут наблюдалось достоверное улучшение систолической функции ЛЖ — фракция выброса (ФВ) ЛЖ увеличилась с 48,2% до 51,6% ($p=0,0013$), а к 30 сут. до 54,7% ($p=0,001$). Во II гр. отмечалась тенденция к увеличению ФВ ЛЖ с 46,1% до 47,2%, но порога достоверности не достигла ($p=0,2197$).

Заключение. Экстренное восстановление адекватного коронарного кровоснабжения в миокарде при ОКС $\uparrow$ ST приводит к быстрому восстановлению показателей регионарного сокращения ЛЖ, вследствие уменьшения зон оглушенного миокарда. Скорость восстановления сократительной функции ЛЖ после ТЛБАП/стентирования ИЗКА напрямую зависит от времени «симптом-баллон».

Ключевые слова: время «симптом-баллон», острый коронарный синдром, транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием, систолическая функция левого желудочка.

Aim. To investigate the clinical effectiveness of endovascular revascularization of the infarct-related coronary artery (IRCA) in regard to the “symptom-balloon” time, analyzing retrospective data on patients with acute coronary syndrome (ACS) and ST segment elevation (STE-ACS).

Material and methods. The study included 164 patients with STE-ACS, who underwent selective coronary angiography (CAG) and transluminal balloon angioplasty (TLBAP) with coronary stenting. Based on the “symptom-balloon” time, all patients were divided into two groups. In Group I ($n=78$), the “symptom-balloon” time was <6 hours, while in Group II ($n=86$), it was 6–24 hours. Echocardiography (EchoCG) was performed at Day 1, 7, and 30.

Results. The EchoCG data demonstrated a reduction in left ventricular (LV) systolic function. In Group I, LV systolic function significantly improved by Day 7: LV ejection fraction (EF) increased from 48,2% to 51,6% ($p=0,0013$). At Day 30, LV EF was 54,7% ($p=0,001$). In Group II, the increase in LV EF was not statistically significant (from 46,1% to 47,2%; $p=0,2197$).

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: drmajid@mail.ru
Тел.: (+99897) 104–03–10

[Аляви А. Л. — руководитель отделения неотложной кардиологии, Маджитов Х. Х. — заведующий отделением ангиографии, Алимов Д. А. — интервенционный кардиолог, Кенжаев М. Л. (*контактное лицо) — старший научный сотрудник, Пайзиев Ж. Ж. — кардиолог отделения неотложной кардиологии].

Conclusion. Urgent coronary revascularization in STE-ACS improved local LV contractility, due to the restriction of stunned myocardium areas. The speed of the LV contractility improvement after IRCA TLBAP/coronary stenting was strongly associated with the “symptom-balloon” time.

Key words: “Symptom-balloon” time, acute coronary syndrome, transluminal balloon angioplasty and stenting, left ventricular systolic function.

Острая сердечно-сосудистая патология является одной из основных причин смерти и инвалидизации в современном обществе, среди которых ведущее место занимает острое нарушение коронарного кровообращения — острый коронарный синдром (ОКС).

Наиболее важным в лечении больных ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС $\uparrow$ ST), при котором в 95% случаев наблюдают полную тромботическую окклюзию коронарной артерии (КА), является восстановление адекватного кровотока в артерии и устойчивое поддержание тканевой перфузии. Как известно, восстановление адекватного кровотока в клинко-зависимой коронарной артерии (КА) медикаментозным или механическим путем уменьшает размер некроза миокарда, способствует сохранению функционального состояния сердца, снижает госпитальную летальность, смертность и инвалидизацию в отдаленном периоде наблюдения [1,3–6].

Новым подходом в лечении больных с ОКС $\uparrow$ ST является использование первичной транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП) и стентирования, которые требуют наличия соответствующего оборудования и высокоспециализированного персонала. Проведение экстренной ТЛБАП и стентирования в ранние сроки заболевания обеспечивает достаточный ток крови в клинко-зависимой артерии, ограничивает зону некроза и препятствует развитию дилатации и дисфункции ЛЖ [2,9,10]. В последнее десятилетие проведены многочисленные исследования, проанализированы результаты регистров, сравнивающих эффективность тромболитической терапии (ТЛТ) и ТЛБАП при остром инфаркте миокарда (ОИМ). В результате сравнения медикаментозного и инвазивного методов восстановления коронарного кровотока исследователи пришли к выводу, что необходимо как можно раньше восстановить коронарный кровоток любым доступным путем. В связи с этим в настоящее время продолжают изучать эффективность ТЛТ на догоспитальном этапе лечения, а также современные технологии интервенционных вмешательств у больных с ОКС $\uparrow$ ST [9]. Из вышесказанного становится очевидной исключительная роль времени в успешном лечении больных с ОКС $\uparrow$ ST.

Целью работы явилось изучение клинической эффективности эндоваскулярного метода реваскуляризации клинко-зависимой КА миокарда в различные сроки от момента начала симптомов, путем

ретроспективного анализа результатов лечения больных с ОКС $\uparrow$ ST.

Материал и методы

В исследование включены 164 больных с ОКС $\uparrow$ ST, поступивших в Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи Минздрава Республики Узбекистан. Диагноз устанавливали на основании клинических, ЭКГ и биохимических критериев, согласно рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ и Европейского общества кардиологов 2003 г [7]. В исследование включали всех больных, которые имели абсолютные показания для проведения реваскуляризации миокарда согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [7].

Селективная коронароангиография (КАГ) и ТЛБАП со стентированием КА проводились в условиях рентгеноперационной при отделении ангиографии, оборудованной ангиографической установкой «Integris Allura FD 20» компании Philips. Мониторирование ЭКГ проводилось на аппарате «IntelliVue MP20» Philips (Голландия).

Анализ кровотока по стенозированной КА осуществляется в соответствии с классификацией, предложенной исследовательской группой рандомизированного исследования TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) [8]:

Кровоток степени (ст.) TIMI-0: отсутствие перфузии — дистальное место окклюзии антеградного кровотока не отмечается.

Кровоток ст. TIMI-I: проникновение без перфузии — контрастное вещество проникает за область стеноза и не может адекватно заполнить дистальное коронарное русло.

Кровоток ст. TIMI-II: слабая перфузия — контрастное вещество проникает за стеноз и заполняет дистальное русло артерии, однако скорость заполнения и скорость вымывания контраста замедлены по сравнению нормальными артериями.

Кровоток ст. TIMI-III: полная перфузия — антеградный кровоток дистальнее стеноза, контрастирование сопоставимо по скорости заполнения и вымывания при сравнении с нормальными артериями.

В настоящей работе соблюдались рекомендации Американской Ассоциации Кардиологов (ААК) и результатов многоцентровых исследований PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention — Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischaemic Events), согласно которым непосредственно перед эндоваскулярным вмешательством назначают прием клопидогрела регос в дозе 300 мг однократно и далее 75 мг ежедневно [12].

Сопутствующая терапия включала: β -адреноблокаторы; нитраты; прямые антикоагулянты и антиагреганты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, которые принимали 100% пациентов. Все препараты назначали в средне-терапевтических дозах.

В зависимости от времени проведения ТЛБАП и стентирования КА были выделены две гр. больных. В I гр. вошли 78 больных в возрасте 38–67 лет (в среднем

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	I гр. n=78 [%]	II гр. n=86 [%]	p
Возраст, лет [M±SD]	54,6±2,8	52,8±3,6	нд
Пол, мужчин	58 [74,3]	64 [74,4]	нд
ИМ в анамнезе	20 [25,6]	28 [32,5]	нд
АГ	42 [53,8]	53 [61,6]	нд
СД	16 [20,5]	20 [23,2]	нд
ИЗКА			
ПНКА	40 [51,3]	43 [50,0]	нд
ОКА	8 [10,2]	9 [10,5]	нд
ПКА	30 [38,5]	34 [39,5]	нд
Кровоток TIMI – 0	76 [97,4]	83 [96,5]	нд
Кровоток TIMI – I	2 [2,6]	3 [3,5]	нд

Примечание: АГ – артериальная гипертония, СД – сахарный диабет.

54,4±6,8), мужчин было 58 (74,3%), у которых время от начала ОКС до проведения ТЛБАП составило < 6 ч. Во II гр. вошли 86 больных в возрасте в среднем (52,8±1,6 года), мужчин было 64 (74,4%). Время от начала ОКС до проведения ТЛБАП составило 6–24 ч.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на аппарате Siemens-Sonoline-Omnia, оборудованном электронными датчиками с частотой 4,0 МГц, по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества в 1, 7 и 30 сут болезни. В В-режиме по формуле «площадь–длина» рассчитывали конечно-диастолический объем (КДО) левого желудочка (ЛЖ), мл, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, мл, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ,%. Для оценки регионарной сократимости ЛЖ использовалась 15-сегментарная схема деления ЛЖ [2] и индекс нарушения региональной сократимости (ИНРС). Сократимость каждого сегмента оценивалась по 5-балльной шкале: нормокинез – 1 балл, незначительный гипокинез – 2 балла, выраженный гипокинез – 3 балла, акинез – 4 балла и дискинез – 5 баллов. ИНРС рассчитывался по формуле: $ИНРС = ОСБ/15$, где ОСБ – общая сумма баллов по всем 15 сегментам ЛЖ.

Гр. больных были сопоставимы по медико-демографическим показателям. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

При статистической обработке пользовались табличным процессором EXCEL 2007, а также программами для статистической обработки данных STATISTICA 6.1. для WINDOWS XP и медицинской статистической компьютерной программой MedCalc ver. 10.0.1. При статистическом анализе вычисляли средние показатели с указанием среднего отклонения (M±SD). Согласованность числовых данных с нормальным законом распределения оценивалась по критерию Колмогорова. Различия средних значений внутри и между гр. по числовым признакам оценивалось по критерию Стьюдента. В качестве статистической гипотезы использовали альтернативную с уровнем значимости не менее 95% (p=0,05).

Результаты

По результатам диагностической КАГ у 30 (38,5%) и 34 (39,5%) больных (I и II гр. соответственно), наблюдалось поражение правой коронарной артерии (ПКА). У 40 (51,3%) и 43 (50,0%) больных –

поражение передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), и у 8 (10,2%) и 9 (10,5%) больных (I и II гр. соответственно) инфаркт-зависимой артерией (ИЗКА) являлась огибающая КА (ОКА). При этом у 76 (97,4%) пациентов в I гр. и у 83 (96,5%) во II гр. тромбоз ИЗКА сопровождался кровотоком TIMI-0, и соответственно у 2 (2,6%) и 3 (3,5%) больных кровотоки сохранялись на уровне TIMI-I. ТЛБАП с установкой стента проводили “ad-hoc” методом непосредственно после выполнения диагностической КАГ. После предварительной реканализации и предилатации всем 164 (100%) больным была выполнена первичная коронарная ангиопластика со стентированием ИЗКА. У 100% больных в обеих гр. был достигнут кровоток TIMI – III ст., и остаточного стеноза < 10%, что является ангиографическим критерием успешной процедуры.

ЭхоКГ исследование больных выявило в среднем по гр. нормальные параметры полостей левого предсердия и правого желудочка (ЛП и ПЖ), однако систолическая функция ЛЖ оказалась сниженной. Эти показатели ЭхоКГ приведены в таблице 2. В I гр. больных уже к 7 сут. наблюдалось достоверное улучшение систолической функции ЛЖ – фракция выброса (ФВ) ЛЖ увеличилась с 48,2% до 51,6% (p=0,0013), а к 30 сут. до 54,7% (p=0,001). Во II гр. отмечалась тенденция к возрастанию ФВ ЛЖ с 46,1% до 47,2%, но порога достоверности не достигла (p=0,2197).

Схожая динамика наблюдалась и в показателях КДО ЛЖ, так в I гр. к 7 сут. отмечалось недостоверное снижение со 131,8 мл до 130,7 мл (p=0,13), а к 30 сут. снижение было достоверное до 128,6 мл (p=0,0001). Во II гр. КДО ЛЖ уменьшился со 135,6 мл до 133,2 мл (p=0,001) к 7 сут., а к 30 сут. до 130,1 мл (p=0,0001).

Показатель ИНРС в I гр. достоверно снизился с 1,42 до 1,10 (p=0,0001) к 7 сут., и до 1,07 (p=0,0001) к 30 сут. наблюдения. Во II гр. этот показатель к 7 сут. снизился с 1,49 до 1,34 (p=0,0001), и к 30 сут. до 1,18 (p=0,0001).

Таблица 2

ЭхоКГ показатели в исследуемых группах

Показатель	1 сут.		7 сут.		30 сут.	
	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.
КДО, мл.	131,8±5,2	135,6±2,9	130,7±3,7	133,2±6,0	128,6±2,5	130,1±5,6
ФВ, %.	48,2±7,1	46,1±5,6	51,6±5,8	47,2±6,1	54,7±4,1	52,1±5,3
ИНРС, ед.	1,42±0,20	1,49±0,21	1,1±0,05	1,34±0,09	1,07±0,05	1,18±0,1

Таблица 3

Достоверность различия (р) показателей КДО, ФВ и ИНРС при внутри- и межгрупповом сравнении

	I гр.			II гр.			Между I–II гр.		
	1–7 сут.	1–30 сут.	7–30 сут.	1–7 сут.	1–30 сут.	7–30 сут.	1 сут.	7 сут.	30 сут.
КДО	0,13	0,0001	0,0001	0,001	0,0001	0,0006	0,0001	0,0018	0,031
ФВ	0,013	0,0001	0,0002	0,2197	0,0001	0,0001	0,0362	0,0001	0,0006
ИНРС	0,0001	0,0001	0,0003	0,0001	0,0001	0,0001	0,0307	0,0001	0,0001

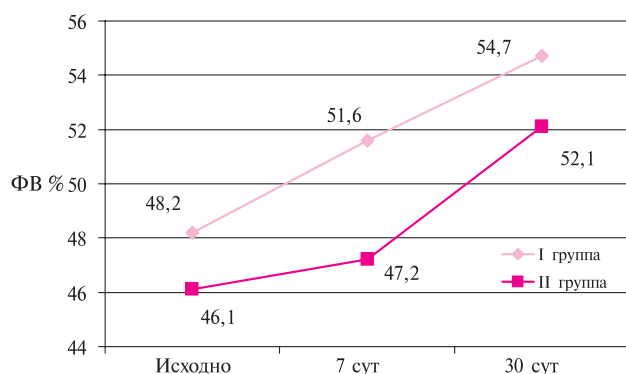


Рис. 1 Динамика показателя ФВ ЛЖ в исследуемых гр.

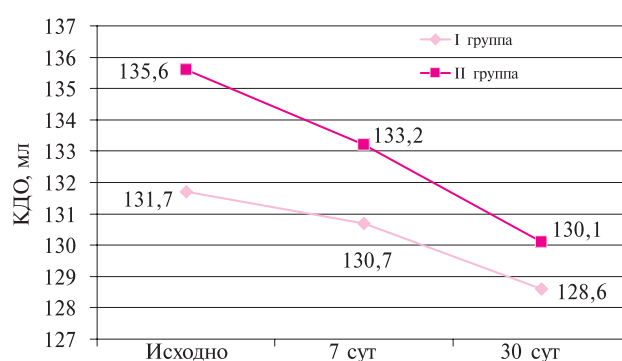


Рис. 2 Динамика показателя КДО ЛЖ в исследуемых гр.

При проведении сравнительного анализа между исследуемыми гр. выявляется достоверная разница по всем изученным ЭхоКГ показателям. Достоверность различия показателей ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ и ИНРС при внутри- и межгрупповом сравнении представлена в таблице 3.

На рисунках 1–3 приведены динамические изменения изученных ЭхоКГ показателей в исследуемых гр. больных.

Обсуждение

При острой тромботической окклюзии КА необратимые изменения в миокарде появляются уже через 20–30 мин, и заканчиваются в зависимости от степени снижения кровотока, а также наличия коллатерального кровотока в ней через 6–24 ч. Обеспечение адекватного кровотока по клинко-зависимой КА может ограничить зону некроза миокарда только в данный период, причем с каждой потерянной мин клинический эффект реперфузии резко снижается. В связи с этим в кардиологии даже появилось понятие “золотого часа” для восстановления коронарного кровотока.

Но, к сожалению, до 40% больных ОИМ поступают в стационар позднее 12 ч от начала заболевания. Поскольку ТЛТ у таких пациентов считается

неэффективной или способной принести вред, современные руководства по ведению больных ОИМ не поддерживают назначение ТЛТ в данной ситуации.

Тем не менее, имеется ряд фактов, свидетельствующих о возможной пользе механической реперфузии у сравнительно поздно поступивших больных ИМ. Во-первых, установлено, что жизнеспособный миокард часто имеется и после 12-часовой ишемии. Во-вторых, в нескольких исследованиях показана эффективность ТЛБАП спустя 12 ч от начала ОИМ. Одним из них являлся многоцентровое рандомизированное исследование BRAVE-2 (The Beyond 12 hours Reperfusion AlternatiVe Evaluation) для оценки эффективности ТЛБАП со стентированием у больных, поступивших позднее 12 ч от начала заболевания [11]. Данное исследование продемонстрировало, что у больных ИМ, поступивших через 12–48 ч от начала заболевания, коронарное стентирование значительно ограничивает размер некроза.

Эффективность столь впечатляющего результата эндоваскулярного лечения больных с ОКС↑ST в том, что через даже много часов реперфузия зоны повреждения и некроза позволяет обеспечить восстановление большей части пострадавших мио-

кардиоцитов (МКЦ). Давно доказано, что даже в основном очаге ИМ, как правило, не все МКЦ погибают одновременно. Это характерно для случаев выраженной ишемии с повреждением и мелкоочагового ИМ, но в других соотношениях встречается также при крупноочаговом ИМ и проявляется в феномене гибернирующего миокарда. Восстановление кровотока в зоне поражения не только в первые 6 ч, но и в первые дни, а применительно к перинфарктной зоне и в первые нед., позволяет сохранить жизнеспособные клетки, восстановить функцию оглушенного и гибернированного миокарда.

В I гр. больных восстановление сократительной способности ЛЖ происходило быстрыми темпами, когда как во II гр. отмечалось отставание в скорости восстановления. Следовательно, во-первых, можно утверждать, что более длительная окклюзия КА привела к увеличению зоны некроза и к более глубоким поражениям миокарда. Во-вторых, длительность оглушения миокарда напрямую зависит от продолжительности окклюзии КА. Другими словами, чем длительнее продолжалась окклюзия КА, тем больше времени необходимо для восстановления зоны оглушенного миокарда.

Таким образом, как показало проведенное исследование, при ОКС↑ST восстановление нормального коронарного кровотока в кратчайшие сроки от начала болезни, посредством стентирования ИЗКА уже с первых суток заболевания позволяет заметно улучшить насосные функции сердца

Литература

- Амосова Е. Н., Руденко Ю. В., Ткачук Л. С. и др. Сравнительная клиническая эффективность первичных перкутанных вмешательств и тромболитической терапии у больных с острым инфарктом миокарда. Серце і судини 2003; 3: 44–9.
- Соколов Ю. Н., Соколов М. Ю., Тарапон И. В., Чубко В. И. Ближайшие и отдаленные результаты первичных перкутанных коронарных вмешательств при остром инфаркте миокарда. Серце і судини 2003; 3: 38–43.
- Armstrong PW, Collen D. Fibrinolysis for acute myocardial infarction. Current status and new horizons for pharmacological reperfusion. Part 1. Circulation 2001; 103: 2862–6.
- Armstrong PW, Collen D, Antman E. Fibrinolysis for acute myocardial infarction the future is here and now. Circulation 2003; 107: 2533–7.
- Brodie BR, Stuckey TD, Hansen Ch, Muncy D. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. Am J Cardiology 2000; 85: 13–8.
- Gibson CM, Cannon CHP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. Circulation 2000; 101: 125–30.
- The task force on the management of acute myocardial infarction of the european society of cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003; Vol: 28–66.
- TIMI Study Group. The Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial: Phase 1 findings. New Engl J Med 1985; 312: 932–6.
- Widimsky P, Groch L, Zelizko M, et al. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis combined with strategy for patients with acute myocardial infarction admitted to hospital without catheterization laboratory: the PRAGUE study. Eur Heart J 2000; 21: 823–31.
- Aschermann M, Widimsky P. I have an acute myocardial infarction: open my coronary artery, stent it and keep full flow! Eur Heart J 2002; 23: 913–6.
- Schmig A, Mehili J, Antoniucci D, et al. Mechanical Reperfusion in Patients With Acute Myocardial Infarction Presenting More Than 12 Hours From Symptom Onset. A Randomized Controlled Trial. JAMA 2005; 293: 2865–72.
- Mehta S, Yusuf S, Peters R, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001; 358: 527–33.

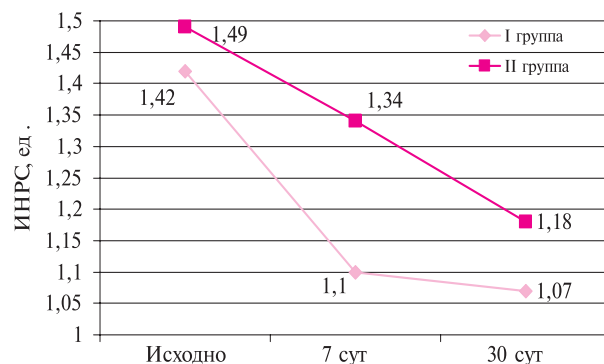


Рис. 3 Динамика показателя ИНРС в исследуемых гр.

посредством более быстрого восстановления зон оглушенного миокарда.

Выводы

ТЛБАП со стентированием ИЗКА при ОКС↑ST является эффективным методом патогенетического лечения.

Применение стентирования КА у больных с ОКС↑ST способствует достоверному улучшению систолических свойств миокарда ЛЖ.

Экстренное восстановление адекватного коронарного кровоснабжения в миокарде при ОКС↑ST приводит к быстрому восстановлению показателей регионарного сокращения ЛЖ, вследствие уменьшения зон оглушенного миокарда.

Скорость восстановления сократительной функции ЛЖ после ТЛБАП и стентирования ИЗКА напрямую зависит от времени «симптом-баллон».

Поступила 23/03–2010

Клинико-гемодинамические эффекты карведилола у больных гипертрофической кардиомиопатией

Т.А. Абдуллаев, О.Х. Аллаберганов, Б.У. Марданов*, Р.Д. Курбанов

Республиканский специализированный центр кардиологии. Ташкент, Узбекистан

Clinical and hemodynamic effects of carvedilol in patients with hypertrophic cardiomyopathy

T.A. Abdullaev, O.Kh. Allaberganov, B.U. Mardanov*, R.D. Kurbanov

Republican Specialised Cardiology Centre. Tashkent, Uzbekistan

Цель. Изучить эффективность терапии карведилолом у больных гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП).

Материал и методы. В исследование включены 52 больных ГКМП (средний возраст $40,7 \pm 3,1$ лет, 67% мужчин и 33% женщин). Проводились клинический осмотр, тест с 6-минутной ходьбой (т6мх), ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ, рентгенография грудной клетки с определением кардиоторакального индекса, оценка степени (ст.) выраженности стенокардии с помощью шкалы вербальных оценок (ШВО) ангинозного приступа. Пациенты анализировались в двух группах (гр.): I ($n=38$) с толщиной межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ≤ 20 мм и II ($n=14$) с ТМЖП > 20 мм. Карведилол назначали, титруя с минимальных доз — 6,25 мг/сут., до максимальной — 31,25 мг/сут. в 2 приема. Длительность терапии — 12 нед.

Результаты. По результатам исследования выявлено улучшение клинико-гемодинамических параметров больных обеих групп, в т.ч. уменьшение выраженности стенокардии и улучшение диастолической функции левого желудочка (ДФ ЛЖ). Эффективность консервативной терапии была более выражена в гр. больных с ТМЖП < 20 мм.

Заключение. У больных ГКМП ст. выраженности симптомов заболевания и неспецифических изменений ЭКГ возрастают соответственно ст. выраженности гипертрофии МЖП. Применение карведилола оказывает благоприятное влияние на клинический статус пациентов и показатели внутрисердечной гемодинамики, выражающееся улучшением ДФ ЛЖ. Эти эффекты препарата наиболее проявляются у больных с ТМЖП < 20 мм.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, толщина межжелудочковой перегородки, диастолическая функция, карведилол, стенокардия.

Aim. To study carvedilol effectiveness in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCMF).

Material and methods. The study included 52 patients with HCMF (67% men and 33% women; mean age $40,7 \pm 3,1$ years). All participants underwent clinical examination, six-minute walk test (6mwt), standard 12-lead electrocardiography (ECG), echocardiography (EchoCG), chest X-ray with cardio-thoracic index calculation, and angina severity assessment using a verbal assessment scale (VAS). All patients were divided into two groups: Group I ($n=38$) with interventricular wall thickness (IVWT) ≤ 20 mm; and Group II ($n=14$) with IVWT > 20 mm. Carvedilol was titrated from the minimal dose of 6,25 mg/d to the maximal dose of 31,25 mg/d (b.i.d.). The treatment duration was 12 weeks.

Results. Carvedilol therapy was associated with an improvement of clinical and hemodynamic parameters (including reduced angina severity and improved left ventricular diastolic function, LVDF) in both groups. The effectiveness of conservative treatment was higher in patients with IVWT < 20 mm.

Conclusion. In HCMF patients, the severity of clinical symptoms and non-specific ECG disturbances increased in parallel with the IVW hypertrophy progression. Carvedilol therapy demonstrated beneficial effects on clinical status, cardiac hemodynamics, and LVDF. These effects were maximal in patients with IVWT < 20 mm.

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy, interventricular wall thickness, diastolic function, carvedilol, angina.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: mb_sky@inbox.ru
Тел.: +998 71 237 37 92

[Абдуллаев Т.А. — руководитель лаборатории сердечной недостаточности и некоронарогенной патологии миокарда, Аллаберганов О.Х. — аспирант лаборатории, Марданов Б.У. (*контактное лицо) — научный сотрудник лаборатории, Курбанов Р.Д. — директор].

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является некоронарогенным заболеванием миокарда с характерными клиническими, гемодинамическими и морфологическими проявлениями. В настоящее время ГКМП рассматривается как генетически детерминированное состояние с аутосомно-доминантным типом наследования; она характеризуется гипертрофией стенок левого желудочка (ЛЖ) при отсутствии других причин увеличения массы миокарда. Клиническая симптоматика ГКМП в основном обусловлена диастолической дисфункцией ЛЖ, вследствие его гипертрофии (ГЛЖ) и фиброза, развитием различных нарушений ритма и проводимости сердца, обструкцией выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ) и ишемией миокарда, проявляющейся ангинозными болями [1,2]. Последние, представляя собой особую проблему, встречаются у ~ 75% больных ГКМП, являясь достаточно резистентными к медикаментозному и даже хирургическому лечению [3].

Выбор методов терапии, в т.ч. и хирургических, зависит: во-первых, от наличия градиента ВТЛЖ и степени (ст.) его выраженности, во-вторых, от преобладания тех или иных симптомов патологической гипертрофии миокарда (стенокардия, нарушения ритма сердца, признаки сердечной недостаточности и т.д.). Общепризнанными являются группы препаратов с отрицательным инотропным действием — β -адреноблокаторы (β -АБ), и антагонисты кальция (АК), и антиаритмики (в основном дизопирамид, амиодарон).

β -АБ (пропранолол, метопролол, надолол) являются основными препаратами, используемыми с целью улучшения диастолической функции (снижения внутрижелудочкового градиента), уменьшения потребности миокарда в кислороде и с антиаритмической целью. В литературе также содержатся данные, подтверждающие способность β -АБ сдерживать и даже уменьшать гипертрофию [4]. Особый интерес представляет изучение течения ГКМП в процессе лечения больных относительно новым неселективным β -АБ карведилолом, который, например, у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) показал свое преимущество перед метопрололом [5]. Селективная блокада α_1 -адренорецепторов (α_1 -АР) вызывает преимущественную дилатацию объемных сосудов, в т.ч. венул, что приводит к уменьшению венозного возврата крови к сердцу (уменьшение преднагрузки на ЛЖ). Данное свойство в сочетании с β -блокирующим эффектом (уменьшение потребности миокарда в кислороде), вероятно, будет иметь преимущество в плане улучшения диастолической функции ЛЖ (снижения внутрижелудочкового градиента) и уменьшения ангинозных болей. В связи с вышеуказанным, целью настоящего исследования явилось изучение эффективности терапии карведилолом у больных ГКМП.

Материал и методы

В исследование включены 52 больных ГКМП. Возраст больных составил 21–54 года (средний — $40,7 \pm 3,1$). Мужчины составляли 67%, женщины — 33%. Всем больным проводилось комплексное клиничко-функциональное обследование, включающее объективный клинический осмотр; тест с 6-минутной ходьбой (тбмх); стандартная электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях; эхокардиография (ЭхоКГ) (Sonoline Versa-Pro, Япония) с определением показателей E (м/с) — скорость раннего диастолического наполнения, A (м/с) — скорость позднего диастолического наполнения, диастолический коэффициент — E/A ЛЖ (отн. ед.), Dt-время замедления пика раннего диастолического наполнения и IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ; холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) («Cardiosens», Украина), рентгенография грудной клетки с определением кардиоторакального индекса (КТИ).

Согласно поставленной цели, оценивалась выраженность загрудинных болей (стенокардии) с помощью шкалы вербальных оценок (ШВО) ангинозного приступа, предложенного Военновым О.В. [6]. При этом субъективное ощущение пациентами дискомфорта за грудиной оценивалось в 1 балл; слабая боль — 2 балла; средняя боль — 3 балла; сильная боль — 4 балла; максимальная или очень сильная боль — 5 баллов. Диагноз ГКМП устанавливали на основании комплекса характерных клиничко-анамнестических и инструментальных признаков: боли в области сердца, одышка, эпизоды головокружения и синкопе, ощущения перебоев в работе сердца, систолический шум, выслушиваемый на верхушке и над аортальным клапаном, неспецифические изменения на ЭКГ (инвертированные глубокие зубцы Т, депрессия сегмента ST, патологические зубцы Q), и обнаружения асимметрической гипертрофии межжелудочковой перегородки (МЖП) с толщиной стенок > 15 мм, отношения толщины МЖП и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) $> 1,3$ [7]. Критериями исключения служили: наличие артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), занятие профессиональным спортом, заболевания перикарда, пороки сердца. Также в исследование не включали больных с противопоказаниями к приему β -АБ, к проведению тестов с физической нагрузкой (ФН). С целью изучения особенностей влияния терапии карведилолом во взаимосвязи со ст. гипертрофии все исследуемые больные были разделены на 2 группы (гр.) (таблица 1). I гр. составили 38 пациентов (26 мужчин и 12 женщин), средний возраст $40,6 \pm 3,1$ лет, с ТМЖП < 20 мм (в среднем $16,1 \pm 0,4$ мм), II гр. — 14 больных (9 мужчин и 5 женщин, $41,4 \pm 2,6$ лет) с ТМЖП > 20 мм (в среднем $24,1 \pm 0,9$ мм).

Карведилол назначали, титруя с минимальных доз — 6,25 мг/сут. до максимальной 31,25 мг/сут. в 2 приема, под контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД). Средние дозы препарата по гр. составили $20,8 \pm 1,2$ мг и $21,1 \pm 1,3$ мг, соответственно. Помимо этого 3 (8%) и 2 (14%) больных I и II гр. принимали амиодарон в поддерживающей дозе 200 мг. Длительность терапии составила 12 нед.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Значимость различий определяли согласно и с использованием непарного критерия t Стьюдента в случае нормального распределения признака. Достоверными считались изменения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам обследований больных ГКМП исходно установлено практически двукратное прева-

Таблица 1

Половозрастная и клиническая характеристика больных изучаемых групп

Признаки/показатели	I гр., n=38	II гр., n=14	p
Средний возраст, лет	40,6±3,1	41,4±2,6	0,8
Одышка, n (%)	11 (29%)	9 (64)	0,04
Боли в области сердца, n (%)	19 (50%)	12 (85,7)	0,04
ШВО, баллов	2,14±0,17	2,9±0,13	0,003
Головокружение, n (%)	18 (47%)	9 (64,2)	0,4
Эпизоды синкопе, n	4 (10,5)	3 (21,4)	0,57
Систолический шум – апиальный и над аортой (аускультативно)	17 (44,7%)	6 (43%)	0,8
тбмх, м	424±10,2	364±12,1	0,002
КТИ, %	47,4±2,3	46,8±2,2	0,8

лирование пациентов мужского пола над женским (35 vs 17 пациентов, соответственно). Результаты исследования солидарны с данными литературы, где также отмечены гендерные различия в эпидемиологии заболевания, свидетельствующие о том, что частота ГКМП у мужчин достоверно превышает таковую в женской популяции [8,9]. Необходимо отметить, что средний возраст пациентов – 40,7±3,1 год. Манифестация клинко-функциональных признаков ГКМП в этом, достаточно старшем, возрастном промежутке является еще одним подтверждением того, что течение заболевания наиболее благоприятное среди всех видов КМП в большинстве случаев бессимптомное; больные в течение длительного времени могут находиться в компенсированном состоянии, и практически в половине случаев заболевание диагностируется случайно [7]. При сравнении наиболее часто предъявляемых жалоб больных, было отмечено, что во II гр. достоверно чаще регистрировались эпизоды одышки и загрудинных болей, лимитирующие обычную физическую активность (ФА), соответственно чему средняя сумма набранных баллов по ШВО у них достоверно превышала таковую в I гр. на 21%. При этом эта гр. больных (с ТМЖП > 20 мм) также характеризовалась более низкой толерантностью к ФН(ТФН), оцененной с помощью тбмх. Выявленные анамнестически эпизоды синкопе чаще регистрировались у больных II гр., хотя данные различия не достигали уровня достоверности. Систолический шум, выслушиваемый над аортой и на верхушке ЛЖ, с практически одинаковой частотой регистрировался у больных обеих гр. (в 44,7% и 43% случаев соответственно).

По анализам результатов стандартной ЭКГ наиболее часто встречающимися признаками ГКМП являлись отрицательные зубцы Т и инверсия сегмента ST (таблица 2). Как отмечено в проведенных исследованиях, эти изменения часто ассоциированы с одышкой как клиническим признаком диастолической дисфункции сердца [10]. Описанные ранее атипичные зубцы Q, также регистрируемые в грудных отведениях, выявлялись у больных с некоторым превалированием в гр. с ТМЖП > 20 мм. Регистрацию зубца Q можно объяснить чрезмерной гипертрофией миокарда с раз-

витием выраженного фиброза [10,11]. У 2 больных в каждой гр. имела место мерцательная аритмия (МА) постоянной формы, происхождение которой некоторые авторы связывают с возникновением множественных контуров «re-entry» [11]. Данные ХМ ЭКГ пациентов выявили достоверное превалирование частоты желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у больных I гр. Развитие желудочковой аритмии, по-видимому, связано со значительным фиброзом миокарда и его разволокнением, описываемый в литературе как феномен «disarray» [12].

В настоящее время выделен диагностический критерий, формулируемый как отношение ТМЖП к ТЗСЛЖ ≥ 1,3 (в норме такое соотношение составляет < 1,3) [9,13]. Данный критерий был «выдержан» в обеих гр. исследованных больных, независимо от ст. гипертрофии МЖП, составляя в среднем 1,46±0,09 и 1,9±1,2 соответственно (p<0,05) (таблица 2). Следует отметить, что до сих пор не существует единого мнения относительно пограничного значения ТМЖП, но большинство авторов приводят величину в 15 мм [10,13]. Еще одной ЭхоКГ особенностью ГКМП является уменьшение полости ЛЖ и повышение ригидности стенок ЛЖ, проявляющиеся уменьшением конечного диастолического размера, конечного диастолического объема ЛЖ и конечного систолического размера ЛЖ (КДР, КДО ЛЖ и КСР ЛЖ), в отдельных случаях, вплоть до полной его облитерации во время систолы. В настоящем исследовании также выявили такие изменения, причем ст. диастолического расслабления ЛЖ оказалась достоверно ниже у больных с более выраженной гипертрофией МЖП. Дилатации полости ЛЖ и снижения фракции выброса (ФВ) не наблюдалось ни в одном случае. Результаты обследования выявили нарушение диастолической функции (ДФ) ЛЖ у 84,4% обследованных больных. При этом установлено, что ст. выраженности изменений увеличивалась по мере увеличения ТМЖП. Значения Е и А у больных обеих гр. составили 0,56±0,05 и 0,52±0,03 м/сек; 0,7±0,06 и 0,7±0,05 м/сек соответственно. Согласно этому значения отношения Е/А у больных I и II гр. составили 0,8±0,06 и 0,74±0,08 соответственно, характеризуя наличие гипертрофического типа диастолической

Гемодинамические и ЭКГ параметры больных ГКМП

Признаки/показатели	I гр., n=38	II гр., n=14	p
САД, мм рт.ст.	111,8±3,2	113,5±2,3	н/д
ДАД, мм рт.ст.	73,4±2,8	73±2,5	н/д
ЧСС, уд/мин	77,2±3,9	78,1±1,8	н/д
Отрицательные зубцы Т, n (%)	16 (42)	10 (71,4)	0,1
ФП, n (%)	2 (5,2)	2 (14,2)	0,6
Патологический зубец Q, n (%)	3 (8)	2 (14,2)	н/д
QT, мсек	360,7±5,6	362,4±6,1	н/д
QRS>110ms, n (%)	6 (16)	4 (28,5)	н/д
Нарушение АВ проводимости, n (%)	5 (13,1)	3 (21,4)	н/д
PQ, мсек	149,2±2,6	150±7,2	н/д
ТМЖП, мм	16,1±0,4	24,1±0,9	0,000
ТЗСЛЖ, мм	11,8±0,8	12,8±0,6	н/д
ТМЖП/ТЗСЛЖ	1,46±0,09	1,9±0,12	0,01
КДР ЛЖ, мм	48±1,7	45±1,1	н/д
КСР ЛЖ, мм	29,4±1,8	26,1±1,07	н/д
ФВ ЛЖ, %	68,4±2,3	71,6±2,3	н/д
ЛП, мм	36,4±1,7	35,4±1,6	н/д
ПЖ, мм	18,8±1,7	15,8±1,6	н/д
Dt, мсек	200±10,2	254±7,1	0,003
IVRT, мсек	120,4±9,1	140±8,6	0,04
Е, м/сек	0,56±0,05	0,52±0,03	н/д
А, м/сек	0,7±0,06	0,7±0,05	н/д
Е/А	0,8±0,06	0,74±0,08	н/д

Примечание: н/д – недостоверно; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек.

дисфункции ЛЖ ($p>0,05$ при сравнении Е/А I и II гр.). Во II гр. больных отмечено удлинение параметра Dt, также отражающего состояние ДФ – $200\pm10,2$ и $254\pm7,1$ мсек соответственно ($p=0,003$). Это касается и IVRT, которое оказалось более увеличенным на 16,6% во II гр. – $120,4\pm9,1$ и $140\pm8,6$ мсек ($p=0,04$).

По итогам 3-месячной терапии карведилолом отмечено значимое улучшение клинического состояния больных обеих гр. Количество больных с жалобами на одышку, являющейся наиболее часто предъявляемой жалобой, ограничивающей двигательную активность больных, в I гр. уменьшилось на 29,4% (таблица 3). При оценке болевого синдрома по ШВО сумма набранных баллов в I гр. достоверно уменьшилась на 20,5%, характеризуя сохранение «слабой боли» в среднем по гр. У больных II гр. также отмечено уменьшение данного показателя на 13,8%, однако выявленная динамика не достигала уровня достоверности. Известно, что карведилол у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) оказывает антиангинальное и антиишемическое действия, которые сохраняются при длительном лечении [14]. Выявление подобного эффекта карведилола в настоящем исследовании является ценным, т.к. загрудинная боль, являющаяся одним из основных симптомов при ГКМП, значительно ухудшает качество жизни (КЖ) больных. При этом основные классы антиангинальных препаратов противопоказаны, из-за риска увеличения градиента ВОЛЖ. Совокупный α -блокирующий

(в результате чего преимущественно расширяются артериолы, в т.ч. коронарные сосуды) и отрицательный хроно- и инотропный эффекты (способствующие улучшению диастолического наполнения коронарных сосудов и уменьшению потребности миокарда в кислороде) обусловили динамику этого симптома у больных. Тем не менее, полученные результаты продемонстрировали, что β -АБ, вероятно, не обладают достаточным эффектом в купировании ангинозных болей, в т.ч. при ГКМП. Ранее проведенные исследования (Steffensen R, et al., 1993) показали, что даже при комбинации достаточно высоких доз атенолола (100 мг/сут.) и дилтиазема ретард (240 мг/сут.) сохранялись эпизоды стенокардии [15]. Исходя из сказанного, возможно, необходимо воздействовать на другие механизмы развития стенокардии при ГКМП (сохранение энергетического метаболизма миокарда при ишемии и гипоксии, уменьшение внутриклеточного ацидоза, улучшение эндотелиальной функции и т.д.).

Привлекает внимание тот факт, что у больных I гр. отмечено достоверное увеличение длины пройденной дистанции по результатам тбмх.

Анализ показателей ЭКГ по итогам исследования выявил некоторое удлинение интервала PQ на 4,9% ($p=0,1$) у больных I гр., однако усугубления упомянутых выше нарушений атриовентрикулярной (АВ) проводимости и возникновения новых его случаев не зарегистрировано (таблица 4). Терапия карведилолом недостоверно уменьшала средние значения QT_c на 2,25% с $360,7\pm5,6$ мсек до $351,9\pm5,7$ мсек ($p=0,3$),

Таблица 3

Динамика клинико-функционального состояния больных на фоне терапии

Признаки/показатели	I гр., n=38		II гр., n=14		p I	p II
	Исходно	3 мес.	Исходно	3 мес.		
Одышка, n (%)	18 (53)	9 (23,6)	10 (71,4)	8 (57)	0,05	0,7
Боли в области сердца, n (%)	24 (63%)	19 (50)	11 (78,5)	10 (71)	0,3	1,0
ШВО, баллов	2,14±0,17	1,7±0,13	2,9±0,13	2,5±0,2	0,04	0,1
Головокружение, n (%)	18 (47)	12 (31,5)	9 (64,2)	8 (57)	0,2	1,0
Эпизоды синкопе, n	4 (10,5)	3 (8)	3 (21,4)	3 (21,4)	н/д	-
Систолический шум – апикальный и над аортой (аускультативно), n (%)	17 (44,7)	17 (44,7)	6 (43)	6 (43)	-	-
тбмх, м	424±10,2	486±11,8	384±12,1	402±13,2	0,000	0,3

Таблица 4

Динамика гемодинамических и ЭКГ параметров больных ГКМП на фоне терапии

Признаки/показатели	I гр., n=38		II гр., n=14		p I	p II
	Исходно	3 мес.	Исходно	3 мес.		
САД, мм рт.ст.	111,8±3,2	113,5±2,3	113,5±2,3	111,8±1,9	н/д	н/д
ДАД, мм рт.ст.	73,4±2,8	73±2,5	73±2,5	74,1±1,9	н/д	н/д
ЧСС, уд/мин	77,2±3,9	68,5±2	78,1±1,8	69,7±2,2	0,05	0,007
Патологический зубец Q, n (%)	3 (8)	3 (8)	2 (14,2)	2 (14,2)	н/д	н/д
QT _c , мсек	360,7±5,6	351,9±5,7	362,4±6,1	360,6±4,2	н/д	н/д
QRS>110ms, n (%)	6 (16)	6 (16)	4 (28,5)	4 (28,5)	н/д	н/д
QRS, мсек	91,6±3,6	85,4±2,9	93,7±4,2	91,8±3,8	н/д	н/д
PQ, мсек	149,2±2,6	156,6±4,9	150±7,2	152,8±4,2	н/д	н/д
ТМЖП, мм	16,1±0,4	15,5±0,3	24,1±0,9	23,6±0,9	н/д	н/д
ТЗСЛЖ, мм	11,8±0,8	12,7±0,6	12,8±0,6	12,7±0,6	н/д	н/д
ТМЖП/ТЗСЛЖ	1,46±0,09	1,32±0,08	1,9±0,12	1,9±0,1	н/д	н/д
КДР ЛЖ, мм	48±1,7	47±1,1	45±1,1	47±1,4	н/д	н/д
КСР ЛЖ, мм	29,4±1,8	28,9±1,2	26,1±1,07	28,6±1,5	н/д	н/д
ФВ ЛЖ, %	68,4±2,3	69,7±1,7	71,6±2,3	69,2±2,1	н/д	н/д
ЛП, мм	36,4±1,7	33,6±1,6	35,4±1,6	34±1,8	н/д	н/д
ПЖ, мм	18,8±1,7	21,3±2,08	15,8±1,6	17,5±1,5	н/д	н/д
Dt, мсек	200±10,2	168±9,4	254±7,1	196±10,2	0,02	0,000
IVRT, мсек	120,4±9,1	93,2±6,8	140±8,6	123,4±8,2	0,02	н/д
E, м/сек	0,56±0,05	0,7±0,05	0,52±0,03	0,7±0,06	н/д	н/д
A, м/сек	0,7±0,06	0,55±0,03	0,7±0,05	0,62±0,05	н/д	н/д
E/A	0,8±0,06	1,2±0,07	0,74±0,08	0,96±0,09	0,02	н/д

Примечание: н/д – недостоверность разницы показателей; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ФВ – фракция выброса; ПЖ – правый желудочек; ЛП – левое предсердие.

и продолжительности QRS – с $91,6 \pm 3,6$ мсек до $85,4 \pm 2,9$ мсек ($p=0,18$). Помимо указанных изменений, у 5 (13%) больных I гр. отмечено восстановление позитивной полярности негативных зубцов T в одном или нескольких грудных отведениях, что также свидетельствует об улучшении процессов реполяризации. По результатам ЭхоКГ обследования выявлено, что терапия карведилолом приводила к улучшению ДФ ЛЖ больных обеих гр. Однако в сравнительном аспекте отмечено, что у больных с большей ТМЖП статистически значимую динамику выявил только показатель Dt, который сократился с $254 \pm 7,1$ мсек до $196 \pm 10,2$ мсек (0,000). В то время как в I гр. зарегистрировано более выраженное улучшение показателей ДФ ЛЖ: уменьшение Dt и IVRT на 16% и 22% соответственно (оба $p<0,05$), сопровождавшиеся увеличением отношения E/A с $0,8 \pm 0,06$ до $1,2 \pm 0,07$ ($p=0,02$) (таблица 4).

Доказано, что величина ЛП является достоверным показателем функционального состояния больных ГКМП. По результатам исследования терапия карведилолом выявила недостоверный характер уменьшения линейного размера ЛП на 7,7% – с $36,4 \pm 1,7$ мм до $33,6 \pm 1,6$ мм ($p>0,05$), возможно косвенно отражающего улучшение ДФ ЛЖ, в результате уменьшения его конечного диастолического давления. Такие параметры как ТС ЛЖ и его линейные размеры по итогам терапии значимой динамики у больных обеих гр. не имели, хотя отмечена некоторая тенденция к уменьшению ст. выраженности гипертрофии миокарда (ТМЖП в диастолу). Естественно, процесс гипертрофии миокарда при ГКМП отличается от такового при АГ, но тем не менее, этот результат заслуживает внимания, т.к. в ряде исследований доказано, что карведилол способен приводить к регрессу ГЛЖ у больных ИБС и АГ [16].

Основные исследования по эффективности β -АБ проводили при ХСН, ИБС и систолической дисфункции. Работы, изучающие влияние β -АБ на ДФ ЛЖ, немногочисленны. Тем не менее, в исследовании Palazzuoli A, et al. было показано, что применение карведилола по сравнению с плацебо у больных с дисфункцией ЛЖ уже через 4 мес. приводит к статистически значимому улучшению показателей ДФ [17]. По данным исследования SWEDIC (Swedish Doppler-echocardiographic study), посвященного оценке влияния карведилола по сравнению с плацебо на ДФ ЛЖ у больных с СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, через 6 мес. терапии статистической значимости достигло увеличение соотношения Е/А [18]. Также существуют работы, где показаны краткосрочные эффекты карведилола в отношении ДФ ЛЖ. Применение карведилола, действие которого основывается на блокировании как β -, так и α_1 -АР, уменьшении влияния норадреналина на сердце, снижении постнагрузки, антиокислительных и антипролиферативных эффектах, уже на 20 сут. привело к достоверному улучшению ДФ ЛЖ [19].

По результатам настоящего исследования отмечено, что карведилол оказывал сравнительно большую эффективность, проявляющейся регрессией клинических симптомов, увеличением ТФН и улучшением ДФ ЛЖ в гр. больных с толщиной МЖП < 20 мм, в то время как в гр. со значительно выраженной гипертрофией МЖП позитивная динамика показателей

достоверного характера регистрировалась в единичном случае. Такие различия результатов терапии β -АБ у больных ГКМП в зависимости от ст. выраженности гипертрофии, возможно, еще раз подчеркивают необходимость хирургических вмешательств при выраженной гипертрофии миокарда, и предопределяют продолжение исследований в данном направлении.

Выводы

ГКМП, являясь генетически детерминированным состоянием, в исследовании чаще встречалась у лиц мужского пола.

Развитие гипертрофии и фиброза предопределяют развитие неспецифических изменений ЭКГ, таких как наличие инверсии зубца Т, смещения сегмента ST и патологических зубцов Q.

Выраженность симптомов заболевания (одышка, загрудинные боли, низкая ТФН) и степень диастолической дисфункции ЛЖ возрастают соответственно ст. выраженности гипертрофии МЖП.

Карведилол у больных ГКМП оказывает благоприятное влияние на их клинический статус, проявляющееся уменьшением симптомов заболевания, увеличением ТФН.

Применение карведилола у больных ГКМП позитивно влияет на показатели внутрисердечной гемодинамики, выражающееся улучшением ДФ ЛЖ. При этом данные эффекты препарата наиболее проявляются у больных ГКМП с ТМЖП < 20 мм.

Литература

1. Джанашия П.Х., Маркелова И.В., Крылова Н.С. Сравнительная оценка эффективности ивабрадина и атенолола у больных гипертрофической кардиомиопатией. РКЖ 2010; 1 (81): 59–64.
2. Michael AF, Gus JV. Management of Symptoms in Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation 2008; 117: 429–39.
3. Su Min Chang, Nasser ML, Jennifer F, William HS. Predictors of Outcome After Alcohol Septal Ablation Therapy in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. Circulation 2004; 109: 824–7.
4. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, et al. On behalf of the Treatment of Mild Hypertension Study Research Group: Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. JAMA 1993; 270: 713–24.
5. McMurray J, Kober L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic Effect of Carvedilol After Acute Myocardial Infarction. Results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) Trial. JACC 2005; 45: 525–30.
6. Бояринов Г.А., Матусова Е.И., Военнов О.В. Острый коронарный синдром: специфика ситуации, реанимации и интенсивной терапии. 2004; НГМА: 80 стр.
7. Wigle ED, Rakowski H, Henderson MA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. Circulation 1995; 92: 1680–92.
8. Spirito P, Siedman CE, McKenna WJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 1997; 336: 775–85.
9. Шипилова Т., Удрас А., Лане П. Течение и исход гипертрофической кардиомиопатии при 15–20 летнем наблюдении. Кардиология 1996; 1: 42–6.
10. Габрусенко С.А. Современные представления о диагностике и лечении больных гипертрофической кардиомиопатией. Сердце 2004; 3 (4): 191–6.
11. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Гипертрофическая кардиомиопатия: результаты пятилетнего наблюдения. Болезни сердца и сосудов 2006; 2: 22–5.
12. Ferrans VJ, Morrow AG. Myocardial ultrastructure in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Circulation 1972; 45: 769–92.
13. Амосова Е.Н. Кардиомиопатии: Руководство. – Киев: «Книга плюс» 1999; 425 с.
14. Марцевич С.Ю., Коняхина И.П., Алимова Е.В. и др. Сравнение эффективности карведилола и атенолола у больных стабильной стенокардией напряжения. Тер архив 2001; 1: 38–41.
15. Steffensen R, Grande P, Pedersen F, et al. Effects of atenolol and diltiazem on exercise tolerance and ambulatory ischaemia. Int J Cardiol 1993; 40: 143–53.
16. Eichstaedt H, Schroeder RJ, Auffermann W, Richter W. Regression of left ventricular hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 19 (Suppl. 1): S55–61.
17. Palazzuoli A, Carrera A, Calabria P, et al. Effects of carvedilol therapy on restrictive dia-stolic filling pattern in chronic heart failure. Am Heart J 2004; 147 (1): E2.
18. Bergström A, Andersson B, Edner M, et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). Eur J Heart Fail 2004; 6 (4): 453–61.
19. Баитова Г.М., Бейшенкулов М.Т., Савченко Ж.В. и др. Влияние карведилола на диастолическую функцию левого желудочка у больных инфарктом миокарда. Вестник КРСУ 2002; 1: 13–5.

Поступила 31/08–2010

Фенотипические особенности течения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у носителей мутаций генов LDLR и APOB

А. Н. Мешков^{1*}, А. И. Ершова¹, Н. В. Щербакова¹, Т. А. Рожкова¹, М. В. Калинина¹, В. В. Кухарчук¹, С. А. Бойцов²

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс»; ² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия

Phenotypical features of heterozygous familial hypercholesterolemia in individuals with LDLR or APOB gene mutations

A. N. Meshkov^{1*}, A. I. Ershova¹, N. V. Shcherbakova¹, T. A. Rozhkova¹, M. V. Kalinina¹, V. V. Kukharchuk¹, S. A. Boytsov²

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex; ²State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — наследственное аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся нарушением липидного обмена и высоким содержанием в плазме крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП).

Сравнить показатели липидного обмена у больных разными генетическими формами СГХС и оценить параметры чувствительности и специфичности биохимических критериев диагностики СГХС для родственников пробандов.

Материал и методы. Сравнивались показатели липидного обмена у 123 нелеченых пациентов с генетически подтвержденным диагнозом СГХС (98 носителей мутаций гена *LDLR* и 25 носителей мутаций гена *APOB*) и 31 их здоровых родственников с отсутствием мутаций.

Результаты. Показано, что в российской популяции, так же как и в популяциях европейских стран, пациенты с мутациями гена *LDLR* характеризуются более высокими уровнями ХС и ХС ЛНП, чем пациенты с мутациями гена *APOB*. Чувствительность биохимических критериев постановки диагноза СГХС для родственников пациента описанных в клинических рекомендациях составила 93%, а специфичность 82%. Несмотря на более низкий уровень ХС ЛНП, данные критерии постановки диагноза СГХС эффективны и у носителей мутаций гена *APOB*.

Заключение. В целом, биохимические критерии могут быть рекомендованы для диагностики СГХС в семьях пробандов с СГХС в Российской популяции.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, мутации генов *LDLR* и *APOB*, критерии постановки диагноза.

Familial hypercholesterolemia (FHCH) is a hereditary autosomal dominant disease, characterised by lipid metabolism disturbances and high plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL—CH).

Aim. To compare lipid metabolism parameters in patients with various genetic variants of FHCH, and to assess the sensitivity and specificity of biochemical markers for FHCH diagnostics in the relatives of probands.

Material and methods. Lipid metabolism parameters were compared in 123 non-treated patients with genetically confirmed FHCH diagnosis (98 and 5 with LDLR or APOB mutations, respectively) and their healthy relatives without LDLR or APOB mutations.

Results. Similarly to European populations, the Russian population was characterised by higher levels of total CH (TCH) and LDL—CH among patients with LDLR mutations, compared to patients with APOB mutations. In the FHCH diagnostics among relatives, biochemical markers demonstrated high sensitivity (93%) and specificity (82%). Despite lower LDL—CH levels, these diagnostic criteria were also effective in patients with APOB mutations.

Conclusion. In the Russian population, biochemical criteria could be recommended for FHCH diagnostics in the relatives of FHCH probands.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: meshkov@cardio.ru
Тел.: 8 (901) 512 1271

[¹ Мешков А. Н. (*контактное лицо) — научный сотрудник, ¹ Ершова А. И. — аспирант, ¹ Щербакова Н. В. — клинический ординатор, ¹ Рожкова Т. А. — научный сотрудник, ¹ Калинина М. В. — аспирант, ¹ Кухарчук В. В. — руководитель отдела, ² Бойцов С. А. — директор].

Key words: Familial hypercholesterolemia, LDLR and APOB gene mutations, diagnostic criteria.

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — наследственное, аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся высоким содержанием в плазме крови липопротеинов низкой плотности (ЛНП), наличием кожных и сухожильных ксантом и высоким риском раннего развития ишемической болезни сердца (ИБС). СГХС может быть обусловлена мутациями нескольких генов: гена рецептора ЛНП — *LDLR*, гена аполипопротеина В-100 (апоВ-100) — *APOB*, гена *PCSK9*, кодирующего конвертазу, принимающую участие в процессах деградации рецепторов ЛНП [1]. Наиболее часто развитие СГХС вызывают мутации гена *LDLR* и *APOB*, мутации гена *PCSK9* встречаются крайне редко. В ряде европейских популяций ранее было показано, что носители мутаций гена *LDLR* имеют более высокий уровень ХС и ХС ЛНП и более выраженные проявления атеросклероза артерий, чем носители мутаций гена *APOB* [2,3]. Эти различия в уровнях холестерина (ХС) ЛНП также могут влиять на чувствительность и специфичность биохимических критериев постановки диагноза СГХС как у пробандов, так и у их родственников в клиниках, где не проводится дезоксирибонуклеиновая (ДНК)-диагностика [4]. В то же время, работы по изучению влияния мутаций генов *LDLR* и *APOB* на показатели липидного обмена в российской популяции больных СГХС, а также по оценке чувствительности и специфичности биохимических критериев постановки диагноза СГХС ранее не выполнялись. Актуальность подобных исследований обусловлена, как минимум, двумя обстоятельствами: во-первых, спектр мутаций гена *LDLR*, вызывающих СГХС, в России отличается от спектра европейских стран [5,6], а во-вторых, средний уровень ХС и ХС ЛНП в российской популяции отличается от показателей в популяциях европейских стран, например Англии, что не позволяет исключить возможные различия в клинической картине СГХС в российской популяции и может влиять на чувствительность и специфичность биохимических критериев постановки диагноза СГХС, выработанных для английской популяции [7–9].

В этой работе сравнивались показатели липидного обмена у 123 не леченых пациентов с генетически подтвержденным диагнозом СГХС (98 носителей мутаций гена *LDLR* и 25 носителей мутаций гена *APOB*) и 31 их здоровых родственников с отсутствием мутаций. А так же, оценили чувствительность и специфичность биохимических критериев постановки диагноза СГХС для родственников пробандов [4].

Материал и методы

Отбор пациентов

В исследование были включены 64 пробанда с генетически подтвержденным диагнозом СГХС, гетерозиготная форма или семейный дефект апоВ-100, гетерозиготная форма, вследствие мутаций генов *LDLR* и *APOB* соответственно, и 90 родственников 1 и 2 степени родства. Образцы крови для определения липидного профиля и выделения ДНК брали натощак утром, после

12-часового голодания. На момент определения уровня липидов крови пациенты не принимали гиполипидемической терапии, как минимум, в течение 1 мес.

Определение уровня липидов

Уровни общего ХС (ОХС), ТГ и ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) определяли стандартными ферментативными методами. Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedewald.

Генетическое исследование

Методика генетического тестирования и перечень мутаций выявленных у больных СГХС была опубликована ранее [5].

Расчет параметров чувствительности и специфичности биохимических критериев постановки диагноза СГХС

Оценку параметров чувствительности и специфичности биохимических критериев диагностики СГХС у родственников пробанда с диагнозом СГХС описанных в клинических рекомендациях (Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia) [4] проводили для 57 родственников, пробанды которых имели генетически подтвержденный диагноз СГХС. Для каждого родственника в отдельности оценивались его показатели ХС ЛНП с учетом возраста и пола по таблицам из вышеуказанных рекомендаций, и пациента группировали в одну из трех категорий: «несомненный диагноз СГХС», «диагноз СГХС исключен», «сомнительный диагноз СГХС». Для дальнейших расчетов пациенты из группы (гр.) с «несомненным диагнозом СГХС» объединялись в одну гр. с пациентами с «сомнительным диагнозом СГХС» как пациенты с клиническим диагнозом СГХС. Всем родственникам проводили генетическое тестирование на наличие у них мутации ранее выявленной у пробанда. При наличии мутации выставляли «генетически подтвержденный диагноз СГХС», при отсутствии мутации пациент считался здоровым; далее сопоставляли клинический и генетический диагнозы, взяв за стандарт генетический диагноз.

Статистическая обработка данных

Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Уровень липидов крови сравнивали попарно при помощи критерия Манна-Уитни. Для анализа результатов использовали статистический пакет STATISTIKA 6. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Показано, что в российской популяции, так же как и в популяциях европейских стран, пациенты с мутациями гена *LDLR* характеризуются более высокими уровнями ХС и ХС ЛНП, чем пациенты с мутациями гена *APOB*. Выявлено повышение уровня триглицеридов (ТГ) крови у пациентов с генетически подтвержденным диагнозом СГХС по сравнению с их здоровыми родственниками. Чувствительность биохимических критериев постановки диагноза СГХС для родственников пациента, описанных в клинических рекомендациях (Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia) составила 93%, а специфичность 82%.

Результаты

В исследование были включены 98 пациентов с мутациями гена *LDLR*, 25 пациентов с мутациями гена *APOB* и 31 родственник без мутаций. Уровень ХС и ХС ЛНП был достоверно выше у больных с мутациями гена *LDLR*, чем у больных с мутациями гена *APOB* и у здоровых родственников. У больных СГХС вне зависимости от генетической формы, по сравнению с их здоровыми родственниками также были более высокие уровни ТГ плазмы крови (таблица 1).

Таблица 1

Сравнение показателей липидного профиля у больных СГХС и их родственников без мутаций

Показатели	Носители мутаций <i>LDLR</i> (<i>n</i> -98)	Носители мутаций <i>APOB</i> (<i>n</i> -25)	Здоровые родствен- ники (<i>n</i> -31)	<i>p</i> (<i>LDLR</i> -vs. <i>APOB</i>)	<i>p</i> (<i>LDLR</i> -vs. norma)	<i>p</i> (<i>APOB</i> -vs. norma)
ОХС (ммоль/л)	10,52±2,52	8,42±1,02	4,72±0,83	<0,05	<0,05	<0,05
ТГ (ммоль/л)	1,69±1,11	1,76±1,58	0,93±0,39	нд	<0,05	<0,05
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,3±0,32	1,38±0,38	1,42±0,38	нд	нд	нд
ХС ЛНП (ммоль/л)	8,00±2,46	5,98±1,39	2,78±0,66	<0,05	<0,05	<0,05

Расчет чувствительности и специфичности биохимических критериев проведен для 57 родственников, пробанды которых имели генетически подтвержденных диагнозов СГХС. При этом 29 родственников имели генетически подтвержденный диагноз СГХС, а у 28 родственников мутации отсутствовали. 2 из 29 больных родственников имели уровни ХС ЛНП, исключающие диагноз СГХС, 2 из 29 имели уровень ХС ЛНП в градации «сомнительный диагноз СГХС», 25 из 29 был выставлен «несомненный диагноз СГХС». У 23 из 28 родственников с отсутствием мутаций, уровень ХС ЛНП позволял полностью исключить диагноз СГХС, а у 5 из 28 выставляли «сомнительный диагноз СГХС». Таким образом, чувствительность биохимических критериев постановки диагноза СГХС у родственников пробанда с диагнозом СГХС составила 93%, специфичность 82%.

Обсуждение

В этой работе впервые в России показаны различия в уровнях ХС и ХС ЛНП у больных СГХС с дефектами генов *LDLR* и *APOB*. Носители мутаций гена *LDLR* имеют более высокий уровень ХС, чем носители мутаций *APOB*. Ранее в странах Западной Европы были получены схожие результаты [2,10–11]. Был проведен анализ липидного спектра у 263 человек: 129 носителей мутаций гена *LDLR*, 28 носителей мутаций гена *APOB* и у 106 человек контрольной группы (ГК) без мутаций. Уровни ХС и ХС ЛНП достоверно отличались между гр. и составляли 10,2±2,1 ммоль/л, 8,1±1,7 ммоль/л, 5,7±1,1 ммоль/л

и 8,2±2,0 ммоль/л, 6,3±1,5 ммоль/л, 3,6±1,1 ммоль/л, соответственно [2]. Меньший уровень ХС у носителей мутаций гена *APOB* приводит к снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), по сравнению с носителями мутаций гена *LDLR*. В работе [3] показано 3-кратное снижение риска ИБС у носителей мутаций гена *APOB*. В настоящей работе не оценивалась частота ИБС у больных СГХС.

Были показаны высокая чувствительность и специфичность биохимических критериев постановки диагноза СГХС у родственников пробанда, разработанных для Великобритании при применении их для диагностики СГХС у родственников больных СГХС в Российской популяции. Несмотря на более низкий уровень ХС ЛНП, такие критерии постановки диагноза СГХС эффективны и у носителей мутаций гена *APOB*. Только у 2 из 29 пациентов с генетически подтвержденным диагнозом СГХС невозможно было диагностировать СГХС на основании уровня ХС ЛНП: в одном случае пациент являлся носителем мутации гена *APOB*, в другом мутации гена *LDLR*. Из 5 родственников с мутациями гена *APOB* диагноз СГХС был выставлен с помощью биохимических критериев у 4 пациентов, при этом у всех в градации «несомненный диагноз СГХС». В целом, биохимические критерии могут быть рекомендованы для диагностики СГХС в семьях пробандов с СГХС в Российской популяции.

Работа поддержана Правительством Москвы: ГК № 8/3–280 н-10 и ГК № 8/3–281 н-10.

Литература

1. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 214–25.
2. Miserez AR, Keller N. Differences in the phenotypic characteristics of subjects with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1719–29.
3. Fouchier SW, Defesche JC, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Familial defective apolipoprotein B versus familial hypercholesterolemia: an assessment of risk. *Semin Vasc Med* 2004; 4 (3): 259–64.
4. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. 2008. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners.
5. Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. *Тер архив* 2009; 9: 23–9.
6. Zakharova FM, Damgaard D, Mandelshtam MY, et al. Familial hypercholesterolemia in St.-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia. *BMC Medical Genetics* 2005; 6:6 doi:10.1186/1471–2350–6–6.
7. Lyrtzopoulos G, Heller RF, McElduff P, et al. Deprivation and trends in blood pressure, cholesterol, body mass index and smoking among participants of a UK primary care-based cardiovascular risk factor screening programme: both narrowing and widening in cardiovascular risk factor inequalities. *Heart* 2006; 92: 1198–206.
8. Vlasoff T, Laatikainen T, Korpelainen V, et al. Ten year trends in chronic disease risk factors in the Republic of Karelia, Russia. *Eur J Public Health* 2008; 18 (6): 666–73.
9. Averina M, Nilssen O, Brenn T, et al. High cardiovascular mortality in Russia cannot be explained by the classical risk factors. The Arkhangelsk study 2000. *Eur J Epidemiology* 2003; 18: 871–8.
10. Ejarque I, Real JT, Martinez-Hervas S, et al. Evaluation of clinical diagnosis criteria of familial ligand defective apoB 100 and lipoprotein phenotype comparison between LDL receptor gene mutations affecting ligand-binding domain and the R3500Q mutation of the apoB gene in patients from a South European population. *Transl Res* 2008; 151: 162–7.
11. Marduel M, Carrié A, Sassolas A, et al. Molecular Spectrum of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia in France. *HUMAN MUTATION* Mutation in Brief 31: E1811–E1824 (2010) Online.

Поступила 18/10–2011

Выбор антиаритмической терапии у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка, осложненной фибрилляцией предсердий

А.В. Тарасов^{1*}, О.Н. Миллер², Ю.М. Поздняков¹, С.А. Лучинский¹, В.Л. Дошицын³

¹Московский областной кардиологический центр. Жуковский; ²Новосибирский государственный медицинский университет. Новосибирск; ³Медицинский центр Управления делами президента РФ. Москва, Россия

Antiarrhythmic therapy choice in patients with left ventricular diastolic dysfunction and atrial fibrillation

A.V. Tarasov^{1*}, O.N. Miller², Yu.M. Pozdnyakov¹, S.A. Luchinskyi¹, V.L. Doshchitsyn³

¹Moscow Region Cardiology Centre. Zhukovsky; ²Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk; ³Medical Centre, RF President's Administration. Moscow, Russia

Цель. Изучить клиническую эффективность, безопасность, влияние на показатели систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ) антиаритмических препаратов (ААП) IC класса — пропafenона и III класса — амиодарона у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ), осложненной фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. Из 227 пациентов 12-месячное наблюдение прошли 198, средний возраст $54,4 \pm 2,1$ года. 138 больных с целью профилактики ФП получали пропafenон и 60 больных — амиодарон. Оценивалась: частота эпизодов ФП, их длительность, показатели систолической и диастолической функций ЛЖ, безопасность применения при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ с учетом нежелательных явлений (НЯ).

Результаты. Через 12 мес. терапии эффективность пропafenона в предупреждении ФП составила 61,4%, что не уступает таковой при использовании амиодарона — 63,2%. Улучшение характера диастолического наполнения ЛЖ на фоне базисной терапии с использованием пропafenона, привело к увеличению количества больных с I ФК ХСН на 50% и снижению числа госпитализаций на 72,9%. Пропafenон имеет лучший профиль безопасности по сравнению с амиодароном у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, поскольку частота НЯ составила 0,72% vs 31,8% соответственно.

Заключение. ААП IC класса пропafenон у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, осложненной пароксизмальной и/или персистирующей ФП характеризуется высокой антиаритмической эффективностью, безопасностью и положительным влиянием на диастолическую функцию ЛЖ.

Ключевые слова: антиаритмическая терапия, диастолическая дисфункция левого желудочка, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность.

Aim. To study clinical effectiveness, safety, and effects on left ventricular (LV) systolic and diastolic function for Class IC and Class III antiarrhythmic medications — propafenone and amiodarone, respectively — in patients with chronic heart failure (CHF), intact ejection fraction (EF), and atrial fibrillation (AF).

Material and methods. Out of 227 patients, 198 were followed for 12 months (mean age $54,4 \pm 2,1$ years). For AF prevention, 138 and 60 participants received propafenone and amiodarone, respectively. The assessed parameters included AF episode incidence, their duration, LV systolic and diastolic function, and therapy safety (incidence of adverse effects, AE) in CHF with intact LV EF.

Results. After 12 months of the treatment, propafenone and amiodarone effectiveness for AF prevention was similar — 61,4 % and 63,2 %, respectively. Improved LV diastolic filling was associated with increased numbers of Functional Class I CHF patients (+50 %) and reduced hospitalization rates (-72,9). In CHF patients with intact LV EF, propafenone demonstrated a better safety profile than amiodarone: AE incidence was 0,72 % vs. 31,8 %, respectively.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: a730tv@yandex.ru
Тел.: 8 (495) 799-18-33

[*Тарасов А.В. (*контактное лицо) — кардиолог-аритмолог МОКЦ на базе МУ «ГКБ», ²Миллер О.Н. — профессор кафедры неотложной терапии и проф патологии ФПК и ППВ, ¹Поздняков Ю.М. — руководитель МОКЦ на базе МУ «ГКБ», ¹Лучинский С.А. — врач кардиолог, ³Дошицын В.Л. — научный руководитель по терапии].

Conclusion. In CHF patients with intact LV EF and paroxysmal and/or persistent AF, the Class IC antiarrhythmic medication propafenone demonstrated high antiarrhythmic effectiveness, safety, and beneficial effects on LV diastolic function.

Key words: Antiarrhythmic therapy, left ventricular diastolic function, atrial fibrillation, chronic heart failure.

Когда говорят о хронической сердечной недостаточности (ХСН), чаще подразумевают систолическую дисфункцию левого желудочка (СД ЛЖ). Если о СД ЛЖ написано немало работ, т.к. она достаточно распространена и изучена, то о диастолической дисфункции ЛЖ (ДД ЛЖ) информации сравнительно немного, и это, несмотря на более чем полувековое ее изучение [1,4]. Значение и роль ДД ЛЖ в формировании синдрома ХСН и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) стали определяться лишь в течение последних трех десятилетий. Это объясняется трудностью ранней диагностики ДД ЛЖ, т.к. она протекает практически бессимптомно, и больные обращаются к врачу на более поздних стадиях, когда прогрессирует недостаточность кровообращения или нарушается сердечный ритм [4].

Следует отметить, что > 55% пациентов с симптоматической ХСН имеют практически нормальную сократимость миокарда — фракция выброса (ФВ) > 50%, в подобных случаях имеют ввиду пациентов с сохраненной систолической функцией или с ДД ЛЖ [1,16]. Доказано, что ДД ЛЖ часто предшествует нарушению систолической функции и может приводить к прогрессированию ХСН даже в тех случаях, когда показатели центральной гемодинамики: ФВ, ударный объем (УО), минутный объем (МО), сердечный индекс (СИ), еще не изменены. На рисунке 1 представлена схематическая картина изменения гемодинамических параметров и размеров сердца в условиях нормального функционирования ЛЖ, СД ЛЖ и ДД ЛЖ.

К основным патогенетическим факторам, которые способствуют развитию ДД ЛЖ, относят фиброз миокарда, его гипертрофию, ишемию, а также рост постнагрузки при артериальной гипертензии (АГ). Важнейшим следствием взаимодействия перечисленных факторов являются увеличение концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах (КМЦ), снижение податливости миокарда ЛЖ, нарушение расслабления сердечной мышцы, изменение нормального соотношения раннего и позднего наполнения ЛЖ и повышение конечного диастолического объема (КДО) [7,9].

Несмотря на отсутствие дилатации ЛЖ и наличие нормальной ФВ, у больных с ДД существенно снижается толерантность к физической нагрузке (ТФН), появляются застойные явления в легких. Возможности специфического воздействия на ДД в известной степени ограничены.

Необходимо подчеркнуть высокую распространенность ДД ЛЖ, поскольку, например, у пациентов

с АГ таковая встречается в 50-90% случаев и коррелирует как со степенью повышения АД, так и длительностью заболевания. Частота ДД миокарда как причины ХСН резко увеличивается с возрастом [3,16].

Для оценки диастолической функции в клинических условиях выделяют два подхода:

- оценка активных и пассивных характеристик расслабления;
- оценка структуры диастолического наполнения.

Второй подход получил распространение лишь в последнее время в связи с развитием доплерэхокардиографии (ДЭхоКГ) и изучением трансмитрального диастолического потока (ТМДП) [1].

Выделяют три основных типа ДД ЛЖ — гипертрофический с замедленной релаксацией, псевдонормальный и рестриктивный [3]. Первый, наиболее ранний вариант ДД характеризуется замедленным расслаблением (аномальной релаксацией). При нарушении расслабления наблюдается уменьшение объема крови, поступающей в ЛЖ в фазу раннего наполнения, и увеличение вклада предсердий. Второй, более тяжелый тип ДД, называется псевдонормальный. На этой стадии развития ДД расслабление желудочка происходит еще медленнее и не до конца. Желудочек без компенсаторного повышения внутрипредсердного давления не в состоянии вместить необходимый объем крови. Повышение внутрипредсердного давления восстанавливает ранний трансмитральный градиент давлений. Дальнейшее прогрессирование ДД приводит к развитию еще более тяжелого типа, называемого рестриктивным.

Основные ССЗ, такие как АГ и ишемическая болезнь сердца (ИБС) служат частой причиной ДД ЛЖ, в свою очередь ДД ЛЖ создает условия для нарушений сердечного ритма — предсердная эктопия и фибрилляция предсердий (ФП), которые порой являются одним из первых проявлений ДД ЛЖ. С другой стороны, причины развития ФП преимущественно ассоциированы с теми же ССЗ — АГ, коронарная болезнь сердца (КБС) и ХСН, которые вызывают ДД ЛЖ, что дает повод думать о ДД ЛЖ, как о связующем звене патогенетической «цепи» между ССЗ и ФП [6,8,12].

Подтверждение такого патогенеза доказывает модель развития ДД ЛЖ. Для полноценного наполнения кровью ЛЖ, как компенсаторный механизм, «срабатывает» левое предсердие (ЛП), которому приходится сокращаться с большей нагрузкой, а гемодинамическая перегрузка последнего приво-

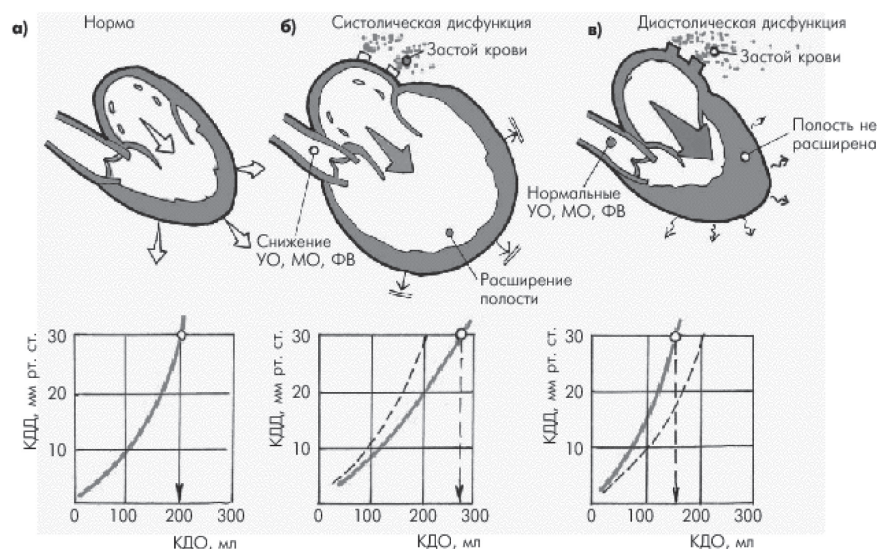


Рис. 1 Особенности функции ЛЖ при систолической (б) и диастолической (в) формах ХСН, (а) — норма. Конечно-диастолическое давление (КДД) ЛЖ = 30 мм рт.ст. — критическое давление наполнения, при котором развивается отек легких. Внизу показана зависимость КДД от КДО ЛЖ (рис. с изменениями от Г.Е. Ройтберг, А.В.Струтынский. Внутренние болезни: патогенез сердечной недостаточности, 2002).

дит к его дилатации, что способствует повышению эктопической активности и далее ФП [2]. В условиях нормосистолии, при отсутствии нарушений диастолического расслабления, вклад систолы предсердий в сердечный выброс (СВ) не превышает 25-30%, и роль предсердий, в этом случае, расценивается как дополнительный насос для наполнения желудочков. Однако при прогрессировании ХСН систола предсердий приобретает принципиально важную компенсаторную роль [10]. В результате ответа на растяжение ЛП, происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), системы натрийуретических пептидов (НУП), ангиотензина II (АТ II) и трансформирующего фактора роста β_1 [13]. Как гемодинамическая перегрузка ЛП, его дилатация и замещение фиброзной тканью, так и диастолические нарушения могут способствовать возникновению, прежде всего ФП, определяя, тем самым, тесную связь и единый патогенез дисфункции и тахикардии. Данное обстоятельство согласуется с мнением авторов, указывающих на прирост числа пароксизмов ФП у больных с ДД ЛЖ, который составляет 14% ежегодно [6, 14]. Таким образом, диастолические нарушения могут послужить одним из первых звеньев патофизиологических изменений, приводящих к ремоделированию камер сердца и поддержанию тахикардии.

Изучение ДД ЛЖ и исследование точек воздействия на таковую становится приоритетной проблемой кардиологии. Учитывая то, что прослеживается единая патогенетическая связь между ДД ЛЖ и ФП, это требует выработки единой стратегии лечения и изучения путей вторичной профилактики осложнений такого патологического процесса.

Что касается лечения диастолической ХСН, то, к сожалению, четких рекомендаций и схем терапии таковой в настоящее время не существует. Европейское общество кардиологов (ESC) в 2005г опубликовало лишь общие направления терапии больных с диастолической ХСН, некоторые из которых требуют коррекции с точки зрения современных взглядов на патогенез этого заболевания [15].

Одними из первых и важных принципов медикаментозного лечения ДД ЛЖ являются восстановление и удержание синусового ритма при пароксизмальной и персистирующей форме ФП. Синусовый ритм приводит к существенному улучшению диастолического наполнения желудочков за счет восстановления нормальной физиологической последовательности сокращения камер сердца, а если этого нельзя достичь, становится важным контроль частоты ритма [13, 15].

Что касается антиаритмических препаратов (ААП) при ХСН осложненной ФП, то назначение таковых может сопровождаться не только побочными и нежелательными эффектами, но способствовать ухудшению показателей систолической и диастолической функций ЛЖ. В рекомендациях 2006г АСС/АНА/НRS эксперты рекомендовали амиодарон и дофетилид в качестве препаратов «первой линии» для поддержания синусового ритма у пациентов с ФП и ХСН, хотя данные рекомендации основаны на исследованиях больных с СД ЛЖ, а как было сказано выше, доля больных с ДД ЛЖ среди больных с ХСН составляет > 50% [8]. Согласно же рекомендациям ESC 2010 года, применение дофетилида не рекомендуется [5]. Предлагаемый новый ААП дронадарон противопоказан для пациентов с

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Характеристика	I гр. (n=138)	II гр. (n=60)	p (U)
Возраст, годы	54,5±3,2	54,4±1,8	p=0,74
Мужчины	74 (53,6%)	33 (55,0%)	p=0,74
Женщины	64 (46,3%)	27 (45,0%)	p=0,88
1 ст. АГ (n=13)	9 (6,5%)	5 (8,3%)	p=0,85
САД (мм рт.ст.)	155,1±6,12	157,3±4,11	p=0,72
ДАД (мм рт.ст.)	96,4±3,1	94,7±3,5	p=0,78
2 ст. (n=144)	107 (77,5%)	44 (73,3%)	p=0,72
САД (мм рт.ст.)	178,8±4,52	179,2±3,67	p=0,85
ДАД (мм рт.ст.)	102,3±3,38	106,4±2,8	p=0,87
3 ст. (n=32)	22 (15,9%)	11 (18,3%)	p=0,047
САД (мм рт.ст.)	196,2±8,5	197,8±9,5	p=0,82
ДАД (мм рт.ст.)	114,3±5,6	116,5±7,4	p=0,86
ХСН I ФК (n=53)	38 (27,5%)	15 (25,0%)	p=0,68
ХСН II ФК (n=138)	98 (71,0%)	40 (66,6%)	p=0,53
ХСН III ФК (n=7)	4 (3,0%)	3 (5,0%)	p=0,004
ИБС I ФК (n=28)	15 (10,9%)	13 (21,6%)	p=0,0014
ИБС II ФК (n=22)	13 (9,4%)	9 (15,0%)	p=0,006
ИБС III ФК (n=10)	4 (2,9%)	6 (10,0%)	p=0,0012
Пароксизмальная ФП	96 (69,5%)	41 (68,3%)	p=0,65
Персистирующая ФП	42 (30,5%)	19 (31,7%)	p=0,64

Примечание: р* - U-критерий Манна-Уитни – статистический критерий, используемый для оценки различий между двумя выборками по уровню какого-либо признака, измеренного количественно и позволяющий выявлять различия в значении параметра между малыми выборками. Высокие значения вероятности в этом столбце означают, что исходные данные имеют одинаковые характеристики и могут быть использованы в исследовании.

III-IV функциональными классами (ФК) ХСН согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) и не рекомендован для пациентов со II ФК с недавней декомпенсацией кровообращения [11]. Вопрос о возможности применения ААП IC класса у лиц с «органическим поражением сердца» можно было бы и не поднимать, если бы аритмии у больных с ХСН успешно устранялись препаратами других классов, и эти ААП были безопасны. Следует упомянуть, что само понятие «органическое поражение сердца» в аспекте данной проблемы отличается крайней широтой толкования. Таким образом, на сегодняшний день остается ряд важнейших вопросов, которые необходимо решить в ближайшем будущем. Во-первых, необходимо уточнить, какая именно органическая патология, и какая степень выраженности таковой должны считаться противопоказаниями к применению ААП IC класса. Во-вторых, необходимы серьезные клинические исследования по препаратам IC класса, причем они должны отвечать всем современным принципам доказательной медицины. По крайней мере, данные исследования могут подтвердить или отвергнуть возможность их применения у определенных групп больных с органической патологией сердца. В настоящее время в России проводится исследование ПРОСТОР (Сравнение эффективности и безопасности ПРОпафенона и амиодарона у пациентов с пароксизмальной и/или персистирующей формами фибрилляции предсердий и хронической Сердечной

недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка). Настоящий фрагмент работы посвящен анализу показателей диастолической, прежде всего, и систолической функции ЛЖ при использовании ААП IC и III классов.

Материал и методы

Исследование ПРОСТОР является многоцентровым, проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным с использованием параллельных групп. Критерии включения:

- мужчины и женщины – 30 лет, страдающие АГ 1-3 степени (ст.) и/или ИБС с I-III ФК стенокардии согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов;
- наличие пароксизмальной и/или персистирующей ФП в анамнезе;
- ДД ЛЖ с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ≥40%);
- до назначения ААП пациенты должны иметь стабильный I-III ФК ИБС и I-III ФК ХСН (NYHA);
- подписанная форма «Информированного согласия пациента» на участие в исследовании.

Критерии исключения: любые острые формы ИБС, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) любой давности; ХСН IV ФК по NYHA (ФВ<40%); вторичная (симптоматическая) АГ; выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ (ГЛЖ) (> 14 мм); врожденные и приобретенные пороки сердца; атриовентрикулярные (АВ) блокады II-III ст. или брадикардия <50 уд/мин во время скрининга; заболевания или состояния, являющиеся противопоказаниями для назначения ААП.

Таблица 2

Показатели диастолической функции ЛЖ «с замедленной релаксацией» в гр. пропafenона и амиодарона через 12 мес. терапии

Показатели	Гр. пропafenона (n=97)			Гр. амиодарона (n=40)		
	Исходно	12 мес.	p	Исходно	12 мес.	p
Е, м/с	0,45±0,03	0,52±0,04	нд	0,56±0,02	0,52±0,04	нд
А, м/с	0,65±0,04	0,60±0,03	нд	0,58±0,03	0,63±0,03	нд
Е/А	0,69±0,02	0,86±0,07	нд	0,96±0,01	0,83±0,05	нд
IVRT, мс	91,5±4,21	95,7±5,06	нд	94,8±4,13	94,2±4,23	нд
ЛП, мм	42,2±1,02	41,6±1,01	нд	42,3±1,05	42,9±1,02	нд

Примечание: ЛП – переднезадний размер ЛП.

Таблица 3

Показатели при «псевдонормальном» типе ДД ЛЖ в гр пропafenона и амиодарона через 12 мес. терапии

Показатели	Гр. пропafenона (n=33)			Гр. амиодарона (n=12)		
	Исходно	12 мес.	p	Исходно	12 мес.	p
Е, м/с	0,55±0,03	0,56±0,02	нд	0,57±0,04	0,56±0,03	нд
А, м/с	0,45±0,02	0,43±0,04	нд	0,44±0,02	0,43±0,03	нд
Е/А	1,23±0,14	1,31±0,12	нд	1,34±0,16	1,31±0,12	нд
IVRT, мс	68,2±3,12	71,1±4,10	нд	67,3±3,16	70,2±4,23	нд
ЛП, мм	43,1±1,03	43,3±1,26	нд	42,4±2,11	43,3±1,41	нд

Примечание: ЛП – переднезадний размер ЛП.

Таблица 4

Показатели при «рестриктивном» типе ДД ЛЖ в гр. пропafenона и амиодарона через 12 мес. терапии

Показатели	Гр. пропafenона (n=8)			Гр. амиодарона (n=8)		
	Исходно	12 мес.	p	Исходно	12 мес.	p
Е, м/с	0,88±0,05	0,87±0,02	нд	0,89±0,04	0,86±0,02	нд
А, м/с	0,38±0,01	0,36±0,09	нд	0,38±0,03	0,37±0,03	нд
Е/А	2,32±0,16	2,41±0,13	нд	2,33±0,09	2,31±0,11	нд
IVRT, мс	62,3±6,21	63,7±5,31	нд	63,4±6,17	63,2±4,27	нд
ЛП, мм	43,4±1,22	43,3±1,05	нд	43,3±1,16	43,5±1,10	нд

Примечание: ЛП – переднезадний размер ЛП.

Все пациенты получали базисную медикаментозную терапию по поводу АГ, ИБС и ХСН, согласно рекомендациям ВНОК и на момент включения в исследование имели синусовый ритм.

Первичные конечные точки в исследовании ПРОСТОР:

- общая смертность (ОС);
- сердечно-сосудистая смертность;
- фатальные и нефатальные ИМ и инсульты (МИ);
- частота госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН или рецидивами ФП.

Вторичные точки:

- частота эпизодов ФП за 12 мес.;
- длительность каждого эпизода ФП;
- частота желудочковых сокращений (ЧЖС) во время пароксизма ФП;
- уровень АД, динамика тяжести ФК ИБС, ХСН на фоне базисной терапии с применением ААП;
- динамика показателей систолической и диастолической функций ЛЖ на фоне ААТ.

Период наблюдения составил 12 мес. Во время визитов проводились:

- сбор анамнеза;
- анализ клинических и биохимических исследований;

- регистрация ЭКГ;
- ЭхоКГ, ДЭхоКГ;
- холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ;
- анализ дневников пациентов по количеству эпизодов ФП, их длительности, переносимости препарата, НЯ и осложнениям: МИ, транзиторные ишемические атаки (ТИА), ИМ, количество госпитализаций, связанных с прогрессированием ХСН или возникновением эпизода ФП, а также смертельные исходы и причины таковых.

Рандомизация пациентов проводилась на две исследуемые гр. путем конвертов, 94 пациента в I гр. (67,6% от всей гр., принимающих пропafenон) и 88 больных во II гр. (100% от всей гр., принимающих амиодарон). В Московском областном кардиологическом центре (г. Жуковский) с января 2010г в I гр. включены дополнительно 45 пациентов (32,4% от всей гр., принимающих пропafenон) с заданными характеристиками, для более детального изучения параметров систолической и диастолической функций ЛЖ на фоне приема пропafenона. В настоящее время выборка содержит общее количество пациентов – 227, которые соответствовали критериям включения/исключения. Из исследования были исключены 29 пациентов, успешно завершили участие в исследовании 198, из них 112 мужчин и 86 женщин, средний возраст 54,4±2,1 года. В I гр.

включены 138 пациентов, принимающих ААП IC класса пропafenон в дозе 450 мг/сут., II гр. представлена 60 больными, которые принимали ААП III класса амиодарон в поддерживающей дозе 200-400 мг/сут. При подозрении на дисфункцию щитовидной железы определяли уровень гормонов. Пациентам, принимающим амиодарон, повторное определение уровней гормонов осуществляли через 3 мес. терапии, затем через 6 и 12 мес. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

ЭхоКГ в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах выполнялась всем больным с определением показателей систолической и диастолической функции ЛЖ. Для изучения состояния диастолической функции ЛЖ оценивали динамику его заполнения путем исследования характеристик ТМДП. С этой целью в режиме импульсной ДЭхоКГ измеряли пик скорости раннего диастолического наполнения (Е), пик скорости позднего наполнения (А), соотношение Е/А, в постоянно-волновом режиме измеряли время изоволюмического расслабления (ВИР - IVRT). Любое негативное изменение в состоянии здоровья пациента рассматривалось как НЯ. Если НЯ было связано с исследуемым ААП, то оно рассматривалось как побочный эффект (ПЭ) терапии. В случае развития серьезных ПЭ, которые могли нанести вред здоровью, пациент исключался из исследования.

Статистический анализ проводили с использованием стандартных компьютерных программ MS Excel 2002 и SPSS 11.5, Статистика 6.0 с представлением данных в виде средней величины, ее стандартного отклонения ($M \pm m$), парного теста Стьюдента, а для оценки различий между двумя выборками использован критерий Манна-Уитни. Критерием статистической достоверности считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

В обеих гр. по первичным конечным точкам в течение периода наблюдения не было зарегистрировано смертельных исходов, нефатальных ИМ и МИ. ДД ЛЖ «с замедленной релаксацией» выявлена у 97 (70,3%) пациентов I гр. и у 40 (66,6%) больных II гр. Показатели диастолической функции ЛЖ в зависимости от ее типов представлены в таблицах 2, 3, 4.

Замедление активной релаксации, снижение жесткости миокарда сказывались на процессе наполнения камеры желудочка в раннюю диастолу, в результате чего увеличивалось ВИР ЛЖ, а поток раннего диастолического наполнения уменьшался. Данный тип ДД ЛЖ коррелировал с ФК ХСН, поскольку он имел место у 12 пациентов I гр. с I ФК и 46 у пациентов со II ФК ХСН ($r = -0,52$; $p = 0,0014$); во II гр. — у 8 больных с I ФК и у 12 пациентов со II ФК ХСН ($r = -0,056$; $p = 0,0017$).

«Псевдонормальный» тип ДД имел место у 45 (22,7%) пациентов, т.к. изменения ТМДП занимали промежуточное положение (таблица 3). «Псевдонормальный» тип ДД имели 33 (23,9%) больных I гр. и 12 (20,0%) II гр. В I гр. такой тип дисфункции выявлен у 26 больных с I ФК ($r = -0,48$; $p = 0,0014$) и 38 пациентов со II ФК ХСН ($r = -0,51$; $p = 0,0001$), во

II гр. — у 7 и 23 пациентов ($r = -0,59$; $p = 0,0011$; $r = -0,47$; $p = 0,0013$), соответственно.

«Рестриктивный» тип имел место у 8 (5,8%) пациентов I гр. и 8 (13,3%) больных II гр., имеющих II ФК (9 пациентов) и III ФК ХСН (7 больных) ($r = -0,58$; $p = 0,0012$). У этих пациентов отмечено изменение и характера ТМДП, в частности, увеличение пика Е и уменьшение пика А, укорочение временных интервалов ВИР, что представлено в таблице 4.

На фоне базисной терапии через 12 мес. не произошло достоверных изменений таких морфометрических показателей, как конечный диастолический (КДР) ($p > 0,05$), конечный систолический размеры (КСР) ($p > 0,05$), толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) ($p > 0,05$), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) ($p > 0,05$), массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) ($p > 0,05$), также не отмечено значимого изменения и показателя систолической функции ЛЖ, т.е. ФВ ($p > 0,05$).

Через 12 мес. терапии пароксизмы ФП отсутствовали у 85 пациентов, принимающих пропafenон и у 38 больных на фоне амиодарона, что составило 61,4% и 63,2% соответственно. Неэффективной признана терапия у 9 (6,5%) пациентов I гр. и 6 (10,0%) больных II гр., поскольку не было отмечено какой-либо положительной динамики в частоте возникновения, длительности и клинических проявлениях тахикардии. Увеличилось число пациентов, имеющих I ФК ХСН с 27,5% до 77,3% в I гр. ($n = 102$) и с 25,0% до 75,4% — во II ($n = 43$). За период наблюдения в гр. I и II претерпели изменения типы ДД. Увеличилось количество пациентов с «замедленным типом релаксации» ЛЖ за счет улучшения показателей диастолической функции больных, имеющих исходно «псевдонормальный» и «рестриктивный» типы: «замедленный» тип ДД имели уже 114 (82,6%) пациентов I и 46 (76,7%) больных II гр., «псевдонормальный» — 15 (10,8%) и 9 (15,0%), «рестриктивный» — 3 (2,2%) пациента и 2 (3,3%), соответственно. Улучшение показателей ДД коррелировало с изменением ФК тяжести ХСН ($r = -0,53$; $p = 0,0017$). Через 12 мес. на фоне пропafenона и амиодарона достоверно уменьшились показатели КДР и КСР ($p = 0,0085$ и $p = 0,042$ соответственно), толщины ЗСЛЖ ($p = 0,011$), ММЛЖ ($p = 0,0034$), размера ЛП ($p = 0,017$), ФВ имела тенденцию к увеличению ($p = 0,075$).

Таким образом, добавление к базисной терапии АГ, ИБС и ХСН как пропafenона, так и амиодарона сопровождалось улучшением показателей диастолической функции, отсутствием ухудшения насосной функции, о чем свидетельствует тенденция к увеличению ФВ ($p = 0,075$), что можно расценивать как положительный эффект и важный прогностический фактор в профилактике рецидивирования тахикардии. За 12 мес наблюдения по поводу декомпенсации ХСН госпитализированы 5 (3,6%) больных I и 4 (6,6%) пациента II гр.

Выбыли из исследования 29 пациентов, из них «Информированное согласие» отозвано одним больным из гр. пропafenона и 28 больными из гр. амиодарона. Из I гр., причиной исключения было развитие 1 случая проаритмогенного эффекта — трансформация ФП в устойчивое трепетание предсердий (ТП). Из II гр., причины были следующие: у 5 причиной явился амиодарон-ассоциированный гипотиреоз, у 3 — гипертиреоз, что потребовало отмены амиодарона. Повышение уровня печеночных трансаминаз через 3 мес. терапии (без развития амиодарон-ассоциированного гепатита) выявлено у 3 больных, фотодерматоз — у 6. Удлинение интервала QT имело место у 11 пациентов, принимающих амиодарон, причем у 6 удлинение интервала QT и QT_c имело место уже через 1 мес. лечения: средняя величина составила 511,2±9,6 и 471,2±11,1 мс, соответственно, у 5 пациентов препарат был отменен через 3 мес. лечения — QT, QT_c составили 487,6±8,2 и 447,2±12,1 мс.

Таким образом, ААП IC класса пропafenон продемонстрировал лучший профиль безопасности по сравнению с ААП III класса амиодароном, по-

скольку частота НЯ составила 0,72% vs 31,8% соответственно.

Выводы

Профилактическая антиаритмическая эффективность препарата IC класса пропafenона при пароксизмальной и/или персистирующей ФП у больных с ДД ЛЖ через 12 мес. терапии составляет 61,4%, что не уступает таковой при использовании ААП III класса амиодарона.

Базисная терапия АГ, ИБС и ХСН на фоне эффективного удержания синусового ритма с использованием ААП как пропafenона, так и амиодарона улучшает диастолическую функцию ЛЖ, что подтверждается изменением характера ТМДП.

Типы ДД коррелируют с тяжестью ХСН ($r=-0,53$; $p=0,0017$), а изменение таковых в ходе терапии способствовало увеличению количества больных I ФК на 50% и снижению числа госпитализаций на 72,9%.

ААП пропafenон имеет лучший профиль безопасности по сравнению с амиодароном у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, поскольку частота НЯ составила 0,72% vs 31,8% соответственно.

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). Ж Серд недостат 2004; 5(1): 4-7.
2. Зиц С.В. Диагностика и лечение диастолической дисфункции левого желудочка. Труды первого международного научного форума «Кардиология-99». М 1999; 333.
3. Пристрон М.С., Сушинский В.Э. Диастолическая дисфункция миокарда: диагностика и подходы лечения. Мед новости 2008; 12: 17-9.
4. Терешенко С.Н., Демидова И.В., Александрия Л.Г., Агеев Ф.Т. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности. Ж Серд недостат 2000; 2(1): 12-9.
5. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al.; ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation 2010; 6: 121-7.
6. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994; 271: 840.
7. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol 1994; 74: 236-41.
8. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart
9. Rhythm Society. Circulation 2006; 114(7): 257-354.
10. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. New Engl J Med 1991; 325: 1557-64.
11. Heist EK, Ruskin JN. Atrial fibrillation and congestive heart failure: risk factors, mechanisms, and treatment. Prog Cardiovasc Dis 2006; 48(4): 256-69.
12. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360(7): 668-78.
13. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The Alfa Study. Circulation 1999; 99: 3028-35.
14. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. Am J Cardiol 2003; 91: 2D.
15. Ruo B, Capra AM, Jensvold NG, Go AS. Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study. JACC 2004; 43: 429.
16. The task force on heart failure of the European society of cardiology. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2005: 26.
17. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure? European study group on diastolic heart failure. Eur Heart J 1998; 19: 990-1003.

Поступила 21/09-2011

Изменения структуры и функции левого желудочка сердца у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия кардиальной автономной нейропатии и компонентов метаболического синдрома

Е. Ю. Лунина*, И. С. Петрухин

Тверская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. Тверь, Россия

Changes in left ventricular structure and function in Type 2 diabetic patients, depending on the presence of cardiac autonomic neuropathy and metabolic syndrome components

E.Yu. Lunina*, I. S. Petrukhin

Tver State Medical Academy. Tver, Russia

Цель. Оценить влияние кардиальной автономной нейропатии (КАН) на структурно-функциональные параметры левого желудочка (ЛЖ) сердца у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) в зависимости от наличия у них компонентов метаболического синдрома (МС).

Материалы и методы. Обследованы 157 больных (женщины – 128, мужчины – 29) с СД-2. МС определяли по критериям ВОЗ. КАН диагностировали при наличии ≥ 2 патологических результатов тестов Эвинга. Эхокардиографию выполняли в 4 группах больных: I (n=14) КАН- с не более 1 компонентом МС; II (n=16) КАН-, ≥ 2 компонента МС; III (n=19) КАН+, не более 1 компонента МС; IV (n=108) КАН+, ≥ 2 компонента МС. Тип геометрии левого желудочка (ЛЖ), систолическая и диастолическая его функции оценивались по общепринятым критериям.

Результаты. Концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ) была наиболее частой геометрией ЛЖ у пациентов с КАН по сравнению с лицами без КАН – 62,2% и 20,0%, соответственно ($p=0,02$). Распространенность КГЛЖ оказалась максимальной при сочетании КАН с ≥ 2 компонентами МС (63,9%). $> 50\%$ пациентов с 0–1 компонентом МС и две трети пациентов с большим числом компонентов МС имели нарушение диастолической функции ЛЖ. При этом, если у первых наличие КАН не влияло на распространенность диастолической дисфункции, то у последних нарушение диастолической функции статистически значимо чаще встречалось в присутствии КАН – 90,7% среди КАН+ vs 56,2% среди КАН-, $s \geq 2$ компонента МС ($p=0,001$).

Заключение. КАН у больных СД-2 ассоциируется с КГЛЖ и его диастолической дисфункцией, причем указанная ассоциация усиливается с увеличением числа компонентов МС.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, кардиальная автономная нейропатия, метаболический синдром, эхокардиография.

Aim. To assess the impact of cardiac autonomic neuropathy (CAP) on left ventricular (LV) structure and function in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2), depending on the presence of metabolic syndrome (MS) components.

Material and methods. The study included 157 patients (128 women and 29 men) with DM-2. MS was diagnosed according to WHO criteria. CAN was detected based on the standard Ewing test (≥ 2 positive results). M-mode, B-mode, and Doppler echocardiography was performed in 4 clinical groups: Group I (n=14): CAN-negative, ≤ 1 MS component; Group II (n=16): CAN-negative, ≥ 2 MS components; Group III (n=19): CAN-positive, ≤ 1 MS component; and Group IV (n=108): CAN-positive, ≥ 2 MS components. LV geometry type, as well as LV systolic and diastolic function, was assessed according to the standard criteria.

Results. LV concentric hypertrophy (LVCH) was the most prevalent type of LV geometry in CAN-positive vs.

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: leyu@mail.ru

Тел.: (4822)-50–54–58; факс: (4822)-34–43–09

[Лунина Е. Ю. (*контактное лицо) – ассистент кафедры общеврачебной практики и профилактической медицины с курсом основ доказательной медицины, Петрухин И. С. – заведующий кафедрой].

CAN-negative patients (62,2% vs. 20,0%, respectively; $p=0,02$). The highest LVCH prevalence (63,9%) was registered in participants with CAN and ≥ 2 MS components. Over 50% of the patients with 0–1 MS component and two-thirds of the patients with ≥ 2 MS components had disturbed LV diastolic function. In the former, CAN presence did not affect the prevalence of diastolic dysfunction, while in the latter, diastolic dysfunction was significantly more prevalent among CAN-positive individuals (90,7%, compared to 56,2% in CAN-negative patients with ≥ 2 MS components; $p=0,001$).

Conclusion. In DM-2 patients, CAN was associated with LVCH and LV diastolic dysfunction. This association strengthened, as the number of MS components increased.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, cardiac autonomic neuropathy, metabolic syndrome, echocardiography.

Введение

Кардиальная автономная нейропатия (КАН) — распространенное осложнение сахарного диабета 2 типа (СД-2), существенно влияющее на качество жизни (КЖ) и увеличивающее риск смерти у таких больных более чем в 5 раз [1]. Одной из ведущих причин высокой смертности у больных как с клинически выраженной, так и с бессимптомной КАН является поражение сердца [2]. В частности, существуют доказательства связи между КАН и concentric hypertrophy/ремоделированием левого желудочка (КГЛЖ) [3], а также его диастолической дисфункцией [4,5].

Известно, что, наряду с абдоминальным ожирением (АО), артериальной гипертонией (АГ) и дислипидемией (ДЛП), СД-2 рассматривается

в качестве одного из компонентов метаболического синдрома (МС), ведущим звеном патогенеза которого служит инсулинорезистентность (ИР) [6–10]. Роль ИР в развитии нарушений структуры и функций сердечной мышцы доказана в ряде исследований, в т. ч. популяционных [11–18]. Однако, несмотря на большое количество материалов о влиянии МС и КАН на показатели внутрисердечной гемодинамики, отсутствуют данные о сочетанном воздействии КАН и МС на структуру и функцию ЛЖ сердца у больных СД-2. В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка влияния КАН на структурно-функциональные параметры ЛЖ сердца у больных СД-2, не имеющих сердечной недостаточности (СН), в зависимости от наличия у них компонентов МС.

Таблица 1

Основные характеристики обследованных больных СД-2

Характеристика	0–1 компонент МС			≥ 2 компонента МС			p^3
	КАН- группа I n=14	КАН+ группа III n=19	p^1	КАН- группа II n=16	КАН+ группа IV n=108	p^2	
1. Возраст, лет	51,9 $\pm$ 9,4	56,9 $\pm$ 11,6	нз	56,8 $\pm$ 10,0	58,2 $\pm$ 8,9	нз	нз
2. Мужской пол, %	2 (14,3%)	3 (15,8%)	нз	4 (25,0%)	20 (18,5%)	нз	нз
3. Длительность СД, лет	7,7 $\pm$ 9,1	9,6 $\pm$ 8,1	нз	7,9 $\pm$ 7,8	11,4 $\pm$ 6,9	нз	нз
4. Ст. тяжести СД:							
-легкая	1 (7,1%)	0 (0%)	нз	3 (18,7%)	5 (4,6%)	нз	0,001
-средняя	10 (71,4%)	13 (68,4%)		7 (43,8%)	32 (29,6%)		
-тяжелая	3 (21,4%)	6 (31,6%)		6 (37,5%)	71 (65,7%)		
5. Осложнения СД:							
-периферическая полинейропатия	12 (85,7%)	14 (73,7%)	нз	12 (75,0%)	96 (88,9%)	нз	нз
-ретинопатия	4 (28,6%)	6 (31,6%)	нз	8 (50,0%)	54 (50,0%)	нз	нз
-нефропатия	1 (7,1%)	1 (5,3%)	нз	1 (6,2%)	15 (13,9%)	нз	нз
-энтеропатия	-	-	-	-	4 (3,7%)	нз	нз
-макроангиопатия нижних конечностей	1 (7,1%)	2 (10,5%)	нз	3 (18,8%)	13 (12,0%)	нз	нз
6. Лечение:							
-только диета	1 (7,1%)	0 (0%)	0,03	3 (18,8%)	5 (4,6%)	нз	0,01
-инсулин	6 (42,9%)	15 (78,9%)		5 (31,2%)	65 (60,2%)		
-ПССС	3 (21,4%)	4 (21,1%)		6 (37,5%)	28 (25,9%)		
-инсулин и ПССС	4 (28,6%)	0 (0%)		2 (12,5%)	10 (9,3%)		
7. АГ	5 (35,7%)	12 (63,2%)	нз	15 (93,8%)	105 (97,2%)	нз	<0,001
8. АО	1 (7,1%)	2 (10,5%)	нз	14 (87,5%)	94 (87,0%)	нз	<0,001
9. ДЛП	3 (21,4%)	2 (10,5%)	нз	11 (68,8%)	87 (80,6%)	нз	<0,001

Примечание:

Значения в таблице приведены как $M \pm \sigma$ или % от численности гр., нз — не значимо ($p > 0,05$); ¹ значимость различий между гр. I и III (ANOVA или тест χ^2 с поправкой на множественные сравнения); ² значимость различий между гр. II и IV (ANOVA или тест χ^2 с поправкой на множественные сравнения); ³ значимость различий между МС 0–1 и МС ≥ 2 (ANOVA или тест χ^2).

Таблица 2

Показатели ЭхоКГ у больных СД-2 в зависимости от наличия МС и КАН

Показатель	0–1 компонент МС			2 и более компонента МС			p ³
	КАН- гр. I n=14	КАН+ гр. III n=19	p ¹	КАН- гр. II n=16	КАН+ гр. IV n=108	p ²	
ТМЖП, мм	11,5±2,2	11,3±1,1	нз	11,0±0,6	12,6±1,5	<0,001	0,002
ТЗСЛЖ, мм	10,6±1,2	10,9±0,9	нз	10,7±0,8	11,9±1,2	<0,001	<0,001
ФВ, %	63,2±1,9	61,9±3,6	нз	61,2±2,3	60,1±3,5	нз	0,001
ОТС ЛЖ	0,46±0,05	0,46±0,03	нз	0,42±0,03	0,48±0,06	<0,001	нз
ММЛЖ, г	216,3±48,8	225,9±40,1	нз	250,0±23,5	287,4±57,8	0,05	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	126,5±31,0	130,8±26,0	нз	132,7±13,5	151,8±29,7	нз	0,001
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	59,1±18,2	61,8±14,8	нз	66,5±9,0	78,1±15,8	0,03	<0,001
Е, м/с	0,83±0,06	0,74±0,05	<0,001	0,77±0,05	0,71±0,05	0,001	<0,001
А, м/с	1,07±0,47	0,85±0,06	<0,001	0,81±0,06	0,87±0,06	нз	0,01
Е/А	0,97±0,38	0,93±0,23	нз	0,97±0,20	0,82±0,14	0,02	0,008
Диастолическая дис- функция ЛЖ	7 (50,0%)	13 (68,4%)	нз	9 (56,2%)	98 (90,7%)	0,001	0,002

Примечание:

Значения в таблице приведены как $M \pm \sigma$ или % от численности гр., нз – не значимо ($p > 0,05$); ¹ значимость различий между гр. I и 3 (ANOVA или тест χ^2 с поправкой на множественные сравнения); ² значимость различий между гр. II и IV (ANOVA или тест χ^2 с поправкой на множественные сравнения); ³ значимость различий между МС 0–1 и МС ≥ 2 (ANOVA или тест χ^2).

Материал и методы

В исследовании приняли участие 157 больных (128 женщин и 29 мужчин) в возрасте 35–70 лет с диагнозом СД-2, установленным в соответствии с критериями ВОЗ [6]. Критерии исключения: тяжелые нарушения ритма и проводимости, снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ < 50%, клинически выраженная ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения мозгового кровообращения (НМК) в анамнезе, тяжелые нарушения функции печени и почек, гипер- и гипотиреоз.

Проводились антропометрические, лабораторные исследования с определением в крови концентрации общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), гликированного гемоглобина (HbA1c) и мочевой кислоты МК. Степень (ст.) тяжести СД определяли в соответствии с Национальными стандартами оказания помощи больным СД [19]. Обследование включало электрокардиографию (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, а также набор стандартных кардиоваскулярных тестов по Ewing: тест глубокого дыхания, пробу Вальсальвы, ортостатическую пробу с оценкой реакции частоты сердечных сокращений (ЧСС) (отношение 30:15) и артериальное давление (АД) [20]. Результаты оценивались по критериям, предложенным Ewing D. J., et al. [21]. В соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Диабета и Американской Академии Неврологии [22] пациенты были разделены на 2 группы (гр.): КАН+ (≥ 2 из 4 тестов патологические) и КАН- (< 2 патологических результатов).

МС диагностировали на основании определения ВОЗ [6]. В зависимости от наличия компонентов МС и КАН все больные были разделены на четыре гр.: I (n=14) КАН-, ≤ 1 компонента МС; II (n=16) КАН-, ≥ 2 компонента МС; III (n=19) КАН+, ≤ 1 компонента МС; IV (n=108) КАН+, ≥ 2 компонента МС.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводилось на аппарате Sonos 2000 (Hewlett Packard, США;

датчик 2,5 МГц) в режиме одномерного (М), двухмерного (В) и доплеровского сканирования. В М-режиме из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в конце диастолы измерялись толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывалась по методу Penn [23] и нормировалась по площади поверхности тела с вычислением индекса ММ ЛЖ (ИММЛЖ), а также по росту в степени 2,7. Критериями гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) считали ИММЛЖ ≥ 125 г/м² для мужчин и ≥ 110 г/м² – для женщин, а также показатель ММЛЖ/рост^{2,7} ≥ 51 г/м^{2,7} – для мужчин и $\geq 49,5$ г/м^{2,7} – для женщин.

Ремоделирование ЛЖ оценивали по относительной толщине его стенок (ОТС), рассчитанной по формуле: $ОТС = 2 \times ТЗСЛЖ / КДР$. Выделяли следующие типы геометрии ЛЖ: нормальная геометрия ЛЖ – нет ГЛЖ, $ОТС < 0,45$; концентрическая ГЛЖ (КГЛЖ) – ИММЛЖ больше нормы, $ОТС \geq 0,45$; концентрическое ремоделирование ЛЖ – ИММЛЖ не увеличен, $ОТС \geq 0,45$; эксцентрическая ГЛЖ (ЭГЛЖ) – ИММЛЖ больше нормы, $ОТС < 0,45$.

Параметры трансмитрального кровотока определяли в диастолу в режиме импульсно-волнового доплера в апикальной четырехкамерной позиции. Рассчитывали время изоволюметрического расслабления (ВИР), скорости раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (ЕиА), отношение Е/А. Нарушение диастолической функции ЛЖ диагностировалось при $Е/А < 1,0$ (0,5) и/или ВИР > 100 мс (105 мс) в возрасте < 50 лет (≥ 50 лет) [24].

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 13,0 (Chicago, Ill, USA). Данные приведены как $M \pm \sigma$ или как процент от численности гр. Статистическая значимость различий между гр. по средним показателям для непрерывных переменных оценивалась при помощи t теста Стьюдента или дисперсионного анализа (ANOVA) с предварительной

Таблица 3

Отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ) наличия КГЛЖ в логистических регрессионных моделях, включающих число компонентов МС и наличие КАН*

Ковариата	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ ¹	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
<i>Все пациенты (n=157)</i>				
КАН (0: <2 тестов патологические, 1: ≥2 тестов патологические)	6,58‡	2,51–17,26	7,08‡	2,07–24,24
МС (0: ≤1 компонента МС; 1: ≥2 компонентов МС)	3,52†	1,54–8,03	-	-
<i>Пациенты с ≤ 1 компонентом МС (n=33)</i>				
КАН	6,67†	1,16–38,25	7,80	0,48–127,59
<i>Пациенты с ≥ 2 компонентами МС (n=124)</i>				
КАН	5,31‡	1,60–17,58	8,74†	1,85–41,35

Примечания:

* Зависимая переменная — концентрическая гипертрофия (0: отсутствует; 1: присутствует); ¹ с контролем по полу (0: муж, 1: жен), возрасту, ст. тяжести СД (0: легкий или средней тяжести, 1: тяжелый), уровню САД и ДАД.

† p<0,01, ‡ p<0,001

логарифмической трансформацией значений переменных, распределение которых отличалось от нормального. Статистическая значимость различий по категориальным переменным рассчитывалась при помощи теста χ^2 или точного критерия Фишера. Для оценки связи между КГЛЖ и диастолической дисфункцией (выраженными как дихотомические переменные), с одной стороны, и некоторыми клиническими показателями, в т.ч. КАН и МС, с другой, тестировали логистические регрессионные модели. На первом этапе строились однофакторные регрессионные модели с КАН, МС и возможными вмешивающимися факторами, затем многофакторные модели. Значение p<0,05 принимали за уровень статистической значимости.

Результаты

Гр. не различались между собой по возрасту, полу, длительности СД, распространенности осложнений заболевания и ст. его компенсации (таблица 1). Несмотря на то, что пациенты с ≥ 2 компонентами МС отличались более тяжелым течением СД и чаще получали инсулинотерапию, не было выявлено значимых различий по ст. тяжести СД в зависимости от наличия КАН (таблица 1). Пациенты с ≥ 2 компонентами МС (гр. II и IV), в среднем, демонстрировали более высокие значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД), индекса массы тела (ИМТ), отношения окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ), уровня ОХС и ТГ, чем лица с меньшим числом компонентов МС (не приведено). В то же время, внутри гр. с одинаковым числом компонентов МС не было обнаружено различий между КАН+ и КАН- пациентами по указанным показателям.

При оценке данных ЭхоКГ обнаружено избирательное влияние КАН на параметры структуры и функции ЛЖ у пациентов с разным числом компонентов МС (таблица 2). При отсутствии существенного влияния на толщину стенок ЛЖ у пациентов, имеющих не более одного компонента МС,

КАН ассоциировалась со статистически значимо более высокими значениями ТМЖП и ТЗСЛЖ у лиц ≥ 2 компонентами МС. Аналогично, только в гр. пациентов с более выраженным МС КАН была связана с более высоким показателем ОТС ЛЖ, свидетельствующим о более выраженном ремоделировании ЛЖ у таких больных. В целом, наличие ≥ 2 компонентов МС у больных СД-2 сочеталось с более высокими показателями ММЛЖ и ММЛЖ, нормированной по росту в степени 2,7. При этом КАН у больных СД с ≥ 2 компонентами МС ассоциировалась с еще более высокими значениями ММЛЖ и ММЛЖ/Рост^{2,7}.

КГЛЖ была наиболее часто встречающимся типом геометрии ЛЖ у пациентов КАН+ по сравнению с лицами КАН- — 62,2% и 20,0%, соответственно (p=0,02) (рисунок 1). Распространенность КГЛЖ оказалась максимальной при сочетании КАН с ≥ 2 компонентами МС (63,9%). В то же время, по мере увеличения числа компонентов МС и появления автономной дисфункции отмечается существенное снижение доли пациентов с нормальной геометрией ЛЖ от 57,1% в I гр. (КАН-, МС 0–1) до 10,2% — в IV гр. (КАН+, МС≥2). Шансы пациента с СД-2 иметь КГЛЖ (при условии контроля по значимым конфаундерам) увеличивались вне зависимости от числа компонентов МС при наличии КАН в среднем в 7 раз (p=0,001) (таблица 3). В то же время, сочетание КАН с ≥ 2 компонентами МС увеличивало шансы наличия КГЛЖ до 8,7 раз (p=0,006).

КАН оказывала существенное влияние на показатели диастолической функции ЛЖ (таблица 2). В целом, диастолическая дисфункция ЛЖ была более характерна для лиц с ≥ 2 компонентами МС, чем для пациентов с меньшим числом компонентов. В то же время, было выявлено избирательное влияние КАН на диастолическую функцию ЛЖ в зависимости от выраженности МС. Если КАН+ и КАН-

Таблица 4

Отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ) наличия диастолической дисфункции ЛЖ сердца в логистических регрессионных моделях, включающих число компонентов МС и наличие КАН*

Ковариата	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ ¹	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
<i>Все пациенты (n=157)</i>				
КАН (0: <2 тестов патологические, 1: ≥2 тестов патологические)	6,07‡	2,50–14,76	5,00†	1,69–11,38
МС (0: ≤1 компонента МС; 1: ≥2 компонентов МС)	3,36†	1,41–8,01	-	-
<i>Пациенты с ≤1 компонентом МС (n=33)</i>				
КАН	2,80	0,65–12,09	3,02	0,21–42,75
<i>Пациенты с ≥2 компонентами МС (n=124)</i>				
КАН	6,86‡	2,13–22,06	9,18†	1,73–48,71

Примечания:

* Зависимая переменная — диастолическая дисфункция ЛЖ (0: отсутствует; 1: присутствует);

¹ с контролем по ст. тяжести СД (0: легкий или средней тяжести, 1: тяжелый) и наличию ГЛЖ (0: отсутствует; 1: имеется). † p<0,01, ‡ p<0,001.

пациенты, имеющие ≤ 1 компонента МС, практически не различались по показателю Е/А, то в гр. лиц с ≥ 2 компонентами МС КАН статистически значимо ассоциировалась с более низкими значениями этого показателя. Распространенность диастолической дисфункции оказалась минимальной в I гр. и максимальной — в IV гр. (50,0% vs 90,7%, соответственно (p<0,001). По результатам логистического регрессионного анализа наличие КАН ассоциировалось с 5-кратным увеличением шансов нарушения диастолической функции у больных СД-2 (таблица 4). В присутствии ≥ 2 компонентов МС шансы наличия диастолической дисфункции ЛЖ у больного СД в среднем в 3 раза выше, чем у лиц с меньшим числом компонентов МС. Сочетание КАН с ≥ 2 компонентами МС увеличивает вероятность обнаружения диастолической дисфункции ЛЖ более чем в 9 раз, что может свидетельствовать о синергизме негативного влияния КАН и МС на диастолическую функцию ЛЖ.

Обсуждение

В построенных однофакторных моделях логистического регрессионного анализа значимыми предикторами КГЛЖ, помимо КАН и МС, были женский пол, возраст, уровни АД и ст. тяжести СД, что согласуется с данными других исследований [16,17,32–36]. Включение указанных переменных в модели многофакторного логистического регрессионного анализа в качестве ковариат позволило сделать вывод о независимой от перечисленных факторов ассоциации между КАН и КГЛЖ у больных СД с ≥ 2 компонентами МС.

Одновременно не обнаружено статистически значимого влияния числа компонентов МС на показатель ОТС ЛЖ, учитываемый при оценке характера ремоделирования ЛЖ. Это отчасти совпадает с другими исследованиями [37,38], показавшими

на больших популяционных выборках, что ГЛЖ чаще встречалась среди лиц с СД-2, чем среди лиц без СД, вне зависимости от ИМТ и уровня АД. Несмотря на то, что в указанных исследованиях авторы не оценивали состояние КАН у обследованных, можно предполагать, что изменение структуры ЛЖ у пациентов с СД было связано с наличием у последних КАН. Более того, указывают на взаимодействие между СД-2 и центральным ОЖ в их влиянии на структуру ЛЖ [37]. Согласно данным [39], сочетание СД и АГ приводит к более выраженным нарушениям наполнения ЛЖ в диастолу, чем каждое из указанных состояний в отдельности.

В целом, распространенность диастолической дисфункции ЛЖ у обследованных пациентов несколько выше значений, приводимых другими авторами [25–27], что может быть связано с особенностями выборки. Существуют противоречия между данными разных авторов относительно влияния МС на диастолическую функцию ЛЖ. Некоторые исследователи сообщают о незначительном или отсутствии влияния МС на параметры диастолической функции ЛЖ сердца [28–30], в то время как другие указывают на наличие такого влияния

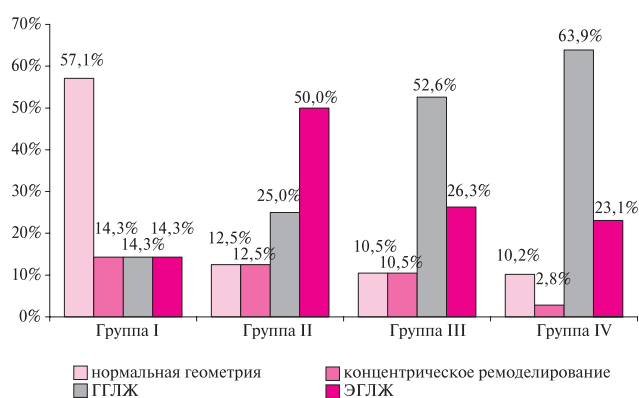


Рис. 1 Типы геометрии ЛЖ у больных СД-2.

[17,18]. Согласно полученным результатам, диастолическая функция ЛЖ статистически значимо ухудшалась у больных СД при наличии ≥ 2 компонентов МС (таблицы 2, 4). Обнаруженная в настоящем исследовании ассоциация между КАН и нарушением диастолической функции ЛЖ, в частности, таким параметром, как отношение пиковых скоростей трансмитрального кровотока в диастолу Е/А, согласуется с данными других авторов [4,31]. Однако впервые показано, что указанная ассоциация характерна только для пациентов с ≥ 2 компонентами МС, что свидетельствует о взаимном отягощении

отрицательного влияния КАН и МС на диастолическую функцию ЛЖ.

Заключение

Таким образом, влияние КАН на структуру и функцию ЛЖ сердца при СД-2 опосредовано числом компонентов МС, обнаруживаемых у пациентов. КАН у больных СД-2 ассоциируется с КГЛЖ и его диастолической дисфункцией, а сочетание КАН и ≥ 2 компонентами МС характеризуется наиболее выраженными изменениями структуры и диастолической функции ЛЖ сердца.

Литература

1. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5896–903.
2. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387–97.
3. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, et al. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular hypertrophy in diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2532–8.
4. Mishra TK, Rath PK, Mohanty NK, Mishra SK. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction and their relationship with microvascular complications in normotensive, asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian Heart J* 2008; 60 (6): 548–53.
5. Cosson S, Kevorkian JP. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy? *Diabetes Metab* 2003; 29: 455–66.
6. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Org 1999.
7. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J, the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–62.
8. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–52.
9. Taslim S, Tai ES. The relevance of the metabolic syndrome. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 29–33.
10. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–28.
11. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation* 2004; 109: 2191–6.
12. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation* 2004; 110: 3081–7.
13. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, et al. Adapted changes in left ventricular structure and function in severe uncomplicated obesity. *Obes Res* 2004; 12: 1616–21.
14. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005; 294: 334–41.
15. Kosmala W, O'Moore-Sullivan TM, Plaksej R, et al. Subclinical impairment of left ventricular function in young obese women: contributions of polycystic ovary disease and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (10): 3748–54.
16. Rutter M, Parise H, Benjamin EJ, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function. Sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 448–54.
17. Aijaz B, Ammar KA, Lopez-Jimenez F, et al. Abnormal cardiac structure and function in the metabolic syndrome: A population-based study. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (12): 1350–7.
18. Azevedo A, Bettencourt P, Almeida PB, et al. Increasing number of components of the metabolic syndrome and cardiac structural and functional abnormalities – cross-sectional study of the general population. *BMC Cardiovascular Disorders* 2007; 7: 17–25.
19. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. М 2002 – http://www.voed.ru/fcp_sd.htm
20. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28 (4): 956–62.
21. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491–8.
22. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387–97.
23. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митыков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.: Издательский дом Видар. М 2008; 101–20.
24. European Study Group on Diastolic Heart Failure: How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990–1003.
25. Tsujino T, Kawasaki D, Masuyama T. Left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6 (4): 219–30.
26. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Prez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004; 93 (7): 870–5.
27. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, et al. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes. Importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 5–10.
28. Chinali M, Devereux RB, Howard BV, et al. Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2004; 93 (1): 40–4.
29. Grandi AM, Maresca AM, Giudici E, et al. Metabolic syndrome and morphofunctional characteristics of the left ventricle in clinically hypertensive nondiabetic subjects. *Am J Hypertens* 2006; 19 (2): 199–205.
30. Burchfiel CM, Skelton TN, Andrew ME, et al. Metabolic syndrome and echocardiographic left ventricular mass in blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2005; 112 (6): 819–27.
31. Annonu AK, Fattah AA, Mokhtar MS, et al. Left ventricular systolic and diastolic functional abnormalities in asymptomatic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14 (9): 885–91.

С остальными источниками литературы можно ознакомиться, отправив запрос по адресу — cardio.nauka@yandex.ru.

Поступила 24/06–2010

Общая характеристика и гендерные особенности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике кардиолога

И. В. Самородская^{1*}, Е. Ю. Безъязычная²

¹ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН. Москва, Россия; ² МУЗ городская больница № 5. Рыбинск, Ярославская область, Россия

General characteristics and gender specifics of cardiovascular patients in ambulatory practice

I. V. Samorodskaya^{1*}, E. Yu. Bezyazychnaya²

¹A. N. Bakoulev Centre for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, Russia; ²City Hospital No. 5, Rybinsk, Yaroslavl Region, Russia

Оказание амбулаторной помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) регламентировано Приказом Минздравсоцразвития России № 599 н от 19 сентября 2009 г. Цель исследования — изучение особенностей популяции пациентов с ССЗ, обратившихся за медицинской помощью к кардиологу поликлиники и их потребность в хирургических видах помощи. В исследование методом сплошной бесповторной выборки включены 123 взрослых пациента (> 18 лет) с ССЗ, обратившиеся к кардиологу в поликлинику г. Рыбинск. Средний возраст $60,1 \pm 13,8$; доля пациентов > 60 лет — 55,3%. Средний показатель по шкале риска сердечно-сосудистых событий (ССС) равен $3,5 \pm 0,7$. Всем пациентам доступны такие виды диагностических исследований, как ЭКГ ХМ и ЭхоКГ, однако существуют проблемы с выполнением пациентами врачебных рекомендаций и обеспечением инвазивных методов диагностики и хирургического лечения. Большинство осмотренных пациентов согласно Приказа должны находиться под наблюдением терапевта (врача общей практики).

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, амбулаторная помощь.

Ambulatory healthcare for patients with cardiovascular disease (CVD) is regulated by Decree No. 599n of the Russian Ministry of Health and Social Development (Sept 19th 2009). The aim of the study was to investigate the specific characteristics of CVD patients attending a polyclinic cardiologist and to assess their demand for cardiovascular surgery. The study included 123 consecutive adult patients (>18 years) with CVD, attending a cardiologist at a Rybinsk polyclinic. Mean age of the participants was $60,1 \pm 13,8$ years; 55,3% were over 60 years. Mean level of cardiovascular risk was $3,5 \pm 0,7$. All patients had access to such diagnostic methods as Holter ECG monitoring or echocardiography. However, patients' compliance to medical recommendations and availability of invasive diagnostic and therapeutic methods were the key problems identified. According to the Decree No. 599n, the majority of the participants should be monitored by a therapist, or a general practitioner.

Key words: Cardiovascular disease, ambulatory healthcare.

Возрастающее бремя неинфекционных заболеваний оказывает все более значительную нагрузку на систему здравоохранения, что требует изучения вопросов организации, доступности и ресурсного обеспечения медицинской помощи (МП) [2,4]. Приказ Минздравсоцразвития России № 599 н от 19.09.2009 г «Об утверждении Порядка оказания плановой и неотложной медицинской помощи населению Российской Федерации при болезнях системы кровообращения кардиологического профиля» регламентирует оказание плановой и неотложной МП пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ); определяет вид и уровень МП в зависимости от диагноза и состояния пациента,

перечисляет состояния и заболевания, при которых показано наблюдение и лечение либо у кардиолога, либо у врача общей практики. Безусловно, для рационального планирования МП на уровне субъекта федерации, муниципального образования необходимы фактические данные об организации МП, в т.ч. о популяции пациентов, обращающихся за МП.

Целью данного исследования стало изучение общей характеристики и гендерных особенностей современной популяции пациентов с ССЗ, обратившихся за МП к кардиологу поликлиники.

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: samor2000@list.ru

Тел.: (495) 414—78—22, (4855) 550313

[1 Самородская И.В. (*контактное лицо) — г.н.с., 2 Безъязычная Е.Ю. — врач-кардиолог]

Материал и методы

В исследование методом сплошной бесповторной выборки были включены взрослые пациенты (> 18 лет) с ССЗ, обратившиеся за МП к кардиологу в поликлинику МУЗ Городская больница № 5 г. Рыбинска за период 15–30.03.2010 г. Данные пациентов регистрировались в индивидуальной регистрационной карте и в дальнейшем переносились в табличный процессор Excel. Для оценки распространенности фибрилляции предсердий (ФП) учитывались результаты 2 методов диагностики аритмий сердца: стандартного эхокардиографического (ЭхоКГ) выполненного на аппарате «Aloka 4000» и суточного мониторирования (СМ) ЭКГ, проведенного на аппарате МГ-100 фирмы «Schiller AG» (Швейцария). Оценка потребности в интервенционных видах вмешательства при ФП основывалась на клинических рекомендациях Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА).

При анализе материала рассчитывались средние величины (М), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD) и 95% доверительный интервал (ДИ). Достоверность различий в 2-х или нескольких выборках для качественных показателей оценивалась с помощью критерия χ^2 , для количественных показателей в 2-х выборках с помощью критерия Стьюдента, в нескольких выборках — дисперсионный анализ. За статистическую достоверность различия принималось значение $p < 0,05$. С целью изучения взаимосвязи между признаками использован корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r). Для оценки степени зависимости одного количественного показателя от другого — регрессионный анализ (r^2). По оценке степени риска использовалась шкала стратификация риска больных артериальной гипертензией (АГ).

Результаты и обсуждение

Осмотрены 123 амбулаторных пациента, из них 66 (53,7%) женщин, 57 (46,3%) мужчин. Средний возраст 60,1±13,8 (мин 22, макс 87). Доля пациентов > 60 лет — 55,3%. Среди обследованных 35 (28,5%) пациентов работали и 88 (71,5%) не работали; в группе (гр.) мужчин — не работали 38 (66,7%) пациентов, в гр. женщин 50 (75,8%), различия статистически не значимы ($\chi^2=1,2$; $p=0,3$). Инвалидность по заболеванию определена у 67 (54,5%) пациентов: 51,5% у женщин и 57,9% у мужчин ($p=0,4$). Таким образом, среди работающих 11,4% пациентов имеют группу инвалидности; среди неработающих группа инвалидности определена у 63 (71,6%).

Средний показатель по шкале риска сердечно-сосудистых событий (ССС) равен 3,5±0,7; в гр. мужчин 3,6±0,7; в гр. женщин 3,5±0,8; различия статистически не значимо. Среди обследованных пациентов никогда не курили и не курят 69 (56,1%) пациентов — 14% мужчин и 92,4% женщин; бросили курить 12 (9,8%) пациентов (все мужчины); курят 42 (34,1%) пациента — 64,9% мужчин и 7,6% женщин. Различия между гр. мужчин и женщин статистически значимое ($\chi^2=76,8$; $p<0,001$). Индекс массы тела (ИМТ) составил 28,4±4 (мин 19,3, макс 38,6); у мужчин 27,5±3 и у женщин 29,2±4,6 ($p=0,017$). Доля лиц с ИМТ < 25 кг/м² — 17%, доля лиц с ИМТ 25–30 кг/м² включительно составила 48% и доля лиц с ИМТ > 30 кг/м² — 35%. Между возрастом

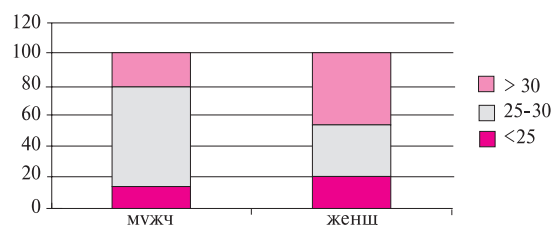


Рис. 1 ИМТ в гр. мужчин и женщин.

и ИМТ имеется слабая, но достоверная корреляционная связь ($r=0,23$, $p=0,001$). На рисунке 1 представлены пациенты в зависимости от ИМТ (различия между гр. мужчин и женщин в частоте регистрации пациентов с разным уровнем ИМТ статистически значимы, $p=0,002$).

АГ зарегистрирована у 97,6% пациентов. Данные представлены в таблице 1.

Различия статистически незначимы ($\chi^2=2$; $p=0,5$). Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе зарегистрировано у 15 (12,2%) пациентов (5,3% мужчин и 18,2% женщин; различие статистически незначимо $\chi^2=4,8$; $p=0,3$). Различные формы ишемической болезни сердца (ИБС) были зарегистрированы у 87,8% пациентов. Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе зарегистрирован у 37 (30,1%) пациентов: 40,4% мужчин и 21,2% женщин. Различия между гр. мужчин и женщин является статистически значимым ($\chi^2=5,3$; $p=0,02$). Боли в сердце отмечали 57,8% пациентов, приступы типичной стенокардии зарегистрированы у 58 (47,2%) пациентов: у мужчин 54,4% и 40,9% у женщин; симптомы атипичной стенокардии выявлены у 10,6% пациентов: 10,5% у мужчин и 10,6% у женщин; более в сердце не отмечали 52 (42,3%) пациента: 35,1% мужчин и 48,5% женщин. Несмотря на различия в частоте регистрации типичной стенокардии в гр. мужчин и женщин, это не было статистически значимым. II–III функциональный класс (ФК) стенокардии выявлен у 45,5% пациентов: 49,1% мужчин и 42,4% женщин (или 76,6% среди пациентов, у которых зарегистрирован синдром стенокардии), III–IV ФК выявлен у 11,4% пациентов: 15,8% мужчин и 7,6% женщин (или 19,7% среди пациентов, у которых зарегистрирован синдром стенокардии); в остальных случаях 0,9% (или 3,7% от пациентов со стенокардией) регистрировались I–II ФК стенокардии. Статистически достоверные различия между мужчинами и женщинами в частоте регистрации II–III ФК и III–IV ФК отсутствовали.

Среди обследуемых пациентов полная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) выявлена у 8,9% — 12,3% мужчин и 6,1% женщин; различия статистически не значимы ($\chi^2=1,5$; $p=0,2$). Полная блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) диагностирована у 8,1%: 10,5% мужчин и 6,1% женщин; статистически достоверных различий между гр. мужчин и женщин не выявлено ($\chi^2=0,8$; $p=0,4$). Синдром слабости синусового узла (СССУ) имел место у 3 (2,4%) пациентов, все мужчины. Атриовентрикулярная (АВ) блокада зарегистрирована у 10,6% пациентов: АВ блокада 1 ст. у 8,1% пациентов, 2 ст. — у 1,6% и 3 ст. — у 0,8%. В гр. мужчин АВ блокада 1 ст. зарегистрирована у 7%, 2 ст. — 3,5%; среди женщин в 9,1% случаев зарегистрирована АВ блокада 1 ст. и в 1,5% — 3 ст. Статистически достоверных различий не выявлено ($\chi^2=3,3$; $p=0,34$).

Таблица 1

Частота регистрации АГ по степени

Степень АГ	Всего 123	Мужчины 66	Женщины 57
АГ 1 ст.	12 (9,75%)	6 (10,5%)	6 (9,09%)
АГ 2 ст.	50 (40,6%)	21 (36,8%)	29 (43,9%)
АГ 3 ст.	58 (47,15%)	29 (50,9%)	29 (43,9%)

Таблица 2

Результаты ЭхоКГ

Показатель	Все пациенты	мужчины	Женщины	p
ЛП в мм	38,7±5,7	39,56±4,8	38,11±6,1	0,1
КДО в мл	146,1±22	156,12±34,5	137,45±28,2	0,001
ФВ (%)	54,2±7,9	52,91±8	55,36±7,8	0,08

ФП имела место у 27 (22%) пациентов; среди них 70,4% при выполнении стандартной ЭКГ — у мужчин в 72,7% случаев, у женщин — 68,8%, и у 29,6% при холтеровском мониторировании (ХМ) — среди мужчин 27,3% и 31,3% среди женщин. Статистически достоверные различия по частоте диагностики ФП с помощью разных методов регистрации между гр. мужчин и женщин отсутствовали ($\chi^2=0,05$; $p=0,8$). Трепетание предсердий (ТП) отмечено у 1 (0,8%) мужчины. ФП впервые диагностирована у 3 (11,1%) пациентов (все мужчины, соответственно, частота впервые выявленной ФП у мужчин составила 27,3%); у остальных 24 (88,9%) пациентов ФП была диагностирована ранее — у 72,7% мужчин и 100% женщин. Постоянная форма ФП зарегистрирована у 13% (59,3% от числа пациентов с ФП) и пароксизмальная — 9% пациентов (40,7% от числа пациентов с ФП). У мужчин пароксизмальная форма ФП зарегистрирована в 8,8% случаев и у женщин — 9,1%, постоянная форма ФП 10,5% и 15,2% мужчин и женщин, соответственно. Статистически достоверных различий в частоте регистрации разных форм ФП между гр. мужчин и женщин не выявлено ($\chi^2=0,6$; $p=0,7$). Среди пациентов с зарегистрированной ФП крупноволновая форма имела место у 18,5% пациентов, мелковолновая — 81,5%; (у мужчин 18,2% и 81,8% соответственно; у женщин 18,8% и 81,3%). Статистически достоверных различий нет ($\chi^2=0,001$; $p=0,97$). Продолжительность периода от момента первой регистрации ФП до момента осмотра составила 4,5±2,6 года, минимум 1 год, максимум 10 лет.

Всем пациентам выполнена ЭхоКГ. Результаты представлены в таблице 2.

Достоверно различались только размеры конечно-диастолического объема (КДО): у мужчин больше на 18,7±5,7 (95% ДИ 7,5–29,9). Размер левого предсердия (ЛП) имеет статистически достоверную сильную положительную связь с КДО — коэффициент корреляции Пирсона=0,7; ($p<0,001$). Размеры ЛП и КДО имеют корреляционную связь средней силы с возрастом ($r=0,4$ и $r=0,3$; $p<0,001$) и весом пациента ($r=0,25$; $p=0,05$; $r=0,4$; $p<0,001$), при отсутствии связи с ростом. Размеры ЛП и КДО имеют сильную отрицательную корреляцию с фракцией выброса (ФВ) ($r=-0,6$ и $r=-0,7$; $p<0,001$). Размеры ЛП, КДО и ФВ достоверно различались в гр. с отсутствием ФП, пароксизмальной и постоянной формой (таблица 3).

Размер ЛП имеет корреляционную связь средней силы с продолжительностью у пациента ФП ($r=0,6$ $p=0,01$). При регрессионном анализе выявлено, что дисперсию размеров ЛП на 35% ($p=0,01$) можно объяснить продолжительностью существования у пациента ФП; это наиболее значимый фактор из анализируемых: пол, возраст, вес, наличие в анамнезе ИМ, несмотря на то, что размер ЛП у пациентов без ИМ в анамнезе (37,8±6,1) достоверно меньше ($p=0,04$), чем у пациентов с ИМ в анамнезе (40,9±4,0). В то время как дисперсию размеров КДО на 40% можно объяснить 3 факторами: возраст, вес и ИМ в анамнезе ($p=0,02$).

Статины принимают 32 (26%) пациента — 21,1% мужчин и 30,3% женщин. Статистически достоверных различий между гр. мужчин и женщин нет ($\chi^2=1,2$; $p=0,2$). Антигипертензивные препараты (АГП) при АГ принимают непостоянно 50% и постоянно 50%. Среди женщин непостоянно принимают 40,9%; среди мужчин 57,9%; различие статистически незначимо ($\chi^2=3,6$; $p=0,2$).

В анамнезе хирургическое лечение ССЗ было выполнено 4% пациентов; эндоваскулярные вмешательства на КА перенесли 0,8% (1 мужчина); протезирование клапана сердца 0,8% (1 женщина); операция по поводу порока сердца 1,6% (2 женщины); имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) 0,8% (1 мужчина). Хирургического лечения ФП не выполнялось ни в гр. мужчин, ни в гр. женщин. Среди обследованных пациентов коронароангиографию (КАГ) выполнили 2 пациентам (оба мужчины), гемодинамически значимый стеноз обнаружен у 1. В консультации сердечно-сосудистого хирурга для решения вопроса о хирургической коррекции ССЗ нуждались 23,1% на 100 пациентов; среди работающих — 30,2%, не работающих — 5,7% ($p=0,004$); среди пациентов, имеющих инвалидность по заболеванию — 35,4%, среди не имеющих — 8,9% ($p=0,001$); среди пациентов > 60 лет — 28,8% и среди пациентов < 60 лет — 16,4%; 24,6% среди мужчин и 21,9% среди женщин. Статистически достоверных различий не выявлено. Среди пациентов со стенокардией III–IV ФК в консультации хирурга нужно было 100% пациентов, среди пациентов со II–III ФК — 16,7%. Среди пациентов, перенесших ИМ, — 37,8%; среди тех, у кого ИМ не было, — 16,7% ($p=0,01$). Среди пациентов с ФП нуждались к консультации сердечно-сосудистого хирурга 68% пациентов. Средний возраст, нуждающихся 65,3±12 лет, не нуждающихся 58,3±13,8 ($p=0,02$, различие в возрасте составляет 7±2,995% ДИ 1,2–12,8).

Обсуждение

Общая характеристика пациентов, включенных в настоящее исследование, свидетельствует о высокой распространенности факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а также полученные данные свидетельствуют о корреляции артериального давления (АД) и ИМТ с возрастом, подтверждают данные, полученные в других отечественных исследованиях [3,6,7,9–13]. Одновременно с этим, обращает внимание тот факт, что в исследованиях имеется значительный разброс по распространенности отдельных ФР в изучаемых выборках. Клинические характеристики пациентов могут иметь региональные особенности и зависеть от особенностей формирования выборки. Пациенты, обратившиеся к терапевту, к кардиологу на амбулаторный прием, и пациенты стационара различаются между собой. Например, в исследовании, выполненном в Турции на базе клиники семейной медицины, 70% пациентов имели ИМТ > 25 кг/м², 23,7% были курильщиками, у 6,8% пациентов отмечали «предгипертензию», а у 38% пациентов с АГ различной ст. и только 0,8% пациентов имели в анамнезе клиническую симптоматику ИБС [14]. Однако есть некоторые общие тенденции: у женщин ИМТ был достоверно выше, чем у мужчин; не все пациенты, у которых зарегистрирована АГ, принимают медикаменты: в этом исследовании 50%, в исследовании Serpil Aydin Demira, et al. — 69% [15], у мужчин более высокий риск ССС. Вышесказанное свидетельствует о целесообразности проведения региональных, популяционных исследований для последующего мониторингирования и оценки эффективности проводимых мероприятий. Именно поэтому клинические рекомендации, являясь общей «инструкцией» для врачей клинических специальностей, не позволяют организаторам здравоохранения планировать ресурсное обеспе-

Результаты ЭхоКГ в гр. пациентов с и без ФП

Показатель	ФП нет	Пароксизмальная форма ФП	Постоянная форма ФП	p
ЛП (мм)	37,1±4,2	41,3±4	47,3±6,9	<0.001
КДО (мл)	141,9±31,1	157,1±33,1	164±34,4	0,02
ФВ (%)	55,9±7,4	49,6±7,8	46,9±5,7	<0.001

чение системы без дополнительных региональных популяционных исследований на основе теоретического предположения о потребности в тех или иных диагностических, лечебных и профилактических мероприятиях.

В представленном исследовании обнаружено, что большинство пациентов, которых принимает по факту кардиолог поликлиники (перенесшие ИМ > 12 мес. назад, независимо от возраста; страдающие стенокардией напряжения I–II ФК и находящихся в трудоспособном возрасте; страдающие стенокардией напряжения I–IV ФК и находящихся в пенсионном возрасте; страдающих АГ; имеющие хроническую сердечную недостаточность (ХСН) I–III ФК по NYHA) должны (согласно Приказа МЗиСР № 599) наблюдать и лечить участковые врачи-терапевты, врачи общей практики (семейные врачи). Полученные результаты, вероятно, свидетельствуют о сформировавшихся традициях оказания МП, устоявшемся мнении не только врачей, но пациентов в отношении необходимости консультации с кардиологом при всех ССЗ.

Так же, как в других исследованиях была отмечена низкая частота применения статинов в реальной клинической практике и, безусловно, обращает на себя внимание частота выполнения КАГ и применения хирургических методов для лечения ССЗ [6,7]. Аналогичные данные, свидетельствующие о низкой частоте применения хирургических методов диагностики и лечения ССЗ, получены и другими исследователями [1,5]. Однако, одновременно с этим, следует отметить, что большинство пациентов, нуждающихся в консультации сердечно-сосудистого хирурга, — это лица пенсионного возраста (70% нуждающихся в консультации > 60 лет). При отсутствии в городе (или в районе крупного мегаполиса) сердечно-сосудистого хирурга, наличии сложной бюрократической

процедуры направления на консультацию, а также большой вероятности социальных проблем (не все пациенты этой категории могут поехать в другой район или субъект федерации без сопровождающего, не все имеют личный транспорт и достаточно средств на такую поездку) даже наличие у врача-кардиолога хорошей клинической подготовки не решит проблему обеспечения адекватной МП. Даже в таком мегаполисе как Москва, где сконцентрировано значительное число специализированных медицинских учреждений, по данным исследования Фуфаева Е.Н., на уровне амбулаторного звена существуют определенные организационные проблемы с консультативной кардиохирургической помощью [10]. Возможно, для обеспечения доступности МП целесообразно создание в каждом федеральном округе при медицинском учреждении, имеющем лицензию на оказание МП по профилю «сердечно-сосудистая хирургия», консультативного центра, который планировал бы работу по организации выездной работы врачей по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» и вел регистр пациентов, нуждающихся в дообследовании и лечении в специализированных клиниках [8].

Таким образом, популяция пациентов, обращающихся на прием к кардиологу муниципального учреждения здравоохранения, состоит преимущественно из неработающего населения, более половины имеет группу инвалидности по заболеванию, один или несколько ФР развития ССО и должна находиться под наблюдением терапевта (врача общей практики). Всем пациентам доступны такие виды диагностических исследований, как ХМ ЭКГ и ЭхоКГ, однако существуют проблемы с выполнением пациентами врачебных рекомендаций и обеспечением инвазивных методов диагностики и лечения.

Литература

- Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В. и др. Сердечно-сосудистые заболевания в поликлинической практике врачей терапевтов и кардиологов. Кардиоваск тер профил 2008; 5: 4–10.
- Доклад о состоянии здравоохранения в Европе. ВОЗ 2005, 2008, 2009 г. www.who.int.
- Гайнулин Ш.М. Факторы риска и эффективность целевой диспансеризации по раннему выявлению сердечно-сосудистых заболеваний среди населения г. Москвы в возрасте 35–55 лет (популяционное исследование). Автореф докт мед наук. Москва 2006.
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем. Кардиоваск тер профил 2007; 6 (8): 7–14.
- Оганов Р.Г. Особенности популяции, диагностика, вторичная профилактика и антиангинальная терапия у пациентов с диагнозом стабильная стенокардия. Кардиоваск тер профил 2006; 1: 49–55.
- Оганов Р.Г. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР-Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9–15.
- Оганов Р.Г. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3–7.
- Смирнова М.А. Брагина Г.И. Стремоухов А.А. О целесообразности проведения образовательных программ для лиц с факторами риска ИБС. Человек и лекарство. Тезисы докладов. Москва 2004; 750.
- Титарова Ю.Ю., Фитилев С.Б., Левин А.М. и др. Распространенность ФР ИБС среди пациентов Московского кардиодиспансера, перенесших ИМ. Человек и лекарство. Тезисы докладов. Москва 2004; 583.
- Фуфаев Е.Н. Организация кардиохирургической помощи взрослому населению района крупного города. Дисс канд мед наук. Москва 2003.
- Чичуа Д.Т. Информационно-аналитическое и спортивно-методическое обеспечение городских программ физической активности для профилактики и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний в крупном мегаполисе. Дисс докт мед наук. Москва 2006.
- Шальнова СА, Деев АД. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. Кардиоваск тер профил 2006; 6: 58–63.
- Cardiovascular Diseases in Europe: European Registries of Cardiovascular Diseases and Patient Management. Sophia Antipolis, France. Eur Society of Cardiology 2004; 56.
- Fletcher GF, Balady GJ, Vogel RA. 33rd Bethesda Conference: Preventive Cardiology: How Can We Do Better? JACC 2002; 40 (4): 579–651.
- Serpil aydin demira, ayfer gemalmaz, sule ozkan, tufan nayir. Risk reduction in patients: can primary and secondary prevention affect the coronary risk groups? World family medicine j 2010; vol 8, issue 2.

Поступила 17/05–2011

Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2

Ю.А. Карпов¹, М.Г. Глезер², Ю.А. Васюк³, Р.Т. Сайгитов², Е.Л. Школьник^{3*}

¹Российский кардиологический научно-производственный комплекс; ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова; ³Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Antianginal effectiveness and tolerability of ivabradine in patients with stable angina: CONTROL-2 Study results

Yu.A. Karpov¹, M.G. Glezer², Yu.A. Vasyuk³, R.T. Saygitov², E.L. Shkolnik^{3*}

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;

³Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Оценить эффективность комбинированной терапии ивабрадином и β -адреноблокаторами (β -АБ) в сравнении с тактикой титрования доз β -АБ.

Материал и методы. В многоцентровое, открытое, контролируемое исследование включены 1104 пациента со стабильной стенокардией (СтС) II-III функционального класса (ФК), синусовым ритмом при частоте сердечных сокращений (ЧСС) ≥ 60 уд/мин на фоне регулярной терапии β -АБ, доза которого не должна быть максимальной. Больных включали в группу (гр.) «обычной» терапии (терапия β -АБ с титрацией дозы до максимально переносимой) – 228 (20,7%) пациентов и в гр. ивабрадина – 876 (79,3%) больных.

Результаты. Исходно гр. не различались по основным клинико-демографическим характеристикам. Добавление ивабрадина к стабильной терапии β -АБ привело к более существенному снижению ЧСС, чем в гр. обычной терапии к 16 нед. лечения – 61 ± 6 и 63 ± 8 уд/мин ($p=0,001$). К окончанию лечения в гр. ивабрадина было достоверно большее количество пациентов с I ФК стенокардии – 37,1% vs 28% ($p=0,017$). При учете приступов стенокардии за период с 8 по 16 нед. в гр. ивабрадина было отмечено существенно меньшее число приступов стенокардии по сравнению с гр. обычной терапии – 4 (2;10) vs 6 (2;15), соответственно ($p=0,015$). В гр. обычной терапии достоверно чаще в сравнении с гр. ивабрадина отмечались побочные эффекты (ПЭ) в виде приступов удушья, одышки, гипотонии и утомляемости. В целом в гр. ивабрадина отмечено в 2 раза меньше ПЭ, чем в гр. обычной терапии – 18,4% и 9,4%, соответственно ($p<0,001$).

Заключение. Комбинированная терапия β -АБ и ивабрадином отличалась высокой безопасностью, а также выраженным антиангинальным действием, что привело к значительному улучшению клинического состояния больных СтС по сравнению с тактикой титрации доз β -АБ.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, лечение, β -адреноблокаторы, качество жизни, ивабрадин.

Aim. To compare the effectiveness of the combination therapy with ivabradine and β -adrenoblockers (β -AB) and the dose-titration β -AB therapy.

Material and methods. This multi-centre, open, controlled study included 1104 patients with functional Class (FC) II-III stable angina (SA), sinus rhythm, and heart rate (HR) ≥ 60 bpm, who received regular β -AB therapy in submaximal doses. The participants were divided into the standard therapy group (β -AB therapy with the dose titration to the maximal tolerated dose; 228 patients (20,7%)) and the ivabradine therapy group (876 patients (79,3%)).

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: eshkolnik@mail.ru

[¹Карпов Ю.А. – руководитель отдела ангиологии, зам. генерального директора, ¹Глезер М.Г. – зав. лабораторией функциональной диагностики и рациональной фармакотерапии ССЗ, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, ³Васюк Ю.А. – проректор по учебно-клинической и лечебной работе, ²Сайгитов Р.Т. – доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии, ³Школьник Е.Л. (*контактное лицо) – доцент кафедры клинической и функциональной диагностики ФПДО].

Results. Both groups were comparable by main demographical and clinical characteristics. Adding ivabradine to the β -AB therapy resulted in a more pronounced HR reduction at Week 16, compared to the standard therapy group (61 ± 6 vs. 63 ± 8 bpm; $p=0,001$). By the end of the study, the percentage of the patients with FC I SA was significantly higher in the ivabradine group than in the standard therapy group (37,1% vs. 28%; $p=0,017$). The average number of angina attacks between Weeks 8 and 16 was significantly lower in the ivabradine group than in the standard therapy group — 4 (2;10) vs. 6 (2;15), respectively ($p=0,015$). In the standard therapy group, the incidence of adverse events, such as dyspnoea, hypotension, and fatigue, was significantly higher than in the ivabradine group — 18,4% vs. 9,4%, respectively ($p<0,001$).

Conclusion. In SA patients, the combination therapy with β -AB and ivabradine demonstrated good tolerability, safety, and high antianginal effectiveness, which resulted in a more pronounced clinical improvement, compared to the dose-titration β -AB therapy.

Key words: Stable angina, treatment, β -adrenoblockers, quality of life, ivabradine.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения. Наиболее распространенным проявлением ИБС является стабильная стенокардия (СтС). По данным эпидемиологического исследования ПЕРСПЕКТИВА (Перспектива антиангинальной терапии в России. Предуктал МВ в комплексной вторичной профилактики у пациентов с ИБС и сопутствующими заболеваниями) у 27,7% пациентов определен III-IV функциональный класс (ФК) СтС [1]. Несмотря на комплексную медикаментозную терапию, среднее число приступов стенокардии в неделю составило 5,02, а у 17,7% отмечалось > 10 приступов. Лечение больных СтС, прежде всего, направлено на предотвращение развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) и улучшение качества жизни (КЖ) за счет уменьшения частоты ангинозных приступов и потребности в приеме нитратов. Первое — улучшение прогноза достигается назначением антиагрегантов, статинов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Второе направление — уменьшение частоты приступов стенокардии, уменьшение степени и выраженности ишемии миокарда, улучшение КЖ. С этой целью назначают антиангинальные препараты гемодинамического: нитраты, β -адреноблокаторы (β -АБ), ингибиторы I_f тока, антагонисты кальция (АК), и метаболического действия. Недостаточное устранение приступов стенокардии и ишемии миокарда приводит не только к низкому КЖ этих пациентов, но и к ухудшению прогноза [2-5]. Как показали результаты российского исследования АЛЬТЕРНАТИВА (Антиангинальная эффективность и переносимость кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией (эпидемиологическая часть)), частота приступов стенокардии у пациентов прямо связана с частотой сердечных сокращений (ЧСС) [6]. В среднем ЧСС у пациентов со стенокардией, даже находящихся на терапии β -АБ, в реальной клинической практике составляет 81 уд/мин. Это обусловлено, главным образом, тем, что β -АБ назначаются в недостаточных дозах. Это связано как с недооценкой врачами необходимости снижения ЧСС до рекомендованного уровня 50-60 уд/мин, так и с невозможностью увеличивать дозы β -АБ из-за побочных эффектов (ПЭ): гипотония, бронхоспазм, слабость, метаболические нарушения.

Появление в клинической практике первого ингибитора I_f тока ивабрадина открывает новые

возможности в лечении пациентов со СтС. Выполненные ранее исследования продемонстрировали высокую антиангинальную эффективность ивабрадина при хорошем профиле переносимости. Принципиальное отличие эффекта ивабрадина (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция) от β -АБ состоит в том, что препарат действует исключительно на ЧСС и не влияет на уровень АД, сердечного выброса (СВ), сократимость миокарда. Это позволяет использовать его в тех ситуациях, когда применение β -АБ ограничено.

На сегодняшний день ивабрадин может применяться у пациентов со СтС при противопоказаниях или невозможности назначения β -АБ, а также в комбинации с β -АБ при их недостаточной эффективности. Как показали исследования ASSOCIATE (Evaluation of the Antianginal efficacy and Safety of the association Of the If Current Inhibitor ivAbradine with a β Blocker), BEAUTIFUL (Morbidity-mortality Evaluation of The If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction), добавление ивабрадина к терапии β -АБ позволяет получить дополнительный антиангинальный и противоишемический эффект и хорошо переносится пациентами [7-8].

В Европейских и Российских рекомендациях по ведению больных СтС в качестве антиангинального средства в первую очередь предлагается назначить полную дозу β -АБ, а в дальнейшем, при недостаточной эффективности, использовать комбинированную терапию. В повседневной практике часто используются небольшие дозы β -АБ, которые не позволяют эффективно контролировать приступы стенокардии и достигать целевой ЧСС, и приверженность этим препаратам довольно низкая [9-11]. Ранее в исследовании КОНТРОЛЬ (антиангинальная эффективность и переносимость кораксана в терапии пациентов со стабильной стенокардией) была показана высокая антиангинальная эффективность ивабрадина у пациентов с недостаточно эффективной предшествующей терапией β -АБ по сравнению с обычной терапией [12].

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности комбинированной терапией ивабрадином и β -АБ в сравнении с тактикой титрования доз β -АБ.

Материал и методы

В многоцентровом, открытом, контролируемом, проспективном исследовании с последовательным включением пациентов участвовали 389 врачей из 72 городов

Таблица 1

Характеристика доз β-АБ в исследовании
КОНТРОЛЬ-2

β-адреноблокатор	Стартовая дозировка мг/сут	максимальная дозировка мг/сут
Атенолол	25	100
Бисопролол	2,5	10
Бетаксолол	10	20
Карведилол	25	100
Небиволол	2,5	5
Метопролола сукцинат	50	200
Метопролола тартрат	50	200
Пропранолол	20	320

Российской Федерации (РФ), из них кардиологи — 232 (60,6%), терапевты — 121 (31,6%), врачи общей практики — 30 (7,8%) человек. За период с ноября 2009г по апрель 2010г врачами было включено в исследование 1104 пациента в соответствии со следующими критериями включения и исключения:

Критерии включения

- Мужчины и женщины с верифицированной стенокардией напряжения II-III ФК
- Длительность анамнеза СтС не менее 3 мес., частота приступов стенокардии ≥ 3 в нед.
- Синусовый ритм при ЧСС ≥ 60 уд/мин;
- Возраст —18 лет
- Подписание информированного согласия на участие в исследовании.
- Использование пациентами в регулярной терапии СтС β-АБ, доза которого не должна быть максимальной для лечения СтС (таблица 1).

Критерии исключения

- ХСН III-IV ФК
- Отсутствие синусового ритма
- Систолическое артериальное давление (САД) в покое >180 мм рт. ст.
- Диастолическое АД (ДАД) в покое >100 мм рт.ст.
- Прием верапамила, дилтиазема

В соответствии с протоколом исследования больные включались в соотношении 1:4 в группу (гр.) «обычной» терапии (терапия β-АБ с последовательной титрацией дозы до максимально переносимой) — 228

Таблица 2

Общая характеристика больных, включенных в исследование КОНТРОЛЬ (n=1075)

Показатель	Гр. «Обычная» терапия, n=228	Гр. ивабрадин, n=876	p
Возраст, годы	61,2 $\pm$ 9,3	60,0 $\pm$ 9,6	0,097
≥ 65 лет, абс.	70 (31,5)	248 (29,6)	0,633
Женщины, абс.	105 (46,1)	437 (49,9)	0,339
ИМТ, кг/м ²	28,9 $\pm$ 4,4	28,7 $\pm$ 5,1	0,603
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , абс.	76 (33,3)	275 (31,4)	0,638
САД, мм рт.ст.	144,9 $\pm$ 15,6	143,0 $\pm$ 17,5	0,115
ДАД, мм рт.ст.	86,8 $\pm$ 8,6	86,5 $\pm$ 8,9	0,409
ЧСС, уд/мин	83,2 $\pm$ 10,9	85,1 $\pm$ 10,4	0,015
ФВ, %	55,3 $\pm$ 7,7	56,0 $\pm$ 8,4	0,588
Общее число приступов стенокардии	7 (4;12)	7 (4;10)	0,818
Общее число таблеток нитроглицерина	7 (4;11)	7 (4;10)	0,846
Стенокардия III ФК, %	67 (29,5)	279 (31,9)	0,538
ИМ, %	91 (39,9)	320 (36,5)	0,387
АКШ, %	18 (7,9)	41 (4,7)	0,079
ЧТКА, %	15 (6,6)	38 (4,3)	0,216
Коронароангиография, %	48 (21,1)	139 (15,9)	0,078
Положительная стресс-ЭхоКГ, %	10 (4,4)	48 (5,5)	0,622
Положительный тест с физической нагрузкой, %	123 (53,9)	480 (54,8)	0,877
Курение, %	46 (20,2)	178 (20,3)	1,000
АГ, %	202 (88,6)	745 (85,0)	0,207
ХСН, %			
I ФК	56 (24,6)	163 (18,6)	df=2
II ФК	107 (46,9)	412 (47,0)	0,078
Сахарный диабет, 1/2 типа, %	34 (14,9)	130 (14,8)	1,000
Заболевания периферических сосудов, %	28 (12,3)	107 (12,2)	1,000
МИ или ТИА, %	16 (7,0)	37 (4,2)	0,113
Бронхиальная астма, %	2 (0,9)	17 (1,9)	0,394
ХОБЛ, %	19 (8,3)	89 (10,2)	0,483
Депрессия, %	17 (7,5)	80 (9,1)	0,506
Нарушение эрекции, %	24 (19,5)	87 (19,8)	1,000

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ФВ — фракция выброса, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

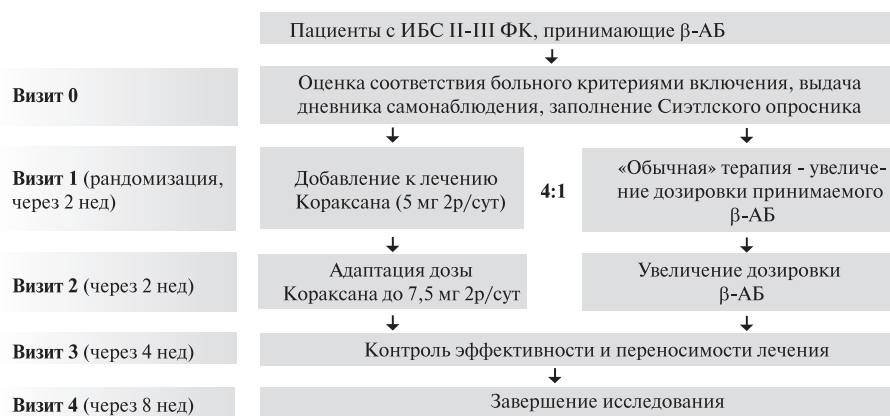
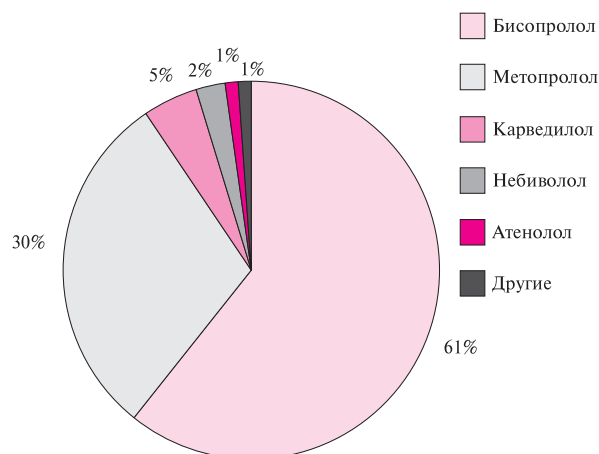


Рис. 1 Дизайн исследования.

(20,7%) пациентов и в гр. ивабрадина — 876 (79,3%) больных. После установления факта соответствия пациента критериям включения и отсутствия факторов исключения врач на визите 0 выдавал всем больным «Дневник пациента» (рисунок 1). Через 2 нед. на визите 1 каждый 1-й пациент включался в гр. «обычного» лечения, а 4 последующих в гр. с добавлением препарата ивабрадин.

При нормальном распределении количественных переменных приводится среднее арифметическое значение и стандартное отклонение, при отклонении распределения от нормального приводится медиана с 25 и 75 перцентилями. Сравнение количественных переменных в анализируемых гр. проводили с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок (при параметрическом распределении данных) или с помощью критерия Манна-Уитни (при непараметрическом распределении данных); при анализе изменений количественных показателей в ходе лечения — с помощью t-критерия Стьюдента для парных значений или критерия Уилкоксона, соответственно. Сравнение дискретных признаков в независимых гр. выполнено с помощью критерия Пирсона χ^2 с поправкой на непрерывность по Йейтсу. Изменение дискретных признаков в результате лечения определялось по МакНимару. Статистически значимыми считали различия переменных при $p < 0,05$.

Рис. 2. β -АБ, применяемые на момент начала исследования.

Результаты

Исходно гр. не различались по основным клинικο-демографическим характеристикам за исключением достоверно более высокой исходной ЧСС в гр. ивабрадина, что, по-видимому, объясняется открытым характером исследования и дефектами при распределении больных в исследование (таблица 2).

Пациенты обеих гр. получали адекватную стандартную терапию: $> 80\%$ больных — ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), $\frac{1}{4}$ пациентов — статины и $> 90\%$ — антиагреганты (таблица 3).

Из β -АБ наиболее часто назначались бисопролол и метопролол (рисунок 2).

Важно отметить, что частота назначения отдельных β -АБ в сравниваемых гр. была одинаковой, однако в гр. ивабрадина исходно дозы β -АБ были достоверно более высокими (таблица 4).

Титрация доз β -АБ до максимально переносимых привела к существенному снижению ЧСС до 63 ± 8 уд/мин к 4 визиту (рисунок 3). В то же время добавление ивабрадина к терапии β -АБ привело к еще более существенному снижению ЧСС до 61 ± 6 уд/мин к шестнадцать нед лечения ($p = 0,001$ с гр. обычной терапии). В обеих гр. целевых значений ЧСС (55-60 уд/мин) для больных СтС достигла половина больных.

В гр. «обычной» терапии к концу исследования (ВИЗИТ 4) β -АБ продолжали получать 227 (99,6%) паци-

Таблица 3

Терапия до включения в исследование

Препараты	Частота применения, абс.		p
	Гр. «Обычная» терапия, n=228	Гр. ивабрадин, n=876	
Аспирин/клопидогрел	210 (92,1)	811 (92,6)	0,919
Нитраты пролонгированные	110 (48,2)	443 (50,6)	0,582
Статины и др.	169 (74,1)	655 (74,8)	0,908
АК	39 (17,1)	149 (17,0)	1,000
ИАПФ	161 (70,6)	639 (72,9)	0,536
БРА II	26 (11,4)	84 (9,6)	0,490
Диуретики тиазидные	45 (19,7)	130 (14,8)	0,089
Триметазидин	36 (15,8)	123 (14,0)	0,573

ентов, в гр. ивабрадина — 863 (98,5%) больных ($p=0,323$).

Частота назначения отдельных β -АБ к концу исследования в сравниваемых гр. была одинаковой, однако дозы существенно различались. Несмотря на необходимость титрации доз β -АБ в соответствии с протоколом только в 45,4% случаев удалось достичь максимальной дозы препарата (таблица 5). К окончанию исследования в гр. ивабрадина препарат в дозе 5 мг (2 раза/сут.) получали 220 (25,2%) больных, а 7,5 мг (2 раза/сут.) — 654 (74,8%) больных.

В обеих гр. было отмечено сопоставимое снижение АД на фоне оптимизации АГТ (таблица 6).



Рис. 3 Динамика ЧСС по результатам 16-недельной терапии.

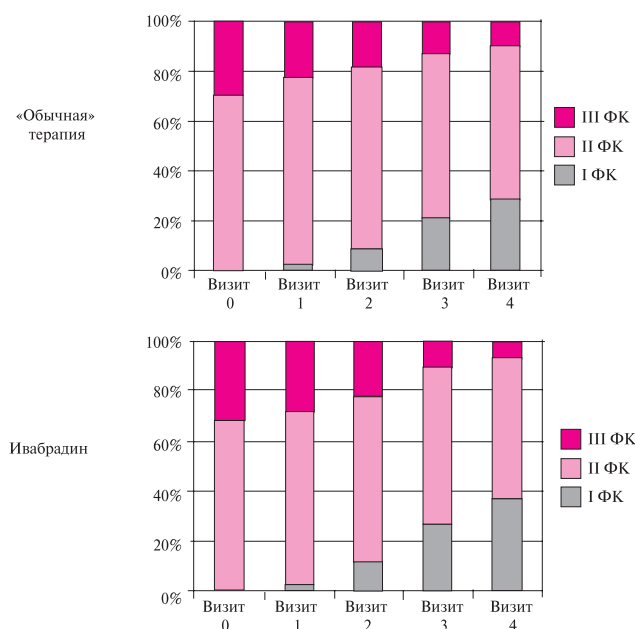


Рис. 4 Динамика ФК стенокардии в исследуемых гр. на фоне лечения.

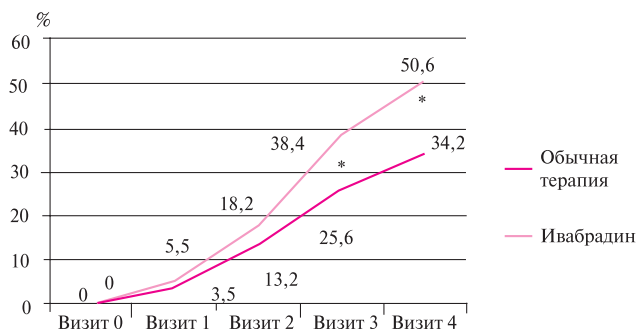


Рис. 5 Больные, у которых за период между визитами отсутствовали приступы стенокардии.

Антиангинальная эффективность терапии.

Оптимизация терапии привела к существенному антиангинальному эффекту в обеих гр. (рисунок 4). Однако к окончанию 16-недельного лечения в гр. ивабрадина было достоверно большее количество пациентов с I ФК стенокардии (37,1% vs 28%, $p=0,017$).

При практически сопоставимом снижении ЧСС ивабрадин обладал большим антиангинальным действием в сравнении с «обычной» терапией, что проявлялось также достоверно большей долей больных без приступов стенокардии начиная с третьего визита (рисунок 5).

При анализе данных дневников пациентов в обеих группах было отмечено существенное снижение частоты приступов стенокардии и приема нитроглицерина в обеих гр. (таблица 7). При этом к окончанию исследования потребность в нитроглицерине у больных в гр. ивабрадина была достоверно меньшей. Более

Таблица 4

Дозы β -АБ, применяемые на момент начала исследования у больных в сравниваемых гр.

Доза*	Частота назначения, абс. (%)		p
	Гр. «Обычная» терапия, n=228	Гр. ивабрадин, n=876	
Ниже стартовой	21 (9,2)	64 (7,3)	0,411
Стартовая (min)	105 (46,1)	331 (37,8)	0,028
Средняя	102 (44,7)	481 (54,9)	0,008

Таблица 5

Дозы β -АБ, применяемые на момент окончания исследования у больных в сравниваемых гр.

Доза*	Частота назначения, абс. (%)		p
	Гр. «обычная» терапия, n=227	Гр. ивабрадин, n=862	
Ниже стартовой	3 (1,3)	69 (8,0)	0,001
Стартовая (min)	26 (11,5)	316 (36,7)	0,001
Средняя	95 (41,9)	453 (52,6)	0,005
Max	103 (45,4)	24 (2,8)	0,001

Таблица 6

Динамика АД на фоне 16-недельной терапии

Показатель	Гр. «обычная» терапия	Гр. ивабрадина	p
Визит 0			
САД, мм рт.ст.	145±16	143±17	0,115
ДАД, мм рт.ст.	87±9	87±9	0,699
Визит 4			
САД, мм рт.ст.	125±11	126±11	0,479
ДАД, мм рт.ст.	78±8	78±7	0,536

Таблица 7

Число приступов (абс.) стенокардии/таблеток нитроглицерина (абс.) в различные периоды исследования

Показатель	Гр. «обычная» терапия	Гр. ивабрадина	p
Нед. 1	5 (3;7)/ 4 (2;8)	5 (3;9)/ 4 (2;8)	0,310/0,710
Нед. 3	3 (2;6)/ 3 (1;5)	3 (2;7)/ 2 (1;5)	0,827/0,670
Нед. 5	2 (1;5)/ 2 (1;5)	2 (1;5)/ 2 (1;4)	0,750/0,054
Нед. 9	2 (1;4)/ 2 (1;3)	2 (1;4)/ 1 (0;3)	0,873/0,065
Нед. 13	2 (1;4)/ 2 (1;3)	2 (1;3)/ 1 (0;2)	0,330/0,015

Таблица 8

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР)

Показатель	Гр. «обычная» терапия, абс.	Гр. ивабрадин, абс.	p
Нарушение зрительного восприятия	0 (0)	10 (1,1)	0,230
Со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, боль в эпигастрии, запоры)	1 (0,4)	8 (0,9)	0,695
Кашель	0 (0)	5 (0,6)	0,590
Сексуальная дисфункция	1 (0,4)	2 (0,2)	0,501
Удушье, одышка	3 (1,3)	0 (0)	0,009
Брадикардия	2 (0,9)	11 (1,3)	1,000
Гипотония	13 (5,7)	8 (0,9)	0,001
Головная боль	3 (1,3)	7 (0,8)	0,440
Головокружение	6 (2,6)	10 (1,1)	0,172
Слабость	8 (3,5)	16 (1,8)	0,195
Утомляемость	3 (1,3)	1 (0,1)	0,030
Судороги, боль в мышцах нижних конечностей	0 (0)	1 (0,1)	1,000
Нарушение сна	1 (0,4)	1 (0,1)	0,371
Изменение настроения, депрессия	0 (0)	2 (0,2)	1,000
Тремор	1 (0,4)	1 (0,1)	0,371
Всего	42 (18,4%)	82 (9,4%)	0,001

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

того, при учете приступов стенокардии за весь исследуемый период между визитами 3 и 4 (8 нед.) в гр. ивабрадина было отмечено существенно меньшее число приступов стенокардии по сравнению с гр. титрации β -АБ – 4 (2;10) и 6 (2;15), соответственно ($p=0,015$).

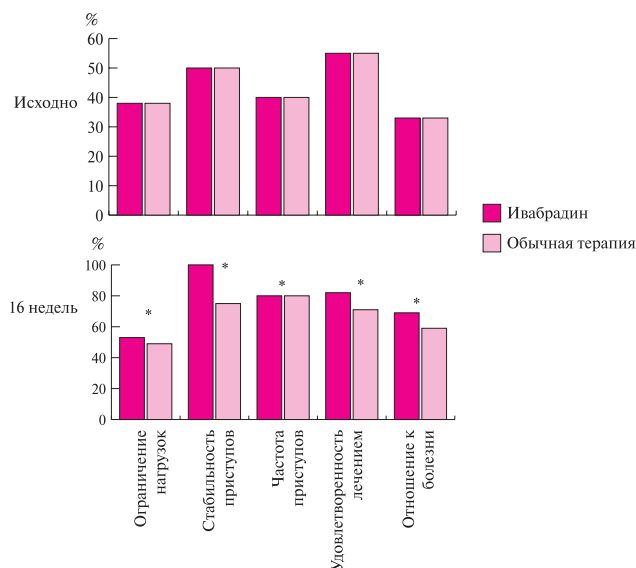
Нежелательные явления. Данное исследование вследствие своего открытого характера, а также короткого периода наблюдения не ставило своей целью оценку твердых конечных точек. Однако за период исследования зарегистрировано 2 случая смерти – оба в гр. ивабрадина – 0,2% по сравнению с гр. «обычной» терапии ($p=1,000$). Госпитализации в стационар (причина – любая) были

зафиксированы чаще в гр. «обычной» терапии – 6 (2,6%) в сравнении с 8 (0,9%) в гр. ивабрадина ($p=0,083$). Случаи смерти, нефатальные ИМ или инсульт (МИ) были зафиксированы в 3 (1,3%) и в 2 (0,2%) случаях, соответственно ($p=0,063$).

Хотя бы раз на одном из визитов (1-4) ЧСС <50 уд/мин была зафиксирована у 7 больных: у 1 (0,4%) в гр. «обычной» терапии и у 6 (0,7%) – в гр. ивабрадина ($p=1,000$).

В гр. титрации β -АБ достоверно чаще в сравнении с гр. ивабрадина отмечались ПЭ в виде приступов удушья, одышки, гипотонии и утомляемости (таблица 8). В целом в гр. ивабрадина было отмечено в 2 раза меньше ПЭ, чем в гр. «обычной» терапии.

Более высокая антиангинальная активность, а также переносимость терапии ивабрадином в сравнении с тактикой титрации β -АБ привели к достоверно лучшему КЖ больных в гр. ивабрадина, как по данным визуальной аналоговой шкалы ВАШ (таблица 9), так и по всем шкалам Сиегтского опросника КЖ для больных СтС (рисунок 6).



Примечание: * – $p < 0,001$ с гр. «обычной» терапии; КЖ по каждой из пяти рассматриваемых шкал измеряется в процентах, где 0% – это самое плохое КЖ, 100% – самое хорошее.

Рис. 6 КЖ у больных стенокардией напряжения до и на фоне проведенной терапии (определено с помощью Сиегтского опросника, в %).

Обсуждение

Важность снижения ЧСС для достижения оптимального антиангинального эффекта у больных стенокардией в настоящее время не вызывает сомнений. При этом, по данным различных регистров, в т.ч. и крупнейшего регистра CLARIFY (Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease), результаты которого были представлены в августе

Таблица 9

Самочувствие больных, оцененное ими с помощью 100-мм ВАШ*

Показатель	Гр. «обычная» терапия	Гр. Кораксан	p
Исходно, баллы	67 (51;78)	65 (48;78)	0,411
Через 16 нед, баллы	41 (29;55)	32 (18;47)	0,001

Примечание: * – КЖ измеряется от 0 (самое хорошее) до 100 баллов (самое плохое).

2011г на европейском конгрессе кардиологов, у 44% пациентов со СтС, ЧСС в покое > 70 уд/мин [9,10]. Лишь 26% со СтС имеют рекомендованную ЧСС<60 уд/мин [10]. В Европейских и Российских рекомендациях по ведению больных СтС в качестве антиангинального средства в первую очередь предлагается назначить полную дозу β-АБ, однако в реальной клинической практике это происходит редко. В Великобритании лишь 75% пациентов получают β-АБ, при этом средняя эквивалентная доза по бисопрололу составила лишь 2,9 мг/сут. [11]. При этом доза β-АБ не зависела от ЧСС. По данным проведенного исследования КОНТРОЛЬ у больных СтС в РФ средние дозировки β-АБ также были невысокими (бисопролол — 5 мг, метопролол — 50 мг, небиволол — 5 мг) [12]. Однозначной причины для неназначения целевых доз β-АБ врачами во всем мире найти пока не удалось. Отчасти это обусловлено плохой переносимостью высоких доз β-АБ или опасением развития ПЭ. В связи с этим в настоящей работе была сделана попытка в рамках проспективного исследования оптимизировать лечение пациентов со СтС в гр. «обычной» терапии за счет титрации доз β-АБ. Несмотря на необходимость титрации доз β-АБ в соответствии с протоколом только в 45,4% случаев удалось достичь максимальной дозы препарата. При этом был отмечен двукратный рост частоты ПЭ как по сравнению с гр. ивабрадина, а также с

гр. обычной терапии в исследовании КОНТРОЛЬ (10,0%), в котором титрация доз β-АБ не предусматривалась.

При практически сопоставимом снижении ЧСС в обеих гр. ивабрадин обладал большим антиангинальным действием в сравнении с тактикой титрации доз β-АБ. Аналогичные результаты недавно были получены в двух небольших сравнительных исследованиях. В первом оценивалась эффективность терапии карведилолом в дозе 50 мг/сут. и комбинации карведилола 25 мг с ивабрадином 15 мг в сут. [14], а во втором терапия бисопрололом в дозе 10 мг/сут. и комбинация бисопролола 5 мг с ивабрадином в дозе 10-15 мг/сут. [15]. Отчасти это может быть обусловлено дополнительным благоприятным влиянием ивабрадина на коронарный кровоток, не связанным напрямую со снижением ЧСС [16].

Заключение

В проведенном исследовании было показано, что даже в рамках специальной программы достичь максимальных доз β-АБ удается менее чем в половине случаев. При этом отмечается значительный рост частоты НЛР. Напротив, комбинированная терапия β-АБ и ивабрадином отличалась высокой безопасностью, а также выраженным антиангинальным действием, что привело к значительному улучшению КЖ больных СтС.

Литература

- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (часть I). Кардиоваск тер профил 2010; 9(6): 47-56.
- Von Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBs) follow-up. JACC 1996; 28(1): 20-4.
- Forslund L, Hjemdahl P, Held C, et al. Prognostic implications of ambulatory myocardial ischemia and arrhythmias and relations to ischemia on exercise in chronic stable angina pectoris (the Angina Prognosis Study in Stockholm [APSIS]). Am J Cardiol 1999; 84(10): 1151-7.
- Elhendy A, Schinkel AF, van Domburg RT, et al. Risk stratification of patients with angina pectoris by stress 99mTc-tetrofosmin myocardial perfusion imaging. J Nucl Med 2005; 46(12): 2003-8.
- Gehi AK, Ali S, Na B, et al. Inducible ischemia and the risk of recurrent cardiovascular events in outpatients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. Arch Intern Med 2008; 168(13): 1423-8.
- Карпов Ю.А., Деев А.Д. Программа АЛЬТЕРНАТИВА — исследование Антиангинальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического этапа. Кардиология 2008; 5: 30-5.
- Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J 2009; 30(19): 2337-45.
- Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, et al. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. Eur Heart J 2009; 30(5): 540-8.
- Cook S, Stauffer J, Hess O, et al. Current outpatient therapy of stable coronary artery disease in Switzerland Cardiovascular Medicine 2010; 13(7-8): 235-9.
- Steg G. Heart rate, anginal symptoms, and the use of beta-blockers in stable coronary artery disease outpatients. The CLARIFY registry. ESC 2011, Abstract number 2092.
- Elder DH, Pauriah M, Lang CC, et al. Is there a Failure to Optimize the Rapy in anGina pEcToris (FORGET) study? QJM 2010; 103(5): 305-10.
- Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ. Кардиология 2010; (11): 65-75.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваск тер профил 2008; 7(6): Приложение 4.
- Volterrani M, Cice G, Caminiti G. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). Int J Cardiol 2011 Jul 14. [Epub ahead of print].
- Amosova E, Andrejev E, Zaderey I, et al. Efficacy of Ivabradine in Combination with Beta-Blocker Versus Up-titration of Beta-Blocker in Patients with Stable Angina. Cardiovasc Drugs Ther 2011 Aug 10. [Epub ahead of print].
- Skalidis EI, Hamilos MI, Chlouverakis G, et al. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. Atherosclerosis 2011; 215(1): 160-5. Epub 2010 Dec 5.

Изучение физической активности у больных ИБС с помощью специализированного Опросника Двигательной Активности “ОДА-23+”

В.Б. Красницкий^{1*}, Д.М. Аронов¹, С.О. Джанхотов²

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва; ²Центральный аэрогидродинамический институт. Жуковский, Россия

Physical activity assessment in coronary heart disease patients: questionnaire ODA-23+

V.B. Krasnitsky^{1*}, D.M. Aronov¹, S.O. Dzhankhotov²

¹State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow; ²Central Aerohydrodynamics Institute. Zhukovsky, Russia

С целью изучения двигательной активности (ДА) в динамике при реабилитации и вторичной профилактике у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) создан опросник ОДА23+. Этот опросник, учитывая особенности образа жизни и ментальности пациентов в РФ, позволяет определить уровень ДА и зафиксировать количественные ее изменения при повторных тестах. Опросник ОДА23+ в математической своей части разработан с использованием метода экспертных оценок. В итоге этой работы была определена цена в баллах каждого ответа на каждый из 23 вопросов. Изучение ДА с помощью опросника ОДА23+ осуществлялось в рамках двух научно-практических исследований, больных ИБС после острых коронарных инцидентов (РИФТ ПРОКИ), после АКШ и эндоваскулярного вмешательства на коронарных артериях. Этот тест обладает достаточной надежностью и чувствительностью, позволяя оценивать в динамике изменение ДА, а также изучать эффективность разных программ физических тренировок и образовательных программ (“школ”) у больных ИБС при длительном наблюдении.

Ключевые слова: физические тренировки, физическая активность, ишемическая болезнь сердца, реабилитация, вторичная профилактика.

To assess the dynamics of physical activity (PA) in patients with coronary heart disease (CHD) during rehabilitation or secondary prevention, a specialised questionnaire ODA23+ was developed. This instrument takes into account the specifics of Russian patients' lifestyle and mentality, assesses PA levels, and evaluates PA dynamics over time. The mathematical model was created, based on experts' opinions. After statistical analysis of the data obtained from experts, point-based weights for each answer to all 23 questions were determined. The questionnaire ODA23+ was assessed in two clinical studies of rehabilitation and secondary prevention among CHD patients after acute coronary incidents, coronary artery bypass graft surgery, or coronary endovascular intervention. It was demonstrated that the questionnaire is valid and sensitive in the dynamic assessment of PA. The questionnaire also provides an opportunity to compare the long-term effectiveness of different physical training or educational programs in CHD patients.

Key words: Physical training, physical activity, coronary heart disease, rehabilitation, secondary prevention.

По данным ВОЗ низкая физическая активность (НФА) наряду с нездоровым рационом питания и употреблением табака является одной из ведущих причин основных неинфекционных заболеваний (НИЗ), в первую очередь, ишемической болезни сердца (ИБС). Эпидемиологические исследования показывают, что НФА рассматривают как самостоятельный, независимый фактор риска (ФР); он занимает лидирующие позиции среди предотвратимых причин смер-

ности населения в мире [1]. По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в результате НФА в мире ежегодно умирает 1,9 млн. человек [2]. В настоящее время в США 1 из 10 смертей связана с малоподвижным образом жизни [3], в Европе эта доля оценивается в 5-10 % [4]. НФА является не только одной из основных детерминант ИБС [5-7], но часто ассоциированных с ней и утяжеляющих ее течение и прогноз артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабе-

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: daronov@gnicpm.ru
Тел.: (495) 627-03-03

[*Красницкий В.Б. (*контактное лицо) — с.н.с., ¹Аронов Д.М. — руководитель лаборатории, ²Джанхотов С.О. — ведущий инженер].

та 2 типа (СД-2) [8-11]. Наоборот, при высокой ФА риск возникновения ИБС уменьшается [12]. У тренированных людей инфаркт миокарда (ИМ) протекает легче, а лица, занимающиеся спортом, умирают от него значительно реже, чем ведущие малоподвижный образ жизни [13]. Таким образом, НФА в современном обществе входит в круг проблем, напрямую связанных с заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В своей глобальной стратегии по уменьшению заболеваемости и смертности от этих заболеваний ВОЗ одной из главных задач ставит сбор научной информации и мониторинг воздействий на основные ФР, а также оказание поддержки научным исследованиям в этой области (Резолюция 57.17 от 22.05.2004г) [14]. Поскольку ФР часто сосуществуют и взаимодействуют, то даже изучение одного из них в динамике может составить правильное представление о настоящей и прогнозируемой адекватности лечения в целом. Например, значительное увеличение двигательной активности (ДА) у больных после ИМ сопровождается улучшением липидного спектра крови и клинического течения болезни [15]. Мониторинг ФА у больных ИБС, особенно после перенесенного ИМ и других острых состояний имеет прямое отношение к прогнозу болезни и возможности влияния на него со стороны врача. С этой целью обычно используют опросники по ФА.

В широко распространенном опроснике СФ-36 ("SF-36 Health Status Survey") одним из двух основных показателей является физическое благополучие, которое определяется, исходя из оценки возможностей совершать те или иные физические действия с учетом факторов, которые ограничивают свободу их осуществления [16]. С точки зрения данного компонента, этот опросник применим к больным, у которых имеются те или иные ограничения. Этот опросник был нормирован для общей популяции США и репрезентативных выборок в Австралии, Франции, Италии. В США и странах Европы были выполнены исследования отдельных популяций и получены результаты по нормам для здорового населения и для популяций больных с различными хроническими заболеваниями (с выделением групп по полу и возрасту) [17]. Метод расчета в баллах в этом опроснике позволяет измерять физический компонент здоровья, однако его оценивают в контексте качества жизни (КЖ), а не как независимый ФР.

Детальному изучению ДА посвящен опросник R.T. Hyde, R.S. Paffenbarger, Стенфордского университета, США [18], в котором используются коды ФА, принятые во Фремингемском исследовании по изучению ДА. Изучение ее видов, как представляется, привычных для европейцев, показывает, что такой опросник, во-первых, применим скорее для здоровых людей, и, во-вторых, он мало подходит для граждан Российской Федерации (РФ), в особенности для лиц старшего возраста, среди которых хронические формы ИБС распространены в большей степени. Как отмечается в документах ВОЗ, национальные стратегии должны учитывать особенности и характер ФА, которые зачастую основываются на местных и региональных традициях [14].

С целью изучения ДА (ДА — синоним ФА) для больных ИБС был создан оригинальный опросник. В отличие от широко используемых в скрининговых исследованиях опросника CINDI [19] и международного опросника IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) [20] он позволяет изучать ДА в динамике, что весьма полезно для исследований, посвященных реабилитации и вторичной профилактики больных ИБС. Существуют сокращенные опросники на основе опросника IPAQ, позволяющие оценивать ФА в баллах, учитывающих, в основном, время ходьбы

пешком за день, характер работы и занятия физкультурой. При использовании опросника авторов есть возможность детального анализа компонентов увеличения или снижения ДА, как в целом по группам (гр.) пациентов, так и индивидуально. При этом ее изменение находит свое выражение в приросте баллов и в процентах по сравнению с исходным уровнем.

Материал и методы

Опросник ДА "ОДА-23+" состоит из 35 вопросов, 23 из них служат непосредственно для определения уровня ДА. В опроснике присутствуют также вопросы, посвященные инвалидности, вредным привычкам и др.

Для ответа на вопросы предлагается несколько вариантов ответов, за каждый из которых начисляются баллы. Цена каждого ответа была определена в эксперименте методом экспертной оценки. При этом эксперты оценивали все варианты ответов на каждый из 23 вопросов в диапазоне 0 — 10 баллов, отвечая, собственно, на вопрос "В какой степени такой ответ соответствует уровню ДА или влиянию на нее?". В состав гр. независимых экспертов вошел 31 человек: 7 докторов наук, 11 кандидатов наук и 13 практических врачей, непосредственно занимавшихся физической реабилитацией больных ИБС. При экспертной оценке учитывалась степень компетентности каждого специалиста. По результатам независимого опроса специалистов, по условиям эксперимента, проводившегося дважды, была выполнена статистическая обработка.

Обработку экспертных оценок проводили на ЭВМ с помощью статистического пакета программ "STATISTICA V5.5 STATSOFT". При обработке и анализе данных использованы рекомендации, изложенные в публикациях [21,22]. Для каждого из ответов на определенный вопрос находили медиану Me и среднее арифметическое значение X оценки экспертов (в баллах), минимальную X_{min} и максимальную X_{max} величины оценки, первую Q_1 третью Q_3 квантили ряда распределения.

Были найдены дисперсия D , стандартное (среднее квадратическое) отклонение σ , доверительные пределы для среднего X_n и X_n при доверительной вероятности $P = 0,95$ (в предположении нормального закона распределения), показатель асимметрии ряда распределения As . Разброс оценок экспертов определяли по величине коэффициента вариации $V = \sigma/X$ и показателя квантильной вариации $K_k = (Q_3 - Q_1)/Me$. Для определения степени согласованности мнения экспертов по определенному вопросу в целом вычисляли величину коэффициента конкордации (согласованности) рангов Кендалла W [19], а также связанного с ним коэффициента ранговой корреляции Спирмена r . Проверку статистической значимости коэффициента конкордации проводили с использованием критерия Пирсона χ^2_R . Уровень значимости p , превышающий значение 0,05 (уровень надежности $< 0,95$), считали показателем недостаточной уверенности и неслучайной согласованности мнений экспертов. При плохой ($W < 0,3$) и средней ($W < 0,6$) согласованности мнений по отдельным вопросам, внутри рассматриваемой совокупности экспертов проводили поиск гр. характеризующейся более высокой согласованностью мнений. Для поиска такой гр. использовали метод К-средних кластерного анализа.

Результаты и обсуждение

Результатом работы явилось создание опросника с оценкой в баллах ДА (таблица 1). Цена ответов на вопросы колеблется от 0,2 балла до 6,1 балла.

Таблица 1

Опросник: Двигательная Активность “ОДА-23+” (Д.М. Аронов, В.Б. Красницкий, 2003 г.)

№	Вопрос	Ответ	Балл	Примечание
1	Если Вы работаете, то какова Ваша ФА на работе?	1- Моя работа главным образом сидячая 2- Я хожу на работе довольно много, но мне не приходится поднимать или носить тяжести 3- Мне приходится много ходить и носить тяжести	1,4 4,1 5,8	
2	Испытываете ли Вы психоэмоциональные нагрузки на работе, дома?	1- да 2- нет	3 1,7	
3	Насколько Вы физически активны в свободное от работы время или в течение дня?	1- Обычно я не делаю того, что требует физических усилий. 2- Я совершаю прогулки на свежем воздухе, выполняю работу, требующую небольших усилий. 3- Я стараюсь вести активный образ жизни, занимаюсь физкультурой, выполняю работу, особо не ограничивая себя в нагрузках	0,9 3,5 5,7	Подсчитывается суммарный балл при ответе на вопросы 3 и 4. В зависимости от № ответа (1, 2 или 3) применяются следующие формулы расчета суммарного балла (E):
4	Сколько раз в неделю Вы проводите время так?	Число раз —	n	$E1 = 0,9/n$ $E2 = 3,5 \times (n \times 0,4)$ $E3 = 5,7 \times (n \times 0,4)$
5	Сколько минут в день Вы ходите пешком?	1- < 15 мин 2- 15-30 мин 3- 30-60 минут 4- > 1 ч в день	1,1 2,3 4,1 5,5	
6	В каком темпе Вы обычно ходите пешком?	1- Быстро 2- В среднем темпе 3- Не торопясь	5,7 3,8 1,3	
7	Какое максимальное расстояние Вы можете пройти не останавливаясь?	1- > 1 км Укажите число км - 2- 1 км 3- 900-500 м 4- 400-200 м 5- < 200 м	4,7 + A 4,7 3,3 1,8 0,8	$A = 0,6n$ n — число км
8	По какой причине Вы останавливаетесь?	1- Боль в груди, 2- Дискомфорт в области сердца 3- Одышка 4- Сердцебиение, аритмия 5- Головокружение, 6- Боль в ногах или другое ухудшение самочувствия 7- Утомление и др. (без ухудшения самочувствия)	0,7 1,2 1,7 3,8	
9	Максимальное расстояние в км, которое Вы проходите в течение всего дня?	1- < 1 км 2- ≥ 1 км	2 3,5	При положительном ответе на вопросы 9 и 10 высчитывается суммарный балл
10	Укажите сколько километров (км)	Число км — n	3,5 + n	
11	Как часто Вы пользуетесь лифтом?	Я всегда стараюсь подниматься по лестнице пешком Я стараюсь подниматься по лестнице пешком, но не выше 3 этажа В моем доме (на работе) нет лифта, поэтому несколько раз в день мне приходится подниматься по лестнице пешком (≥ 2 этажа) Я редко пользуюсь лифтом, потому что живу (работаю) на первом (втором) этаже Изредка, если нужно подняться на 1-2 этажа я иду пешком Я предпочитаю пользоваться лифтом во всех случаях	5,8 4,7 4,9 2,6 2,5 1,2	

12	Как часто у Вас бывает такая ФН, которая вызывает легкую одышку или пототделение?	1- Ежедневно 2- 2-3 раза в нед. 3- Один раз в нед. 4- 2-3 раза в мес. 5- ≤ 1 раз в мес. 6- Я не имею такой активности	5,3 4,5 3,4 2,3 1,6 0,2	
13	Как Вы оцениваете свое физическое состояние (тренированность) в настоящее время?	1- Очень хорошее 2- Достаточно хорошее 3- Среднее 4- Хуже среднего 5- Плохое	5,6 4,9 3,7 1,7 0,7	
14	Изменилась ли Ваша ФА за последние полгода?	1- Заметно уменьшилась 2- Незначительно уменьшилась 3- Осталась прежней 4- Увеличилась	0,8 2,3 3,5 5,2	
15	Занимаетесь ли Вы ФТ в настоящее время?	1- Да (в том числе в последнее время) 2- Нет	5,3 0,8	При ответе "Да" переходим к вопросу 16, при ответе "Нет" — к 20
16	Где Вы занимаетесь или занимались в последнее время ФТ?	1- Организованная гр. физической реабилитации в медицинском учреждении (санаторий, кардиологический диспансер и т. д.) 2- Индивидуально (дома)	5,4 4,2	
17	Укажите, что включают в себя Ваши домашние ФТ	• гимнастические упражнения, • тренировочная ходьба, • бег трусцой, • велосипед, • занятия на велотренажере или других тренажерах, • упражнения с гантелями, • плавание, • лыжи, • спортивные игры (футбол, волейбол, теннис и др.)	1 - 3,1 2 - 4,2 3 - 5,1 4-5 - 5,3 6-7 - 5,4 8 - 5,5	Оценивается общее количество отмеченных пунктов
18	Сколько раз в нед. Вы занимаетесь ФТ?	1- Если < 1 раза в нед. 2- 1-2 раза в нед. 3- 3-4 раза в нед. 4- ≥ 5 раз	2 3,8 5,2 6,1	
19	Укажите продолжительность такой ФТ в мин	1- < 20 мин 2- 20-30 мин 3- > 30 мин	3,2 4,7 5,9	
20	Если Вы не занимаетесь ФТ, то укажите, по какой причине	Не считаю это необходимым, т.к.: 1- Это вредно для моего здоровья 2- Это не принесет мне пользы 3- Веду активный образ жизни 4- Не знаю Считаю это необходимым, но: 5- Не могу себя заставить 6- Желательно, чтобы занятия проводились организовано в медицинском учреждении 7- Не позволяет мое здоровье 8- Нет возможности	0,4 0,7 4 1,3 1,6 2,5 0,8 1,5	
21	Какова Ваша сексуальная активность (занятие сексом)?	1- > 1 раз в нед. 2- 2-4 раза в мес. 3- ≤ 1 раз в мес. 4- Очень редко или не бывает	5,3 4,1 2,1 0,5	

22	Сколько времени вы проводите в автомобиле качестве водителя или пассажира?	1- Ежедневно ≥ 3 ч	1,6
		2- Ежедневно 2-3 ч	2,3
		3- 1-2 ч в день	3,0
		4- < 1 ч в день или не каждый день	3,8
23	Какова Ваша активность дома по ведению домашнего хозяйства (закупка товаров в магазинах, приготовление пищи, уборка в доме, стирка, уход за животными и др.)	Я ежедневно > 1 ч занимаюсь ведением домашнего хозяйства	5,2
		Я занимаюсь домашними делами не более 1 ч в день, но по выходным трачу на это > 1 ч	4,5
		Я ежедневно или почти ежедневно работаю по дому, но не более 1 ч в день	3,8
		Я мало занимаюсь домашним хозяйством, но мне приходится выполнять тяжелую работу по дому или что-то в этом роде	3,7
		Я занимаюсь ведением домашнего хозяйства иногда	2
		У меня нет занятий по дому	0,8

Примечание: анкета содержит также вопросы касающиеся образования, профессии, инвалидности, вредных привычек, которые при анализе ДА не учитываются; ФТ — физические тренировки.

Для того чтобы можно было качественно охарактеризовать величину ДА, эмпирически были выделены 5 ее уровней: *ДА очень низкая, низкая, умеренная (средняя), высокая и очень высокая*. Два крайних уровня предполагают, соответственно, весьма ограниченный или, наоборот, чрезвычайно разнообразный набор видов активности, крайние степени их интенсивности, а также наличие или, наоборот, отсутствие факторов ограничивающих ДА. Создавая этот опросник, авторы имели в виду, что целевой когортой пациентов, в отношении которой он будет применяться, являются лица среднего и старшего возрастов, с наличием ИБС и/или ФР.

Как показали исследования в гр. больных ИБС не ниже II функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, после острых коронарных событий [13] и эндоваскулярного вмешательства (ЭВВ) на коронарных артериях (КА) [23] в течение 1 года суммарный балл ДА в 100 % случаев фиксировался в диапазоне уровней “низкий-средний-высокий”, т. е. от 39 до 108 баллов (таблица 2). Оптимальному уровню ДА, по-видимому, соответствует суммарный балл $\sim \geq 80$, и такая ее динамика, при которой фиксируется прирост на $\sim \geq 10$ баллов при исходном низком и умеренном уровнях. В контрольной гр. (ГК) больных после ЭВВ [23] (таблица 4), достоверный прирост ДА наблюдался при увеличении этого показателя от 8 до 11 баллов (~ 10 -16 %).

По предварительной оценке при сравнении с критериями оценки ФА опросника IPAQ были выявлены следующие отношения: уровню *физически неактивные лица* (лица, не занимающиеся умеренной или интенсивной ФА, ходят < 30 мин в день) по опроснику “ОДА-23+” соответствовал уровень *очень низкая ДА* (суммарный балл ≤ 38) — у больных, перенесших острый коронарный синдром и/или ЭВВ, отнесенных к этому уровню, суммарный балл колебался в диапазоне 36-26; *низкому уровню ФА* (лица, которые занимаются умеренной ФА или интенсивной ФА < 1 дня в нед. или ходят 30-60 мин в день) — соответствовал уровень *низкая ДА* (суммарный балл 39-61) — у больных, отнесенных к этой категории, суммарный балл колебался в диапазоне 61-52.

Такой опросник применялся в нескольких исследованиях, посвященных реабилитации и вторичной профилактике больных ИБС. В исследовании, посвященном реабилитации и вторичной профилактике больных ИБС, перенесших ЭВВ, он использовался не только по прямому назначению, но также для определения его качественных параметров, в частности надежности или воспроизводимости. При пов-

торном опросе пациентов ГК в среднем через 3-5 дней (таблица 3) выбор ответов хотя бы на один из 23 вопросов изменился в 61,5 % случаев, однако корреляция суммарных баллов ответов оказалась сильной как по общему результату ($r=0,92$), так и по отдельным вопросам (r от 0,76 до 0,99), а их прирост составил < 1 % и был не достоверным. Минимальный уровень корреляции при тесте на воспроизводимость по данным литературы составляет 0,70 [24]. Таким образом, в этом отношении предлагаемый опросник “ОДА-23+” достаточно надежный измерительный инструмент.

Более всего менялась активность пациентов в свободное время — у 25,5 % больных, из них в $\sim 2/3$ случаев в сторону увеличения и в 1/3 — уменьшения, также — по степени ФН. Изменялись показатели, в основном в положительную сторону при ответах на другие вопросы. Эти изменения могли бы оказаться меньше. Дело в том, что повторный опрос пациентов происходил спустя некоторое время после первой беседы с врачом (при включении их в исследование) и одного или двух первых занятий по программе “Школа”. По условиям исследования они в обязательном порядке получали информацию о положительном влиянии ФТ и ДА в быту, и это новое знание могло повлиять на их выбор вариантов ответов. Однако Опросник составлен так, что каждый ответ подтверждается или, наоборот, не подтверждается ответами на другие вопросы по данной теме (кластер вопросов). Таким образом, “ОДА-23+” качественно сбалансирован. Например, увеличение км при ходьбе пешком может подтверждаться увеличением времени, затраченного на ходьбу или ее темпа, возможно, изменением времени нахождения в автомобиле или частоты пользования лифтом, а также отсутствием усиления сдерживающих факторов (боль в груди, одышка, аритмия, боль в ногах). Если такого подтверждения не наблюдается, то вклад прироста суммы баллов по кластеру “Ходьба пешком” в суммарный балл ДА будет не столь значительным.

Таблица 2

Оценка уровня ДА

Двигательная активность	Сумма баллов
Очень высокая	≥ 109
Высокая	85 — 108
Умеренная	62 — 84
Низкая	39 — 61
Очень низкая	≤ 38

Таблица 3

Результаты применения опросника «ОДА-23+» в динамике: изменения
в ответах при повторном опросе через 3-5 дней

Вопросы	ЧС, % (n=39)	СБ, % (n=39)	r
1/ ФА на работе	2,6	5,1±31,3	0,92
3-4/ ФА в нерабочее время	25,5	86,7±388	0,92
5/ Ходьба пешком (минут)	12,8	2,8±20,8	0,93
6/ Ходьба пешком: темп	5,1	3,2±32,8	0,90
7/ Ходьба без остановки (км)	12,8	1,6±13,8	0,99
8/ Причина остановок при ходьбе	38,5	0,6±33	0,87
9-10/ Ходьба пешком в день (км)	17,9	4,1±18,5	0,86
11/ Пользование лифтом	12,8	9,5±64,9	0,81
12/ ФН: их степень	35,9	39,8±257,8	0,86
13/ Физическое состояние	17,9	7,9±38,8	0,75
14/ Изменение ФА	15,4	3,7±35,5	0,92
15/ ФТ в настоящее время	5,1	12,2±91,4	0,87
21/ Секс	2,6	-0,6±3,7	0,99
23/ Активность дома	12,8	3,7±25,3	0,97
1-23/ Суммарный балл ФА	61,5	0,9±9,4	0,92

Примечание: ЧС — число случаев изменения ответов; СБ — изменение суммарного балла; r — коэффициент корреляции суммарных баллов. Ответы на вопросы с 16 по 19, касающиеся характера ФТ в таблице не отражены, поскольку отнесены лишь к тем пациентам, которые в них участвуют. Не отражены также ответы на вопросы 2, 20 и 22, которые имеют второстепенное значение и требуют дополнительных, усложняющих восприятие объяснений. Динамика по этим вопросам незначительная и недостоверная.

Таблица 4

Общий и кластерный анализ ДА в динамике

Показатель ДА	1 начало m±σ	2# 1,5 мес. m±σ (Δ%, p 2-1)	3 4 мес. m±σ (Δ%, p 3-1) [#Δ%, p 3-2]	4 6 мес. m±σ (Δ%, p 4-1) [#Δ%, p 4-2]	5 1 год m±σ (Δ%, p 5-1) [#Δ%, p 5-2]
Гр. ФТ					
1. ДА+	74±16	94±8 (30,3***)	88±12 (22,8***) [# -5,6**]	86±14 (20,3***) [# -8,7***]	81±13 (15,5***) [# -13,3***]
2. ДА+своб.	70±16	89±7 (33,6***)	83±12 (24,4***) [# -6,1**]	81±14 (23,3***) [# -9,8***]	76±14 (16,6**) [# -14,5***]
3. ДА	58±12	72±7 (27,4***)	69±11 (22,7) [# -3,6*]	67±11 (20,9***) [# -6,3**]	64±11 (16,5***) [# -10,6***]
4. ДАсвоб.	56±12	70±7 (29,5***)	67±10 (24***) [# -3,9*]	65±11 (22***) [# -6,8**]	62±10 (17,5***) [# -11,2***]
5. ХП	24±5	26±4 (13,1***)	26±4 (12,2***) [#н.д.]	26±5 (13,8***) [#н.д.]	25±5 (10,4*) [#н.д.]
ГК					
1. ДАобщ.	66±15	74±17 (14,5***)	75±16 (16,4***) [#н.д.]	77±16 (10,2***) [#н.д.]	77±17 (9,7***) [#н.д.]
2. ДАобщ.своб.	61±15	70±17 (18,9***)	70±15 (20,3***) [#н.д.]	71±16 (10,8***) [#н.д.]	71±17 (10***) [#н.д.]
3. ДА	52±12	58±13 (15,4***)	58±12 (16,6***) [#н.д.]	60±13 (8,1***) [#н.д.]	60±13 (7,8***) [#н.д.]
4. ДАсвоб.	49±12	56±13 (16,7***)	56±12 (18,6***) [#н.д.]	57±13 (8,6***) [#н.д.]	57±13 (8,2***) [#н.д.]
5. Ходьба пешком	22±5	24±5 (11,7***)	24±5 (14,2**) [#н.д.]	25±5 (2,9**) [#н.д.]	24±5 (2,3*) [#н.д.]
Межгрупповое сравнение, p					
1. ДА+	p<0,05	p<0,01	н.д.	p<0,05	н.д.
2. ДА+своб.	p<0,05	p<0,05	н.д.	p<0,05	н.д.
3. ДА	p<0,05	p<0,05	н.д.	p<0,05	p<0,1
4. ДАсвоб.	p<0,05	p<0,05	н.д.	p<0,05	p<0,05
5. ХП	н.д.	н.д.	н.д.	p<0,01	p<0,05

Примечание: ДА+ — общая активность (вопросы 1-23), включая второстепенные и вспомогательные вопросы; ДА+своб. — общая активность в свободное от работы время (вопросы 3-23); ДА — активность, оцениваемая непосредственно (вопросы 1, 3-7, 9-12, 14-15, 21, 23), то есть исключая второстепенные и вспомогательные вопросы; ДАсвоб. — активность в свободное от работы время оцениваемая непосредственно (вопросы 3-7, 9-12, 14-15, 21, 23), и исключая второстепенные и вспомогательные вопросы; ХП — ходьба пешком (вопросы 5-11); * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 при внутригрупповом сравнении.

Таблица 5

Анализ ДА по уровням в динамике при наблюдении в течение 1 года

Уровни ДА	1 начало Доля больных в %	2 1,5 мес. Доля больных в % p^{2-1}	3 4 мес. Доля больных в % p^{3-1}	4 6 мес. Доля больных в % p^{4-1}	5 1 год Доля больных в % p^{5-1}
Гр. ФТ					
1. Низкий	23,4	0***	0***	2,2***	7*
2. Средний	44,7	10,6***	34,8	40	48,8
3. Высокий	31,9	89,4***	65,2**	57,8*	44,2
ГК					
1. Низкий	52,3	29,5**	20,9**	20,9***	20*
2. Средний	29,5	38,6	46,5	44,2	45
3. Высокий	18,2	31,8	32,6	34,9*	35
Межгрупповое сравнение, p					
1. Низкий	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,05$
2. Средний	н.д.	$p < 0,05$	н.д.	н.д.	н.д.
3. Высокий	н.д.	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	н.д.

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ при внутригрупповом сравнении.

Валидацию этого опросника предпочтительнее проводить по сравнительной оценке его содержания. Цель его применения не совпадает с целями других подобных опросников, например IPAC, который можно было бы принять за “золотой стандарт”. Главной задачей “ОДА-23+” является не столько качественное определение уровня ДА, сколько способность отразить ее динамику и проанализировать этот результат, как при исследованиях, так и в практической деятельности при реабилитации и вторичной профилактике у больных ИБС. Опросник ни в коей мере не претендует на использование его *вместо* других апробированных опросников, широко применяемых в скрининговых исследованиях. Однако он в большей мере соответствует реалиям и ментальности в РФ, и разработка таких опросников рекомендована ВОЗ [14]. Вместе с тем, “ОДА-23+” содержит вопросы, которые аналогично оценочным критериям опросников CINDI и IPAC можно разделить на основные кластеры: активность на работе и в свободное от работы время, ходьба пешком, занятия ФТ и физкультурой.

Представленная градация уровней ДА (таблица 2) определена априори на основании тщательного анализа возможных вариантов и цены ответов, которая в дальнейшем, несомненно, должна быть подтверждена и уточнена при проведении параллельных тестов с использованием опросника IPAC. По результатам предварительного анализа на небольшом материале, как указывалось выше, наблюдается определенное соответствие этих уровней. Таким образом, валидацию опросника не считаем законченной, и она будет продолжена. При успешном продолжении и по завершении этого процесса крайне целесообразным будет создание компьютерной программы, которая позволяла бы не только проводить статистический, но и качественный анализ полученных результатов в автоматическом режиме, в т.ч. на индивидуальном уровне.

Для изучения чувствительности опросника на изменения в ДА пациентов все вопросы были разделены на кластеры (таблица 4): 1) ДА общая (ДА+), включая вопросы второстепенные и вспомогательные, в частности, помогающие оценить факторы ее ограничивающие, 2) ДА общая в свободное от работы время (ДА+_{своб}), т.е. тот же набор вопросов, но без учета активности на работе, 3) ДА, оцениваемая прямо, без использования второстепенных и вспомогатель-

ных вопросов (ДА), 4) ДА, оцениваемая непосредственно, в свободное от работы время (ДА_{своб}), и 5) круг вопросов, относящихся к ходьбе пешком (ХП).

Все показатели приблизительно в равной мере оказались чувствительными к изменениям. Для оценки ДА достаточно использовать два из них: ДА+ (ДА с учетом разрешающих и сдерживающих факторов) и ДА_{своб}. (ДА в свободное от работы время без учета разрешающих и сдерживающих факторов). При желании можно оценивать отдельно и ХП (километраж, темп ходьбы, ходьба по лестнице). В данном случае более чувствительным оказался показатель ДА_{своб}., возможно, потому что больные обеих гр. после ЭВВ достаточно быстро и приблизительно в равном числе вернулись к трудовой деятельности, и более ярко различались они в том, какой образ жизни вели в свободное от работы время. Напротив, после перенесенного ИМ без ЭВВ возврат к труду будет в большей степени зависеть от клинических факторов, таких как объем поражения миокарда, наличие стенокардии, сердечной недостаточности, успешности реабилитационных мероприятий, психологическое состояние больного и др. В этом случае динамика показателя ДА+ может оказаться более информативной. Поэтому, при анализе ДА в динамике желательно использовать оба или даже три показателя.

В исследованиях можно использовать анализ по уровням ДА (таблица 2). Такой анализ был проведен в упоминавшемся выше исследовании по реабилитации и вторичной профилактике у больных ИБС, перенесших ЭВВ (таблица 2). Исходно пациентов с низким уровнем ДА в основной гр. (ОГ) было достоверно меньше, чем в контрольной: 23 % vs 52 %, соответственно (таблица 5). В дальнейшем именно по этой категории и по категории высокой ДА наблюдались наиболее значимые положительные изменения в гр. ФТ, в т.ч. при сравнении с ГК. Однако через один год эта разница уменьшилась, в большей степени по категории *высокая ДА* (в ОГ уровень ДА в точке 1 год при сравнении с точкой 1,5 мес., когда наблюдался наибольший ее прирост, достоверно снизился на 13,3 % (таблица 4). Но значимый результат — это, в целом, достоверно лучшая динамика по категориям низкой и высокой ДА в ОГ, спустя 10,5 мес. после окончания короткого курса ФТ. В ГК по мере включения пациентов в активную жизнь наблюдалось, в основном, уменьшение числа пациентов с низким уровнем ДА.

Анализ динамики показателей ДА (таблицы 4 и 5) на примере ОГ демонстрирует постепенное снижение ДА от достигнутого уровня после окончания ФТ, начиная от точки 4 мес. (-5,6 %) с максимумом снижения в точке 1 г (-13,3 %) и появление пациентов с низким уровнем ДА в точках 6 мес. и 1 г (2,2 % и 7 %, соответственно) после того, как в точках 1,5 мес. и 4 мес. ни у одного пациента не был зафиксирован такой уровень ДА. Это косвенно указывает на то, что у небольшой части больных ОГ (7 % vs 20 % в ГК) применение короткого курса ФТ не привело к благоприятному изменению образа жизни.

Таким образом, анализ динамики ДА с помощью созданного опросника объективно показывает не только состояние и динамику этого основного параметра образа жизни, но и какие тенденции преобладают в разных гр.

Литература

- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 9524: 1747-57. doi:10.1016/S0140-6736(06)68770-9. PMID 16731270.
- WHO Why "Move for Health". WHO. <http://www.who.int/moveforhealth/en>
- Daneil G, Ding EL, Mozaffarian D, et al. The Preventable Causes of Death in the United States: Comparative Risk Assessment of Dietary, Lifestyle, and Metabolic risk Factors. *PLoS Med* 2009;6:4: e1000058. doi: 10.1371/journal.pmed.1000058.
- The world health report 2002 — Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, World Health Organization 2002. <http://www.who.int/whr/2002/en>
- Morris JN, Chave SPW, Adam C. Vigorous exercise in leisure time and the incidence of coronary heart disease. *Lancet* 1973; 1: 333-8.
- Morris JN, Heady JA, Raffle PA, et al. Coronary heart disease and physical activity of work. *Lancet* 1953; 2: 1053.
- Morris JN. Primary prevention of heart attack. *Bull. N.Y. Acad. Med. Sci.*, 1975, 51, 62.
- Zylke JW Exercise and hypertension. *JAMA* 1995; 273; (24).
- Elmer PJ, Grimm RJ, Laing B. Lifestyle intervention: results of the treatment of Mild Hypertension Study [TOMHS]. *Prev Med* 1995; 24(4): 378-88.
- Saito I, Nishino M, Kawabe H. Leisure time physical activity and insulin resistance in young obese students with hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 915-8.
- Westheim A, Os I. Physical activity and metabolic cardiovascular syndrom. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(8): S49-53.
- Rosner JD, Gorman KM, Gitlin LN, et al. Effects of exercise training in the elderly on the occurrence and the time to onset of cardiovascular diagnoses. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38(3): 205-10.
- Brugger P, Berghold F, Kullich W. Sport und koronare Herzkrankheit. *Wein med Wschr* 1988; 138(14): 357-60.
- Глобальная стратегия ВОЗ в области рациона питания, физической активности и здоровья. Утверждена Всемирной ассамблеей здравоохранения, резолюция 57.17 от 22 мая 2004 года. Восьмое пленарное заседание, 22 мая 2004 г. A57/VR/8.
- Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Бубнова М.Г. и др. Влияние физических тренировок на физическую работоспособность, гемодинамику, липиды крови, клиническое течение и прогноз у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных событий при комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе (Российское кооперативное исследование). *Кардиология* 2009; 3: 49-56.
- Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. СФ-36 Health Survey. Manual and interpretation guide The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.-1993.
- Ware JE, Kosinski M, Keller SD. СФ-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. 1994
- Taylor HL, Jacobs DR, Sehucker B, Knudsen D, et al. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis* 1978; 31(12): 741-55.
- Протокол и практическое руководство. Общественная интегрированная программа профилактики неинфекционных заболеваний (CINDI). ЕВБ ВОЗ. Копенгаген, 1996.
- International Physical Activity Prevalence Study <http://www.ipaq.ki.se>.
- Добров Г.М., Ершов Ю.В., Левин Е.И., Смирнов Л.П. Экспертные оценки в научно-техническом прогнозировании. Киев: Наукова думка 1974.
- Бешелев С.Д., Гурвич Ф.Г. Математико-статистические методы экспертных оценок. М.: Статистика 1980.
- Красницкий В.Б., Сеченова Е.В., Бубнова М.Г. и др. Применение короткой программы физических тренировок у больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярных (коронарных) вмешательств в комплексной программе реабилитации и вторичной профилактики на диспансерно-поликлиническом этапе. *Кардиология* 2010; 10: 27-34.
- Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб Издательский Дом "Нева", М. Издательство "ОЛМА-ПРЕСС" 2002.

Поступила 25/02-2011

Терапевтическая и биофармацевтическая оценка препаратов индапамида

Г.В. Раменская¹, С.В. Недогода², И.Е. Шохин^{1*}, А.Ю. Савченко¹, В.С. Шлыков¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова. Москва, Россия;

²Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

Therapeutic and biopharmaceutical assessment of indapamide medications

G.V. Ramenskaya¹, S.V. Nedogoda², I.E. Shokhin^{1*}, A.Yu. Savchenko¹, V.S. Shlykov¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia; ²Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

Статья посвящена сравнительной оценке высвобождения воспроизведенных лекарственных средств индапамида пролонгированного действия относительно оригинального лекарственного средства — индапамида (Арифон ретард, 1,5 мг). Тест сравнительной кинетики растворения проводили в трех средах, имитирующих физиологические жидкости желудочно-кишечного тракта: растворе хлористоводородной кислоты pH 1,2; ацетатном буферном растворе pH 4,3; фосфатном буферном растворе pH 6,8. Результаты кинетики растворения сопоставлены с результатами сравнительного терапевтического исследования препаратов индапамида.

Ключевые слова: тест «Растворение», индапамид, терапевтическое действие.

The paper is focussed on the drug release comparison for multisource indapamide medications against the original medication, Arifon retard (1,5 mg; Servier Laboratories, France). The comparative test of dissolution kinetics was performed in three media modelling physiological gastrointestinal conditions: hydrochloric acid solution, pH 1,2; acetate buffer, pH 4,3; and phosphate buffer, pH 6,8. The results of the dissolution kinetics test were compared to those from the comparative therapeutic studies of indapamide medications.

Key words: Dissolution test, indapamide, therapeutic action.

Артериальная гипертония (АГ) остается в настоящее время одной из наиболее важных проблем здравоохранения в России и в мире. Выбор препарата для лечения АГ обычно производится между представителями 5 основных классов: диуретиков (Д), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/сартанов, блокаторов кальциевых каналов (АК) и β -адреноблокаторов (β -АБ).

Среди представителей класса Д наибольшей доказательной базой обладают индапамид и хлорталидон. Недавно опубликованные британские рекомендации по диагностике и лечению АГ прямо рекомендуют отдавать предпочтение индапамиду, либо хлорталидону вместо гидрохлортиазида (Гхт).

В современной России насчитывается ~ 30 генериков индапамида 2,5 мг и > 10 генериков индапамида 1,5 мг. При этом ряд исследователей отмечали существенные преимущества в эффективности и переносимости оригинального

препарата Арифона ретард (Лаборатории Сервье, Франция) в сравнении с генериками индапамида.

По результатам одного из исследований было сделано заключение, что Арифон ретард оказывает более выраженный антигипертензивный эффект, в сравнении с генериками индапамида. Авторы акцентировали внимание на выраженном превосходстве Арифона ретард по влиянию на пульсовое артериальное давление (ПАД), гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и скорость распространения пульсовой волны (СПВ) у больных пожилого возраста с изолированной систолической АГ (ИСАГ). Авторы отметили существенное превосходство Арифона ретард по переносимости. Например, Арифон ретард, в отличие от генериков, не оказывал негативного влияния на уровень калия в крови [6], избыточное снижение которого, как известно, может быть причиной развития жизнеугрожающих аритмий. В ходе реализации другого клинического исследования — программы

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: sovdep2007@yandex.ru
Тел.: 8(495) 225-11-89 доб. 652

[Раменская Г.В. — зав.кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, директор НИИ фармации, Шохин И.Е. (*контактное лицо) — старший преподаватель кафедры фармацевтической и токсикологической химии, Савченко А.Ю. — ст.н.с. Научного центра биомедицинских технологий РАМН, Шлыков В.С. — аспирант кафедры фармацевтической химии].

ОРИГИНАЛ (Оценка эффективности перевода с Индапамидов ГенерИков На Арифон ретард у пациентов с артериальной гипертензией: предпосылки и дизайн) было показано, что замена генериков индапамида оригинальным препаратом Арифон ретард у 1319 больных АГ с неконтролируемым АД привело к снижению его в среднем на 29/15 мм рт.ст. и позволило достигнуть целевого уровня у 80% больных за 3 мес. лечения [7].

Одним из объяснений значительного преимущества Арифона ретард перед генериками в клинической эффективности и безопасности может быть различная скорость и динамика высвобождения индапамида, вследствие изменений в технологии производства воспроизведенного лекарственного средства. Особенно это касается генериков индапамида с замедленным высвобождением, где действующее вещество «упаковывается» в специальный матрикс, а потому эффективность и безопасность препарата зависит не только от самого действующего вещества, но и от качества матрикса.

Для того чтобы понять насколько соответствуют генерики индапамида замедленного высвобождения оригинальному препарату Арифон ретард по высвобождению действующего вещества необходимо воспользоваться методами современной биофармацевтики.

Важнейшей задачей современной биофармации служит понимание процесса доставки лекарственного вещества (ЛВ) до органов или клеток-мишеней. Одним из ключевых этапов этого процесса является поведение лекарственной формы (ЛФ) в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Для моделирования такого процесса в условиях *in vitro* в течение последних 30 лет применяется тест «Растворение», который стал важнейшим и незаменимым инструментом для контроля качества и оценки взаимозаменяемости твердых дозированных ЛФ [1]. Для получения наиболее достоверных данных теста «Растворение» его условия должны быть приближенными к физиологическим параметрам сред ЖКТ [2].

Особенно важно проведение теста «Растворение» для пролонгированных ЛФ по нескольким временным точкам (кинетика растворения). Это связано с тем, что для препаратов, у которых процессы высвобождения ЛВ из ЛФ определяют скорость его абсорбции в ЖКТ, высока вероятность

установления корреляции *in vitro-in vivo* (IVIVC). Выявленная достоверная IVIVC может позволить проводить оценку поведения лекарственного средства (ЛС) *in vivo* путем изучения его кинетики растворения и, таким образом, оценивать его взаимозаменяемость с препаратом сравнения в терапевтической практике [3].

Целью настоящей работы было изучение сравнительной кинетики растворения воспроизведенных ЛС индапамида пролонгированного действия относительно оригинального ЛС – Арифон ретард, 1,5 мг.

Материал и методы

Объекты исследования

В качестве объектов исследования были выбраны препараты индапамида пролонгированного действия в дозировке 1,5 мг, приобретенные в аптечной сети г. Москва и зарегистрированные к медицинскому применению в РФ [4].

Референтный препарат:

- Арифон ретард, таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой

Исследуемые препараты:

- Ионик ретард, таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой, (ЗАО ФП «Оболенское», Россия)
- Индапамид МВ, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые оболочкой, (ЗАО Макизфарма, Россия)
- Равел СР, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, (ООО «КРКА-РУС», Россия)
- Акрипамид ретард, таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия, (ОАО ХФК «Акрихин», Россия).

Методика изучения сравнительной кинетики растворения

Изучение сравнительной оценки высвобождения исследуемых ЛС выполнялось при следующих условиях:

- Аппарат – Лопастная мешалка (AT7 Smart, Sotax, Швейцария)
- Число оборотов – 50 об/мин
- Временные точки – 1, 2, 3, 4, 6 ч
- Температура – $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Таблица 1

Результаты сравнительной оценки высвобождения *in vitro* для исследуемых препаратов индапамида

Образец	Среда	Время, час	Среднее значение высвобождения, % ($\bar{x}$)	Образец	Среда	Время, час	Среднее значение высвобождения, % ($\bar{x}$)
Арифон ретард 1,5 мг	0,01 М раствор кислоты хлористоводородной	1	5,80	Акрипамид ретард	0,01 М раствор кислоты хлористоводородной	1	9,23
		2	11,07			2	15,92
		3	16,31			3	23,53
		4	21,12			4	31,82
		6	31,66			6	47,58
«Лаборатории Сервье Индастри», Франция с. 765283	Фосфатный буферный раствор, рН 6,8	1	5,04	ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин» С. 010406	Фосфатный буферный раствор, рН 6,8	1	8,29
		2	9,22			2	16,64
		3	13,80			3	21,94
		4	18,57			4	28,76
		6	27,88			6	39,03
	Ацетатный буферный раствор, рН 4,3	1	0 – 3,9*		Ацетатный буферный раствор, рН 4,3	1	6,29
		2	4,53			2	12,01
		3	9,11			3	19,60
		4	14,06			4	25,76
		6	20,0			6	38,58

Таблица 1. Продолжение

Образец	Среда	Время, час	Среднее значение высвобождения, % ($\bar{x}$)	Образец	Среда	Время, час	Среднее значение высвобождения, % ($\bar{x}$)
Индапамид МВ 1,5 мг. ЗАО МАКИЗ- ФАРМА С. 220307	0,01 М раствор кислоты хлористоводородной	1	10,35	Равел СР 1,5 мг ООО «КРКА-РУС» С. 80407	0,01 М раствор кислоты хлористоводородной	1	9,03
		2	19,10			2	13,79
		3	23,02			3	19,04
		4	31,48			4	22,64
		6	44,24			6	33,12
	Фосфатный буферный раствор, рН 6,8	1	6,23		Фосфатный буферный раствор, рН 6,8	1	13,58
		2	11,65			2	19,01
		3	17,02			3	24,38
		4	22,03			4	29,31
		6	27,63			6	34,11
	Ацетатный буферный раствор, рН 4,3	1	3,91		Ацетатный буферный раствор, рН 4,3	Результаты испытания не являются достоверными	
		2	8,86				
		3	13,36				
		4	24,12				
		6	31,46				

- Среда растворения: раствор хлористоводородной кислоты рН 1,2; ацетатном буферном растворе рН 4,3; фосфатном буферном растворе рН 6,8
- Объем среды растворения: 500 мл

Количественное определение проводили на УФ-спектофотометре Lambda 25 (Perkin Elmer, США) при длине волны 240 нм.

Эквивалентность профилей высвобождения оценивали с помощью факторов различия и сходимости f_1 и f_2 , которые рассчитывали по формулам [5]:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100\%,$$

$$f_2 = 50 \times \log_{10} \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right)^{-0.5} \right] \times 100 \right\},$$

, где:

n — число временных интервалов отбора проб;

R и T — процентное содержание определяемого вещества (среднее значение), высвободившегося в среду растворения, в каждый момент времени (t) из препарата сравнения ® и испытуемого препарата (Т).

Для каждой временной точки производился расчет величин относительного стандартного отклонения для оценки достоверности результатов.

Результаты и обсуждение

Результаты сравнительной оценки высвобождения *in vitro* для исследуемых препаратов индапамида, а также факторы сходимости и различия относительно препарата Арифон ретард, приведены в таблице 1.

При изучении кинетики высвобождения индапамида из ЛС пролонгированного действия различных производителей было установлено, что максимально схожие с препаратом сравнения Арифон ретард профили растворения *in vitro* имели препараты Индапамид МВ и Ионик ретард. Существенные различия в динамике высвобождения инда-

памида с препаратом сравнения были выявлены для препарата Акрипамид ретард (значение f_2 для трех сред не превышало 51 — 53; разница в линейной скорости высвобождения составляла 15 — 20%). Менее существенные различия были отмечены для препарата Равел РС. В то же время, для препарата Равел РС не было получено достоверных данных для среды рН 4,3 (которая моделирует среду двенадцатиперстной кишки), поскольку величины относительного стандартного отклонения превышали рекомендуемые нормы (не более 20% для первой временной точки и не более 10% — для остальных). Таким образом, использование в качестве среды растворения ацетатного буферного раствора с рН 4,3 позволяет выявить различия, обусловленные особенностями состава и/или технологии производства исследуемых образцов индапамида.

В среде фосфатного буферного раствора с рН 6,8 кривая высвобождения препарата Арифон ретард сохраняет линейный характер. Из всех прочих препаратов только Ионик ретард и Индапамид МВ имеют практически линейный характер высвобождения, однако, разница в скорости высвобождения для каждой контрольной точки в сравнении с референтным препаратом, составляет 5 — 7%.

В растворе хлористоводородной кислоты рН 1,2 для препарата Арифон ретард наблюдается практически линейное увеличение концентрации индапамида во времени. Аналогично Арифону ретард кривая скорости высвобождения «нулевого порядка» отмечается и для препарата Акрипамид ретард. При сохранении линейности высвобождения Акрипамид ретард отличается от Арифона ретард по скорости растворения.

Кривую растворения для препарата Равел СР также можно признать сходной с кривой растворения Арифона ретард, однако у нее присутствует незначительное отклонение от линейности в области между 3 и 4 ч.

Помимо сходимости профилей растворения, а также их линейности, важным биофармацевтическим показателем для пролонгированных ЛС можно отметить время высвобождения ЛВ спустя 2-4 ч, что соответствует времени физиологического транзита препарата по ЖКТ из желудка в начальный отдел тонкого кишечника (т.е. в диапазоне значений рН 1,2 — 6,8). На рисунках 1-2 показаны относительные различия в высвобождении индапамида из его воспро-

Таблица 1. Продолжение

Образец	Среда	Время, час	Среднее значение высвобождения, % ($\bar{x}$)
Ионик® ретард 1,5 мг ЗАО «Фармпредприятие «Оболenskое» С. 40506	0,01 М раствор кислот хлористоводородной	1	3,07
		2	5,26
		3	9,82
		4	17,76
		6	23,89
Ионик® ретард 1,5 мг ЗАО «Фармпредприятие «Оболenskое» С. 40506	Фосфатный буферный раствор, рН 6,8	1	3,20
		2	6,34
		3	9,39
		4	14,58
		6	23,28
	Ацетатный буферный раствор, рН 4,3	1	4,78
		2	7,72
		3	11,76
		4	13,79
		6	22,21

изведенных ЛС относительно препарата сравнения (Арифон ретард) спустя 1, 2 и 4 ч в средах рН 1,2 и 6,8.

Относительные различия в высвобождении как при рН 1,2, так и при рН 6,8 появляются уже после 1 ч растворения по всем генерикам. При этом диапазон колебаний достаточно большой. При рН 1,2 от (-47%) у Ионика ретард до +78% у Индапамида МВ. Еще более выраженный характер различия в высвобождении между Арифоном ретард и генериками носит при рН 6,8. Значения колеблются от (-37%) у Ионика ретард до +169% у Равеля СР. Необходимо отметить, что существенные колебания концентрации индапамида при высвобождении из генериков в сравнении с оригинальным препаратом наблюдались по всем временным точкам.

Таким образом, при достижении начального отдела тонкого кишечника (основной зоны абсорбции ЛВ в ЖКТ) степень высвобождения индапамида из оригинального ЛС и генериков существенно различается. Причиной таких отличий может быть различие в строении матрикса, обеспечивающего замедленное высвобождение действующего вещества. В последующем это может оказывать влияние на динамику всасывания индапамида и, как следствие, проявляться в различном антигипертензивном действии, что согласуется с данными клинических исследований.

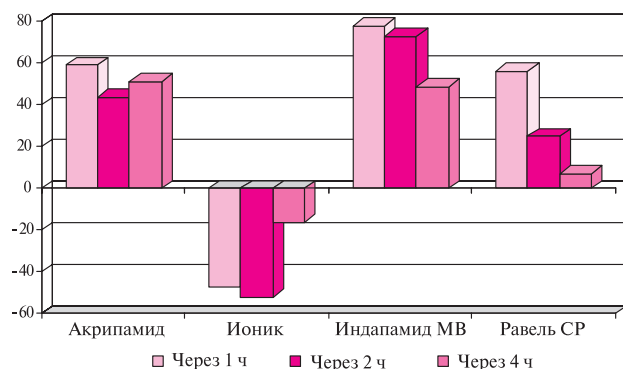


Рис. 1 Относительные различия в высвобождении индапамида из его воспроизведенных ЛС относительно препарата сравнения (Арифон ретард) в среде рН 1,2.

Выводы

По результатам исследования кинетики высвобождения для препарата Арифон ретард наблюдался практически линейный характер профиля растворения, что может обеспечивать необходимый уровень концентраций индапамида в плазме крови человека для достижения терапевтического эффекта (о чем косвенно свидетельствуют результаты сравнительных клинических исследований).

Следует отметить, что линейность профиля растворения для препарата Арифон ретард наблюдалась независимо от среды растворения (рН 1,2; 4,3; 6,8), т.е. на протяжении всей части ЖКТ, где происходят его высвобождение и абсорбция. При этом для воспроизведенных ЛС индапамида подобная картина для всех трех сред отсутствовала. Различия по концентрации индапамида при высвобождении из Арифона ретард существенно отличаются от концентрации индапамида при высвобождении из генериков, в средах со значением рН 1,2 и 6,8. Эти различия в высвобождении индапамида проявляются уже через 1 ч и сохраняются на протяжении 4 ч эксперимента.

Таким образом, одной из причин разной клинической эффективности и безопасности Арифона ретард и генериков индапамида, может быть различие в динамике высвобождения индапамида, зафиксированной в настоящем исследовании. Причиной таких отличий могут быть особенности химического строения матрикса при изменении технологии производства по сравнению с оригинальным препаратом.

Различия в высвобождении индапамида могут в последующем обеспечивать различную скорость всасывания действующего вещества в кровь после приема ЛС. Отличия в динамике всасывания индапамида может отражаться на антигипертензивном эффекте, что должно учитываться в клинической практике при выборе одного из препаратов индапамида замедленного высвобождения для пациентов с АГ.

В то же время, для подтверждения предположения зависимости терапевтического эффекта индапамида от его поведения *in vitro* следует проводить дальнейшие исследования его высвобождения из различных ЛС и установление корреляции полученных данных с фармакокинетическими и фармакодинамическими исследованиями.

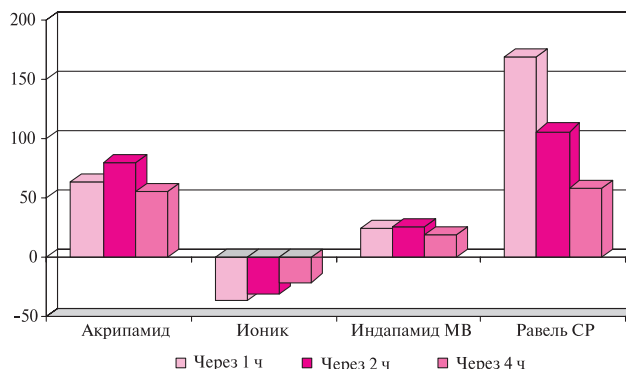


Рис. 2 Относительные различия в высвобождении индапамида из его воспроизведенных ЛС относительно препарата сравнения (Арифон ретард) в среде рН 6,8.

Литература

1. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. Technical Report Series, No 937, 40th Report, Annex 8 of WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. World Health Organization (WHO) 2006.
2. Dressman JB, Amidon GL, Reppas C, Shah VP. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharm Res* 1998; 15(1): 11-22.
3. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Давыдова К.С., Савченко А.Ю. *In vivo – in vitro* корреляция (IVIVC): современный инструмент для оценки поведения лекарственных форм в условиях *in vivo*. Мед Альм. Нижний Новгород 2011; 14(1): 222-6.
4. Базаданных ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России. URL: <http://www.regmed.ru>. Проверено: 1 октября 2011.
5. Методические рекомендации для разработчиков и производителей лекарственных средств по изучению сравнительной кинетики растворения генерических лекарственных средств (Утв. Росздравнадзором, 2010). М., ООО «Издательство «Ремедиум» 2010. 24 с.
6. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А., Брель У.А. Влияние различных генериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. *Сердце* 2007; 6(3): 1-4.
7. Карпов Ю.А., Недогода С.В., Кисляк О.А., Деев А.Д. Основные результаты программы ОРИГИНАЛ. *Кардиология* 2011; 3: 38-43.

Поступила 14/11-2011

Новые нелекарственные методы лечения резистентной артериальной гипертензии

А.В. Родионов*, И.Э. Шумилова, В.И. Маколкин

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

New non-pharmaceutical methods for the treatment of resistant arterial hypertension

A.V. Rodionov*, I.E. Shumilova, V.I. Makolkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

В статье представлены новые немедикаментозные методы лечения резистентной артериальной гипертензии — стимуляция каротидного синуса и почечная симпатическая денервация. Приводится анализ клинических исследований эффективности и безопасности новых методов лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, стимуляция каротидного синуса, почечная симпатическая денервация.

The review presents new non-pharmaceutical methods for the treatment of resistant arterial hypertension, such as carotid sinus stimulation and renal sympathetic denervation. The authors analyze the results of the clinical studies on efficacy and safety of these new methods.

Key words: Arterial hypertension, carotid sinus stimulation, renal sympathetic denervation.

Проблема лечения резистентной артериальной гипертензии (АГ) весьма актуальна для всех специалистов, занимающихся кардиоваскулярной терапией. Согласно определению, резистентной АГ называют клиническую ситуацию, в которой назначение комбинации 3 антигипертензивных препаратов (АГП), один из которых, как правило, диуретик (Д), не приводит к достижению целевого артериального давления (АД) [1]. Истинная распространенность резистентной АГ неизвестна. В многоцентровые исследования редко включают больных высокой АГ, которым заведомо потребуются многокомпонентная терапия; популяционные исследования дают весьма разнообразные показатели. В одном из анализов Фремингемского исследования сердца отмечено, что целевые значения АД удается достичь меньше, чем у половины больных АГ, а в группе (гр.) пациентов пожилого возраста этот показатель еще ниже (<40%) [2].

В арсенале кардиолога помимо традиционных лекарственных средств уже много лет имеется множество инструментальных методов лечения: ангиопластика и стентирование сосудов при атеросклеротических заболеваниях, радиочастотная абляция при нарушениях ритма, кардиостимуляция при нарушениях проводимости и ресинхронизация при сердечной недостаточности (СН). В лечении АГ дело обстоит иначе. За исключением редких случаев «хирургических гипертензий» при стенозе почечной артерии, альдостероме и феохромоцитоме, когда операция обычно приводит к излечению, стандартная терапия АГ подразумевает пожизненный прием лекарственных препаратов. Немедикаментозное лечение включает лишь традиционные, впрочем, далеко не бесполезные, мероприятия, направленные на модификацию образа жизни.

Безуспешность современной комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) объясняется патофизиологической рефрактерностью организма к используемым препаратам, недостаточной приверженностью традиционным немедикаментозным методам лечения (модификация образа жизни), а также антипатией больных к пожизненной многокомпонентной лекарственной терапии, особенно в случае бессимптомного течения болезни. Актуальность проблемы резистентной АГ стала предпосылкой для поиска новых методов снижения АД.

В этом обзоре будут рассмотрены два новых метода немедикаментозного лечения резистентной АГ, которые в настоящее время проходят этап клинических исследований — это электрическая стимуляция каротидного синуса и радиочастотная денервация почечной артерии — абляция (РЧА) почечного симпатического нерва.

Стимуляция каротидного синуса

Роль барорецепторной системы каротидного синуса в регуляции АД была описана еще в середине XIX века (Cooper). В 1891 г Hering доказал, что у животных стимуляция каротидного синуса приводит к значительному снижению АД и урежению частоты сердечных сокращений (ЧСС). Напротив, после билатерального пересечения синокаротидных нервов у собак АД резко возрастало, причем повышалась и его вариабельность. Таким образом, была создана теория, что основная функция каротидного синуса заключается в стабилизации АД [3].

Возникает закономерный вопрос, почему у гипертоников барорецепторная система не может восстанавливать АД до нормальных значений? Патофизиологические исследования [4,5]

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: ftk-consult@mma.ru

Тел.: +7 (499) 248–57–90

[Родионов А.В. (*контактное лицо) — доцент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Шумилова И.Э. — студентка 5 курса, Маколкин В.И. — профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета].

показали, что при хронической АГ возникает «перезагрузка» барорецепторной системы, которая в дальнейшем перестраивается на поддержание постоянно повышенного АД.

Еще в 50–60-х гг. прошлого века были выполнены лабораторные исследования, связанные с воздействием на область рецепторной зоны каротидного синуса (блокада рецепторной зоны прокакаином или лидокаином и стимуляция адреналином). Первое исследование стимуляции каротидного синуса как метода лечения АГ выполнено в 1965 г [6]. Авторы провели эксперимент на 4 гр. собак: с нормотензией, с острой нейрогенной гипертензией, с почечной гипертензией и с атеросклерозом. В исследовании использовали компактное имплантируемое устройство с плоскими дискоидными электродами из нержавеющей стали, которые были позиционированы непосредственно в барорецепторное поле и вшиты в стенку сонной артерии (СА). Аппарат осуществлял прерывистую стимуляцию, синхронизированную с R-зубцом, детектируемым по внутрисердечному электроду. Двухчасовая билатеральная стимуляция вызывала снижение АД во всех гр., однако наилучшие результаты были достигнуты в гр. собак-гипертоников, со снижением систолического АД (САД) на 28–100 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) на 12–75 мм рт.ст. После прекращения стимуляции АД возвращалось к исходным значениям. В дальнейшем аналогичные результаты были получены и в работах других авторов [6].

Возможность применения кратковременной стимуляции каротидного синуса у людей впервые показана в работе на 5 пациентах, страдающих злокачественными образованиями шеи, у которых в ходе хирургического лечения была иссечена зона каротидного синуса. Результаты стимуляции были аналогичны опытам на животных: снижение АД, сердечного выброса (СВ), ЧСС и амплитуды пульса [7].

В период 1966–1980 гг. были опубликованы 15 исследований с периодом наблюдения 1–37 мес., в которые суммарно были включены 64 пациента. У 39 (61%) больных был получен достоверный положительный ответ на стимуляцию, 18 (28%) пациентов были потеряны для дальнейшего наблюдения [3].

Параллельно предпринимались попытки применения стимуляции барорецепторной системы для лечения стенокардии. В 1967 г было описано уменьшение тяжести стенокардии при использовании стимуляции синокаротидной зоны. Авторы предположили, что поскольку потребность сердца в кислороде напрямую связана с ЧСС, сократимостью миокарда и внутрижелудочковым давлением, то при уменьшении этих показателей потребность сердца в кислороде тоже должна снижаться, в результате чего будут уменьшаться симптомы стенокардии. Из 135 случаев применения постоянной электрической стимуляции синокаротидной зоны, у 114 пациентов был отмечен положительный результат лечения в виде значительного снижения частоты болевого симптома (период наблюдения 1–132 мес.), 14 пациентов умерли, причем причина смерти 9 из них так или иначе оказалась связана с процедурой [8].

Несмотря на первоначальные многообещающие положительные результаты, электрическая активация барорецепторной системы оставалась ограниченно распространенным методом, используемым у узкой гр. пациентов всего лишь в нескольких клиниках мира. Много вопросов вызывала техническая сторона процедуры: локализация электродов (на синокаротидном нерве или непосредственно в барорецепторной зоне каротидного синуса), одно- или двусторонняя стимуляция. Был показан сходный эффект от билатеральной и односторонней стимуляции наиболее чувствительного нерва [9]. Напротив, в другой работе пришли к выводу, что при билатеральной стимуляции АД снижается более выражено, нежели при поочередной стимуляции каждого нерва [10].

Исследователи оценивали также отдаленные последствия метода, связанные с повреждением и дегенерацией синусовых нервных волокон, вызванных «утомлением» нерва и сбоем барорецепторного механизма после долгого периода стимуляции, а также влиянием долговременной стимуляции на сердечно-сосудистую систему и другие органы.

Что касается побочных эффектов (ПЭ), то наиболее часто описывали боль в нижней челюсти, зубах, наружном слуховом канале, глотке, грудной клетке, а также в позадиушной, заднешейной и подзатылочной областях. Также были упомянуты случаи развития дисфонии, дисфагии, одышки, ларингоспазма, тошноты, кашля, отека места положения электродов. Эти неблагоприятные последствия были вызваны неоптимальной стимуляцией, «утечкой» электрического сигнала с электродов в окружающие ткани, а также неудачным позиционированием электродов.

Таким образом, развитие метода сильно тормозилось несовершенством хирургической техники и отсутствием на тот момент достаточного опыта проведения подобных вмешательств. К тому же, в связи с появлением новых эффективных и хорошо переносимых АГП, большинство исследователей обратились к консервативной лекарственной терапии АГ [3].

Тем не менее, работы в области стимуляции каротидного синуса продолжались, и недавно разработчиками была представлена система Rheos Baroreflex Hypertension Therapy System (CVRx, Inc.; Minneapolis, MN, USA), которая представляет собой имплантируемое устройство, состоящее из генератора импульса и двух электродов. Устройство осуществляет двустороннюю стимуляцию СА. В системе предусмотрено 4 различных режима стимуляции, кроме того, возможен индивидуальный подбор режима стимуляции для правого и левого электродов.

В 2010 г опубликованы результаты исследования DEBuT-HT (**Device Based Therapy in Hypertension Trial**), целью которого была оценка эффективности и безопасности Rheos System в терапии резистентной АГ [11]. С марта 2004 г по ноябрь 2007 г в исследование включены 45 пациентов > 21 года, у которых, несмотря на регулярный прием ≥ 3 АГП САД составляло ≥ 160 мм рт.ст., а ДАД ≥ 90 мм рт.ст. 8 пациентов впоследствии по различным причинам были исключены из исследования. Период наблюдения после имплантации устройства составил 2 года.

Исходно среднее значение АД у больных, включенных в исследование, составило 179/105 мм рт.ст., средняя исходная ЧСС – 80 уд/мин на фоне приема в среднем 5 АГП. Через 3 мес. после начала лечения при помощи Rheos System средние значения АД снизились на 21/12 мм рт.ст. Этот результат сохранился у 17-ти пациентов, которых наблюдали на протяжении 2 лет, у них снижение АД в среднем составило 33/22 мм рт.ст. Количество принимаемых препаратов оставалось неизменным, что свидетельствует о роли именно имплантируемого устройства, а не медикаментозной терапии в снижении АД.

Во время каждого контрольного визита стимулятор временно отключали, что немедленно приводило к повышению АД до исходного уровня; таким образом, для достижения адекватного эффекта стимуляция должна быть непрерывной.

Состояние пациентов оценивали на исходном уровне, спустя 3 мес. и 1 г после установки стимулятора. Контроль включал в себя физиологические пробы: тест с 6-минутной ходьбой (т6мх), проба на ортостатическую гипотензию. Функцию почек оценивали по уровню креатинина (Кр.) в сыворотке. Для оценки степени сужения СА всем пациентам проводили ультразвуковую доплерографию.

Результаты наблюдений показали, что спустя один год у 22 больных отмечено достоверное повышение сывороточного

Кр; случаев развития стеноза СА и ортостатической гипотензии не зарегистрировано.

Из 42 пациентов у 7 были отмечены осложнения, связанные с операцией и у одного — связанные с имплантируемым устройством. 3 пациентам пришлось удалить стимулятор до его активации вследствие инфицирования. Еще 3 случая развития осложнений были зафиксированы в первые 30 сут. после вмешательства: периоперационный инсульт; парез языка (по-видимому, вследствие повреждения языкоглоточного нерва во время операции) и умеренный отек легких, благополучно разрешившийся на 6 сут. Единственный случай осложнения, связанного с самим стимулятором, был вызван смещением генератора импульсов, после повторного хирургического вмешательства с целью репозиции стимулятора проблема была решена [11].

Таким образом, результаты исследования обещают интересные перспективы этого метода лечения и позволяют сделать вывод, что устройство отвечает современным критериям безопасности и существенно снижает АД у больных резистентной АГ, получающих максимально возможную медикаментозную терапию. Большое значение имеет возможность осуществления индивидуальных настроек параметров стимуляции для каждого конкретного пациента, что немаловажно в лечении больных, относящихся к гр. высокого риска. В дальнейшем, по мере развития метода можно надеяться на снижение риска осложнений, связанных с операцией и с самим устройством. В настоящее время продолжается еще одно клиническое исследование, в которое планируется включить ~ 300 больных.

Дальнейшие исследования по стимуляции каротидного барорефлекса имеют большое значение не только для лечения резистентной АГ, но и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), например стенокардии.

Почечная симпатическая денервация

Как известно, симпатическая нервная система (СНС) является одним из основных прессорных механизмов, а ее активация — ключевым фактором развития эссенциальной АГ. Поиск немедикаментозных методов лечения АГ, позволяющих контролировать эффекты СНС и регулировать ее чрезмерную активность, ведется довольно давно.

Манипуляции на симпатических нервах, как один из видов лечебной тактики, рассматривались еще до появления современной АГТ. Радикальные хирургические методы грудной, брюшной и тазовой симпатической денервации относительно успешно применялись для снижения АД у пациентов с, так называемой, злокачественной АГ. Однако эти операции были сопряжены с высокой смертностью и риском осложнений, как непосредственно после вмешательства, так и отсроченных, включавших дисфункцию желудочно-кишечного тракта и тазовые расстройства [12]. В связи с этим интересы исследователей были направлены на разработку и внедрение малоинвазивных методов симпатической денервации, наиболее изученным и перспективным из которых на сегодняшний день является селективная катетерная абляция почечного симпатического нерва.

Фундаментальные исследования свидетельствуют, что почечные симпатические нервы играют важную роль в развитии и становлении АГ. В частности, афферентные сигналы из почек доходят до гипоталамуса и стимулируют симпатические центры, тем самым вызывая повышение АД и системного сосудистого сопротивления. Такая ответная реакция центральной нервной системы (ЦНС), вызванная почечной афферентной импульсацией, играет решающую роль в развитии нейрогенной АГ, часто диагностируемой у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН). Также существенную роль играет и усиление эфферентных симпатических влияний, кото-

рые стимулируют выброс ренина, повышают канальцевую реабсорбцию натрия и снижают почечный кровоток [13].

Исследования на животных показали, что селективная денервация почечных артерий снижает симпатическую эфферентную активность почечного нерва, что сопровождается уменьшением концентрации норадреналина в почках более чем на 85% по сравнению с исходным и приводит к падению активности ренина плазмы и повышению почечного кровотока [14].

Почечный нерв сопровождает почечную артерию на всем протяжении и расположен в ее адвентиции. Суть метода заключается в селективной денервации почки методом РЧА. Устройство для РЧА вводится в просвет почечной артерии через стандартный бедренный доступ посредством эндоваскулярной катетерной технологии. В настоящее время в клинических исследованиях по изучению катетерной денервации почечных артерий используют устройство Symplicity Catheter System (Ardian, Mountain View, CA, USA).

Первые исследования на пациентах дали результаты, сходные с результатами экспериментов денервации почечных артерий на животных, т.е. катетерная абляция приводила к снижению эфферентных симпатических влияний, исходящих из ЦНС, уменьшению выброса ренина и, как следствие, к значительному снижению АД.

К концу 2010 г. представлены результаты двух достаточно крупных многоцентровых исследований, свидетельствующих о высокой эффективности и приемлемой безопасности данного метода в период до 2 лет.

Когортное нерандомизированное исследование Symplicity HTN-1 — это первое многоцентровое исследование безопасности и эффективности катетерной денервации почечных артерий у больных медикаментозно-резистентной АГ. Его предварительные результаты, полученные на 45 пациентах, опубликованы в 2009 г. [14], а более поздние результаты на 153 пациентах представлены на Европейском конгрессе кардиологов в 2010 г. [15].

В исследование включены 153 пациента из 19 центров Европы, Австралии и США. Критериями включения являлись: возраст ≥ 18 лет, САД ≥ 160 мм рт.ст., скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле $MDRD \geq 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, терапия ≥ 3 АГП (в т.ч. один Д), отсутствие вторичных АГ. Критериями исключения были сахарный диабет 1 типа (СД-1), гемодинамически значимые пороки сердца, терапия клонидином, моксонидином, рилменидином и варфарином, наличие имплантированного кардиостимулятора (кардиовертера-дефибриллятора).

Первичными конечными точками была величина снижения АД после процедуры и ее безопасность; оценка этих показателей проводилась до вмешательства и спустя 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после процедуры. Вторичной конечной точкой было влияние процедуры на функцию почек.

Исходная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всем больным было проведена двусторонняя РЧА, в среднем выполнено по 4 аппликации с каждой стороны. Медиана времени процедуры составила 38 мин. У 97% больных (149/153) операция прошла без осложнений. В одном случае развилась диссекция почечной артерии, успешно устраненная ее стентированием. В 3 случаях отмечены локальные осложнения в области бедренного доступа (гематома, псевдоаневризма).

После выполнения РЧА симпатического почечного нерва АД снизилось на $-20/-10$, $-24/-11$, $-25/-11$, $-24/-11$, $-25/-15$ и $-25/-15$ мм рт.ст. спустя 1, 3, 6, 12, 18 и 24 мес., соответственно. Для сравнения, у 5 пациентов, которым операция не выполнена из-за анатомических противопоказаний (удвоение почечных артерий), средняя динамика АД составила $+3/-2$, $+2/+3$, $+14/+9$, и $+26/+17$ мм рт.ст. спустя 1, 3, 6 и 9 мес., соответственно.

Таблица 1

Исследование Symplicity HTN-1: исходная характеристика пациентов [14]

Демографические показатели	Возраст (лет)	57 ± 11
	Пол (% женщин)	39%
	Раса (% не европеоидных рас)	5%
Сопутствующие заболевания	СД-2 (%)	32%
	ИБС (%)	24%
	Гиперлипидемия (%)	72%
	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	81 ± 19
Артериальное давление	Исходное АД (мм рт. ст.)	176/98 ± 17/15
	Количество АГП (среднее)	5,0 ± 1.4
	ИАПФ/БРА (%)	88%
	β-АБ (%)	79%
	АК (%)	72%
	Вазодилататоры (%)	19%
	Д (%)	96%
	Спиронолактон (%)	24%

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГЛП – гиперлипидемия; β-АБ – β-адреноблокаторы; АК – антагонисты кальция.

За 12-месячный период наблюдения за больными после операции расчетная СКФ снизилась лишь на 2,7 мл/мин/1,73 м², что достоверно меньше, чем прогнозируемая динамика СКФ (–12 мл/мин/1,73 м²), которую можно было бы ожидать у больных без терапии [12].

Интересные результаты получены во втором многоцентровом исследовании Symplicity HTN-2, которое, в отличие от первого, было рандомизированным [16]. Критерии включения были аналогичны популяции исследования Symplicity HTN-1 (возраст 18–85 лет, САД ≥160 мм рт.ст., СКФ ≥45 мл/мин/1,73 м², терапия ≥3 АГП).

106 пациентов были рандомизированы в 2 гр.: в I гр. (n=52) планировали выполнение РЧА почечного нерва, больные II гр. (контрольной) (ГК) (n=54) получали только медикаментозную терапию. Всем больным исходно выполняли визуализацию почечных артерий (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, дуплексное сканирование или ангиография) для исключения гемодинамически значимых стенозов и аномалий строения. На протяжении всего исследования дозы АГП у пациентов в обеих гр. не изменялись.

Литература

- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation and treatment. Hypertension 2008; 51: 1403–19.
- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. Hypertension 2000; 36: 594–9.
- Scheffers IM, Kroon AA, de Leeuw PW. Carotid Baroreflex Activation: Past, Present, and Future. Curr Hypertens Rep 2010; 12: 61–6.
- Kubicek WG, Kottke FJ, Laker DJ, Visscher MB. Adaptation in the pressor-receptor reflex mechanisms in experimental neurogenic hypertension. Am J Physiol 1953; 175: 380–2.
- Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, et al. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. Circulation 1969; 39: 48–54.
- Bilgutay AM, Lillehei CW. Treatment of hypertension with an implantable electronic device. JAMA 1965; 191: 649–53.
- Carlsten A, Folkow B, Grimby G, et al. Cardiovascular effects of direct stimulation of the carotid sinus nerve in man. Acta Physiol Scand 1958; 44: 138–45.
- Braunwald E, Epstein SE, Glick G, et al. Relief of angina pectoris by electrical stimulation of the carotid-sinus nerves. N Engl J Med 1967; 277: 1278–83.
- Parsonnet V, Myers GH, Holcomb WG, Zucker IR. Radiofrequency stimulation of the carotid baroreceptors in the treatment of hypertension. Surg Forum 1966; 17: 125–7.
- Neistadt A, Schwartz SI. Effects of electrical stimulation of the carotid sinus nerve in reversal of experimentally induced hypertension. Surgery 1967; 61: 923–31.
- Scheffers IM, Kroon AA, Schmidli J. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 1254–8.
- Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. Lancet 1953; 1: 403–8.
- DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002; 11: 197–200.
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009; 373: 1275–81.
- Schlaich M, Krum H, Walton T, et al. Two-year durability of blood pressure reduction with catheter-based renal sympathetic denervation. J Hypertension 2010; 28: e446.
- Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 1903–9.

Поступила 22/04–2011

К юбилею Владимира Ивановича Маколкина

Vladimir I. Makolkin: 80-year anniversary



5 октября 2011г исполнилось 80 лет известному терапевту и кардиологу Владимиру Ивановичу Маколкину, почетному заведующему кафедрой факультетской терапии №1 I Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова, члену-корреспонденту РАМН, заслуженному деятелю науки Российской Федерации.

После окончания I Московского медицинского института им. И.М.Сеченова В.И.Маколкин все последующие годы жизни работал, и работает до настоящего времени; в Факультетской терапевтической клинике имени В.Н.Виноградова ординатором, аспирантом, ассистентом, доцентом, профессором кафедры факультетской терапии. С 1977 по 2005 гг. В.И.Маколкин возглавлял кафедру факультетской терапии №1 лечебного факультета.

В.И.Маколкин является клиницистом широкого профиля, он успешно развивает традиции Московской терапевтической школы. Тематика его научных исследований всегда отличалась большой широтой интересов. Эти интересы посвящены различным областям внутренней медицины, их отличают четкая клиническая направленность, стремление понять этиологию и патогенез развития болезни, совершенствовать диагностику и лечение. Научно-клиническая деятельность В.И.Маколкина отличается оригинальностью и новизной.

Основные работы В.И.Маколкина посвящены изучению заболеваний сердечно-сосудистой системы. Широкую известность получили исследования электрической активности сердца, диагностики и терапии приобретенных пороков сердца. Эти работы были обобщены в монографиях «Электрокардиография и векторкардиография в диагностике пороков сердца» 1973г, «Предсердная электрокардиография 1973г, «Приобретенные пороки сердца» 1976г, многократно переизданные, «ЭКГ:

анализ и толкование» 2000г, «Микроциркуляция в кардиологии» 2004г.

Владимир Иванович — выдающийся, талантливый педагог высшей школы. На основе разработанного совместно с кафедрой педагогики и психологии под руководством В.И.Маколкина метода опытной проверки требований к системе лекционных и практических занятий был составлен проект принципов реализации требований к построению структуры лекционных и практических занятий. Научная работа по совершенствованию педагогического процесса позволила создать принципиально новые учебные пособия управляющего типа, банк обучающих и контролирующих задач и тестов, способствующих росту самостоятельности и творческому подходу в формировании клинического мышления студентов и начинающих врачей. Результатом работы в этом направлении явилось издание учебника «Внутренние болезни» для медицинских ВУЗов (выдержавшего шесть изданий — 1987, 1989, 1994, 1999, 2005 и 2011 гг. Учебник пользуется большой популярностью в медицинских ВУЗах России, в 2002г его авторам была присуждена премия Правительства Российской Федерации.

Перу В.И.Маколкина принадлежит более 400 научных работ и монографий, под его руководством защищены 12 докторских и 72 кандидатских диссертаций.

В течение многих лет Владимир Иванович ведет большую общественную работу. Более 20 лет он возглавлял специализированный Ученый совет по защите докторских диссертаций, является членом правления Всероссийского научного общества кардиологов, Российского научного общества терапевтов, членом редколлегии журналов «Кардиология», «Сердечная недостаточность», «Артериальная гипертензия», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».

Коллектив ГНИЦ профилактической медицины, редколлегия журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» поздравляют Вас, уважаемый Владимир Иванович, с юбилеем и желают крепкого здоровья, активного долголетия, бодрости духа и молодости души, благополучия Вам и Вашим близким!

К юбилею Владимира Семеновича Задиянченко

Vladimir S. Zadionchenko: 70-year anniversary



22 ноября 2011г исполнилось 70 лет доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки РФ Владимиру Семеновичу Задиянченко — заведующему кафедрой терапии и семейной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета.

В 1964г Владимир Семенович закончил лечебный факультет II Московского медицинского института им. Н.И.Пирогова. В 1964-1968 гг. работал в должности младшего научного сотрудника проблемной кардиологической лаборатории под руководством академика РАМН П.Е.Лукомского. В 1968г В.С.Задиянченко защитил кандидатскую диссертацию, посвященную проблеме коррекции нарушений липидного обмена у кардиологических больных, став у истоков нового научного направления изучения и коррекции дислипидемий в кардиологии. В 1968-1972 гг. Владимир Семенович — ассистент кафедры госпитальной терапии II Московского медицинского института им. Н.И.Пирогова. С 1972г жизненный и творческий путь В.С.Задиянченко неразрывно связан с Московским государственным медико-стоматологическим университетом. В 1982г В.С.Задиянченко защитил докторскую диссертацию “Многофакторный анализ физической работоспособности и ее медикаментозная коррекция при хронической ишемической болезни сердца”. В 1985г им была организована кафедра внутренних болезней №5 (поликлиническая терапия), в то время вторая в СССР кафедра такой специализации. Более чем за 25 лет своей деятельности кафедра выросла в хорошо организованный научно-исследовательский и педагогический коллектив, имеющий высокий рейтинг в университете и за его пределами.

В течение 10 лет В.С.Задиянченко был деканом факультета последипломного образования МГМСУ, в 1982-2002 гг. — Ученым секретарем Университета, с 2002г по 2007г — проректором по последипломному образованию и воспитательной работе, одновременно возглавляя докторский диссертационный совет по терапии и кардиологии. В течение 12 лет работал в экспертной комиссии по терапевтическим специальностям ВАК России.

В деятельности В.С.Задиянченко гармонично сочетаются качества блестящего клинициста и талантливого ученого; его многолетний клинический и педагогический опыт нашел отражение в более чем 400 публикациях. Он автор 5 изобретений, 7 книг по педагогике высшей медицинской школы. Владимир Семенович опубликовал 12 монографий и руководств для врачей. Неоднократные выступления с докладами на конференциях и конгрессах принесли ему заслуженное признание в научных медицинских кругах.

Под руководством Владимира Семеновича защищено 5 докторских и 45 кандидатских диссертаций.

Круг научных интересов профессора В.С.Задиянченко очень широк: он охватывает не только основные направления кардиологии, но и смежные области. Под руководством Владимира Семеновича развиваются такие научные направления, как лечение острого коронарного синдрома, изучение клинических вариантов артериальной гипертонии, разработка новых методов оценки эффективности лекарственных препаратов в кардиологии, проблемы лечения терапевтических больных в поликлинике, диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В клинике активно внедряются новые методы диагностики и оценки эффективности терапии (микроциркуляция, гемостаз, реология, эндотелиальная дисфункция, пульсоксиметрия, стрессэхокардиография). В 2008г на кафедре была организована лаборатория окислительного стресса. В течение последних 15 лет В.С.Задиянченко активно и успешно развивает направление коморбидной патологии. В клинике проводится комплексное клинко-функциональное исследование больных с хронической обструктивной болезнью легких и сердечно-сосудистой патологией. По этой теме защищено 7 кандидатских и 2 докторских диссертации, организовано большое количество симпозиумов и конференций в различных городах России, вышли монографии, методические руководства.

Большую часть своего времени Владимир Семенович отдает педагогической работе. Его лекции по проблемам внутренней медицины, утренние конференции, на которых, обсуждаются самые острые вопросы диагностики и лечения, снискали уважение среди коллег и учеников. Тщательно подготовленные им выступления и доклады отличаются высоким профессионализмом и великолепной подачей материала.

Проф. В.С.Задонченко является членом правления российских научных обществ кардиологов и терапевтов, членом редколлегий 7 научных медицинских журналов. Награжден орденом Дружбы, медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» 2 степени, медалью 850-летия Москвы, медалью Федора Газа. В 1997г В.С.Задонченко присвоено звание заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

В свои 70 лет Владимир Семенович полон сил, энергии, творческих и научных планов.

Редакционная коллегия журнала Кардиоваскулярная терапия и профилактика, друзья, коллеги и ученики поздравляют Владимира Семеновича с замечательным юбилеем и от всей души желают ему здоровья, творческого долголетия и дальнейших успехов на благо России!

ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ И ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ВРАЧЕЙ

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

POST-DIPLOMA AND CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION INFORMATION LETTER

Отдел последиplomного образования ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития России (лицензия на проведение образовательной деятельности № 1833 от 22 августа 2011г) проводит на договорной основе учебные циклы повышения квалификации врачей в 2012г. По окончании циклов выдаются свидетельства о повышении квалификации.

I. В начале 2012г будут проходить следующие циклы:

- “Формирование здорового образа жизни” цикл тематического усовершенствования для врачей Центров здоровья, продолжительность обучения 72 часа (12 рабочих дней) с 24 января по 10 февраля 2012г. Возможно дистанционное обучение.
- “Актуальные вопросы современной кардиологии” (сертификационный — продление имеющихся сертификатов), продолжительность обучения 144 часа (24 рабочих дня) с 30 января по 2 марта 2012г.

- “Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины”, продолжительность обучения 144 часа (24 рабочих дня) с 9 марта по 11 апреля 2012г.

II. ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития России принимает на обучение выпускников медицинских университетов и врачей-интернов на договорной и целевой основе по следующим позициям:

- клиническая ординатура (2 года) по специальности “кардиология”
- клиническая аспирантура (3 года) по специальности “кардиология”

С условиями приема можно подробно ознакомиться на официальном сайте ФГБУ “ГНИЦПМ” в разделе “образование” (www.gnicpm.ru)

III. Приглашаем к сотрудничеству фармацевтические компании, производителей медицинского оборудования и все заинтересованные организации для проведения круглых столов, симпозиумов, конференций и т. п. на базе нашего учреждения. К вашим услугам большой конференц-зал на 300 мест, учебная аудитория на 50 мест и малый конференц-зал на 30 мест с системой конференц-связи и дистанционного обучения. Все залы оснащены современной мультимедийной демонстрационной аппаратурой.

Возможно проведение дистанционного обучения для регионов.

Занятия проводятся по адресу: 101490, г. Москва, Петроверигский пер., д.10 и (метро “Китай-город”).

Оплата принимается как по безналичному, так и по наличному расчету.

По всем вопросам, связанным с данными предложениями, обращаться к руководителю отдела последиplomного образования, к.м.н. Кукушкину Сергею Кузьмичу.

Тел./факс: 8-495-627-03-74, e-mail: sk_kukushkin@gnicpm.ru

**ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2011 ГОДУ В ЖУРНАЛЕ
“КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА”**

Передовая

- Герасименко Н.Ф., Оганов Р.Г., Мычка В.Б. от имени координационного комитета акции*
Женское сердце № 1(5-8)
Заключение экспертов Всероссийского научного общества кардиологов,
Национального общества по изучению атеросклероза, Российского общества
кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики по оптимизации терапии
статинами в клинической практике № 2(4-5)
Европейский конкурс “Женское Сердце” № 3(8)
Оганов Р.Г., Герасименко Н.Ф., Позосова Г.В., Колтунов И.Е.
Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: пути развития № 3(5-7)
Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М.
Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации № 4(4-9)
Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Тюрина Т.В., Марцевич С.Ю., Смирнова Н.В., Рудакова А.В.
Как помочь курящему пациенту: новые возможности № 5(4-7)
Шальнова С.А., Деев А.Д.
Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) № 6(5-10)

Оригинальные статьи

Эпидемиология и профилактика

- Калинина А.М.*
Научные доказательные факты профилактики сердечно-сосудистых заболеваний
в практическом здравоохранении (к 35-летию от начала исследования “Многофакторная профилактика
ишемической болезни сердца среди неорганизованного населения”): 35лет — 35 уроков № 1(14-22)
Карамнова Н.С., Калинина А.М., Олейникова Н.В., Еганян Р.А., Выгодин В.А., Киселева Н.В.
Изучение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в коллективе педагогов
общеобразовательных школ № 5(8-13)
Карпунина Н.С., Туев А.В., Гизатуллина Г.Г.
Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди
некоторых категорий жителей Пермского края № 7(70-73)
Мамутов Р.Ш., Мамараджанова Д.А., Аминов А.А., Уринов О.У.
Влияние курения на формирование смертности от основных неинфекционных заболеваний
при проспективном наблюдении за популяцией мужчин 40-59 лет № 4(10-13)
*Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В., Баланова Ю.А.,
Капустина А.В., Лельчук И.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д.*
Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга
2003-2010гг. № 1(9-13)
Семенова Ю.В., Тахауов Р.М., Карпов А.Б., Литвиненко Т.М., Калинин Д.Е.
Факторы риска и пути профилактики острого инфаркта миокарда у персонала предприятий
атомной промышленности № 1(23-29)
Сергиенко И.В., Уразалина С.Ж., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А.
Тактика выявления и лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском № 7(81-86)
*Уразалина С.Ж., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Мясников Р.П., Колмакова Т.Е., Карпов Ю.А.,
Кухарчук В.В., Бойцов С.А.*
Значение маркеров доклинического поражения стенки сонной артерии для определения
величины сердечно-сосудистого риска
по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007, 2009). № 4(14-20)
Уразалина С.Ж., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А.
Биохимические показатели, маркеры доклинического поражения стенки сонных артерий у пациентов
с различной степенью сердечно-сосудистого риска по шкале
ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007) № 7(74-80)
Хабибулина М.М.
Структурно-геометрические изменения левого желудочка, эндотелий-зависимая Вазодилатация
периферических артерий, антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего
фермента и заместительная гормональная терапия у женщин с артериальной гипертонией
в перименопаузе № 2(24-28)
*Шальнова С.А., Жукова В.А., Метельская В.А., Деев А.Д., Худяков М.Б., Александри А.Л.,
Баланова Ю.А., Капустина А.В., Константинов В.В., Кукушкин С.К., Лельчук И.Н.,
Платонова Е.В., Школьников М.А.*
Ассоциации между С-реактивным белком и социально-демографическими показателями
у москвичей 55 лет и старше № 6(64-69)

Артериальная гипертония

Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Плисюк А.Г., Арзамасцева Н.Е., Кулев Б.Д., Кузьмина А.Е., Патрушева И.Ф.

Зофеноприл в терапии больных с артериальной гипертонией и стабильной ишемической болезнью сердца. Влияние на окислительный стресс и поток-зависимую вазодилатацию. № 3(15-21)
Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Плисюк А.Г., Арзамасцева Н.Е., Кулев Б.Д., Кузьмина А.Е., Патрушева И.Ф.

Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца № 3(28-34)
Антропова О.Н., Осипова И.В., Зальцман А.Г., Пырикова Н.В., Лобанова Н.А., Шахматова К.И.

Особенности стресс-реактивности больных артериальной гипертонией на рабочем месте № 4(21-25)
Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С., Хорева С.Н.

Оценка эффективности блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана в моно- и комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией в зависимости от показателей активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы № 1(30-37)
Бруннер Х.Р., Аракава К.

Антигипертензивная эффективность олесартана медоксомила и кандесартана цилексетила в отношении снижения артериального давления в течение суток и достижения целевых уровней давления по данным суточного амбулаторного мониторирования № 3(22-27)
Бурсиков А.В., Валиулина Е.Ш., Бирица Л.Н.

Эргометрические принципы оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертонии № 2(29-34)
Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А., Малишевский М.В., Самойлова И.В.

Функциональные особенности микроциркуляции у больных артериальной гипертонией и их прогностическое значение № 5(14-19)
Вёрткин А.Л., Хамитов Ф.Ф., Майборода Е.Л., Литвин Т.Г., Ховасова Н.О.

Первый опыт оценки сравнительной эффективности лечения гипертонического криза в послеоперационном периоде после каротидной эндартерэктомии № 6(18-23)
Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Губин Д.Г., Белозерова Н.В.

Суточный профиль и хроноструктура ритма артериального давления у больных артериальной гипертонией: десинхроноз как фактор формирования болезни в условиях вахты на Крайнем Севере № 1(38-46)
Давидович И.М., Афоняков О.В., Порошикова Е.В.

Ауторегуляция сосудистого тонуса у мужчин молодого возраста с гипертонической болезнью: влияние антигипертензивной терапии № 2(35-40)
Евсеева М.Е., Никулина Г.П., Сергеева О.В., Батурина М.В., Ростовцева М.В., Кириченко Л.Л., Стручков П.В., Полтанова М.Б.

Критерии раннего ремоделирования левого желудочка в оценке эффективности антигипертензивной терапии № 3(9-14)
Жернакова Ю.В., Мычка В.Б., Пономарев Ю.А., Толстов С.Н., Тишина Е.В., Иванов К.П., Чазова И.Е.

Возможности применения прямого ингибитора ренина — алискирена у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом и артериальной гипертонией № 4(33-38)
Козиолова Н.А., Шатунова И.М., Лазарев И.А.

Особенности антигипертензивной терапии в профилактике развития гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности лечению. № 7(4-9)
Логачева И.В., Гуничева Е.А.

Длительная терапия индапамидом ретард у подростков с артериальной гипертензией 1 степени № 2(6-12)
Майсова Е.А., Пушкарева Е.В., Федотов Э.А., Шварц Ю.Г.

Субклиническая патология щитовидной железы в развитии фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией № 8(4-9)
Малых Т.В., Бабкин А.П.

Влияние фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом и валсартана в комбинации с индапамидом на функциональное состояние почек у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией № 6(42-46)
Мамедов М.Н., Строева М.В., Дидигова Р.Т., Поддубская Е.А., Ковригина М.Н.

Сердечно-сосудистый риск и метаболические нарушения: подбор антигипертензивной терапии с учетом коррекции двух основополагающих составляющих № 4(26-32)
Маянская С.Д., Малышева Е.В., Потапова М.В., Фролова Э.Б., Михопарова О.Ю., Горнаева Л.И.

Сравнительный анализ суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией 2-3 степеней на фоне приема различных комбинаций антигипертензивных препаратов № 6(30-34)
Найманова З.Н., Подушинский А.Ю.

О корреляционных взаимосвязях некоторых факторов сердечно-сосудистого риска и дисрегуляции артериального давления у лиц молодого возраста № 2(41-46)

Недогода С.В., Ледеяева А.А., Чумачок Е.В., Цома В.В., Мазина Г.Г., Саласюк А.С., Барыкина И.Н. Сравнительная эффективность периндоприла и эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением	№ 7(10-17)
Недогода С.В., Чумачок Е.В., Ледеяева А.А., Цома В.В. Возможности коррекции гиперурикемии лозартаном при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии	№ 6(24-29)
Поселюгина О.Б., Нилова С.А., Волков В.С., Аль Гальбан Нахед О клинико-функциональных проявлениях гиперволемии у больных артериальной гипертензией	№ 2(23-29)
Потешкина Н.Г., Селиванова Г.Б., Жалсараев Т.Ж. Оценка взаимосвязи функциональной активности эндотелия сосудов и суточной динамики артериального давления при артериальной гипертензии на фоне терапии антагонистами рецепторов ангиотензина	№ 5(20-25)
Резник Л.М., Катанзаро Д., Сеалей Ж.Е., Лараг Дж.Х. Острые сосудистые эффекты блокатора рецепторов к ангиотензину II олесартана у здоровых лиц с нормальным уровнем артериального давления: влияние на ренин-альдостероновую систему	№ 6(35-41)
Садыкова Д.И., Лутфуллин И.Я. Психосоциальный подход: качество жизни молодых людей с повышением артериального давления	№ 2(18-23)
Семенова Г.Г., Матвиенко Е.Е. Оценка эффективности и безопасности комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и диуретика у пациенток в постменопаузе	№ 3(35-39)
Смирнова М.И., Оганов Р.Г., Горбунов В.М., Деев А.Д., Андреева Г.Ф. Скрытая неэффективность лечения артериальной гипертензии: частота и предикторы	№ 6(11-17)
Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Две стратегии лечения артериальной гипертензии у больных вторичным хроническим пиелонефритом	№ 4(39-44)
Тишина Е.В., Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Иванов К.П., Толстов С.Н., Чазова И.Е. Агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин в лечении артериальной гипертензии у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом	№ 3(40-46)
Филиппова Т.В., Ефремушкин Г.Г., Мельникова Ю.А., Перфильев А.А., Шадрин А.А. Центральная гемодинамика у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией при лечении периндоприлом А/индапамидом (Нолипрелом А/форте) и низкоинтенсивным лазерным излучением	№ 8(10-18)
Хабибулина М.М. Структурно-геометрические изменения левого желудочка, эндотелий-зависимая вазодилатация периферических артерий, антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и заместительная гормональная терапия у женщин с артериальной гипертензией в пременопаузе	№ 2(24-28)
Ишемическая болезнь сердца	
Андреев Е.Ю., Самоходская Л.М., Балацкий А.В., Макаревич П.И., Бойцов С.А. Прогностическая значимость носительства аллельных вариантов генов, контролирующих систему гемостаза, и их сочетания с традиционными факторами риска в раннем развитии ишемической болезни сердца	№ 8(32-39)
Афанасьев Ю.И., Кузубова А.В., Григорова С.Ю. Генетическая детерминация электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца в условиях эндоваскулярной интервенции	№ 8(25-31)
Батыралиев Т.А., Фетцер Д.В., Преображенский Д.В., Кочак А., Беленков Ю.Н. Среднеотдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств с имплантацией стандартного металлического стента "Erphesos II" у больных ишемической болезнью сердца	№ 4(63-68)
Батюшин М.М., Левицкая Е.С., Терентьев В.П., Дюжиков А.А., Поддубный А.В., Собин С.В. Оценка влияния "почечных" факторов риска и параметров коронарной бляшки на сердечно-сосудистый прогноз у больных с ишемической болезнью сердца	№ 4(59-62)
Гуляева С.Ф., Гуляев П.В., Шихова Е.В., Аронов Д.М. Влияние домашних физических тренировок на сердечно-сосудистую и желчевыделительную системы у больных ишемической болезнью сердца с сочетанной гастроэнтерологической патологией	№ 7(23-27)
Искендеров Б.Г., Сисина О.Н., Каменева О.А. Оценка эффективности фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных ишемической болезнью сердца, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования	№ 6(47-54)
Казак М.В., Суховой Н.А., Омеляненко М.Г., Томилова И.К., Алексахина Е.Л., Плеханов В.Г., Романчук С.В. Эндотелиальная дисфункция и прогноз после интервенционных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией	№ 5(20-36)

<i>Кузнецов А.Н., Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г.</i> Почему важна своевременная диагностика хронической обструктивной болезни легких у больных ишемической болезнью сердца	№ 3(47-50)
<i>Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Тептин Г.М., Мамедова Л.Э., Хромова А.М.</i> Возможности электрокардиографии высокого разрешения в выявлении причин нестабильности течения ишемической болезни сердца	№ 3(51-57)
<i>Лямина Н.П., Котельникова Е.В.</i> Физическая реабилитация больных после чрескожных коронарных вмешательств: новые возможности интегрирования реабилитационных программ в систему амбулаторной помощи	№ 8(40-44)
<i>Маликов В.Е., Арзуманян М.А., Донецкая О.П.</i> Фармакологическая коррекция индукции про- и противовоспалительных цитокинов и состояния системы энергетического обеспечения у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью	№ 5(37-42)
<i>Мальгина М.П., Недошивин А.О., Бондаренко Б.Б.</i> Рецидив ишемии после реваскуляризации миокарда методом чрескожного коронарного вмешательства . .	№ 7(18-22)
<i>Невзорова В.А., Голотина О.В., Шекунова О.И., Пестрикова Т.Л., Кочеткова Е.А., Кесслер Р., Массард Ж.</i> Эффективность терапии ранней постинфарктной стенокардии высокими дозами симвастатина	№ 8(19-24)
<i>Никишин А.Г., Пирназаров М.М., Мамарасулов Т.М.</i> Эффективность терапии ранней постинфарктной стенокардии высокими дозами симвастатина	№ 5(26-29)
<i>Шугушев Х.Х., Гаева А.А.</i> Влияние диуретической терапии на показатели сигнал-усредненной ЭКГ предсердного комплекса и наджелудочковые аритмии у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью	№ 6(55-58)

Сердечная недостаточность

<i>Амброзио Г. и соавт.</i> Терапия бета-адреноблокатором небивололом и профилактика острых ишемических осложнений у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью	№ 4(69-76)
<i>Кошелева Н.А., Ребров А.П., Карпова О.В., Мартынова Т.В.</i> Толщина комплекса интима-медиа и эластичность магистральных артерий у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза	№ 7(39-44)
<i>Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Петрушин И.А., Морозова О.И., Мордовина А.Г.</i> Результаты реваскуляризации миокарда: инструментальная оценка электрического и структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка при диастолической сердечной недостаточности . .	№ 7(33-38)

Аритмии

<i>Берестенникова Л.Н., Чумакова Г.А.</i> Предикторы пароксизмальной формы тиреотоксической фибрилляции предсердий	№ 5(63-67)
<i>Гоголашвили Н.Г., Литвиненко М.В., Почикаева Т.Н., Вавитова Е.С., Поликарпов Л.С., Новгородцева Н.Я.</i> Частота желудочковых аритмий и возможности их лечения препаратом омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у больных в течение года после инфаркта миокарда	№ 5(57-62)
<i>Горенков Р.В., Дворина О.Г., Зинченко Ю.П.</i> Оценка эффективности применения антидепрессанта флуоксетина у женщин в климактерическом периоде при различных формах фибрилляции предсердий	№ 7(49-55)
<i>Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А.</i> Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией по данным суточной вариабельности ритма сердца	№ 7(45-48)
<i>Изможера Н.В., Андреев А.Н., Гаврилова Е.И., Попов А.А., Фоминых М.И., Козулина Е.В., Сафьяник Е.А.</i> Частота нарушений сердечного ритма у женщин в постменопаузе	№ 3(58-65)
<i>Тарасов А.В., Миллер О.Н., Поздняков Ю.М., Лучинский С.А., Дощицын В.Л.</i> Выбор антиаритмической терапии у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка, осложненной фибрилляцией предсердий	№ 8(66-72)

Острый коронарный синдром

<i>Аляви А.Л., Маджитов Х.Х., Алимов Д.А., Кенжаев М.Л., Пайзиев Ж.Ж.</i> Клиническая значимость времени "симптом-баллон" при эндоваскулярном лечении острого коронарного синдрома с подъемом ST	№ 8(52-56)
<i>Барбараш Л.С., Коваленко О.В., Херасков В.Ю., Моисеенков Г.В., Крючков Д.В., Артамонова Г.В.</i> Новые организационные подходы оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме	№ 5(43-47)

- Барбараш О.Л., Карташян Э.С., Кашталап В.В., Бернс С.А., Ганюков В.И., Евтушенко С.А., Херасков В.Ю., Моисеенков Г.В., Барбараш Л.С.
Распространенность и клинико-прогностическая значимость “непораженных” коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом № 1(47-52)
Линчак Р.М., Попов В.С., Ким К.Ф.
Сравнительная лабораторная эффективность низкомолекулярных гепаринов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST № 1(53-58)
Марков В.А., Белокопытова Н.В., Рябов В.В., Сыркина А.Г.
Опыт применения метода усиленной наружной контрпульсации у пациента с острым коронарным синдромом в период подготовки к операции коронарного шунтирования № 5(48-50)
Фролова Н.С., Шахнович Р.М., Казначеева Е.М., Сироткина О.В., Добровольский А.Б.
Резистентность к аспирину у больных с острым коронарным синдромом. Часть 2 № 2(47-52)
Эрлих А.Д., Шевченко И.И., Алексеев Д.В., Грацианский Н.А.
от имени всех участников регистра “РЕКОРД”
Острый коронарный синдром в клинической практике: отличия в степени риска, лечении и исходах у мужчин и женщин (по результатам регистра “РЕКОРД”) № 8(45-51)
- Хроническая сердечная недостаточность**
Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Чекнёва И.С., Князева Л.В., Сулейманова Н.С., Васильева И.В.
Влияние небиволола на ремоделирование миокарда, маркеры воспаления и дисфункцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа или без него № 1(66-72)
Галеева З.М., Андреичев Н.А.
Ивабрадин и β-адреноблокаторы — препараты, влияющие на частоту сердечных сокращений, в лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения № 1(59-65)
Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М.
Оценка эффективности терапии с применением ивабрадина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса № 2(69-74)
Терещенко С.Н., Косицына И.В., Джаиани Н.А., Гнидкина Н.А., Голубев А.В.
Анализ клинико-демографических показателей пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью № 2(75-80)
- Пролапс митрального клапана**
Кушир С.М., Белякова Т.Б., Антонова Л.К., Бекетова А.А.
Клинико-функциональные особенности пролапса митрального клапана у подростков. № 7(56-57)
- Кардиоренальный синдром**
Харламов А.Н., Перриш А.Н., Габинский Я.Л., Ронне Х., Иванова Е.Ю.
Репаративные эффекты парикальцитола и кальцитриола в лечении кардиоренального синдрома и хронической нефропатии аллогraftа № 7(58-69)
- Метаболический синдром**
Иванов К.П., Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Тишина Е.В., Толстов С.Н., Масенко В.П., Чазова И.Е.
Перспективы лечения нарушения толерантности к глюкозе у больных с метаболическим синдромом № 4(77-82)
Невзорова В.А., Настрадаин О.В., Помогалова О.Г., Потапова Е.С.
Диагностическая оценка функциональной активности сосудистого эндотелия при метаболическом синдроме и ишемической болезни сердца № 2(81-87)
Стародубова А.В., Кисляк О.А., Матюхина М.Н.
Динамика показателей липидного и углеводного обменов у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом на фоне антигипергликемической терапии № 4(83-89)
- Кардиомиопатии**
Абдуллаев Т.А., Аллаберганов О.Х., Марданов Б.У., Курбанов Р.Д.
Клинико-гемодинамические эффекты карведилола у больных гипертрофической кардиомиопатией. № 8(57-62)
- Липидный обмен**
Мешков А.Н., Ершова А.И., Шербакова Н.В., Рожкова Т.А., Калинина М.В., Кухарчук В.В., Бойцов С.А.
Фенотипические особенности течения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у носителей мутаций генов LDLR и APOB. № 8(63-65)

Сахарный диабет

Лунина Е. Ю., Петрухин И. С.

Изменения структуры и функции левого желудочка сердца у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия кардиальной автономной нейропатии и компонентов метаболического синдрома № 8(73-78)

Клинический случай

Раджан Р., Петр К.Ж., Виджейарагхаван Г.

Редкий клинический случай развития инфаркта миокарда у пациента старше 50 лет на фоне геморрагического васкулита № 1(87-89)

Клинические исследования

Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., Рудоманов О.Г. (от имени участников исследования)

Новые возможности триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты Российского многоцентрового, рандомизированного исследования ПЕРСПЕКТИВА (часть II) № 6(70-80)

Карпов Ю.А., Глезер М.Г., Васюк Ю.А., Сайгитов Р.Т., Школьник Е.Л.

Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2 № 8(83-89)

Константинов В.О. от коллектива исследователей

Возможности и пути достижения целевых уровней холестерина в условиях повседневной клинической практики (результаты российского, многоцентрового, наблюдательного исследования ("TREAT TO GOAL") № 2(110-115)

Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Фокина А.В., Даниэльс Е.В.

Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего № 6(89-93)

Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Бондарева И.Б.

Анализ дизайна и результатов исследования ОРИЕНТИР № 3(89-96)

Роблес Н.Р. и соавт.

Комбинация лерканидипина и блокаторов ренин-ангиотензиновой системы в лечении пациентов с протеинурией. № 3(83-88)

Сусков А.В., Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Масенко В.П.

Рандомизированное исследование с эзетимибом, начальными дозами оригинальных статинов и их комбинации у больных ИБС с ГЛП. Часть 2. Влияние терапии на уровни СРБ и провоспалительных цитокинов № 6(81-88)

Фендрикова А.В., Скибицкий В.В.

Эффективность оригинального препарата триметазидина МВ у пациентов стабильной ишемической болезнью сердца и сохраняющимися на фоне применения генериков триметазидина приступами стенокардии (исследование ЭТАЛОН). № 4(96-100)

Рефераты результатов клинических исследований

Вторичная профилактика ССЗ: кардиопротективная медикаментозная терапия. № 6(133-135)

Гипертонический криз: основные проблемы лечения и профилактики № 6(136-137)

Инфаркт миокарда

Барбараш О.Л., Лебедева Н.Б., Каретникова В.Н., Бернс С.А., Кашталап В.В., Барбараш Л.С.

Провоспалительные факторы и депрессия при инфаркте миокарда. № 2(53-59)

Белов В.В., Бездольнова С.Ю., Долгушин И.И.

Динамика клинико-функциональных показателей во взаимосвязи с изменениями иммунного гомеостаза у больных инфарктом миокарда при раннем назначении флувастатина № 4(52-58)

Кузнецов Д.Н., Трусов В.В., Казакова И.А.

Клиническая эффективность тромболитической терапии препаратом алтеплаза и двойной антитромбоцитарной терапии при остром инфаркте миокарда № 6(59-63)

Кузнецова Н.В., Габинский Я.Л.

Качество жизни мужчин инфарктом миокарда и различными видами реперфузионной терапии в зависимости от появления коронарной недостаточности № 4(45-51)

Маматкулов Х.А., Аляев А.Л., Кенжаев М.Л., Алимов Д.А., Кенжаев С.Р.

Ремоделирование левого желудочка у больных с обратимой ишемической дисфункцией до и после реваскуляризации миокарда № 7(28-32)

Рыбак О.К., Довгалецкий Я.П., Фурман Н.В., Бурлака А.Н., Дурнова Н.Ю.

Оценка неомогенности процессов реполяризации у больных инфарктом миокарда по временной вариабельности (дисперсии) интервала QT и динамике первой производной электрокардиограммы. № 5(51-56)

Шукуров Р.Т., Курбанов Р.Д.

Антиишемическая и антиаритмическая эффективность длительного применения бисопролола у больных, перенесших инфаркт миокарда № 2(60-68)

Разное

- Багманова З.А., Мазур Н.А., Плечев В.В., Карамова И.М., Руденко В.Г.
Сравнительный анализ клинического течения и тактики лечения больных с изолированным мышечным мостиком или сочетанным поражением коронарной артерии № 5(72-76)
Гайдукова И.З., Поддубный Д.А., Ребров А.П.
Вариабельность сердечного ритма у больных псоритическим артритом: взаимосвязь с системным воспалением и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска № 2(88-92)
Косачева Н.Б., Туев А.В., Агафонов А.В., Мухаммадеев И.С.
Артериальное давление при атеросклеротическом поражении брахицефальных артерий до и после оперативного лечения № 2(93-97)
Лифшиц Г.И., Данилкина С.Т., Гуськова Е.В., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л.
Ассоциация генов, кодирующих белки гемостаза, с параметрами периферического гемостаза и предрасположенностью к атеротромбозам у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями № 4(90-95)
Малинова Л.И., Денисова Т.П., Шувалов С.С.
Сердце долгожителей — клинко-инструментальные особенности № 5(68-71)
Петрик Г.Г., Павличук С.А.
Гемостазиологические эффекты сахароснижающих препаратов различных групп в аспекте профилактики ангиопатий № 3(66-71)
Табакьян Е.А., Комлев А.Е., Марголина А.А., Акчурун Р.С.
Применение заместительной почечной терапии в лечении и профилактике контраст-индуцированной нефропатии после операций на сердце и сосудах № 5(77-81)
Самородская И.В., Безъязычная Е.Ю.
Общая характеристика и гендерные особенности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике кардиолога № 8(79-82)
Федулов В.К., Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Трипотень М.И., Карпов Ю.А.
Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией, АГ и их сочетанием № 1(73-79)
Хурс Е.М., Поддубная А.В.
Структурно-функциональные характеристики здорового сердца и их взаимосвязи с вегетативной регуляцией сердечного ритма № 1(80-86)
Шпак Л.В., Волкова Ю.А.
Оценка эффективности ивабрадина в предоперационной подготовке больных манифестным тиреотоксикозом № 5(82-86)

Мнение по проблеме

- Абасова Л.И., Дашдамиров Р.Л., Бахшалиев А.Б.
Артериальная гипертензия и метаболический синдром. Особенности антигипертензивной терапии № 4(107-109)
Аверков О.В., Шевченко И.В., Мириашвили Т.Ш., Кобалава Ж.Д.
Венозные тромбозы и эмболии у больных с сердечной недостаточностью № 4(101-106)
Грейтхаус М.
Антигипертензивная эффективность монотерапии олесартаном медоксомилом в сравнении с комбинированной терапией другими блокаторами рецепторов к ангиотензину II и гидрохлортиазидом № 5(92-98)
Жиль Т.Д.
Роль вазодилатирующих β-адреноблокаторов в терапии пациентов с осложненной гипертензией: фокус на небиволол № 6(94-98)
Жукова В.А., Шальнова С.А., Метельская В.А.
С-реактивный белок: современное состояние проблемы № 1(90-95)
Красницкий В.Б., Аронов Д.М., Джанхотов С.О.
Изучение физической активности у больных ИБС с помощью специализированного Опросника Двигательной Активности “ОДА-23+” № 8(90-97)
Леонова М.В.
Современный взгляд на амлодипин и новые препараты S-амлодипина № 4(117-120)
Наполи К.
Безопасность и эффективность сульфгидрильного ингибитора ангиотензин-превращающего фермента зофеноприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний № 6(99-104)
Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А.
Фармакокинетика и фармакодинамика β-адреноблокатора бисопролола. От механизма действия к клиническим особенностям № 3(76-82)
Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Рыкова А.М.
Бисопролол: эффективность применения при артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца № 7(88-92)

Раменская Г.В., Недогода С.В., Шохин И.Е., Савченко А.Ю., Шлыков В.С. Терапевтическая и биофармацевтическая оценка препаратов индапамида	№ 8(98-102)
Рафальский В.В., Багликов А.Н. Комплаентность — определяющий фактор эффективности профилактического применения ацетилсалициловой кислоты	№ 2(102-109)
Родионов А.В., Айнетдинова Д.Х., Сулимов В.А. Двойная антитромбоцитарная терапия больных с острым коронарным синдромом	№ 5(87-91)
Родионов А.В., Шумилова И.Э., Маколкин В.И. Новые нелекарственные методы лечения резистентной артериальной гипертензии	№ 8(103-106)
Сергиенко И.В. Тактика лечения при неэффективности монотерапии статинами	№ 4(110-116)
Сычев Д.А., Муслимова О.В. Органопротективные эффекты хинаприла: фармакогенетические аспекты	№ 2(98-101)
Толстов С.Н., Мычка В.Б. Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств	№ 3(72-75)

Обзоры

Базиль Я.Н. Роль вазодилатирующих β-адреноблокаторов в контроле артериальной гипертензии и снижении риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений	№ 3(97-102)
Бакрис Г.Л. и соавт. Роль оксида азота в улучшении функции эндотелия и сердечно-сосудистого здоровья: фокус на небиволол	№ 2(116-121)
Войченко Н.А., Кузнецова И.В., Мычка В.Б., Кириллова М.Ю., Толстов С.Н. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в пери- и постменопаузе	№ 3(123-130)
Димов А.С., Петрова А.В. Функционально-морфологические основы типологии ишемической болезни сердца	№ 7(110-116)
Ершова А.И., Мешков А.Н., Бойцов С.А., Балахонова Т.В. Современные возможности ультразвуковых методов оценки атеросклеротического процесса у больных семейной гиперхолестеринемией	№ 3(113-122)
Жукова Н.С., Староверов И.И. Возможности использования стволовых клеток для лечения больных ишемической болезнью сердца. Часть I	№ 2(122-128)
Жукова Н.С., Староверов И.И. Возможности использования стволовых клеток для лечения больных с ишемической болезнью сердца. Часть II. Мононуклеарная фракция клеток костного мозга	№ 5(99-105)
Лиман Т.А., Виноградов В.Ф., Алексеев Д.В., Качалова А.С., Разыграев Р.А. Психовегетативные и соматические взаимосвязи у больных ишемической болезнью сердца	№ 7(105-109)
Лупанов В.П. Современные функциональные методы исследования сердечно-сосудистой системы в диагностике, оценке тяжести и прогнозе больных ишемической болезнью сердца	№ 5(106-115)
Масленникова Г.Я. Отчет о проведении научно-образовательного форума “Кардиология 2011”	№ 5(116-117)
Мунгер М.А. Терапия блокаторами рецепторов ангиотензина и кардиоваскулярная протекция. Современная доказательная база и перспективы развития	№ 7(93-104)
Рябов В.В., Оюнаров Э.О., Марков В.А. Рефрактерная постинфарктная ишемия миокарда: возможности терапии	№ 4(121-127)
Сусеков А.В., Хохлова Н.В. Доказательная база аторвастатина — пятнадцать лет спустя	№ 3 (103-112)
Хучиева М.А., Перова Н.В., Ахмеджанов Н.М. Растительные стероиды и станоиды как пищевые факторы, снижающие гиперхолестеринемия путем ингибирования всасывания холестерина в кишечнике	№ 6(124-132)
Чумакова Г.А., Гриценко О.В., Веселовская Н.Г., Вахромеева Е.В., Козаренко А.А. Клиническое значение аполипопротеинов А и В	№ 6(105-111)
Юренева С.В., Мычка В.Б., Ильина Л.М., Толстов С.Н. Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гормонов	№ 4(128-135)
Явлов И.С. Применение эноксапарина при сердечно-сосудистых заболеваниях: как сделать лечение наиболее эффективным и безопасным	№ 6(112-123)

Обзоры литературы

Бритов А.Н., Чупина М.П.

Клиническая, липид-нормализующая и плейотропная эффективность розувастатина; обзор серии исследований GALAXY № 1(104-109)

Лупанов В.П., Максименко А.В.

Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда № 1(96-103)

Ткачева О.Н., Кирсанова Т.В., Латышева Н.В.

Алгоритмы антиромбоцитарной терапии у женщин № 1(110-119)

Пресс-релиз

Дзерве Вилнис, Поздняков Ю.М.

Эффективность Милдроната® при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией № 6(138)

От компании “Фармстандарт”

Возможности отечественной фармацевтической промышленности в реализации национального проекта “Здоровье”. Фокус на препараты с доказанной эффективностью. Липтонорм № 3(131-132)

Опечатка № 7 (87)

Юбилей

К юбилею Алексея Петровича Голикова № 5(118-119)

К юбилею Владимира Семеновича Задионченко № 8(108-109)

К юбилею Владимира Ивановича Маколкина № 8(107)

Некрологи

Памяти профессора Люсова Виктора Алексеевича № 7 (117)

Информация

Список врачей — участников многоцентрового исследования НОКТЮРН-2 № 1(120-121)

Информационное письмо

IX российская научная конференция с международным участием 18-19 мая 2011г, г. Москва № 1(122)

План мероприятий под эгидой и при участии Всероссийского научного общества кардиологов на 2011 год № 1(123)

Всероссийское научное общество кардиологов Всероссийская образовательная

Интернет-программа для врачей № 1(124)

Информационное письмо

Российский национальный конгресс кардиологов 11-13 октября 2011г, г. Москва № 1(125-127)

Информационное письмо

Конгресс кардиологов Кавказа с международным участием

14-15 сентября 2011г, г. Нальчик № 1(128-129)

Информационное письмо

Российский национальный конгресс кардиологов 11-13 октября 2011г, г. Москва № 2(129-131)

Информационное письмо

Конгресс кардиологов Кавказа с международным участием 14-15 сентября 2011г, г. Нальчик № 2(132-133)

Правила публикации авторских материалов в научно-практическом, рецензируемом

журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” № 2(134-135)

Информационное письмо

Российский национальный конгресс кардиологов 11-13 октября 2011г, г. Москва № 3(133-135)

Информационное письмо

Конгресс кардиологов Кавказа с международным участием 14-15 сентября 2011г, г. Нальчик № 3(136-137)

8 Глобальный Форум по клиническим исследованиям в кардиологии (CVCT), Париж,

1-3 декабря 2011 г. № 6(139)

Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов

1-2 июня 2012г. Самара. № 7(118)

Отчет о проведении Российского национального конгресса кардиологов

и IX съезда кардиологов России, 11-13 октября 2011 года № 7(119)

Информационное письмо

Последипломное и дополнительное образование врачей № 8(109)



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

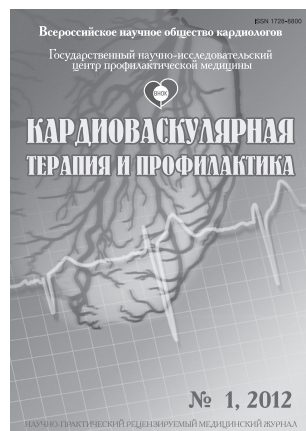
Орган печати Всероссийского Научного Общества Кардиологов

Главный редактор — Люсов В.А.

Периодичность — 6 раз в год

www.medi.ru/card

Оригинальные и экспериментальные исследования, вопросы кардиохирургии и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, лекции и обзоры литературы по проблемам кардиологии, статьи о новых методах диагностики и другая информация для практических врачей.



КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Орган печати Всероссийского Научного Общества Кардиологов

Главный редактор — Оганов Р.Г.

Периодичность — 8 раз в год

www.scardio.ru/KVTP

Вопросы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с помощью различных методов лечения, лекции кардиологов, оригинальные статьи, научные дискуссии, клинические обзоры и обзоры литературы, рекомендации ВНОК и другая информация для врачей.

ПОДПИСКА на 2012 г.

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить годовую подписку на 2012 г. через издательство.

Для подписки следует:

1. Заполните анкету читателя.
2. Заполните квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон.
3. Оплатите в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку.
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя вышлите нам любым из 3-х способов:
— по почте — 115478, г.Москва, а/я 509;
— по электронной почте — cardio.nauka@yandex.ru;
— по факсу — (499) 324-2234

По вопросам подписки

Обращайтесь в издательство

по тел.: (499) 324-2234; 323-5388

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Извещение



Форма № ПД-4
ООО «Силиция-Полиграф»

(наименование получателя платежа)

7704622787 № 407 028 108 382 501 307 66
(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в **ОАО «СБЕРБАНК РОССИИ»**
(наименование банка получателя платежа)

БИК 044525225 № 30101810400000000225
(номер кор./сч. банка получателя платежа)

(наименование платежа)

Сумма платежа _____ руб. _____ коп.

Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

Кассир

ООО «Силиция-Полиграф»

(наименование получателя платежа)

7704622787 № 407 028 108 382 501 307 66
(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в **ОАО «СБЕРБАНК РОССИИ»**
(наименование банка получателя платежа)

БИК 044525225 № 30101810400000000225
(номер кор./сч. банка получателя платежа)

(наименование платежа)

Сумма платежа _____ руб. _____ коп.

Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

Квитанция
Кассир

Уважаемые читатели!

Кроме подписки на журналы через ОАО АГЕНТСТВО «РОСПЕЧАТЬ» (подписные индексы **КВТиП**: 81197 - индивидуальные подписчики, 20847 - предприятия и организации; **РКЖ**: 79210 - индивидуальные подписчики, 81196 - предприятия и организации; **зарубежная подписка**: **КВТиП**: 20435 - индивидуальные подписчики, 20849 - предприятия и организации; **РКЖ**: 20436 - индивидуальные подписчики, 20437 - предприятия и организации) и объединенный каталог «ПРЕССА РОССИИ» (подписные индексы **КВТиП**: 42434 - индивидуальные подписчики, 42524 - предприятия и организации; **РКЖ**: 42432 - индивидуальные подписчики, 42433 - предприятия и организации), Вы можете оформить годовую подписку на 2012 год через **издательство журналов***.

Подписка через издательство для индивидуальных подписчиков:

Вид подписки	Количество номеров в год	Стоимость 1 номера	Годовая подписка на 2012 г.
Кардиоваскулярная терапия и профилактика (КВТиП)	8	140	1120
Российский кардиологический журнал (РКЖ)	6	105	630
КВТиП+РКЖ	14	—	1500

*Стоимость только по России (цены включают НДС)

Подписная кампания по данному предложению проводится до 29 февраля 2012 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

«__» _____ 20__ г. _____
(подпись платателя)

Информация о платателъщике

(Ф.И.О., адрес платателя)

(ИНН)

№ _____
(номер лицевого счета (код) платателя)

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

«__» _____ 20__ г. _____
(подпись платателя)

Информация о платателъщике

(Ф.И.О., адрес платателя)

(ИНН)

№ _____
(номер лицевого счета (код) платателя)

Фамилия

Имя

Отчество

Почтовый индекс

Адрес доставки
Адрес (подробно)

Контактный тел.

с кодом города

Вид подписки

**Анкета
читателя**