

Всероссийское научное общество кардиологов

Государственный научно-исследовательский
центр профилактической медицины



КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

№ 3, 2005

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

Всероссийское Научное Общество
Кардиологов

Государственный научно-
исследовательский центр
профилактической медицины
МЗ и СР России

Адрес редакции:

110990, Москва, Петроверигский пер-к, 10;
т/ф.: (095) 921 93 02; (095) 921 00 93
e-mail: oganov@online.ru

WWW-страница:

www.cardiosite.ru/vnok/ctp-journal

**Журнал включен в перечень изданий,
рекомендованных Высшей Аттестационной
Комиссией**

Подписной индекс каталога Роспечать: 81197

Подписной индекс Пресса России: 42432, 42433

Зарубежная подписка. To enter subscription it is necessary
to address to one of the partners of JSC «МК-Periodica» in
your country or to JSC

«МК-Periodica» directly: Russia, 129110

Moscow; 39, Gilyarovskiy Street,

tel. +7 (095) 681-91-37; 681-97-63;

fax. +7 (095) 681-37-98,

e-mail: info@periodicals.ru, http://www.periodicals.ru

Издатель:

ООО «Силицея-Полиграф»

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;

тел. (095) 323-53-88; факс. (095) 324-22-34;

email: nauka@rinet.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: раз в два месяца

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Том 4

3'2005, ч. II

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

Н.В. Киселева (Москва)

Ответственный секретарь

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

Ю.И. Бузиашвили (Москва)

Э.Г. Волкова (Челябинск)

А.С. Галявич (Казань)

А.П. Голиков (Москва)

Ю.И. Гринштейн (Красноярск)

А.Д. Деев (Москва)

П.Я. Довгалецкий (Саратов)

Л.И. Кательницкая (Ростов-на-Дону)

В.В. Кухарчук (Москва)

А.И. Мартынов (Москва)

С.Ю. Марцевич (Москва)

С.В. Недогада (Волгоград)

Л.И. Ольбинская (Москва)

Г. И. Симонова (Новосибирск)

И.Г. Фомина (Москва)

И.Е. Чазова (Москва)

С.А. Шальнова (Москва)

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)

Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)

В.Л. Габинский (Атланта, США)

Ответственный за перевод

О.В. Вихирева (Москва)

Редактор

Н.В. Киселева (Москва)

Корректор

Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Компьютерная верстка

А.Г. Борцов (Москва)

Содержание

Оригинальные работы

Артериальная гипертензия

Фомина И.Г., Гаврилова Е.Н., Гайдамакина Н.Е.,
Дьякова Т.А., Затеишчикова Д.А.

Изменения гемодинамики почек и микроальбуминурия у
молодых больных артериальной гипертензией

Дёмин А.А., Медведева О.М., Бондарь И.А.

Оценка эффективности фармакотерапии артериальной
гипертензии с метаболическими нарушениями

Раздобреева И.И., Кукушкин С.К., Маношкина Е.М.,
Зволинская Е.Ю., Берзак Н.В., Земцова Н.А.,
Муромцева Г.А., Шальнова С.А.

Длительная контролируемая антигипертензивная тера-
пия у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыль-
ской АЭС, ее эффективность и преимущества

Велитченко Е.В., Автандилов А.Г., Рябов Г.С., Бобков А.Ф.
Особенности суточного ритма артериального давления у
молодых пациентов в зависимости от полиморфизма гена
бета 3 субъединицы G-протеина

Намаканов Б.А., Расулов М.М.

Нарушение диастолической функции сердца у больных
семейной артериальной гипертензией

Ишемическая болезнь сердца

Парнес Е.Я., Александрова О.Д., Перепад Е.А.,
Стрюк Р.И., Иоселиани Д.Г.

Особенности появления эпизодов резкого снижения
вариабельности сердечного ритма у больных ишемиче-
ской болезнью сердца и практически здоровых людей при
обычной физической нагрузке

Лецинский Л.А., Мультиановский Б.Л., Петров А.Г., Пономарев С.Б.
Влияние артериальной гипертонии на электрическую
гетерогенность миокарда у больных ишемической болез-
нью сердца

Инфаркт миокарда

Семёнова Ю.В., Карпов А.Б., Литвиненко Т.М.,
Тахауов Р.М., Леонов В.П.

Основные факторы риска развития острого инфаркта мио-
карда у работников радиационно-опасных производств

Аритмии

Чапурных А.В., Беленко А.А., Дранова Н.Ю.,
Мочалова О.В., Войнов А.С., Черствова М.В., Тарловский А.К.

Структурно-функциональная модель сердца и ее скры-
тые кинетические свойства у пациентов с индуцируемой
фибрилляцией предсердий

Contents

Original works

Arterial hypertension

4 Fomina I.G., Gavrilova E.N., Gaidamakina N.E.,
Dyakova T.A., Zateyshchikova D.A.

Renal hemodynamics disturbances and microalbuminuria
in young patients with arterial hypertension

11 Demin A.A., Medvedeva O.M., Bondar I.A
Pharmacotherapy efficacy assessment in arterial hypertens-
ion with metabolic disturbances

18 Razdobreeva I.I., Kukushkin S.K., Manoshkina E.M., Zvolin-
skaya E.Yu., Brezak N.V., Zemtsova N.A., Muromtseva G.A.,
Shalnova S.A.

Long-term controlled antihypertensive therapy in Chernobyl
liquidators, its effectiveness and benefits

24 Velitchenko E.V., Avtandilov A.G., Ryabov G.S., Bobkov A.F.
Circadian blood pressure rhythm and polymorphism of G-
protein beta 3 subunit in young patients

27 Namakanov B.A., Rasulov M.M.
Heart diastolic dysfunction in patients with familial arterial
hypertension

Ischemic heart disease

31 Parnes E.Ya., Alexandrova O.D., Perepada E.A., Stryuk R.I.,
Ioseliani D.G.

Episodes of acute heart rate variability decrease in coronary heart
disease patients and healthy people at normal levels of physical
stress

36 Leshchinsky L.A., Multanovsky B.L., Petrov A.G., Ponomarev S.B.
Arterial hypertension and myocardial electric heterogeneity
in patients with coronary heart disease

Myocardial infarction

44 Semenova Yu. V., Karpov A.B., Litvinenko T.M.,
Takhauov R.M., Leonov V.P.

Acute myocardial infarction risk factors at radiation-dange-
rous workplaces

Cardiac arrhythmia

50 Chapurnykh A.V., Belenko A.A., Dranova N.Yu.,
Mochalova O.V., Voynov A.S., Cherstvova M.V., Tarlovsky A.K.
Structural and functional heart model and its hidden kinetic
properties in patients with induced atrial fibrillation.

Эпидемиология и профилактика

Акимова Е.В., Гакова Е.И., Драчева Л.В., Гафаров В.В., Кузнецов В.А.

Отношение к своему здоровью и готовность к профилактическим мероприятиям по результатам региональной программы «Мониторинг основных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска в открытой популяции г.Тюмени»

Разное

Подзолков В.И., Напалков Д.А., Маколкин В.И.

Метформин в лечении метаболического синдрома

Свиридов С.Н., Новиков В.Ю., Стародубцева Т.А., Окунева М.Е.
Холтеровское мониторирование электрокардиограммы в оценке нарушений сердечного ритма у работников железнодорожного транспорта

Маль Г.С.

Сравнительная оценка эффективности фибратов и статинов при изолированной и сочетанной гипертриглицеридемии в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма

Сидлина И.М., Фомина И.Г., Швейкина В.Н., Костылев В.Г.

Изучение церебрального сосудистого резерва у мужчин в возрасте до 50 лет с факторами риска развития атеросклероза

Обзоры литературы

Тарзиманова А.И., Фомина И.Г., Ветлужский А.В., Сырцова М.В.

Современные принципы терапии фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью

Мравян С.Р., Гуревич М.А.

О так называемой «воспалительной кардиомиопатии»

Самородская И.В.

Сердечно-сосудистая заболеваемость и факторы риска сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации

Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю., Долаберидзе Д.З., Полупанова Ю.С.

Современные представления об эректильной дисфункции и новые методы ее лечения

Информация

Конгресс Ассоциации кардиологов стран СНГ и Ассоциации кардиологов Узбекистана «Научные достижения на службу здоровью народа»

Epidemiology and prevention

56 Akimova E.V., Gakova E.I., Dracheva L.V., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A.

Health attitudes and readiness for preventive measures: results of the Regional Program "Monitoring of leading cardiovascular diseases and risk factors in Tumen City open population".

Miscellaneous

61 Podzolkov V.I., Napalkov D.A., Makolkin V.I.
Metformin in metabolic syndrome treatment

66 Sviridov S.N., Novikov B.Yu., Starodubtseva T.A., Okuneva M.E.
Holter ECG monitoring in studying cardiac arrhythmias among railway workers

69 Mal' G.S.
Comparing efficacy of fibrates and statins in isolated and combined hypertriglyceridemia and various types of oxidative metabolism

75 Sidlina I.M., Fomina I.G., Shveikina V.N., Kostylev V.G.
Cerebrovascular reserve in aged under 50 men with atherosclerosis risk factors

Review articles

81 Tarzimanova A.I., Fomina I.G., Vetluzhsky A.V., Syrtsova M.V.
Modern principles of atrial fibrillation therapy in patients with chronic heart failure

88 Mravyan S.R., Gurevich M.A.
About so called "inflammatory cardiomyopathy"

94 Samorodskaya I.V..
Cardiovascular morbidity and risk factors of cardiovascular events in the Russian Federation

101 Vertkin A.L., Pushkar D.Yu., Dolaberidze D.Z., Polupanova Yu.S.
Modern views on erectile dysfunction and new methods for its treatment

100 Information

Изменения гемодинамики почек и микроальбуминурия у молодых больных артериальной гипертензией

И.Г. Фомина, Е.Н. Гаврилова, Н.Е. Гайдамакина, Т.А. Дьякова, Д.А. Затеищикова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова на базе ГКБ № 61. Москва, Россия

Renal hemodynamics disturbances and microalbuminuria in young patients with arterial hypertension

I.G. Fomina, E.N. Gavrilova, N.E. Gaidamakina, T.A. Dyakova, D.A. Zateyshchikova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 61. Moscow, Russia.

Цель. Выявить первые признаки поражения почек у молодых больных артериальной гипертензией (АГ) < 35 лет в период развития заболевания.

Материал и методы. Обследованы 57 мужчин в возрасте 15-35 лет с АГ I-II ст. Критериями исключения служили симптоматический характер АГ, наличие анамнестических данных о хронических заболеваниях почек и мочевыводящих путей, сахарного диабета. Всем больным была выполнена динамическая ангиосцинтиграфия почек с внутривенным введением Tc99m ДТПА, офтальмоскопия для определения стадии гипертонической ретинопатии. Из 57 обследованных больных 27 было произведено исследование суточной мочи на микроальбуминурию (МАУ).

Результаты. При динамической ангиосцинтиграфии почек у 98% (n=56) больных обнаружены различные нарушения со стороны почечной гемодинамики. У подавляющего большинства 94% (n=53) наблюдалось снижение почечного кровотока в левой и правой почках. Выраженное снижение почечного кровотока в обеих почках до II-III степени (< 420 мл/мин при N 690±60 мл/мин) было обнаружено у 68% (n=39) обследованных пациентов. МАУ из 27 обследованных пациентов была диагностирована у 30% (n=8). Средний уровень ее составил 64,8±15,2 мг/л. При сравнении двух групп впервые было отмечено, что у пациентов с МАУ достоверно чаще встречается снижение почечного кровотока до II-III степеней в левой и в правой почках (< 420 мл/мин при N 690±60 мл/мин).

Заключение. Ремоделирование функции почек у мужчин в возрасте < 35 лет диагностируется на ранних стадиях АГ при относительно непродолжительном анамнезе заболевания, проявляется снижением почечного кровотока, изменением скорости клубочковой фильтрации и развитием МАУ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, молодые больные, ангионевросцинтиграфия, почечный кровоток, микроальбуминурия.

Aim. To identify the first clinical signs of renal pathology in young patients (under 35) with initial stages of arterial hypertension (AH).

Material and methods. Fifty-seven men with Stage I-II AH, aged 15-35, were examined. Exclusion criteria were: secondary AH, chronic renal or urologic pathology, diabetes mellitus in anamnesis. In all participants, renal dynamic angioscintigraphy with DTPA-Tc99m, and ophtalmoscopy, to determine the stage of hypertensive rethinopathy, were performed. In 27 patients, 24-hour microalbuminuria (MAU) was assessed.

Results. Renal dynamic angioscintigraphy with DTPA-Tc99m revealed various renal hemodynamics abnormalities in 98% of the patients (n=56). In most individuals (94%; n=53), renal blood flow was reduced bilaterally. Significant bilateral reduction of renal blood flow, of Stage II-III (<420 ml/min, with norm of 690±60 ml/min), was registered in 39 individuals (68%). MAU was revealed in 8 out of 27 examined patients (30%); its mean level was 64.8±15.2 mg/l. Participants with MAU more often experienced Stage II-III decrease in renal blood flow (<420 ml/min, with norm of 690±60 ml/min).

Conclusion. At early AH stages, young male patients, aged under 35, experienced renal function remodeling, despite short AH duration. The remodeling manifested in renal blood flow decrease, glomerular filtration rate disturbances, and MAU development.

Key words: Arterial hypertension, young patients, angionephrosintigraphy, renal blood flow, microalbuminuria.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 245-45-32

e-mail: tatamedic@mtu-net.ru

Артериальная гипертензия (АГ) — наиболее широко распространенное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), с которым встречаются врачи различных специальностей во всем мире. По образному определению, данному в первом докладе отечественных экспертов (ДАГ-1, 2000), АГ «является величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности» [4]. В России АГ страдают 30 млн. человек (20% населения): среди мужчин активного возраста (20-54 года) в 17 различных регионах России распространенность АГ колеблется от 25,2% до 44,8%, составляя в среднем 33,6% [2].

Несмотря на то, что эта проблема изучается уже в течение многих лет, актуальность ее до сих пор не уменьшилась. Малоизученными остаются изменения функции почек в период становления АГ у лиц молодого возраста. Эссенциальная АГ (ЭАГ) на ранних стадиях в большинстве случаев представлена транзиторными повышениями АД, которые могут не проявляться клинически. В то же время известно, что даже небольшое увеличение АД повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней (ПОМ) (Руководящие принципы по лечению «мягких» форм АГ, меморандум ВОЗ и Международного общества изучения АГ — МОАГ, 1993г).

Известно, что почки являются одним из органов-мишеней, страдающих при АГ. Взаимосвязи между нарушением функции почек при АГ сложные. В период подъема АД они могут усугублять почечную дисфункцию [15,31,33].

Кровоснабжение почек определяется регулируемым сопротивлением артериол и сопротивлением капилляров. В норме при колебаниях АД в пределах 80-160 мм рт.ст. механизмы саморегуляции позволяют почкам поддерживать достаточно постоянные уровни кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [31]. Однако возможности механизмов саморегуляции ограничены. При частом повышении АД мелкие артерии почек, включая афферентные артериолы, подвергаются патологическим изменениям, которые влекут за собой срыв саморегуляции [7,15,31,33].

В первую очередь реагирует эндотелий сосудов [26,30,36,40,46]. Его основной ролью как нейроэндокринного органа в норме является обеспечение адекватной вазодилатации

в соответствии с потребностями в кровоснабжении [26,30,36,40,46]. Медиаторы и нейроромоны действуют через специфические рецепторы, расположенные на поверхности его клеток. Это приводит к усилению синтеза оксида азота (NO) и его дериватов: эндотелиальных факторов релаксации — ЭФР, а также простаглицлина и эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации [1]. При длительном воздействии повреждающих факторов, например таких как АГ, происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия с развитием вазоконстрикции и пролиферации [1], т.е. формируется эндотелиальная дисфункция (ЭД) [9,14,15]. Вероятно, при ЭАГ ЭД связана с одновременным повреждением в системе L-аргинин—NO и продукцией констрикторных простаглицлинов [8,24]. Главным механизмом, приводящим к ЭД при АГ, является продукция циклогеназозависимых простаглицлинов и свободных радикалов кислорода, которые снижают активность NO [8,17,24,27]. В дальнейшем, на фоне нарушенной релаксации сосудов, происходит гиперплазия гладкомышечных клеток и гиалиновое склерозирование стенок артериол [32,43,44]. Подобные изменения, вероятно, изначально имеют адаптивный характер, т.к. нормальное клубочковое давление теперь наблюдается при более высоких цифрах АД. Однако продолжающееся развитие гиперплазии мышечного слоя с последующим склерозированием приводит к срыву механизмов саморегуляции. Зависимость между системным АД и давлением внутри клубочка приобретает все более линейный характер, что отражает тенденцию к прямой передаче общего давления на клубочек [6,16,33,38].

Увеличение резистентности сосудов почек приводит к прогрессивному снижению почечного кровотока (ПК), а, следовательно, и уменьшению СКФ. Эти изменения вызывают активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Повышение уровня ангиотензина II способствует сужению эфферентной артериолы, повышению давления внутри клубочка, увеличению проницаемости клубочкового фильтра.

Таким образом, компенсаторные механизмы, направленные на поддержание постоянной СКФ, служат причиной повышения внутриклубочкового давления, которое, в свою

очередь, повреждает эндотелий и нарушает целостность клубочкового фильтра.

Избирательная проницаемость клубочков обусловлена трехслойным фильтром и сильным полианионным зарядом базальной мембраны и фильтрационных щелей. Одним из основных компонентов базальной мембраны являются глюкозаминогликаны. Некоторые авторы объясняют ухудшение функционирования «электрического фильтра» и увеличение проницаемости снижением синтеза и/или потерей протеогликанов из базальной мембраны, что приводит к усилению фильтрации белка — возникновению микроальбуминурии (МАУ) [19,20,29,47,48,52]. Под МАУ понимают выделение почками альбуминов в концентрации, которая не определяется обычными методами, и составляет от 30 до 300 мг/сут или от 20 до 200 мкг/мин (таблица 1) [49].

Впервые МАУ обнаружили в 1963г при обследовании больных сахарным диабетом (СД) с целью выявить первые признаки диабетической нефропатии (ДН) [22]. Вернулись к этому вопросу только в 1982г, когда были опубликованы результаты исследований, в которых обнаружили, что пациенты с СД 1 типа и МАУ имели гораздо выше риск развития прогрессирующей хронической почечной недостаточности (ХПН) и смерти [35,50]. В дальнейшем ряд исследователей обратили внимание на то, что у больных СД с МАУ чаще диагностируется повышенное АД [51]. Первыми предположили связь между МАУ и АГ у пациентов, не страдающих СД, Parving HN, et al. 1974 [34].

В настоящее время установлено, что МАУ сопровождается повышением риска развития ССЗ. Чаще эту связь объясняют присутствием общей ЭД и увеличенной капиллярной проницаемости, которые, например, могут наблюдаться при общевоспалительной реакции организма. МАУ иногда диагностируют при остром панкреатите или бактериальном менингите [12].

Подобная версия подтверждается последними исследованиями, в которых у пациентов с АГ были обнаружены повышенные уровни маркеров повреждения эндотелия — фактор фон Виллебранда и тромбомодулин, и активации коагуляции — активированный фактор VII и фрагменты 1+2 протромбина [12]. Эти уровни у больных АГ, но без МАУ, существенно не отличались от полученных у пациентов с нормальным АД, что свидетельствовало о возникнове-

Таблица 1

Характеристика больных по степени АГ по данным СМАД (n=57)

Степень АГ	I	II
Количество больных	49	8
Процентное соотношение	86%	14%

нии МАУ при АГ на фоне ЭД и гиперкоагуляции [21]. В результате возникло предположение, что одним из связующих звеньев между этими патологическими процессами может быть инсулинорезистентность (ИР) [12].

Несколько проспективных исследований показали, что гиперинсулинемия (ГИ), как проявление ИР, прогнозирует развитие ЭАГ [5,11,13,25,37,42,45,53]. Интересные результаты были получены при 6-летнем наблюдении за 1865 подростками и детьми, позволившие сделать вывод о том, что высокие уровни инсулина, по-видимому, предшествуют формированию потенциально атерогенного профиля, включающего низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛВП), высокую концентрацию триглицеридов (ТГ) и повышение АД [37]; т.е. ИР и вызванная ею компенсаторная ГИ лежат в основе формирования АГ при метаболическом синдроме (МС) [10,28,41]. Однако не менее важна при ИР роль поражения эндотелия. В эксперименте на животных было показано, что введение инсулина приводит к повышению выработки вазодилаторов и снижению АД, но в условиях ИР происходит обратное: усиливается продукция эндотелием вазоконстрикторов — эндотелина, тромбосана АII, простагландина FII, снижается секреция вазодилаторов — простациклина и NO [3]. ГИ повышает реабсорбцию натрия, увеличивает активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, сужение их просвета, и, следовательно, повышает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). В результате уменьшается почечный кровоток и активизируется РААС и, таким образом, замыкается «порочный круг».

Основываясь на полученных новых результатах исследований, можно говорить о том, что в настоящее время МАУ придает большее значение, чем на первых этапах, когда ее обнаружение означало только появление первых признаков поражения клубочкового аппарата почек. Сейчас МАУ в первую очередь рассма-

тривают как маркер системной ЭД, за которым скрываются серьезные нарушения гомеостаза организма.

Учитывая участвовавшие в последнее время случаи возникновения АГ в молодом и даже подростковом возрастах [6,8,27,39] возникает вопрос о том, как рано развивается ЭД и первые ПОМ при АГ у пациентов молодого возраста. Исследования, посвященные этой проблеме, практически отсутствуют.

Цель настоящего исследования — выявить первые признаки поражения почек у молодых больных < 35 лет в период развития АГ.

Материал и методы

Обследованы 57 мужчин в возрасте 15-35 лет (средний возраст $22,7 \pm 4,6$) с АГ I-II ст. и риском I-III (таблица 1). Длительность АГ колебалась в пределах от 1 до 7 лет (средняя продолжительность $3,6 \pm 1,1$). Средний уровень систолического артериального давления (САД) составил $149,35 \pm 9,03$, диастолического АД (ДАД) $93,48 \pm 5,32$ мм рт.ст. Верификация диагноза ЭАГ проводилась по данным суточного мониторирования АД (СМАД) и результатам пробы с дозированной физической нагрузкой (ФН), выявившим гипертонический тип реакции АД на ФН.

Критериями исключения служили симптоматический характер АГ, анамнестические данные о наличии хронических заболеваний почек и мочевыводящих путей, СД.

Общеклиническое обследование больных включало в себя изучение анамнеза, физикальное обследование. Всем больным выполнены клинический анализ крови, анализ мочи, а также электрокардиография (ЭКГ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) почек.

АД измеряли непрямой методом Короткова после 15-минутного отдыха в положении сидя, использовали среднее значение из двух последовательных измерений, проводимых с 3-минутным интервалом. При оценке АГ учитывали результаты измерений АД, проводимых в течение нескольких дней. Критериями АГ служили среднее значение САД >140 мм рт.ст. и/или ДАД >90 мм рт.ст. до приема антигипертензивных препаратов.

При антропометрическом обследовании определяли рост, массу тела (МТ), с последующим определением индекса массы тела — ИМТ (индекс Кетле). Изучали содержание общего холестерина (ОХС), ТГ, ЛВП, и показатели углеводного обмена с проведением теста толерантности к глюкозе (ТТГ).

Все больные были осмотрены окулистом для определения стадии гипертонической ретинопатии в соответствии с классификацией по Краснову М.Л. (1948).

Динамическая ангиосцинтиграфия почек с внутри-

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от степени АГ

Степень АГ	Больные без МАУ, %	Больные с МАУ, %
I	87%	85%
II	13%	15%

венным введением Тс99m ДТПА по болюсной технике и записью задней проекции выполнялась в положении больного сидя с использованием гамма-камеры.

Из 57 обследованных больных 27 произведено исследование суточной мочи на МАУ.

Полученные данные анализировались с помощью статистического пакета Statistika 6.0.

Результаты и обсуждение

В обследованной группе у 53% (n=30) пациентов семейный анамнез отягощен по гипертонической болезни (ГБ) со стороны матери и у 40% (n=23) со стороны отца. Оба родителя страдали ГБ у 19% (n=11) молодых людей.

При динамической ангиосцинтиграфии почек у 98% (n=56) больных обнаружены различные нарушения со стороны почечной гемодинамики. У подавляющего большинства 94% (n=53) наблюдалось снижение почечного кровотока в левой и правой почках. Выраженное снижение почечного кровотока в обеих почках до II-III степени < 420 мл/мин при N 690 ± 60 мл/мин было обнаружено у 68% (n=39) обследованных пациентов. Отличия между показателями правой и левой почек были статистически недостоверны.

МАУ диагностирована у 30% (n=8) из 27 обследованных пациентов. Средний уровень ее составил $64,8 \pm 15,2$ мг/л. Проведен анализ распространенности различной степени поражения почек у пациентов без и с МАУ.

При сравнении двух групп впервые отметили, что у пациентов с МАУ достоверно чаще имеет место снижение почечного кровотока до II-III степени в левой и правой почках (< 420 мл/мин при N 690 ± 60 мл/мин) (таблицы 3-5). По степени АГ достоверные отличия между группами отсутствовали (таблица 2).

Таблица 3

Почечный кровоток левой почки у больных без МАУ (n=19)

Степень нарушения почечного кровотока	-III 0-209 мл/мин	-II 210-419 мл/мин	-I 420-629 мл/мин	норма 630-749 мл/мин	≥750 мл/мин
Количество больных, n	4	4	8	2	1
Процентное отношение	21%	21%	42%	11%	5%

Таблица 4

Почечный кровоток правой почки у больных без МАУ (n=19)

Степень нарушения почечного кровотока	-III 0-209 мл/мин	-II 210-419 мл/мин	-I 420-629 мл/мин	норма 630-749 мл/мин	≥750 мл/мин
Количество больных, n	5	5	7	1	1
Процентное отношение	26%	26%	38%	5%	5%

Таблица 5

Почечный кровоток левой (Л) и правой (П) почек у больных с МАУ (n=8)

Степень нарушения почечного кровотока	0-209 мл/мин		210-419 мл/мин		420-629 мл/мин	норма 630-749 мл/мин	≥750 мл/мин
	Л	П	Л	П			
Количество больных	5	5	3	3	-	-	-
Процентное отношение	63%	63%	37%	37%	-	-	-

Таким образом, у всех больных с МАУ впервые было выявлено значительное снижение почечного кровотока по данным динамической ангиоэнцефалографии, тогда как у пациентов без МАУ чаще наблюдали уменьшение почечного кровотока до I-II степени, а также его нормальный уровень или увеличение (рисунок 1).

Интересные результаты были получены при измерении СКФ. Несмотря на выраженное

снижение почечного кровотока у больных АГ с МАУ в большинстве случаев СКФ оставалась в пределах нормы. Однако у пациентов без МАУ в 37% (n=7) случаев наблюдалась гиперфилтрация (рисунок 2), которая вероятно, является компенсаторной реакцией РААС на ухудшение кровоснабжения почек. Поскольку у мужчин с МАУ отсутствует гиперфилтрация, можно предположить, что у них произошло прогрессирование патологического процесса и СКФ сни-

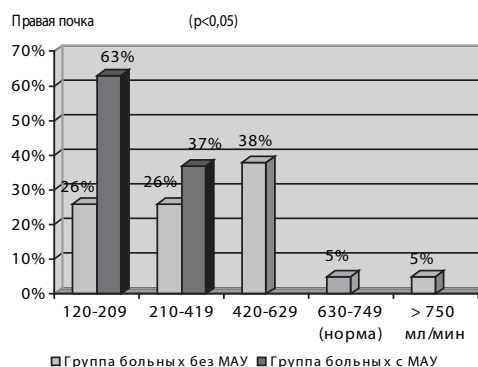
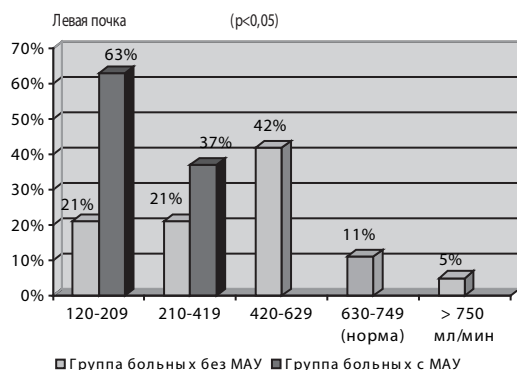


Рис. 1 Сравнение показателей почечного кровотока у больных без и с МАУ.

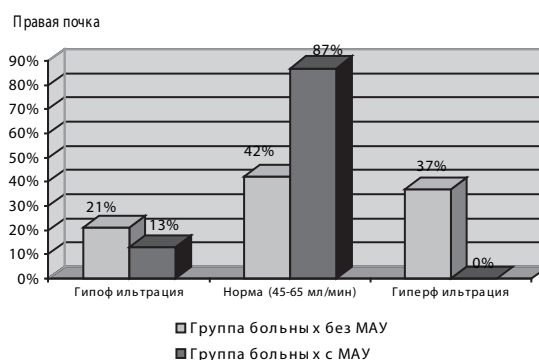
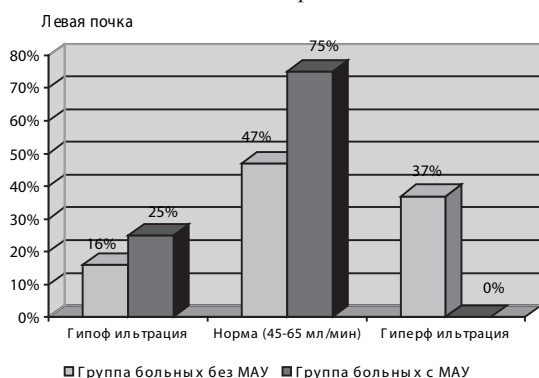


Рис. 2 Сравнение показателей скорости клубочковой фильтрации у больных без и с МАУ. (По данным динамической ангиосцинтиграфии почек).

зилась. Нормальные показатели СКФ у пациентов с МАУ, скорее всего, являются первым проявлением формирующихся морфо-функциональных изменений артериальной системы и клубочкового аппарата, то есть ремоделирования сосудов почек.

Известно, что структурное ремоделирование вызывает уменьшение напряжения сосудистой стенки, которое возникает при резком спазме сосуда и сокращении тока крови. Соответственно продолжительное снижение у молодых больных почечного кровотока на фоне ЭД и повышенного сосудистого тонуса, инициирует патологические процессы, которые приводят к сужению диаметра сосуда, увеличению резистентности стенки, а на уровне клубочка — потере селективности гломерулярного фильтра [18,23].

Полученные результаты позволяют прийти к выводу, что ремоделирование сосудов у молодых мужчин в возрасте < 35 лет возникает достаточно рано при непродолжительном анамнезе повышения АД в течение от 1 до 7 лет, даже при нестабильном и умеренном повышении АД до $149,35 \pm 9,03/93,48 \pm 5,32$ мм рт.ст. Если на этом этапе заболевание не диагностируется, то, по-видимому, создаются предпосылки к развитию необратимых изменений, затрагивающих клубочковый аппарат, с нарушением гломеруляр-

ного фильтра и появлением МАУ. Эта проблема требует дальнейших исследований для ранней диагностики поражения почек и предупреждения развития МАУ, изменений почечного кровотока и СКФ. Вероятно, уже сейчас можно говорить о целесообразности раннего назначения антигипертензивной терапии, предпочтительно ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

Выводы

- У мужчин с АГ в возрасте < 35 лет ремоделирование функции почек диагностируется в среднем возрасте $22,7 \pm 4,6$, при длительности существования АГ в течение $3,6 \pm 1,1$ и проявляется в 94% снижением почечного кровотока.
- У 37% больных АГ наблюдаются гиперфилтрация и гипофилтрация в 16% в левой и в 21% в правой почках.
- У мужчин молодого возраста с АГ, осложненной МАУ, имеют место достоверно более низкие показатели почечного кровотока в обеих почках.
- При изучении функции почек у больных АГ с МАУ обнаружена тенденция к снижению СКФ.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Cons med* 2001; 3(2): 61-5.
2. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева А.В., и др. Распространенность артериальной гипертонии и ее связь со смертностью и факторами риска среди мужского населения в городах разных регионов. *Кардиология* 2001; 4: 39-42.
3. Мычка В.Б., Горностаев В.В., Шикина Н.Ю., Чазова И.Е. Артериальная гипертония и ожирение. *Артер гипер* 2001; 2: 14-6.
4. Первый Доклад экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертонии Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1), «Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации». *Клин фарм тер* 2000; 9(3): 5-30.
5. Allemann Y, Horber FF, Colombo M, et al. Insulin sensitivity and body fat distribution in normotensive offspring of hypertensive parents. *Lancet* 1993; 341: 327-31.
6. Bidani AK, Griffin KA, Plott W, Schwartz MM. Renal ablation acutely transforms 'benign' hypertension to 'malignant' nephrosclerosis in hypertensive rats. *Hypertension* 1994; 24: 309-16.
7. Pepine CJ, Celermajer DS, Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. University of Florida 1998.
8. Fabris B, Chen B, Pupic V, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(Suppl 2): S6-13.
9. Ferrari R, Bachetti T, Guardigli G, et al. Bradykinin and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2000; 2(Suppl H): H 14-9.
10. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, et al. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 1991; 91: 589-96.
11. Facchini F, Chen Y-DI, Clinkingbeard C, et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 694-9.
12. Mancia G, Chalmers J, Juliris S, et al. *Manual of Hypertension*. London. Churchill Livingstone 2002; 706p.
13. Reaven G. What Is Primary: Hypertension or Insulin Resistance? *J Clin Hypertens* 2003; 5(4): 269-74.
14. Gardiner SM, Compton AM, Bennett T, et al. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide. *Hypertension* 1990; 15: 486-92.
15. Hayashi K, Epstein M, Saruta T. Altered myogenic responsiveness of the renal microvasculature in experimental hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 1387-401.

16. Horing C, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of ACE inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115-8.
17. Jean-Baptiste Michel NO (Nitric oxide) and Cardiovascular Homeostasis 1999 Menarini Internat Ind Farmaceut Riunite s.r.l. Paris.
18. Kamiya A, Togawa T. Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *Am J Physiol* 1980; 239: H14-21.
19. Kanwar YS, Farquar MG. Presence of heparan sulfate in the glomerular basement membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 1303-7.
20. Kanwar YS, Linker A, Farquhar MG. Increased permeability of the glomerular basement membrane to ferritin after removal of glycosaminoglycans (heparan sulfate) by enzyme digestion. *J Cell Biol* 1980; 86: 680-93.
21. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1114-20.
22. Keen H, Chouverakis C. An immunoassay method for urinary albumin at low concentration. *Lancet* 1963; 11: 913-4.
23. Langille BL, O'Donnell F. Reduction in arterial diameter produced by chronic decreased in blood flow are endothelium-dependent. *Science* 1986; 231: 405-7.
24. Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Luscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1762-7.
25. Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L, et al. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women. *Hypertension* 1992; 20: 797-801.
26. Luscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang ZH. Endothelium-derived contracting factors. *Hypertension* 1992; 19(2): 117-30.
27. Lyons D, Webster J, Benjamin N. The effect of antihypertensive therapy on responsiveness to local intrarterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1994; 12: 1047-53.
28. Marigliano A, Tedde R, Sechi LA, et al. Insulinemia and blood pressure: relationships in patients with primary and secondary hypertension, and with or without glucose metabolism impairment. *Am J Hypertens* 1990; 3: 521-6.
29. McAuliffe AV, Fisher EJ, McLennan SV, et al. Urinary glycosaminoglycan excretion in NIDDM subjects: its relationship to albuminuria. *Diabet Med* 1996; 13: 758-63.
30. Navar LG. Renal autoregulation: perspectives from whole kidney and single nephron studies. *Am J Physiol* 1978; 234: F357-70.
31. De Leeuw PW, Birkenhager WH. Поражение почек при гипертонической болезни и воздействие лечения (Renal involvement in essential hypertension and treatment effects). *PMЖ* 1996; 4(1).
32. Palmer BF. Impaired renal autoregulation: implications for the genesis of hypertension and hypertension-induced renal injury. *Am J Med Sci* 2001; 321: 388-400.
33. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-7.
34. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA, Evrin PE. Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974; 1: 1190-2.
35. Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, et al. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol* 1982; 100: 550-5.
36. Pelayo JC, Westcott JY. Impaired autoregulation of glomerular capillary hydrostatic pressure in the rat remnant nephron. *J Clin Invest* 1991; 88: 101-5.
37. Raitakari OT, Porkka KVK, Rönkä T, et al. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. *Diabetologia* 1995; 38: 1042-50.
38. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension* 1998; 31(pt 2): 335-41.
39. Sharma A, Sinaiko A. Systemic Hypertension. In: *Heart Disease in Infants, Children, Adolescents Including the Fetus, and Young Adults*./Ed. Emmanouilides GC, et al. Baltimore, Williams & Wilkins 1995; 2: 1641-59.
40. Schnermann J. Juxtaglomerular cell complex in the regulation of renal salt excretion. *Am J Physiol* 1998; 274: R263-79.
41. Shamiss A, Carroll J, Rosenthal T. Insulin resistance in secondary hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 26-8.
42. Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I. Risk factors for the development of hypertension: a 10-year longitudinal study in middle-aged men. *J Hypertens* 1991; 9: 217-23.
43. Sommers SC, Relman AS, Smithwick RM. Histoologic studies of kidney biopsy specimens from patients with hypertension. *Am J Pathol* 1958; 34: 685-715.
44. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 929-33.
45. Taittonen L, Uhari M, Nuutinen M, et al. Insulin and blood pressure among healthy children. Cardiovascular risk in young Finns. *Am J Hypertens* 1996; 9: 194-9.
46. Vanboutte PM, Boulanger CM, Illiano SC, et al. Endothelium-dependent effects of converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc pharmacol* 1993; 22(Suppl 5): S10-6.
47. Van Den Born J, Van Den Heuvel LPWJ, Bakker MAH, et al. Distribution of GBM heparan sulfate proteoglycan core protein and side chains in human glomerular diseases. *Kidney Int* 1993; 43: 454-63.
48. Vernier RL, Klein DJ, Sisson SP, et al. Heparan sulfate-rich anionic sites in the human glomerular basement membrane: decreased concentration in congenital nephritic syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309: 1001-9.
49. Viberti G, Thomas S. Should we screen for microalbuminuria in essential hypertension? *Amer J Kidney Dis* 1999; 34(6): 992-6.
50. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1: 1430-2.
51. Wiseman M, Viberti GC, Mackintosh D, et al. Glycaemia, arterial pressure and microalbuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1984; 26: 401-5.
52. Yavus D, Toprak A, Budak Y, et al. Urinary Glycosaminoglycan Excretion in Newly Diagnosed Essential Hypertensive Patients. *Clin Chem* 2000; 46: 299-301.
53. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Bari-la factory revisited. *Metabolism* 1999; 48: 989-94.

Поступила 10/06-2004

Оценка эффективности фармакотерапии артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями

А.А. Дёмин, О.М. Медведева, И.А. Бондарь

Новосибирская государственная медицинская академия. Новосибирск, Россия

Pharmacotherapy efficacy assessment in arterial hypertension with metabolic disturbances

A.A. Demin, O.M. Medvedeva, I.A. Bondar

Novosibirsk State Medical Academy, Novosibirsk, Russia

Цель. Оценить эффективность различных схем фармакотерапии при артериальной гипертензии (АГ) с метаболическими нарушениями (МН).

Материалы и методы. Открытое, рандомизированное, сравнительное исследование в 3 параллельных группах у 90 больных АГ I-II степеней с МН. В 1 группе применяли моксонидин и эпросартан, во 2 и 3 группах — общепринятую монотерапию диуретиком, β -блокатором, антагонистом кальция с добавлением при неэффективности ингибитора ангиотензин-превращающего фермента, в 3 группе больные дополнительно получали ингибитор липаз орлистат.

Результаты. Целевое АД через 8 недель было достигнуто у 86% больных в 1 группе, у 73% — во 2, у 57% — в 3 группе. У больных 3 группы уменьшились индекс массы тела на 5,3% и окружность талии на 3,5%. Снижение уровня общего холестерина наблюдалось в 1 на 7,3% и 3 на 9,6% группах. В 1 группе больных на фоне терапии было зафиксировано снижение базального уровня иммунореактивного инсулина на 25,2%. Уровни глюкозы крови натощак уменьшились в 1 и 3 группах на 6,3% и 8,6%, соответственно. В 1 группе наблюдалось снижение базального уровня кортизола на 26,3%. Переносимость препаратов была хорошей.

Заключение. Выявлено преимущество агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина над общепринятой стандартной терапией: при равной антигипертензивной эффективности моксонидин позитивно влиял на метаболические показатели. Добавление к антигипертензивной терапии орлистата улучшало метаболические параметры и суточный профиль АД у больных АГ с МН.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, метаболические нарушения, моксонидин, орлистат.

Aim. To assess efficacy of various pharmacotherapy schemes in arterial hypertension (AH) with metabolic disturbances (MD).

Material and methods. Open, randomized, comparative study in 3 parallel groups, including 90 patients with Stage I-II AH and MD, was performed. Group 1 was administered moxonidine and eprosartan; Groups 2 and 3 — standard monotherapy (diuretic, beta blocker, calcium antagonist, plus ACE inhibitor in case of low effectiveness); Group 3 additionally received a lipase inhibitor orlistat.

Results. Eight weeks later, target BP level was achieved in 86% patients from Group 1, 73% — from Group 2, and 57% — from Group 3. In Group 3, body mass index decreased by 5.3%, and waist circumference — by 3.5%. Total cholesterol level reduced in Groups 1 (by 7.3%) and 3 (by 9.6%). In Group 1, basal immunoactive insulin level declined by 25.2%. Fasting glycemia reduced in Groups 1 and 3 — by 6.3% and 8.6%, respectively. In Group 1, basal cortisol level decreased by 26.3%. All medications were well tolerated.

Conclusion. Imidazoline receptor antagonist was more effective than standard therapy: despite compatible antihypertensive effects, moxonidine improved metabolic parameters. Adding orlistat to antihypertensive treatment improved metabolic parameters and 24-hour BP profile in patients with AH and MS.

Key words: Arterial hypertension, metabolic disturbances, moxonidine, orlistat.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (3832) 22 32 04

e-mail: alexdemin@rinet.su

В последнее время наблюдается рост заболеваемости артериальной гипертензией (АГ) с метаболическими нарушениями (МН). Прогноз у больных АГ зависит как от степени повышения артериального давления (АД), так и от других сопутствующих факторов риска (ФР) [3]. Наличие МН при АГ резко ухудшает прогноз. Появились новые фармакотерапевтические подходы, способные благоприятно влиять на течение АГ с МН. Отсутствуют доказательные данные по сравнительной оценке новых классов препаратов (агонистов I_1 имидазолиновых рецепторов, блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибитора желудочных и панкреатических липаз) и общепринятых фармакотерапевтических схем при АГ с МН.

Цель исследования — оценка эффективности различных схем фармакотерапии у больных АГ с МН.

Материалы и методы

Проводили открытое, рандомизированное, сравнительное исследование в трех параллельных группах. В исследование были включены 90 больных АГ с МН. АГ диагностировали в соответствии с рекомендациями ВОЗ/МОАГ и ДАГ1 2000 г.

Критерии включения: больные АГ I-II степеней в возрасте 18-70 лет, имеющие МН — ожирение, гиперлипидемию (ГЛП), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет типа 2 (СД-2). Две первые группы составили больные без антигипертензивной терапии в течение последних двух недель. Все пациенты 3 группы имели избыточную массу тела (МТ) или ожирение и получали антигипертензивную терапию, которая была недостаточно эффективна.

Критерии исключения: беременность, лактация; больные с уровнем С-пептида в крови < нормальных значений; больные с вторичными формами АГ, требующие иного лечения; имеющие тяжелые сопутствующие заболевания органов основных систем в стадии обострения — респираторные, желудочно-кишечные, эндокринные (кроме СД-2), иммунные, нервные, психические, заболевания крови; инфекционные заболевания; больные, страдающие наркоманией, алкоголизмом, имеющие противопоказания к назначению исследуемых препаратов.

Пациенты, вошедшие в первые две группы (по 30 человек в каждой) были распределены методом простой рандомизации с помощью таблицы случайных чисел. В 3 группу были включены больные, регулярно принимающие антигипертензивные препараты, которые, однако, были недостаточно эффективны.

1 группу составили 30 больных АГ (8 мужчин и 22 женщины, средний возраст $52,9 \pm 2,2$ года). У 3 из них была АГ I степени (ст.), у 27 — АГ II ст. согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999. Продолжительность АГ — $8,53 \pm 1,22$ года. У всех больных имели место МН: у 24 — ожирение, избыточная МТ — у 6. У большинства больных ($n=24$) распределение жировой ткани было по абдоминальному типу. ГЛП диагностирована у 24 пациентов. НТГ обнаружено у 3 больных, СД-2 — у 21. Длительность СД-2 соста-

вила в среднем $6,42 \pm 0,94$ года. Коррекция углеводного обмена диетой осуществлялась у 1 больного. Пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) или инсулин использовали 20 пациентов.

Во 2 группу включены 30 больных АГ в сочетании с МН (14 мужчин и 16 женщин, средний возраст $50,2 \pm 2,4$ года). У 2 из них была АГ I ст., у 28 — АГ II ст. Продолжительность АГ составила в среднем $7,93 \pm 1,33$ года. Избыточная МТ диагностирована у 6 больных, ожирение — у 22, при этом распределение жировой ткани по абдоминальному типу отмечено у 25 больных. ГЛП обнаружена у 23 пациентов, НТГ — у 7, СД-2 — у 15 больных. Длительность СД-2 в среднем составила $5,73 \pm 0,89$ года. Компенсация нарушенного углеводного обмена диетой проводилась у 2 пациентов. ПССП или инсулин принимали 13 больных.

3 группа состояла из 30 больных АГ с МН (9 мужчин и 21 женщина, средний возраст $52,4 \pm 2$ года). У 5 из них была АГ I ст., у 25 — АГ II ст. Средняя продолжительность АГ — $9,03 \pm 0,84$ года. Избыточная МТ отмечена у 5 больных, ожирение — у 25. При этом у 23 из них распределение жировой ткани было по абдоминальному типу. ГЛП имела место у 25 пациентов, НТГ — у 5 больных, СД-2 — у 19 больных. Длительность СД-2 в среднем составила $4,76 \pm 0,57$ года. Компенсацию углеводного обмена диетой удалось достичь у 3 пациентов. ПССП либо инсулин получали 16 больных.

Перед началом исследования у всех больных СД-2 была проведена коррекция углеводного обмена — среднесуточная гликемия составляла 6-9 ммоль/л.

Больным в 1 группе назначали агонист I_1 имидазолиновых рецепторов — моксонидин, $0,2-0,4$ мг/сут. Если через 2 недели целевое АД не было достигнуто, к моксонидину добавляли блокатор рецепторов ангиотензина II — эпросартан, 600 мг/сут. У больных 2 и 3 групп применяли общепринятую монотерапию индапамидом, 2,5 мг/сут., атенололом 50-100 мг/сут. или нифедипином-ретард, 40 мг/сут. Во 2 группе при неэффективности через 2 недели к терапии добавляли ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — эналаприл, 10-20 мг/сут. Больные 3 группы на фоне такой же терапии получали ингибитор липаз орлистат, 360-240 мг/сут. Эффективность терапии оценивали через 8 недель.

Протокол исследования предусматривал: сбор анамнестических данных, физикальное обследование с измерением АД методом Н.С. Короткова в положении сидя, антропометрию — вес, рост, индекс МТ (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), отношение ОТ/ОБ, биохимическое исследование крови — общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), глюкоза крови натощак, при отсутствии СД — пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ), базальные уровни С-пептида, иммунореактивного инсулина (ИРИ), кортизола, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), оценку качества жизни (КЖ).

Ожирение, ГЛП и состояние углеводного обмена оценивали, используя рекомендации ВОЗ 1997, 1998, 1999 гг. и Американской ассоциации сердца [16]. Гормоны определяли в сыворотке крови радиоиммунным методом. При этом за нормальные показатели С-пептида принимали 1,1-3,2 нг/мл, ИРИ — 2,1-30,8 мкЕ/мл, кортизола — 260-790 ммоль/л. Базальный уровень С-пептида измеряли во всех 3 группах однократно до назначения терапии. Больных с абсолютной недостаточностью функции β -клеток поджелудочной железы в исследование не

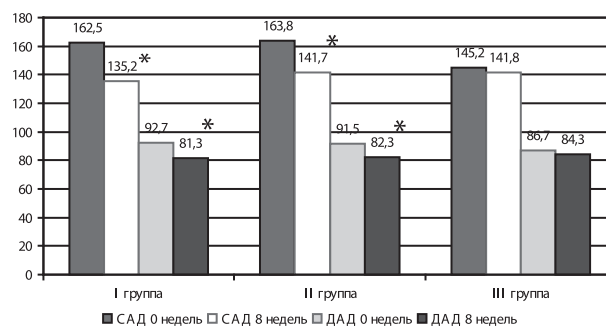
включали. Все параметры в крови оценивали натощак после двенадцатичасового голодания.

КЖ анализировали с помощью Ноттингемского профиля здоровья (НПЗ), состоящего из двух частей. Первая часть содержит шесть разделов и 38 вопросов. Сумма показателей в каждом разделе равна 100, что соответствует наихудшему КЖ по параметру, отраженному в разделе. Вторая часть служит для оценки влияния состояния здоровья на основные виды деятельности больного: трудовую, ведение домашнего хозяйства, межличностные отношения, участие в общественной жизни, занятие любимыми делами, полноценный отдых, половую жизнь. В этой части не предусмотрена количественная оценка изучаемых параметров.

Полученные данные были статистически обработаны с применением пакетов прикладных программ «Биостат» и «Statistica 6.0.» При статистическом анализе использовали критерий согласия Колмогорова–Смирнова, критерий Z. Для величины с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента при наблюдениях в различных группах и парный t-критерий Стьюдента при повторных наблюдениях в одной группе. Результаты приведены в виде $M \pm m$. При неправильном распределении для повторных наблюдений применяли парный критерий Wilkoxson. Данные приведены в виде медианы, минимальных и максимальных значений. Достоверность коэффициентов различий принимали при значении $p < 0,05$.

Результаты

В 1 группе больных целевое АД — 140/80 мм рт.ст. было достигнуто у 26 пациентов (86,6%), у 7 из них (23,3%) моксонидин назначался в дозе 0,2 мг/сут., у 15 (50%) — 0,4 мг/сут. 8 больным (26,6%) потребовалось присоединение эпросартана в дозе 600 мг/сут. У 4 больных (13,3%) целевого АД достичь не удалось. Через 8 недель систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) снизились на 16,81% и 12,22% соответственно. Во 2 группе целевое АД было получено у 22 больных (73,3%). Монотерапия диуретиком, или антагонистами кальция, или β -адреноблокаторами использована у 18 (60%)



Примечание: * — $p < 0,0001$, достоверность различий.

Рис. 1 Динамика САД и ДАД у больных АГ с МН при различной фармакотерапии.

больных, 12 пациентам (40%) понадобилось дополнительное добавление эналаприла: 3 (10%) в дозе 10 мг/сут., 9 (30%) в дозе 20 мг/сут. У 8 больных (26,6%) целевое АД не было достигнуто. В результате лечения среднее САД в этой группе снизилось на 13,55%, среднее ДАД — на 10,01%. В 3 группе, на фоне антигипертензивных препаратов, до назначения орлистата целевое АД зафиксировано у 10 (33,3%) больных. После 8 недель терапии орлистатом целевое АД имело место у 17 (56,6%) больных, среднее САД снизилось на 2,29%, среднее ДАД на 2,69% и составило 84,33 (66–95) мм рт.ст. (рисунок 1).

По данным СМ АД (таблица 1) в результате лечения в 1 и 2 группах достоверно снизились средние суточные, дневные и ночные показатели, а также индекс времени (ИВ) САД и ДАД. В 3 группе положительная динамика средних суточных, дневных и ночных показателей САД и ДАД, а также ИВ ДАД была статистически недостоверна, кроме изменения ИВ САД, которое было статистически значимо; это, вероятно, свидетельствует о том, что положительная динамика других показателей суточного профиля АД была неслучайной.

Таблица 1

Динамика показателей СМАД у больных АГ с МН при различной фармакотерапии

Показатель	1 группа		2 группа		3 группа	
	0 неделя	8 недель	0 неделя	8 недель	0 неделя	8 недель
Ср. суточное						
САД (мм рт.ст.)	142,4 $\pm$ 1,78	133,5 $\pm$ 1,79***	143,7 $\pm$ 2,34	136,3 $\pm$ 2,3***	135,1 $\pm$ 2,29	133,3 $\pm$ 1,93
ДАД (мм рт.ст.)	88,65 $\pm$ 1,2	84,55 $\pm$ 1,04***	89,09 $\pm$ 2,54	85,24 $\pm$ 2,1*	84,08 $\pm$ 1,47	81,86 $\pm$ 1,36
Ср. дневное						
САД (мм рт.ст.)	140,6 $\pm$ 1,48	133,3 $\pm$ 1,39***	143,4 $\pm$ 2,16	135,6 $\pm$ 2,2***	137,5 $\pm$ 2,1	135,3 $\pm$ 1,39
ДАД (мм рт.ст.)	88,46 $\pm$ 1,22	84,58 $\pm$ 1,04***	89,8 $\pm$ 2,08	85,79 $\pm$ 2,03**	84,71 $\pm$ 1,06	83,01 $\pm$ 1,21
Ср. ночное						
САД (мм рт.ст.)	139,1 $\pm$ 2,22	129,5 $\pm$ 2,22***	137,8 $\pm$ 3,53	131,1 $\pm$ 3,7***	135 $\pm$ 2,57	131,1 $\pm$ 2,11
ДАД (мм рт.ст.)	84,6 $\pm$ 1,19	80 $\pm$ 1,76*	85,98 $\pm$ 2,65	82,48 $\pm$ 2,75**	83,32 $\pm$ 2,05	81,44 $\pm$ 1,57
ИВ САД (%)	54,56 $\pm$ 3,15	32,58 $\pm$ 2,8***	58,62 $\pm$ 4,49	38,52 $\pm$ 3,83***	36,83	31,62
ИВ ДАД (%)	56,49 $\pm$ 3,97	38,59 $\pm$ 3,16***	52,78 $\pm$ 4,79	38,14 $\pm$ 3,72***	38,5	36,43

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,0001$ — достоверность различий

Таблица 2

Динамика суточного профиля САД у больных АГ с МН при различной фармакотерапии

Тип суточной кривой	1 группа		2 группа		3 группа	
	Количество больных (%)		Количество больных (%)		Количество больных (%)	
	0 недель	8 недель	0 недель	8 недель	0 недель	8 недель
Dipper	16,6	53,3	33,3	60	53,3	60
Non-dipper	56,6	40	53,3	30	40	36,6
Night-peaker	26,6	6,6	13,3	10	6,6	3,3
Over-dipper	—	—	—	—	—	—

Примечание: dipper – суточный индекс (СИ) =10-20%, non-dipper – СИ <10%, night-peaker – СИ <0%, over-dipper – СИ >20%.

У большинства больных во всех трех группах наблюдалось нарушение суточного ритма АД в виде недостаточного снижения или повышения в ночное время. На фоне проводимой фармакотерапии суточный профиль АД во всех 3 группах улучшался (таблицы 2,3).

Изучение динамики метаболических параметров (таблица 4) показало, что в результате терапии достоверно уменьшались ИМТ и ОТ у больных 3 группы, лечившихся орлистатом. После 8 недель терапии ИМТ уменьшился на 5,3%, ОТ – на 3,5%. В 1 и 2 группах изменение этих параметров было статистически незначимо. Снижение концентрации холестерина (ХС) наблюдалось в 1 и 3 группах больных; в результате лечения содержание ХС в 1 группе статистически значимо уменьшилось на 7,3%, в 3 группе – на 9,6%. Снижения ТГ во всех группах и ХС во 2 группе были статистически недостоверны. Уменьшение базального уровня ИРИ на 25,15% в результате проводимой терапии наблюдалось в 1 группе. У больных 2 и 3 группы значимые изменения базального уровня ИРИ отсутствовали (таблица 4). Содержание глюкозы в крови натощак достоверно уменьшалось в 1 и 3 группах; изменения в 3 группе были более выражены (8,62%), чем в 1 (6,3%). В результате терапии орлистатом, была снижена доза сахароснижающих препаратов у 2 больных СД-2; во 2 группе значимого изменения данного показателя не наблюдалось. Снижение базального уровня кортизола на 26,29% зарегистрировано в 1 группе; в 3 группе

у больных имела место некоторая положительная динамика этого показателя, однако она не была статистически достоверной. Увеличение базального уровня кортизола во 2 группе также было статистически незначимым.

Результаты, полученные при оценке КЖ по первой части НПЗ свидетельствуют о том, что во всех трех группах наихудшие показатели КЖ зарегистрированы по разделам энергичность, эмоциональные реакции и сон. В 3 группе все показатели были лучше, чем в 1 и 2 группах. По-видимому, это связано с тем, что больные в этой группе при начальном тестировании уже получали антигипертензивные препараты.

У больных 1 группы на фоне терапии достоверно улучшались такие параметры КЖ, как энергичность и сон – на 34,23% и 30,77% соответственно. Во 2 группе в результате фармакотерапии достоверно улучшился показатель энергичности на 38,96%, в 3 группе на фоне терапии орлистатом улучшились показатели КЖ по разделам энергичность на 41,08% и физическая активность на 25,7%. Другие параметры – болевые ощущения, физическая активность, эмоциональные реакции, хотя и имели положительную динамику, но не были статистически значимыми (таблица 5).

По данным второй части НПЗ большинство пациентов во всех трех группах отметили наибольшее влияние состояния своего здоровья на работу, ведение домашнего хозяйства и половую жизнь.

В 1 группе наблюдалось статистически

Таблица 3

Динамика суточного профиля ДАД у больных АГ с МН при различной фармакотерапии

Тип суточной кривой	1 группа		2 группа		3 группа	
	Количество больных (%)		Количество больных (%)		Количество больных (%)	
	0 недель	8 недель	0 недель	8 недель	0 недель	8 недель
Dipper	13,3	33,3	40	60	56,6	63,3
Non-dipper	53,3	46,6	50	36,6	36,6	33,3
Night-peaker	33,3	20	10	3,3	6,6	3,3
Over-dipper	—	—	—	—	—	—

Примечание: dipper – суточный индекс (СИ) =10-20%, non-dipper – СИ <10%, night-peaker – СИ <0%, over-dipper – СИ >20%.

Таблица 4

Динамика метаболических показателей у больных АГ с МН при различной фармакотерапии

Показатель	1 группа		2 группа		3 группа	
	0 неделя	8 недель	0 неделя	8 недель	0 неделя	8 недель
ИМТ (кг/м ²)	35,39±1,12	34,67±1,12	33,89±1,22	34,07±1,24	36,03±0,67	34,09±0,68****
ОТ (см)	110±2,35	108,8±2,38	105±2,8	105,1±2,81	108,5±1,87	104,7±1,78****
ОТ/ОБ (усл.ед.)	0,98 (0,81-1,08)	0,96 (0,81-1,07)	0,97±0,01	0,98±0,01	0,97±0,02	0,95±0,01
ХС (ммоль/л)	6,12±0,19	5,51±0,18****	5,83±0,22	5,75±0,2	6,02±0,22	5,44±0,16**
ТГ (ммоль/л)	2,31±0,17	2,14±0,17	2,4±0,2	2,33±0,16	2,39±0,18	2,19±0,16
ИРИ (мкЕ/мл)	21,26±2,19	15,92±1,5****	22,3±2,4	22,76±2,16	19,63±1,83	18,35±2,29
Глюкоза (ммоль/л)	7,5±0,5	7,05±0,45*	6,74±0,52	6,54±0,44	7,85±0,59	7,17±0,51***
Кортизол (ммоль/л)	567,1±42,5	418±35,5****	570,7±40,3	98,7±36,12	531±36,12	495,5±32,42

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001, **** – p<0,0001, достоверность различий.

значимое положительное влияние фармакотерапии на показатели: работа и ведение домашнего хозяйства. При начальном тестировании влияние состояния своего здоровья на работу отметили 66,6% больных, через 8 недель терапии – 36,6%. На влияние состояния своего здоровья при ведении домашнего хозяйства до начала терапии указывали – 76,6%, через 8 недель – 46,6%. Во 2 группе под воздействием фармакотерапии достоверно улучшился показатель «ведение домашнего хозяйства». До начала терапии отметили зависимость ведения домашнего хозяйства от состояния своего здоровья 66,6% больных, после 8 недель лечения – 30%. В 3 группе больных, согласно второй части НПЗ, после 8 недель приема орлистата достоверные изменения параметров КЖ отсутствовали, хотя все показатели имели положительную динамику (таблица 6).

Нежелательные эффекты были отмечены у двух больных в 1 группе: у 1 пациента сонливость, прошедшая к концу первой недели, и умеренная сухость во рту в первый день приема, у другого. Возникшие нежелательные явления не потребовали отмены препарата. Нежелательные эффекты во 2 группе зарегистрированы у 4 больных. У 1 наблюдалась слабость, у 2 – головная боль, у 1 – гиперемия лица; все

они прошли самостоятельно в первые три дня лечения и не потребовали отмены препаратов. В 3 группе нежелательные явления возникли со стороны желудочно-кишечного тракта и были связаны с механизмом действия орлистата – подавлением липазы и нарушением всасывания жиров. У 18 больных в первую неделю приема препарата наблюдалось изменение стула в виде стеатореи, что рассматривалось как следствие погрешностей в диете, т.к. его частота возрастала при потреблении жира. К концу 8 недели слабо выраженная стеаторея сохранялась только у 3 больных, отмены препарата при этом не потребовалось.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что антигипертензивная терапия в 1 и 2 группах эффективно снижала САД и ДАД, положительно влияла на суточный профиль АД.

В 1 группе целевое АД удалось достичь у большего количества больных (86,6% vs 73,3%, p<0,05) и процент снижения САД и ДАД был несколько выше в 1 группе, чем во 2 – на 3,26% и 2,21% соответственно, однако показатели не имели статистически значимых различий, что свидетельствует о равной эффективности исследуемых антигипертензивных схем в плане снижения АД. В 3 группе пациентов по данным

Таблица 5

Динамика показателей КЖ по данным первой части НПЗ у больных АГ с МН при различной фармакотерапии

Разделы НПЗ (в баллах)	1 группа		2 группа		3 группа	
	0 неделя	8 недель	0 неделя	8 недель	0 неделя	8 недель
Энергичность	56,41±7,4	35,1±6,2*	52,54±8,4	32,21±6,8*	34,15±5,14	20,12±5,1*
Болевые ощущения	37,1±7,03	29,4±8,11	38,3±6,9	31,4±6,4	32,5±7,42	30,38±8,1
Социальная изоляция	13,49±6,42	13,49±6,42	15,19±6	14,56±6,32	16,34±6,12	14,56±7
Физическая активность	24,71±2,71	22,3±2,45	25,78±2,73	23,3±3,54	24,82±2,5	18,44±1,9*
Эмоциональные реакции	35,21±7,73	30,42±8,34	35,41±7,43	30,82±7,35	31,92±6,54	30,2±7,1
Сон	55,82±6,47	38,64±5,53*	54,02±5,97	45,1±6,15	40,95±8,47	35,14±7,15

Примечание: * – p<0,05, достоверность различий.

Динамика показателей КЖ по данным второй части НПЗ у больных АГ с МН при различной фармакотерапии

Влияние состояния здоровья на виды деятельности (в процентах)	1 группа		2 группа		3 группа	
	0 недель	8 недель	0 недель	8 недель	0 недель	8 недель
Работа	66,6	36,6*	60	36,6	40	33,3
Ведение домашнего хозяйства	76,6	46,6*	66,6	30*	46,6	36,6
Участие в общественной жизни	46,6	33,3	43,3	33,3	36,6	33,3
Домашняя жизнь	30	26,6	33,3	26,6	30	26,6
Половая жизнь	63,3	36,6	53,3	33,3	40	30
Любимые занятия	40	33,3	30	30	33,3	30
Полноценный отдых	53,3	46,6	43,3	40	40	36,6

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверность различий.

СМ АД произошло улучшение суточного профиля АД. Ряд исследователей отмечали достоверное снижение САД и ДАД при лечении орлистатом [2,8]. В настоящем исследовании терапия орлистатом не привела к какому-либо значимому снижению АД. Возможно, это обусловлено недостаточной продолжительностью терапии для реализации такого эффекта.

При оценке метаболических воздействий препаратов обнаружено положительное влияние моксонидина и его комбинации с эпросартаном на следующие метаболические показатели: ХС, глюкозу крови натощак, ИРИ. Динамика параметров липидного и углеводного обменов, полученная в исследовании, согласуется с данными большинства клинических работ, проведенных с использованием моксонидина [1,7,10,11,15,18].

При лечении моксонидином произошло снижение уровня кортизола. Возможно, это связано с уменьшением инсулинорезистентности (ИР) и гиперинсулинемии (ГИ), которое наблюдалось у больных под воздействием назначенного лечения, что, в свою очередь, привело к снижению стимулирующего действия инсулина на специфическую ферментную систему 11β -гидроксистероидредуктазу-1, под воздействием которой происходит превращения неактивного кортизона в биологически активный кортизол. Снижение уровня кортизола приводит к уменьшению захвата глюкозы мышечной и жировой тканями, усилению глюконеогенеза, липолиза и высвобождению свободных жирных кислот, в связи с чем снижаются ГИ и ИР. Механизм действия моксонидина на концентрацию кортизола может быть и другим, т.к. имидазолиновые рецепторы обнаружены не только в центральной нервной системе (ЦНС), но и в других тканях и органах [12,17]; функциональная роль этих рецепторов

пока недостаточно ясна.

Во 2 группе не обнаружено значимого влияния терапии на метаболические показатели. В литературе отсутствуют данные об эффективности такой терапии у больных АГ с МН, хотя существуют о влиянии каждого препарата в отдельности на метаболические параметры. В некоторых исследованиях установлено, что терапия диуретиками и β -блокаторами сопровождается значительным повышением риска развития СД-2, в других работах не выявлено негативного влияния β -блокаторов на метаболические параметры [5]. Большинство исследований показали метаболическую нейтральность антагонистов кальция и ИАПФ [4,5]. Имеются данные об уменьшении ИР при лечении ИАПФ [9]. Возможно, полученные в настоящей работе результаты обусловлены малочисленностью больных, принимавших каждый из препаратов в отдельности, и перекрестной эффективностью препаратов.

Данные этого исследования относительно влияния орлистата на антропометрические показатели, липидный и углеводный обмены согласуются с результатами других работ [2,6,14].

КЖ улучшалось на фоне терапии в 1 и 2 группах, что соответствует результатам других исследований [13]. При изучении эффекта орлистата на КЖ наблюдалось достоверное улучшение КЖ по первой части НПЗ.

Таким образом, сравнительная оценка фармакотерапии больных АГ с МН выявила преимущества моксонидина по сравнению с общепринятой терапией: диуретиками, β -адреноблокаторами, блокатором медленных кальциевых каналов или их комбинацией с ИАПФ. При равной антигипертензивной эффективности моксонидин позитивно влиял на метаболические показатели: ИРИ, глюкозу крови, ХС и кортизол. Ингибитор желудочной и панкреатической липаз, орлистат, положительно



Рис. 2 Алгоритм лечения АГ с МН.

действует на метаболические параметры и суточный профиль АД у больных АГ с МН. АГ в сочетании с МН, в т.ч. с СД-2, в наибольшей степени влияет на такие показатели КЖ, как энергичность, эмоциональные реакции, сон, работа, ведение домашнего хозяйства и поло-

вая жизнь. Назначенная фармакотерапия положительно действовала на ряд показателей КЖ больных АГ с МН. Таким образом, после исследований, рекомендуемый алгоритм лечения АГ с МН может быть следующим (рисунок 2).

Литература

- Бондарь И.А., Демин А.А., Медведева О.М. Применение моксонидина и эпросартана в лечении артериальной гипертензии при сахарном диабете Тез докл 2-го Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет и сердечно-сосудистые осложнения». Москва 2002; 39.
- Волкова Н.И., Крыжановская И.О., Лебеденко Е.Ю. Влияние терапии ожирения на основные показатели сердечно-сосудистого риска у женщин перименопаузального периода. Артер гиперпт 2002; 8(1): 19-22.
- Демин А.А. Современные принципы лечения артериальной гипертензии. Клин мед 2003; 5: 4-9.
- Задионченко В.С., Хруленко С.Б., Бадашева Т.В., Погонченкова И.В. Применение эналаприла у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Кардиология 2000; 10: 38-41.
- Задионченко В.С., Хруленко С.Б. Антигипертензивная терапия у больных артериальной гипертензией с метаболическими факторами риска. Клин фармакол тер 2001; 10(3): 28-32.
- Изможерова Н.В., Попов А.А., Андреев А.Н. Применение орлистата (ксеникала) на фоне заместительной гормональной терапии в перименопаузе. Клин фармакол тер 2003; 1: 47-9.
- Мильто А.С., Толкачева В.В., Кобалава Ж.Д. Моксонидин в комбинированной терапии гипертонической болезни с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Клин фармакол тер 2002; 10(4): 68-71.
- Мычка В.Б., Творогова М.Г., Яськова К.Н., Чазова И.Е. Терапия ксеникалом больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Артер гиперпт 2002; 8(1): 16-9.
- Новиков В.И., Милягина И.В. Влияние эналаприла на суточный профиль артериального давления и клинко-метаболические показатели у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом с артериальной гипертензией. Кардиология 2001; 2: 27-9.
- Подзолков В.И., Брагина А.Е., Маколкин В.И. Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе. Кардиология 2002; 11: 32-5.
- Трусов В.В., Аксенов К.В. Физиотенз — новое направление в терапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2. Артер гиперпт 2002; 8(4): 125-8.
- Armah BL, Hofferber E, Stenzel W. General pharmacology of the novel centrally acting anti-hypertensive agent moxonidine. Arzneim Forsch 1988; 39(10): 1426-34.
- Cote I, Gregorie JP, Moisan J. Health-Related Quality-of-Life measurement in Hypertension. A Review of randomized controlled drug trails. Pharmacoeconomics 2000; 18(5): 435-50.
- Davison MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. JAMA 1999; 281: 235-42.
- Demin AA, Bondar IA, Medvedeva OM. Moxonidine has positive influence on metabolic disturbances in hypertensive patients with a Type 2 diabetes mellitus Materials of the 18th International Diabetes Federation Congress. Paris 2003; 4 S314.
- Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multi-ple-risk-factor assessment equations. A State-ment for Healthcare Professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 1999; 100: 1481-92.
- Hamilton CA. Chemistry, mode of action and Experimental pharmacology of moxonidine. In: van Zwieten P.A et al editors. The putative 11-imidazoline Receptor Agonist Moxonidine. 2nd Edition. London. Roy Soc Med 1996; 7-30.
- Medvedeva O.M. Moxonidine and eprosartan in the treatment of arterial hypertension with metabolic syndrome. Materials of the 6th Russian-Korean International Symposium on Science and Technology. Novosibirsk 2002; 268.

Поступила 12/04-2004

Длительная контролируемая антигипертензивная терапия у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, ее эффективность и преимущества

И.И. Раздобреева, С.К. Кукушкин, Е.М. Маношкина, Е.Ю. Зволинская, Н.В. Берзак, Н.А. Земцова, Г.А. Муромцева, С.А. Шальнова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Long-term controlled antihypertensive therapy in Chernobyl liquidators, its effectiveness and benefits

I.I. Razdobreeva, S.K. Kukushkin, E.M. Manoshkina, E.Yu. Zvolinskaya, N.V. Brezak, N.A. Zemtsova, G.A. Muromtseva, S.A. Shalnova

State Research Center for Preventive Medicine, Roszdrav. Moscow, Russia

Цель. Сравнить эффективность контролируемой антигипертензивной терапии (АГТ) с лечением в поликлинических условиях мужчин-ликвидаторов (МЛ) последствий аварии на Чернобыльской АЭС с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В открытое, сравнительное, рандомизированное исследование длительностью 12 месяцев был включен 81 МЛ в возрасте 37–70 лет с мягкой и умеренной АГ. Основную группу составили 42 больных, контрольную — 39 (средний возраст $52,2 \pm 1,3$ и $51,5 \pm 1,1$ лет, средняя продолжительность АГ 10 ± 1 и $9,6 \pm 1$ год соответственно). В основной группе использовали ингибитор ангиотензин-превращающего фермента — спираприл. При необходимости добавляли гипотиазид (12,5–25 мг/сут.) и атенолол (12,5–100 мг/сут.). В контрольной группе АГТ и ее коррекцию осуществлял врач поликлиники. В исследовании использовали анамнестические данные, результаты физикального обследования, антропометрического исследования, измерения артериального давления (АД) трижды, регистрацию электрокардиограммы.

Результаты. На фоне годовой контролируемой АГТ по сравнению с лечением в условиях поликлиники получено более выраженное снижение систолического, диастолического АД. Антигипертензивный эффект был достигнут у 78,6% пациентов основной и 38% больных контрольной групп. В основной группе к концу исследования большинство пациентов (78,6%) использовали комбинированную терапию; в группе контроля только 17,2% больных назначали 2 и более антигипертензивных препарата.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют высокую эффективность и преимущества длительной, контролируемой АГТ по сравнению с лечением в поликлинических условиях.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, контролируемая терапия, ликвидаторы аварии на ЧАЭС.

Aim. To compare effectiveness of controlled antihypertensive therapy (AHT) and standard outpatient care among Chernobyl male liquidators (ML) with mild to moderate arterial hypertension (AH).

Material and methods. This 12-month, open, comparative randomized study included 81 ML aged 37–70, with mild to moderate AH. The main group consisted of 42 patients, the control group — of 39; mean age 52.2 ± 1.3 and 51.5 ± 1.1 years, mean AH duration 10 ± 1 and 9.6 ± 1 years, respectively. In main group, patients received an ACE inhibitor spirapril, combined with hypotiazide (12.5–25 mg/d), and atenolol (12.5–100 mg/d), if necessary. In control group, AHT and its correction were performed by outpatient physicians. Medical history collection, physical examination, anthropometry, blood pressure (BP) measurement (three times), and electrocardiography were performed.

Results. During one-year controlled AHT, comparing to standard outpatient care, more effective decrease in systolic and diastolic BP was achieved. Antihypertensive effect was registered in 78.6% and 38.0% of the main and control group patients, respectively. At the end of the study, most participants from the main group ((78.6%) received combined therapy (2 or more drugs); in control group, this number was only 17.2%.

Conclusion. The results of the study demonstrated high effectiveness and benefits of long-term controlled AHT, comparing to standard outpatient care.

Key words: Arterial hypertension, controlled therapy, Chernobyl liquidators.

© Коллектив авторов, 2005
e-mail: oganov@online.ru

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обуславливая высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), цереброваскулярной болезни [1].

В России АГ страдают 40% взрослого населения [2]. По данным эпидемиологических исследований в течение последних 20 лет отмечается тенденция к увеличению смертности от инсульта (МИ) и ИБС, что в значительной степени связано с высокой распространенностью АГ и недостаточным ее контролем.

Благодаря результатам клинических исследований FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial), HOT (Hypertension Optimal Treatment study), PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) и др. не вызывает сомнения тот факт, что систематическая антигипертензивная терапия (АГТ) снижает частоту возникновения осложнений ССЗ. При мета-анализе результатов 17 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований обнаружено, что регулярная длительная АГТ приводит к снижению частоты развития МИ, в среднем на 35-40%. Снижение диастолического артериального давления (ДАД) на 5 мм рт.ст. уменьшает частоту развития МИ на 35%, а снижение ДАД на 7,5 и 10 мм рт.ст. — на 46% и 56% соответственно [3].

При оценке качества лечения больных АГ в условиях реальной клинической практики отмечена неэффективность контроля АГ у 92% пациентов в амбулаторных условиях [4]. Это может быть связано с эпизодическим лечением только в периоды обострения заболевания, а также использованием короткодействующих антигипертензивных препаратов (АГП). Используемый АГП часто не является оптимальным для пациента; современные АГП назначаются достаточно редко. При изучении назначения АГП врачами в шести городах Центральной России в 1999г препараты раувольфии использовались в 37,9% случаев, препараты с центральным механизмом действия (ЦД) — в 13%, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — в 6,1%, антагонисты кальция (АК) — в 3,4%, диуретики (Д) — в 2,0%, β -адреноблокаторы (ББ) — в 2,6%, другие — в 18,3% случаев [2]. В то же время в 2003г были выявлены положительные тенденции в реальной практике лечения больных АГ: ИАПФ

назначались уже в 32%, ББ — в 27%, Д — в 22%, АК — в 15%, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) — в 1,7%, ЦД — в 1,5%, α -адреноблокаторы — в 0,8% случаев [5]. Однако, несмотря на улучшение качества лечения АГ, доля пациентов с контролируемой АГ в амбулаторных условиях катастрофически низка.

Известно, что мужчины, подвергшиеся радиационному облучению во время ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (МЛ), по сравнению с мужчинами неорганизованной популяции (МН), достоверно чаще страдают АГ — 64,9% vs 54,7% соответственно ($p < 0,01$) [6]. Значительно большее число МЛ по сравнению с МН информировано о наличии у них АГ — 59,1% vs 46,0% соответственно ($p < 0,001$); лечатся 38,7% МЛ vs 13,2% МН ($p < 0,001$), эффективно лечатся лишь 7,9% МЛ vs 4,7% МН ($p < 0,05$). Несмотря на достаточно высокую информированность и относительно удовлетворительное количество МЛ, принимающих АГП, процент лечатся эффективно среди них крайне низок, хотя и значимо выше по сравнению с МН. Возможно, это обусловлено наличием у МЛ наряду с АГ разнообразной психосоматической патологии и психологическими особенностями, проявляющимися широкой распространенностью у них депрессивных и астенических расстройств [7].

Результаты эпидемиологических исследований показали, что ИАПФ выходят на первое место среди других АГП по частоте назначения больным в амбулаторной практике [5]. Это связано с эффективностью, простотой применения и хорошей переносимостью представителей этого класса [8].

В литературе практически отсутствует информация об изучении эффективности и переносимости длительной АГТ у МЛ, в частности с применением современных ИАПФ. Учитывая неблагоприятную ситуацию, сложившуюся с распространенностью и недостаточной эффективностью контроля АГ у МЛ, актуальной становится цель настоящей работы — сравнение эффективности контролируемой АГТ с лечением в поликлинических условиях больных АГ — ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Материал и методы

В исследование был включен 81 больной. Все пациенты являлись ликвидаторами последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986-87гг и подверглись радиаци-

онному облучению. Критериями включения в исследование служили: мужчины в возрасте 37-70 лет; наличие гипертонической болезни (ГБ) I-II стадий (мягкой и умеренной АГ); уровень систолического АД (САД) > 140 мм рт. ст. и/или ДАД > 90 мм рт. ст. на двух последовательных визитах; отсутствие АГТ, нерегулярная АГТ или АГТ в неадекватных дозах, по крайней мере, в течение 4 недель до включения в исследование; регулярная АГТ (регулярный прием не более одного АГП любой группы); наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

В исследовании не участвовали пациенты с тяжелой АГ (САД ≥ 180 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст.), вторичными АГ любой этиологии, с осложнениями АГ и тяжелой сопутствующей патологией – ИБС, СН, инфаркт миокарда (ИМ) или МИ любой давности, сахарный диабет (СД) 1 типа, декомпенсированный СД 2 типа, гемодинамически значимые пороки сердца, нарушения ритма сердца, требующие постоянного приема антиаритмических препаратов, нарушения функции печени и почек, а также при наличии регулярной комбинированной АГТ и резистентности к лечению Д и ИАПФ по данным анамнеза.

АГТ рассматривалась эффективной при достижении целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст., или снижении ДАД на 10 мм рт.ст. и/или САД на 20 мм рт. ст. и более от исходного уровня.

Перед началом исследования за 7-9 дней все пациенты прошли физикальное обследование с измерением АД трижды и определением частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрическое исследование – рост, вес, окружность талии, бедер, была проведена проверка соответствия данных пациента критериям включения, получено письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Исследование определено как открытое, сравнительное, рандомизированное в двух параллельных группах пациентов, продолжительностью одна неделя вводного периода и 12 месяцев активного лечения/наблюдения.

Основой АГТ в группе вмешательства служил ИАПФ – спираприл (Квадроприл®, ПЛИВА АО, Хорватия). Квадроприл® является карбоксилсодержащим препаратом (пролекарство) с длительным периодом полувыведения (40 часов). Элиминация препарата осуществляется преимущественно печеночным путем, делая применение Квадроприла® безопасным у больных с почечной недостаточностью. Препарат применяется однократно в сутки в дозе 3-6 мг, обеспечивая 24-часовой контроль величины АД [8,9].

Протокол предусматривал перевод пациента на ком-

бинированную АГТ: на любом визите, если не был достигнут целевой уровень АД $< 140/90$ мм рт.ст., дополнительно назначали гипотиазид с титрованием дозы от 12,5 до 25 мг/сут., затем, при необходимости – атенолол с титрованием дозы от 12,5 до 100 мг/сут.

В контрольной группе АГТ и ее коррекция осуществлялись врачом поликлиники.

Всего в ходе исследования проведено 8 визитов для пациентов основной и 6 визитов для больных контрольной группы: исходно, рандомизация; 2 недели, 1 месяц для основной группы; 3, 6, 9, 12 месяцев для обеих групп. На каждом визите определялись АД, ЧСС, масса тела (МТ); выдавали и учитывали препарат в основной группе, а также выявляли побочные эффекты (ПЭ); электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали при рандомизации, через 6 и 12 месяцев наблюдения.

АД измерялось ртутным сфигмоманометром в положении пациента сидя после 5-минутного отдыха трижды с интервалом 2 минуты с точностью до 2 мм рт. ст. Регистрация САД и ДАД проводилась по определению первого и пятого тонов Короткова, соответственно. Учитывалось среднее значение трех измерений. ЧСС определялась между 2 и 3 измерениями АД.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. При оценке исходных данных пациентов основной и контрольной групп достоверные различия отсутствовали.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows 2000. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для парного сравнения групп. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование завершили 57 пациентов, из них 28 в основной и 29 в контрольной группах.

В основной группе достоверное снижение САД и ДАД по сравнению с исходными данными было отмечено через 3 месяца и достигло максимума к 12 месяцу наблюдения. САД в среднем снизилось со $149,82 \pm 2,38$ мм рт.ст. до $132,57 \pm 2,81$ мм рт. ст. через год регулярного приема препаратов ($p < 0,001$). Среднее ДАД снизилось с $97,36 \pm 1,56$ мм рт.ст. до $84,93 \pm 1,74$ мм рт.

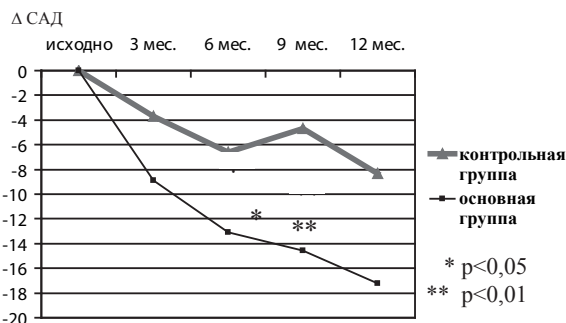


Рис. 1 Динамика САД в основной и контрольной группах в течение 12 месяцев лечения.

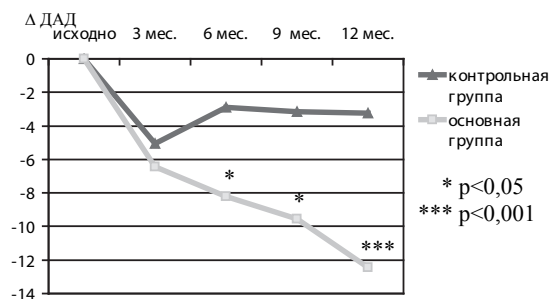


Рис. 2 Динамика ДАД в основной и контрольной группах в течение 12 месяцев лечения.

Таблица 1

Клиническая характеристика основной и контрольной групп больных, включенных в исследование ($M \pm m$)

Данные	Группа	
	Основная (n=42)	Контрольная (n=39)
Возраст (лет)	52,2 $\pm$ 1,3	51,5 $\pm$ 1,1
Длительность АГ (лет)	10 $\pm$ 1	9,6 $\pm$ 1
САД (мм рт.ст.)	149,4 $\pm$ 1,9	146,1 $\pm$ 1,5
ДАД (мм рт.ст.)	97,8 $\pm$ 1,2	95,2 $\pm$ 1
ЧСС (уд/мин.)	74,5 $\pm$ 1,3	73,7 $\pm$ 1,7
ИМТ (кг/м ²)	28,3 $\pm$ 0,6	28,4 $\pm$ 0,7
Ожирение, %	45,2	43,6
Курение, %	40,5	46,2

Примечание: ИМТ — индекс МТ

ст. к концу исследования ($p < 0,001$). Динамика ЧСС была статистически незначима.

В контрольной группе наблюдалось достоверное снижение САД только через 12 месяцев наблюдения со 144,59 $\pm$ 1,53 до 136,24 $\pm$ 2,1 мм рт.ст. ($p < 0,01$), изменения ДАД и ЧСС в течение исследования оставались недостоверными.

При сравнительном анализе динамики АД в основной группе снижение САД (рисунок 1) и ДАД (рисунок 2) было достоверно более выраженным по сравнению с контролем.

В группе вмешательства к концу исследования антигипертензивный эффект был достигнут у 22 (78,6%), в контрольной группе — лишь у 11 (38%) больных ($p < 0,01$) (рисунок 3).

При динамическом отслеживании компонентов АГТ в основной группе обнаружено, что к 3 месяцу на монотерапии находились 7 (25%) больных, 2 препарата получали 8 (29%), 3 препарата — 13 (46%). Начиная с 6 до 12 месяца лечения 6 пациентов (21,4%) находились на монотерапии, 8 (28,6%) — принимали 2 препарата, 14 (50%) — 3 препарата.

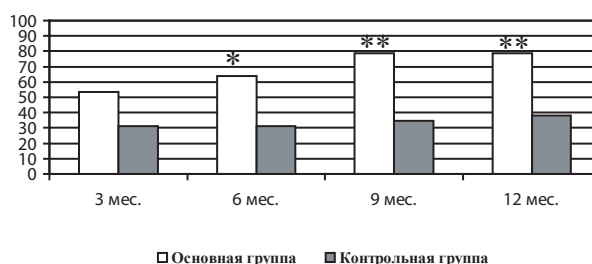
В группе контроля отмечена тенденция к увеличению числа пациентов, получающих АГТ. Если исходно регулярную АГТ получали 8 (27,6%) пациентов, то к 12 месяцу наблюдения уже 19 (65,5%) больных лечились регулярно. При этом монотерапию получали 14 (48,3%), 2 препарата — 4 (13,7%), 3 препаратами лечились 1 (3,5%) больной. В качестве АГТ использовались 4 группы АГП: ИАПФ, АК, ББ, Д.

Структура ПЭ представлена в таблице 2. В основной группе ПЭ имели место у 19 (45,2%) больных. 5 пациентов (11,9%) выбыли из исследования в связи со следующими ПЭ: изжога — 2,

головная боль, сухой кашель, снижение потенции — по 1. Причиной исключения из основной группы явилось также развитие серьезных нежелательных явлений у 2 больных: острый крупноочаговый ИМ и ишемический МИ в системе правой средней мозговой артерии; 1 пациент выбыл из-за усиления аллергической природы дерматита, 6 больных отказались от участия в исследовании. В целом из основной группы выбыли 14 пациентов (33,3%).

В контрольной группе ПЭ наблюдались у 11 (28,2%) больных, выбыли 10 пациентов (25,6%), из них 9 отказались от участия в исследовании, 1 — вследствие появления серьезных нежелательных явлений: транзиторной ишемической атаки в вертебробазилярном бассейне.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о высокой эффективности длительной контролируемой АГТ у МЛ. 78,6% наблюдаемых больных имели антигипертензивный эффект, что достоверно превышает таковой в контрольной группе (38%). В контрольной группе за период наблюдения увеличилась доля пациентов, регулярно принимавших АГП. Это свидетельствует об



Примечание: Достоверность данных основной группы по сравнению с контролем обозначена: * $p > 0,05$; ** $p > 0,01$

Рис.3 Эффективность АГТ в основной группе по сравнению с контролем (%).

Таблица 2

Структура побочных эффектов в основной и контрольной группе

Побочные эффекты	Основная группа (n=42)		Группа контроля (n=39)	
	абс.	%	абс.	%
Головная боль	6	20	9	39,1
Слабость	4	13,3	3	13,0
Сонливость	2	6,7	-	-
Головокружение	1	3,3	2	8,7
Покраснение лица	1	3,3	-	-
Першение в горле	4	13,3	3	13,0
Сухой кашель	4	13,3	2	8,7
Снижение настроения	1	3,3	-	-
Неудовлетворенность сном	2	6,7	-	-
Нервозность	1	3,3	-	-
Тревожность	1	3,3	-	-
Изжога	2	6,7	3	13,0
Боли в икроножных мышцах	-	-	1	4,4
Снижение потенции	1	3,3	-	-
Общее кол-во случаев	30	100	23	100
Кол-во пациентов с ПЭ	19	45,2	11	28,2

эффективности проводимых мероприятий. Даже регулярное наблюдение и врачебный контроль за состоянием пациента без назначения медикаментов улучшает результат.

МЛ отличаются от МН большей отягощенностью факторами риска (ФР) развития атеросклероза, наличием комбинаций из 3 и > ФР, высоким уровнем психосоциального стресса и большей распространенностью психосоматических заболеваний [6,11]. Поэтому для достижения целевых уровней АД требуется более мощная АГТ. В этом исследовании МЛ основной группы в 50% случаев получали комбинированную АГТ из 3 препаратов, в 28,6% — из 2 и только 21,4% ограничились монотерапией спираприлом. Небольшой процент эффективности монотерапии по сравнению с результатами других исследований [10,12] свидетельствует о более тяжелом контингенте больных. Сложность данной категории пациентов подтверждается и большим количеством ПЭ терапии в основной группе (45,2%) по сравнению с данными других исследований [10]; 11,9% больных выбыло из исследования в связи с развитием выраженных ПЭ. Этот факт можно объяснить двумя причинами: необходимостью перевода большинства больных (78,6%) на комбинированную терапию для достижения целевого

эффекта; наличием психологических особенностей у МЛ, в частности заниженной самооценки собственного здоровья, депрессивных и невротических состояний.

Заключение

- В результате годовой контролируемой АГТ, основанной на Квадроприле®, МЛ последствий аварии на ЧАЭС, страдающих АГ, произошло достоверное снижение САД и ДАД по сравнению с МЛ, лечимыми в условиях поликлиники — $p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно.
- В результате лечения/наблюдения в основной группе МЛ антигипертензивный эффект терапии, основанной на Квадроприле®, был достигнут у 78,6%, в контрольной группе — у 38% больных.
- К окончанию исследования в контрольной группе увеличилось число МЛ, использующих АГТ, с 27,6% до 65,5%. Это свидетельствует о положительном влиянии регулярного врачебного наблюдения на МЛ, страдающих АГ, повышении в пациентах стремления к контролю состояния своего здоровья, и открывает новые перспективы лечебно-профилактической работы с данным контингентом больных.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3): 10-4.
2. Шальнова С.А. Проблемы лечения артериальной гипертонии. Кардиоваск тер профил 2003; 2(3): 10-4.
3. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., и др. Артериальная гипертония и церебральный инсульт. Москва 2001; 192 с.
4. Полторацкая О.В. Качество лечения больных артериальной гипертонией в амбулаторных условиях. РКЖ 2003; 6: 50-2.
5. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии в России (ПИФАГОР). Кардиология 2003; 11: 23-6.
6. Мартынчик Е.А. Особенности эпидемиологической ситуации в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и ее прогнозных оценок среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2002.
7. Краснов В.Н., Крюков В.В., Костерина Э.Ю. и др. Терапия психических и психосоматических расстройств у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы в отдаленном периоде. Москва 2001; 37-46.
8. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Москва 1999; 75-6.
9. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение эффективности спираприла (квадроприл) и амлодипина. Результаты рандомизированного исследования у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Тер архив 2000; 10: 10-3.
10. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Российское исследование эффективности и переносимости квадроприла (спираприла) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией (КВАДРИГА — КВАДроприл И Гипертония Артериальная). Сердце 2003; 2(3): 144-6.
11. Шамарин В.М., Мартынчик Е.А., Мартынчик С.А. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и уровни основных факторов риска среди ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (итоги 6-летнего проспективного наблюдения). Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы в отдаленном периоде. Москва 2001; 111-6.
12. Файдюк О.А., Закирова А.Н., Валеев И.Г. и др. Эффективность и переносимость спираприла у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Кардиоваск тер профил 2003; 2(Приложение 3): 323-4.

Поступила 14/03-2005

Особенности суточного ритма артериального давления у молодых пациентов в зависимости от полиморфизма гена бета 3 субъединицы G-протеина

Е.В. Велитченко, А.Г. Автандилов, Г.С. Рябов, А.Ф. Бобков

Российская медицинская академия последипломного образования. Москва;
Научно-исследовательский институт вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН. Москва, Россия

Circadian blood pressure rhythm and polymorphism of G-protein beta 3 subunit in young patients

E.V. Velitchenko, A.G. Avtandilov, G.S. Ryabov, A.F. Bobkov

Russian Medical Academy of Continuous Medical Education. Moscow;
D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние C825T-полиморфизма гена $\beta 3$ субъединицы G-протеина (GNB3) на суточный профиль артериального давления (СП АД) у молодых больных артериальной гипертензией (АГ) с наследственной отягощенностью по АГ.

Материал и методы. Обследованы 67 пациентов молодого возраста (18-33 лет), страдающих АГ, с наследственной отягощенностью по гипертонической болезни. Всем пациентам проводили суточное мониторирование АД, эхокардиографическое исследование и генотипирование по C825T-полиморфизму GNB3, после чего пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия T-аллеля — TT+TC и CC генотипы, соответственно.

Результаты. Частота распространенности 825T-аллеля в исследуемой популяции составила 0,36. У носителей 825T-аллеля обнаружены достоверно более высокие значения систолического АД (САД), а также индекса времени повышенного САД ночью с недостаточным снижением его в ночное время. У пациентов с TT и TC генотипами наблюдалось достоверное увеличение общего периферического сопротивления сосудов.

Заключение. Носители 825T-аллеля входят в группу риска по развитию ночной систолической АГ с неблагоприятным СП АД.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, суточное мониторирование артериального давления, G-протеин, C825T полиморфизм GNB3.

Aim. To investigate the influence of C825T-polymorphism of G-protein $\beta 3$ subunit (GNB3) gene on circadian blood pressure (BP) profile among young hypertensive patients with arterial hypertension (AH) in family anamnesis.

Material and methods. Sixty-seven young hypertensive patients with AH in family anamnesis, aged 18-33, underwent 24-hour BP monitoring, echocardiography, and GNB3 C825T-polymorphism genotyping. Then all participants were divided into two groups, according to presence/absence of T allele (TT+TC and CC genotypes, respectively).

Results. Prevalence of 825T allele in the studied population was 0,36. In individuals with 825T allele, significantly higher levels of systolic BP (SBP), and nighttime temporal index of increased SBP, plus inadequate nighttime SPB decrease, were observed. Patients with TT and TC genotypes demonstrated substantial increase in total peripheral vascular resistance.

Conclusion. Individuals with 825T allele have a high risk of nighttime systolic AH, with poor circadian BP profile.

Key words: Essential arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, G-protein, GNB3 C825T polymorphism.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 483-50-22

Факс: (095) 484-94-75

e-mail: elizawetaw@mail.ru

Эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) — многофакторное заболевание, обусловленное как воздействием факторов внешней среды, так и влиянием конституциональных факторов. В последнее время большое значение придается изучению генетической основы АГ, в т.ч. исследованию недавно описанного C825T полиморфизма гена субъединицы $\beta 3$ G-протеина (GNB3).

G-протеин — универсальный мембранный трансдуктор, при участии которого осуществляется передача сигналов большинству нейромедиаторов и вазоактивных веществ. T-аллель ассоциируется с синтезом укороченного, но функционально более активного, варианта субъединицы $\beta 3$ G-протеина, что приводит к повышению интенсивности внутриклеточной передачи сигналов и, как следствие, к усиленной реакции клеток на гормональное раздражение. Это послужило теоретическим обоснованием гипотезы о роли структурной организации G-протеина в развитии патологических реакций, ведущих к повышению артериального давления (АД). Данные о связи полиморфизма GNB3 и АГ на сегодняшний день остаются противоречивыми. В исследованиях была продемонстрирована ассоциация 825T-аллеля с АГ у европейцев [1]; сходные данные были получены в ряде других работ [2,3]. Однако в других исследованиях достоверная связь данного полиморфизма с АГ отсутствовала [4,5]. Цель настоящей работы — оценка влияния полиморфизма GNB3 на особенности суточного профиля (СП) АД у молодых пациентов.

Материал и методы

В исследование были включены 67 пациентов мужского пола в возрасте от 18 до 33 лет (средний возраст $20,79 \pm 3,28$) с индексом массы тела (ИМТ) < 30 кг/м², страдающих АГ с наследственной отягощенностью по гипертонической болезни. Всем пациентам было проведено суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) и генотипирование по C825T-полиморфизму GNB3.

СМАД выполняли при помощи монитора МПДП-НС-01 (ДМС) в течение 24 часов. Оценивались средние значения и индекс времени (ИВ) повышенного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) за 3 периода мониторинга: в дневное и ночное время, в течение суток, и степени ночного снижения (СНС) САД и ДАД.

ЭхоКГ проводилась по стандартной методике на аппарате Vivid 3 (General Electric) с определением массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) и индекса ММ ЛЖ (ИММЛЖ); рассчитывалось общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лимфоцитов периферической крови, подвергали

полимеразной цепной реакции с последующим анализом фрагментов методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (RFLP) с использованием специфической эндонуклеазы BseDI (Fermentas, Литва). После анализа C825T-полиморфизма GNB3 все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия T-аллеля: 1 группа — TT и TC генотипы, 2 группа — CC генотипы, соответственно.

При статистическом анализе использовался пакет статистических программ STATISTICA с представлением данных в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Для оценки достоверности различий показателей использовался t-тест Стьюдента и непараметрический критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

26 пациентов (38,8%) были гомозиготны по C-аллелю (CC-генотип), 34 (50,8%) — гетерозиготны (TC-генотип), 7 (10,4%) — гомозиготны по T-аллелю (TT-генотип). Частота распространения T-аллеля в исследуемой популяции составила 0,36 и была несколько выше частоты распространения данного аллеля, выявленной при исследовании популяции доноров г. Москвы (0,30) и в других исследованиях [6,7]. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и антропометрическим показателям.

При анализе результатов СМАД оказалось, что средние значения САД и ИВ повышенного САД в ночное время были достоверно выше у носителей T-аллеля по сравнению с пациентами с CC генотипом — срСАДн $121,1 \pm 8,9$ мм рт.ст. vs $114,8 \pm 10,9$ мм рт.ст. ($p = 0,016$) и ИВ САДн $50,7 \pm 13,4\%$ vs $33,9 \pm 14,6\%$ ($p = 0,023$). СНС САД была достоверно ниже у пациентов с TC и TT генотипами по сравнению с пациентами гомозиготными по C-аллелю — $13,4 \pm 1,0\%$ vs $17,6 \pm 1,3\%$ ($p = 0,007$) соответственно. При расчете процентного соотношения “dipper” и “non-dipper” в 1 и 2 группах оказалось, что количество пациентов с недостаточной СНС САД достоверно выше в группе носителей T-аллеля; количество таких пациентов увеличивается от TC к TT генотипу (таблица 1). Оказалось, что ОПСС достоверно выше у носителей 825T-аллеля по сравнению с пациентами, гомозиготными по C-аллелю — 1139 ± 288 дин • с/см⁵ vs 1021 ± 202 дин • с/см⁵ ($p = 0,03$) соответственно. Достоверных различий показателей средних значений дневного САД и ИВ повышенного САД во время бодрствования, а также показателей, характеризующих ДАД у пациентов с различными генотипами, не обнаружено.

Таблица 1

Соотношение “dipper” и “non-dipper” в исследуемых группах

Показатель		I группа			II группа
		ТТ (n=7)	ТС (n=34)	ТТ+ТС(n=41)	СС (n=26)
САД	dipper	3 (43%)	25 (73%)	28 (68%)	25 (96%)
	non-dipper	4 (57%)	9 (27%)	13 (32%)**	1 (4%)**
ДАД	dipper	7 (100%)	32 (94%)	39 (95%)	24 (92%)
	non-dipper	0 (0%)	2 (6%)	2 (5%)	2 (8%)

Примечание: ** - $p < 0,01$.

ЭхоКГ параметры, характеризующие ММ ЛЖ, были сопоставимы у пациентов обеих групп.

Обсуждение

Механизм влияния С825Т полиморфизма GNB3 на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы остается не до конца ясным. Исследования клеточных линий лимфобластов и фибробластов кожи показали достоверное повышение интенсивности внутриклеточной передачи сигналов, в т.ч. и стимулированное увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле у пациентов с повышенной активностью G-протеина [8,9]. В работах ряда авторов продемонстрирована ассоциация полиморфизма GNB3 с развитием коронарного спазма при стимуляции катехоламинами и повышением вазоконстрикции микроциркуляторного русла в ответ на введение эндотелина, ангиотензина II и норадреналина [10,11]. Опыты на животных показали, что снижение АД при стимуляции блуждающего нерва происходит в основном за счет уменьшения минутного объема сердца, в то время как ОПСС практически не изменяется, в т.ч. и при изначальном сосуди-

стом гипертензусе [12]. Возможно, у носителей Т-аллеля повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и увеличенная реактивность клеток на нейрогуморальное раздражение способствуют поддержанию повышенного ОПСС, что и обуславливает недостаточное снижение АД во время сна, когда преобладают влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. С другой стороны отличия суточных ритмов АД могут быть связаны с изменениями циркадных колебаний внутриклеточного Ca^{2+} у пациентов с генотипами ТТ и ТС.

Заключение

Таким образом, согласно результатам исследования носители 825Т-аллеля входят в группу риска по развитию ночной систолической АГ с неблагоприятным СП АД. Ведущим патогенетическим механизмом, по-видимому, является повышение ОПСС. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения характера и патогенеза влияния полиморфизма GNB3 на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и особенности СП АГ.

Литература

1. Siffert W, Roskopf D, Siffert G, et al. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nature Genet* 1998; 18: 45-8.
2. Beige J, Hohenbleicher H, Distler A, Sharma AM. G-Protein beta3 Subunit C825T Variant and Ambulatory Blood Pressure in Essential Hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 1049-51.
3. Benjafield AV, Jeyasingam CL, Nyholt DR, et al. G-protein $\beta 3$ subunit gene (GNB3) variant in causation of essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 1094-7.
4. Brand E, Herrmann SM, Nicaud V, et al. The 825C/T polymorphism of the G-protein subunit $\beta 3$ is not related to hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 1175-8.
5. Buchmayer H, Sunder-Plassmann G, Hirschl MM, et al. G-protein beta3 subunit gene (GNB3) polymorphism 825C T in patients with hypertensive crisis. *Crit Care Med* 2000; 28: 3203-6.
6. Рябов Г.С., Казеннова Е.В., Бобков А.Ф. Аллель гена субъединицы $\beta 3$ G-белка (GNB3), ассоциированный с гипертензией, нарушениями липидного обмена и диабетом второго типа: частота встречаемости в России. *Мед генет* 2002; 2: 95-6.
7. Siffert W, Forster P, Jöckel KH, et al. Worldwide ethnic distribution of the G protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1921-30.
8. Siffert W, Roskopf D, Moritz A, et al. Enhanced G-protein activation in immortalized lymphoblast from patients with essential hypertension. *J Clin Invest* 1995; 96: 759-66.
9. Siffert W. Genetically fixed enhanced G protein activation in essential hypertension. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19: 172-3.
10. Heush G, Erbel R, Siffert W. Genetic determinants of coronary vasomotor tone in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H1465-8.
11. Baumgart D, Naber C, Haude M, et al. G protein $\beta 3$ subunit 825T allele and enhanced coronary vasoconstriction on α_2 - adrenoreceptor activation. *Circ res* 1999; 85: 965-9.
12. Евлахов В.Н., Надежкин Л.В., Ткаченко Б.И. и др. Характер изменения артериального давления при стимуляции блуждающего нерва в условиях артериальной гипертензии. Артериальные гипертензии. Актуальные вопросы патогенеза и терапии. Сборник научных трудов СПбГМУ 1995; 45-50.

Поступила 15/11-2004

Нарушение диастолической функции сердца у больных семейной артериальной гипертонией

Б.А. Намаканов, М.М. Расулов

Московский государственный педагогический университет. Москва, Россия

Heart diastolic dysfunction in patients with familial arterial hypertension

B.A. Namakanov, M.M. Rasulov

Moscow State Pedagogical University. Moscow, Russia

Цель. Оценить диастолическую функцию у больных семейной артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. Использован метод эхокардиографии у 103 больных семейной АГ и 66 их родственников.

Результаты. Выявлены признаки нарушения диастолической функции сердца у 80% больных семейной АГ и 40% их родственников. Для лечения использовались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и диуретики. Отмечен положительный эффект на проводимое лечение: обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных семейной АГ.

Заключение. У больных семейной АГ отмечается преимущественно концентрический тип ремоделирования ЛЖ, раннее формирование диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. У родственников больных в 40% случаев наблюдаются признаки диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, что необходимо учитывать при медико-генетическом консультировании.

Ключевые слова: семейная артериальная гипертензия, диастолическая функция сердца, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, медико-генетическое консультирование.

Aim. To assess heart diastolic function in patients with familial arterial hypertension (AH). Material and methods. Echocardiography was performed in 103 individuals with familial AH and their relatives.

Results. Heart diastolic dysfunction was registered in 80% of the patients and 40% of their relatives. ACE inhibitors and diuretics were used for AH treatment. In patients with familial AH, treatment efficacy manifested in regression of left ventricular (LV) hypertrophy.

Conclusion. Patients with familial AH typically had concentric LV hypertrophy, and early developing myocardial diastolic dysfunction. Up to 40% of their relatives had signs of LV diastolic dysfunction, that must be remembered during medico-genetic consulting.

Key words: Familial arterial hypertension, heart diastolic function, ACE inhibitors, medico-genetic consulting.

Патогенез артериальной гипертонии (АГ) обусловлен множеством взаимодействующих гемодинамических, нейрогуморальных и метаболических факторов. В настоящее время широко обсуждается наследственная природа развития АГ. Ведутся поиски генов, ответственных за развитие АГ. Интенсивно изучаются полиморфные маркеры генов ангиотензиногена [1], сосудистого рецептора ангиотензина II, ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [2,4]. Это определяет задачи настоящей работы — выявление генотипов риска развития АГ, а также идентификацию клинических и прогностических особенностей семейного варианта АГ. Семейный вариант диагностируется при наличии в семье больных АГ > 2 случаев высокого АД среди родственников первой

линии родства, до 50-летнего возраста.

Материал и методы

Обследованы 108 пациентов семейной АГ, 66 родственников больных семейной АГ (РСАГ) и 65 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу. Для оценки диастолической функции (ДФ) левого желудочка (ЛЖ), использовалась доплер-эхокардиография (доплер-ЭхоКГ).

Для лекарственной коррекции больным семейной АГ назначали эналаприл в дозе от 5 до 20 мг/сут. в сочетании с диуретиками тиазидового ряда. Физическую реабилитацию рекомендовали в виде занятий аэробной гимнастикой, лечебной физкультурой (ЛФК).

Математическая обработка результатов проведена с применением стандартных методов вариационной статистики.

Результаты

Изучение ДФ ЛЖ у РСАГ выявило суще-

ственные изменения, свидетельствующие о наличии признаков диастолической дисфункции миокарда ЛЖ (ДДФ ЛЖ). Обнаружены изменения максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (Е) в 49,8% случаев ($p < 0,05$), максимальной скорости позднего наполнения ЛЖ (А) в 19,2% ($p < 0,05$), фракции позднего наполнения (ФПН) в 33,3% ($p < 0,05$), времени изоволюмического расслабления (ВИР) в 8,2% случаев ($p < 0,05$). В 50% случаев в группе РСАГ один из показателей наполнения ЛЖ был вне нормы (таблица 1).

Показатель активного расслабления ЛЖ — Е был достоверно ниже на 20,7% у РСАГ; у них достоверно чаще наблюдалось изменение трансмитрального кровотока, характерное для ДДФ ЛЖ. Ухудшение ДФ ЛЖ, снижение эластичности миокарда, увеличение жесткости стенок ЛЖ, связанные с ранним развитием гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) предшествуют клиническим проявлениям АГ.

При оценке ДФ ЛЖ учитывалось влияние интракардиальных и экстракардиальных факторов. У пациентов мужского пола наблюдались более высокие показатели Е и Е_i, ударного объема и сердечного индекса, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) больных семейной АГ.

Результаты исследований ДФ сердца подтверждают ранее высказанную гипотезу о существовании доклинической стадии эссенциальной АГ, основными проявлениями которой являются начальные морфофункциональные нарушения миокарда и ремоделирование сосудов [2]. Убедительные доказательства нарушения функции сердца, параметров суточного мониторирования АД (СМАД) у РСАГ, делает необходимым медико-генетическое консультирование, что особенно важно для оценки прогноза развития заболевания у детей и РСАГ.

Исследование больных на различных стадиях семейной АГ и из разных групп населения показало, что заболевание чаще регистрируется в более молодом возрасте; средний возраст пациентов — 33,5 года. Характерны высокое

исходное АД, среднее систолическое АД (САД) 147,26–153,4 мм рт.ст., а также среднее диастолическое АД (ДАД) 96,45–101,1 мм рт.ст. У больных семейной АГ характерными являются гипертонические кризы, быстрое прогрессирование заболевания и раннее вовлечение в процесс органов-мишеней, в частности сердца [7,9].

Изучение ДФ ЛЖ у больных семейной АГ выявило существенные изменения, свидетельствующие о ДДФ у больных семейной АГ. Допплерограмма трансмитрального диастолического потока (ТМДП) характеризовалась перераспределением кровотока в пользу позднего диастолического наполнения — $E/A < 1$. Измененные индексы наполнения ЛЖ, свидетельствующие о ДДФ, обнаружены для отношения E/A у 86% больных ($p < 0,05$), Е в 54,4% случаев ($p < 0,05$), ФПН в 68,9% ($p < 0,01$), А в 63,2% ($p < 0,05$), для ВИР в 69,9% случаев ($p < 0,05$), для времени замедления потока раннего наполнения (ВЗ) в 16,1% ($p < 0,05$). В 94% случаев семейной АГ хотя бы один из показателей наполнения ЛЖ находился вне пределов нормальных значений (таблица 2).

У больных семейной АГ обнаружены изменения трансмитрального кровотока, свойственные ДДФ ЛЖ. Результаты свидетельствуют о замедлении активного расслабления — Е, ВИР, Е_n, увеличении жесткости стенок ЛЖ, снижении диастолических параметров ЛЖ у больных семейной АГ. Подобные результаты получены у 80% больных семейной АГ.

При анализе влияния интракардиальных и экстракардиальных составляющих на показатели диастолического наполнения ЛЖ определяющими факторами являются возраст пациентов, ИММЛЖ, величина АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), а также вариант ремоделирования ЛЖ, формирующийся у больных семейной АГ. Обнаружено, что показатели ДФ ЛЖ при концентрическом варианте ГЛЖ достоверно отличаются по уровню Е, E/A , ФПН, ВИР ($p < 0,05$). Выраженные нарушения

Таблица 1

Результаты ЭхоКГ исследования РСАГ и контрольной группы

Показатель	Контроль	РСАГ
Е(см/с)	75,67±3,98	60,04±4,54*
А (см/с)	40,05±2,27	49,47±4,96*
Е/А	1,84±0,14	1,32±0,17*
ФПН (%)	30,19±1,37	34,56±2,69*
ИММЛЖ (г/м ²)	96,75±3,13	104,86±2,13*

Примечание: * - $p < 0,01$.

ДФ ЛЖ при концентрическом варианте ремоделирования сердца у больных семейной АГ, предполагают глубокие структурные изменения миокарда на ранней стадии заболевания, что, вероятно, свидетельствует о генетической детерминированности их развития.

Через 3 месяца медикаментозной терапии у больных отмечались улучшение диастолических составляющих ЛЖ на 30% ($p < 0,01$) и регресс ГЛЖ на 8,4% ($p < 0,05$). Имела место положительная динамика снижения АД: среднесуточное АД понизилось до 140/91 мм рт. ст., среднедневное АД до 143/92 мм рт. ст., а средненочное АД до 136/87 мм рт.ст. Результаты исследования свидетельствовали о нормализующем воздействии эналаприла на суточный профиль АД у больных семейной АГ, что демонстрируют ночные показатели АД. Наряду с этим, следует отметить, что для убедительного антигипертензивного эффекта и нормализующего воздействия на ДДФ ЛЖ необходимо более продолжительное лечение (до 3 лет).

Обсуждение

В настоящее время накоплены многочисленные клинико-экспериментальные данные по изучению природы сердечно-сосудистого ремоделирования. Результаты исследований в области молекулярной кардиологии привели к формированию концепции существенной роли генетических факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5,6]. Семейная АГ представляет собой самостоятельное заболевание и характеризуется специфическими клинико-диагностическими особенностями. У больных семейной АГ чаще регистрируется концентрический тип ремоделирования ЛЖ, происходит раннее формирование ДДФ ЛЖ.

Клиническим проявлениям дисфункции сердца предшествуют структурные изменения кардиомиоцитов. Существующая гипотеза о сложном взаимодействии генов, нейрогуморальных, тканевых и циркулирующих факторов роста миофибрилл в процессе ремоделирования сердца при АГ [9] подтверждает существование доклинической стадии АГ. Это особенно актуально при изучении семейной АГ. В частности, у экспериментальных животных со спонтанной АГ процесс ремоделирования сердца и сосудов опережает развитие АГ. Показано, что до 75% индивидуальных колебаний ММ объясняются генетической предрасположенностью к ремоделированию сердечно-сосудистой системы и наблюдаются при нормальном АД.

Клинические исследования подтверждают наличие высоких значений ММ ЛЖ у лиц с наследственной предрасположенностью к АГ. В настоящее время достаточно убедительных доказательств о существовании генетической детерминированности развития ГЛЖ у человека. По значениям ММ и выраженности ГЛЖ у больных АГ можно судить о прогнозе заболевания. По данным ряда популяционных исследований ГЛЖ является частой находкой без видимых причин ее развития [7,9]. Исследования последних лет, дают основания полагать, что существует отчетливая генетическая предрасположенность к развитию концентрической ГЛЖ и концентрическому ремоделированию [9]. В процессе структурного ремоделирования сердца принимают участие множество белковых субстанций, гормоны, ферменты, рецепторы, факторы роста, внутриклеточные посредники, факторы транскрипции, синтез и содержание которых определяются генетическими факторами, что позволяет предположить

Таблица 2

Результаты ЭхоКГ больных семейной АГ (М±м)

Показатель	Контроль	Семейная АГ
Е(см/с)	75,67±3,98	45,34±1,89*
А(см/с)	40,05±2,27	61,46±2,45*
Е/А	1,84±0,14	0,7±0,06*
Еi(см)	8,89±0,58	6,81±0,34*
Ai(см)	3,86±0,33	6,38±0,17*
ВИР(мс)	62,5±3,78	118,2±5,38*
Ен	5,75±0,37	3,56±0,14*
ФПН(%)	30,19±1,37	46,51±1,32*
ИММЛЖ(г/м ²)	96,75±3,13	52,51±4,96*

Примечание: * - $p < 0,01$; Ai - интеграл скорости позднего наполнения ЛЖ; Ei - интеграл скорости раннего наполнения ЛЖ; Ен - нормализованная максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ.

существование зависимости процессов ремоделирования сердца от организации генов белков, принимающих участие в этом процессе [6,9]. Существует достаточное количество исследований роли АПФ в патогенезе АГ. При обследовании пациентов с семейным анамнезом АГ была установлена внутрисемейная корреляция уровня циркулирующего АПФ [2,3].

Имеется много фактов, указывающих, что в кардиомиоците в ответ на различные гормональные, механические, физиологические стимулы могут активироваться определенные наборы генов, приводя к изменению фенотипа клеток, в частности к увеличению их в размерах, нарушению механической функции. Задержать развитие гипертрофии миокарда можно с помощью антагонистов Ca^{2+} - зависимых рецепторов, в частности ангиотензина II, эндотелина 1, простагландинов [5,8].

У РСАГ наблюдались исходно высокое ДАД, патологические типы суточного ритма АД и в 40% случаев отмечались признаки ДДФ ЛЖ, что необходимо учитывать при медико-генетическом консультировании этого контингента.

В качестве лекарственной коррекции семейной АГ предлагается использовать ингибиторы АПФ (ИАПФ) и диуретики. Структурные и биохимические процессы в кардиомиоците при ГЛЖ не всегда ведут к необратимым фиброзным изменениям, а функциональная активность миокарда после регрессии ГЛЖ значительно улучшается. Клинический эффект для восстановления ДФ ЛЖ достигается активнее при наличии ГЛЖ концентрического типа [2,6].

Результаты проспективного исследования иАПФ, антагонистов кальция, диуретиков, β -адреноблокаторов подтвердили способность антигипертензивной медикаментозной терапии продолжительностью не < 6 месяцев вызывать

обратное развитие ГЛЖ у больных АГ [7-9].

Опираясь на механизмы развития ДДФ ЛЖ, лекарственные препараты улучшают ДФ ЛЖ путем снижения ЧСС, активного расслабления ЛЖ и улучшения диастолических параметров ЛЖ [2,9].

Улучшая диастолические составляющие ЛЖ, нормализуя релаксацию, лекарственные препараты восстанавливают нарушенную ДФ ЛЖ. Этот феномен связан с регрессом ГЛЖ, обратным развитием фиброзного процесса, уменьшением содержания коллагена в миокарде. Об этом свидетельствуют исследования длительного назначения ИАПФ при АГ, подтвердившие их ремоделирующий эффект на миокард [1,8]. Положительное воздействие ИАПФ, их протективный эффект в отношении органов-мишеней, активное антигипертензивное влияние, хорошая переносимость больными, делают ИАПФ препаратами первого выбора при семейной АГ.

Таким образом, семейная АГ является самостоятельным, генетически детерминированным заболеванием. Начинается заболевание в молодом возрасте, в среднем 30 лет, для нее характерны патологические типы суточного ритма АД, гипертонические кризы, быстрое прогрессирующее развитие с вовлечением в процесс органов-мишеней. У больных семейной АГ отмечается преимущественно концентрический тип ремоделирования ЛЖ, раннее формирование ДДФ ЛЖ. У РСАГ наблюдались исходно высокое ДАД, патологические типы суточного ритма АД и в 40% случаев — признаки ДДФ ЛЖ, что необходимо учитывать при медико-генетическом консультировании. Клинико-диагностические особенности семейной АГ необходимо учитывать при врачебно-экспертной работе и оценке прогноза. ИАПФ и диуретики являются приоритетными лекарственными препаратами для лечения семейной АГ.

Литература

1. Конради А.О., Жукова А.В., Винник Т.А. и др. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена. Артер гиперт 2002; 8(1): 12-6.
2. Намаканов Б.А. Семейная артериальная гипертония. Артер гиперт 2004; 10(1): 15-8.
3. Намаканов Б.А. Ингибиторы АПФ и диастолическая функция сердца у больных семейной артериальной гипертонией. Материалы Российского Национального Конгресса Кардиологов. Москва 2003; 228.
4. Пузырев В.П. Генетика артериальной гипертензии. Клин мед 2003; 1: 12-8.
5. Bubnov YuI, Namakanov BA. Diastolic function left ventriculium in normotensive relatives of patients familial arterial hypertension. J Hypertens 2004; 22(Suppl.2): 315.
6. Hakamada-Tagushi R, Imamura A, Nagahara M, et al. Microcirculatory hemodynamic change in normotensive offspring of essential hypertensive parents. J Hypertens 2002; 20(Suppl. 4): S211.
7. Inomata H, Nabika T, Ikeda K, et al. Evaluation of genetic susceptibility for cardiac hypertrophy in relation to hypertension, sexual dimorphism and genetic make-up. J Hypertens 2002; 20(Suppl. 4): S260.
8. Lopes HF, Stojiljkovic MP, Zhang D, Egan BM. Cardiovascular response to salt in subjects with family history of hypertension. J Hypertens 2002; 20(Suppl. 4): S336.
9. Tsakiris A, Doulas M, Nearchos N, et al. Blood pressure control with monotherapy in greek population: experience of an outpatient hypertension clinic. J Hypertens 2003; 21(Suppl. 4): S193.

Поступила 27/12-2004

Особенности появления эпизодов резкого снижения вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца и практически здоровых людей при обычной физической нагрузке

Е.Я. Парнес*, О.Д. Александрова*, Е.А. Перепада*, Р.И. Стрюк*, Д.Г. Иоселиани**

*Московский государственный медицинский стоматологический университет; **Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии. Москва, Россия

Episodes of acute heart rate variability decrease in coronary heart disease patients and healthy people at normal levels of physical stress

E.Ya. Parnes*, O.D. Alexandrova*, E.A. Perepada*, R.I. Stryuk*, D.G. Ioseliani**

* Moscow State Medico-Stomatological University; ** Scientific and Clinical Center for Interventional Cardioangiology. Moscow, Russia

Цель. Изучить условия возникновения эпизода резкого снижения вариабельности сердечного ритма (PC BCP) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и здоровых людей во время привычной физической нагрузки (ФН) — подъеме по лестнице.

Материал и методы. 30 больных ИБС, которым выполнена коронарография, группа контроля — 17 практически здоровых людей. Непрерывное мониторирование ЭКГ с расчетом показателей BCP проводилось при подъеме исследуемых по лестнице в привычном темпе.

Результаты. Эпизоды PC BCP отмечены у 27 больных ИБС и у 12 здоровых людей. У больных ИБС эпизоды возникали при меньшей ФН и меньшей частоте сердечных сокращений (ЧСС), чем у здоровых людей, и не зависели от количества пораженных сосудов и их проходимости. ЧСС, при которой возник эпизод PC BCP, у больных с нестабильной стенокардией составила 50% от субмаксимальной, у больных со стабильной стенокардией — 64%, у здоровых людей — 87%.

Заключение. Проба с умеренной ФН достаточна, чтобы по появлению эпизода PC BCP дифференцировать больных ИБС от здоровых людей. Показатель отношения ЧСС, при которой возник эпизод PC BCP, к субмаксимальной ЧСС ($CHCLF < 40 \text{ ms}^2 / CHC \text{субмакс}$) у больных нестабильной стенокардией достоверно меньше, чем у больных с клиникой стабильного течения ИБС.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, физическая нагрузка, ишемическая болезнь сердца.

Aim. To study the episodes of acute heart rate variability (HRV) decrease in patients with coronary heart disease (CHD) and healthy people, at normal levels of physical stress (PS) — stairs climbing.

Material and methods. The study included 30 patients with CHD, who underwent coronaroangiography, and 17 relatively healthy people (control group). Non-stop ECG monitoring was performed during stairs climbing at normal pace.

Results. Episodes of acute HRV decrease were registered in 29 CHD patients and 12 healthy people. In CHD patients, the episodes developed at lower PS and HR levels, than in healthy subjects, regardless of compromised vessels' number and stenosis severity. HR at the start of HRV decrease episode was 50% from submaximal HR in patients with unstable angina; 64% - in patients with stable angina, and 87% - in healthy individuals.

Conclusion. Moderate PS test helped to identify, by registering episodes of acute HRV decrease, CHD patients and healthy people. Ratio "HR at the start of the episode" / "Submaximal HR" ($HR \text{ LF} < 40 \text{ ms}^2 / HR \text{ submax}$) in patients with unstable angina was significantly lower than in individuals with stable angina.

Key words: Heart rate variability, physical stress, coronary heart disease.

Одной из актуальных проблем современной кардиологии является поиск простых, дешевых, не обременительных для пациентов методов диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) и определения индивидуального прогноза течения этого заболевания [1]. Больше всего этим задачам соответствует велоэргометрия (ВЭМ) [2]. Однако многие больные ИБС не способны достичь субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), что является одной из причин неинформативности ВЭМ [3,4].

В предыдущих работах было показано, что у больных ИБС во время ВЭМ пробы резкое снижение спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) происходит при меньшей ЧСС, чем у практически здоровых людей, что можно использовать с целью диагностики ИБС [5]. При этом отношение ЧСС, при которой тахограмма стала выглядеть как прямая линия, к субмаксимальной ЧСС ($ЧСС_{LF} < 40 \text{ мс}^2 / ЧСС_{субмакс}$) для больных ИБС составила в среднем 0,7, а для практически здоровых людей – 0,85 [6]. Появление эпизодов резкого снижения ВСР во время ВЭМ у больных ИБС происходило при нагрузке на 50 Вт меньшей, чем была необходима для появления значимой депрессии сегмента ST. Этим можно объяснить, что все больные ИБС при выполнении физической нагрузки (ФН) достигли резкого снижения ВСР, несмотря на сомнительный результат ВЭМ пробы у части из них из-за невозможности в результате усталости достичь субмаксимальной ЧСС. Это позволило продолжить исследование с целью определить, может ли умеренная привычная ФН вызывать резкое снижение ВСР у больных ИБС и практически здоровых людей, и существуют ли различия в условиях возникновения резкого снижения ВСР у них.

Материалы и методы

Проба с умеренной ФН проанализирована у 30 больных ИБС, средний возраст $52,3 \pm 10,1$ года, которым на следующий день была выполнена коронароангиография (КАГ), и у 17 практически здоровых людей, средний возраст $40,7 \pm 7,8$ лет. Характеристика больных ИБС представлена в таблице 1. Были обследованы больные ИБС с однососудистым и с многососудистым поражением коронарных артерий (КА), с различной степенью проходимости коронарных сосудов. В зависимости от кровотока по максимально пораженной коронарной артерии (ТІМІ) были выделены: ТІМІ 3 – нормальный антеградный кровоток, ТІМІ 0 – окклюзия коронарного сосуда. В исследова-

ние не включались больные сахарным диабетом с нарушением ритма, обострением хронических болезней, при наличии явных клинических симптомов сердечной недостаточности. Общий холестерин (ОХС) в группе больных ИБС в среднем был $5,6 \pm 1,37$ ммоль/л. Больные нестабильной стенокардией включались в исследование после стабилизации состояния.

Больным ИБС предлагалось во время суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ ЭКГ) совершать подъемы по лестнице в привычном для них темпе по следующей методике. Подъем с 1 на 2 этаж, 5 минут отдых, спуск на лифте на 1 этаж, далее подъем на 3 этаж, 5 минут отдыха и т.д. Максимальный подъем составил на 5 этаж. Больным ИБС было рекомендовано прекращать ФН при появлении боли в грудной клетке, слабо-

Таблица 1
Клиническая характеристика больных ИБС

	Показатель	Абс.
АГ	Есть	25
	Нет	5
Курение	Курит	8
	Курил	15
	Не курил	7
Ожирение	Андроидное	8
	Гиноидное	9
	Нет	13
Алкоголь	Злоупотребление	7
	Умеренное потребление	17
	Не употребляют	6
Стенокардия	Прогрессирующая	5
	Стабильная	21
	Отсутствует	4
Перенесенный ИМ	Передний	7
	Нижний	11
	Не было	12
ФВ ЛЖ	< 40%	2
	40-60%	10
	> 60%	18
Количество стенозов	3 и >	12
	2	5
	1	13
Кровоток по максимально пораженной коронарной артерии (ТІМІ)	0	8
	I	5
	II - III	17

Примечание: АГ – артериальная гипертония, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИМ – инфаркт миокарда

сти и любых других неприятных ощущений. Практически здоровые люди во время СМ ЭКГ поднимались по лестнице по следующей методике: с 1 на 3 этаж, 5-минутный отдых, спуск на лифте, затем с 1 на 5 этаж, 5-минутный отдых, спуск на лифте и т.д. на 7 и 9 этажи в привычном для них темпе.

Анализ ВСР предусматривал просмотр тахограмм всех 5-минутных кардиоинтервалов на протяжении выполнения ФН со сдвигом их на 1 минуту с целью выявления эпизодов тахограммы, которые выглядят как прямая линия, продолжительностью не менее 60 секунд, которым соответствуют значения спектральных показателей ВСР в диапазоне низких частот ($LF < 40 \text{ мс}^2$ и высоких частот ($HF < 40 \text{ мс}^2$ (рисунок 1 А и Б). У здоровых людей в покое показатели LF и HF за 5-минутный кардиоинтервал составляют $1170 \pm 416 \text{ мс}^2$ и $975 \pm 203 \text{ мс}^2$ соответственно [7].

Определяли, при какой минимальной ЧСС (мин ЧСС $LF < 40 \text{ мс}^2$) начинался эпизод резкого снижения ВСР (PCBCP) во время ФН. При статистической обработке использовалась программа SPSS 11.0; непараметрическую статистическую обработку проводили с помощью критериев Mann-Whitney, Kruskal Wallis. Результаты представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты и обсуждение

Все практически здоровые люди поднялись на 9 этаж, при этом у 9 из них PCBCP произошло при подъеме на 7 этаж, у 3 — при подъеме на 9 этаж. У 5 здоровых лиц снижение спектральных показателей $ВСР < 40 \text{ мс}^2$ при подъеме на 9 этаж не было достигнуто. Средняя ЧСС, при которой начиналось PCBCP у 12 человек, составила $128,3 \pm 7,9$ уд/мин. У 5 здоровых людей, не достигших PCBCP, ЧСС на высоте ФН в среднем была равна 127,6. В связи с этим отсутствие PCBCP у этих здоровых лиц можно объяснить тем, что подъем на 9 этаж для них не был достаточной ФН для повышения ЧСС до того уровня, чтобы произошло PCBCP. Отношение ЧСС, при которой LF и HF становились $< 40 \text{ мс}^2$ (ЧСС $LF < 40 \text{ мс}^2$), к субмаксимальной ЧСС среди здоровых лиц, достигших PCBCP, колебалось от 0,77 до 0,94 (в среднем

$0,87 \pm 0,05$). Подобные же результаты были получены и при ВЭМ в группе практически здоровых людей [5].

Среди 30 больных ИБС PCBCP во время ФН не произошло у 3. У одного на высоте ФН появилась экстрасистолия, что не позволило проводить анализ ВСР. Один больной поднялся до 3 этажа и прекратил ФН, достигнув ЧСС 99 уд/мин, и еще один выполнил полную ФН, поднявшись последовательно на 5 этаж, но при этом максимальная ЧСС во время ФН составила 90 уд/мин. У 27 больных ИБС PCBCP произошло при ЧСС $LF < 40 \text{ мс}^2$ в среднем $84,3 \pm 15,7$ уд/мин. Отношение ЧСС $LF < 40 \text{ мс}^2$ /ЧССсубмакс в группе больных ИБС колебалось от 0,46 до 0,84, (в среднем $0,62 \pm 0,11$). 7 больных ИБС достигли эпизода PCBCP при подъеме на один этаж, 7 больных при подъеме на два этажа, 6 больных — на три этажа и 7 — на четыре этажа. Важно отметить, что значимая депрессия сегмента ST во время ФН была только у 4 больных ИБС, у 3 из которых при СМ ЭКГ и в другое время суток зафиксирована депрессия сегмента ST. У одного больного во время ФН депрессия сегмента ST отсутствовала, хотя при СМ зафиксирована депрессия сегмента ST на фоне тахикардии.

У больных ИБС выявлен существенный разброс показателя ЧСС $LF < 40 \text{ мс}^2$ /ЧССсубмакс (таблица 2). При этом у 4 больных ИБС он был $> 0,77$, т.е. равным таковому у здоровых людей. В связи с этим анализировали связи ЧСС $LF < 40 \text{ мс}^2$ /ЧССсубмакс с различными демографическими и клиническими показателями. Анализ показал, что ЧСС $LF < 40 \text{ мс}^2$ /ЧССсубмакс у больных ИБС не зависит от возраста, ожирения, курения и употребления алкоголя, уровня ОХС, наличия артериальной гипертонии (АГ), перенесенного инфаркта

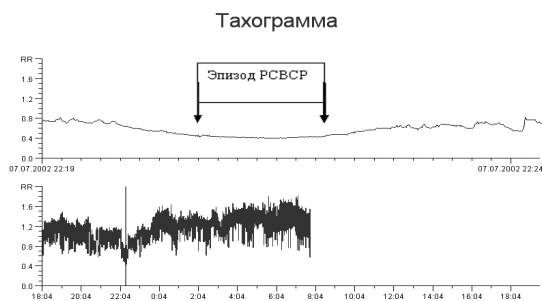


Рис. 1(А) Эпизод PCBCP у здорового человека во время ФН.

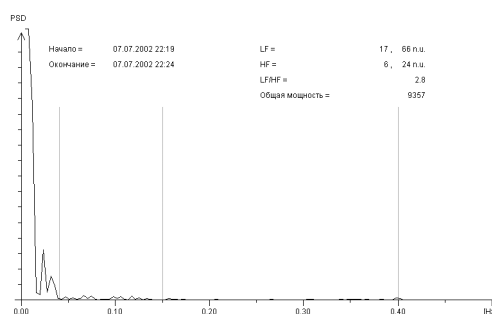
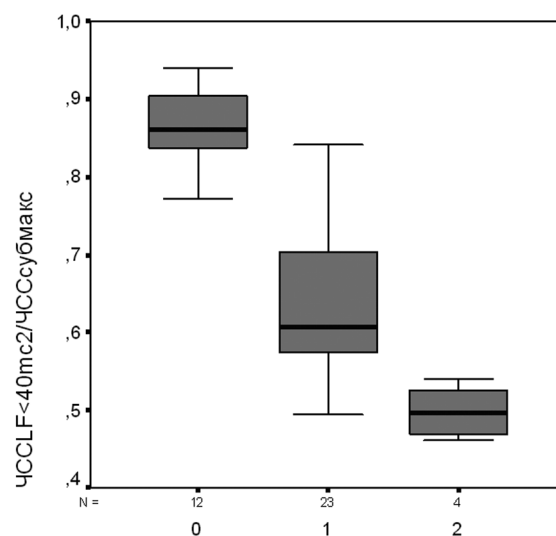


Рис. 1(Б) Показатели спектрального анализа ВСР во время эпизода PCBCP.

миокарда (ИМ), фракции выброса (ФВ), количества стенозов КА и степени их выраженности. Обнаружена зависимость $\text{ЧССLF} < 40 \text{мс}^2 / \text{ЧССсубмакс}$ от характера течения ИБС. На рисунке 2 показаны средние значения $\text{ЧССLF} < 40 \text{мс}^2 / \text{ЧССсубмакс}$ у здоровых, больных с клиникой стабильного течения ИБС и нестабильной стенокардией. Достоверность отличия по критерию Kruskal Wallis составила $2,6 \text{E}-06$. При нестабильной стенокардии показатель $\text{ЧССLF} < 40 \text{мс}^2 / \text{ЧССсубмакс}$ в среднем составил 0,5 при колебаниях 0,46–0,54, при стабильном течении ИБС (стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз) $\text{ЧССLF} < 40 \text{мс}^2 / \text{ЧССсубмакс}$ было равно в среднем 0,65 при колебаниях 0,49–0,84, достоверность отличия по Mann-Whitney – 0,009.

Следует отметить, что группа больных нестабильной стенокардией отличалась от группы больных с клиникой стабильного течения ИБС также тем, что эпизод РСВСР возникал при подъеме на меньший этаж ($p=0,02$), при меньшей ЧСС ($p=0,0056$); был более низким показатель ВСР – средняя для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов R-R на всех 5-минутных участках записи ЭКГ (SDNNind) ($p=0,024$) (критерий Mann-Whitney) (таблица 3).



здоров - 0; стаб. ИБС - 1; нестаб. ИБС - 2; .

Примечание: Kruskal Wallis Test $p=2,64511 \text{E}-06$

Рис. 2 Отношение $\text{ЧССLF} < 40 \text{мс}^2 / \text{ЧССсубмакс}$ у здоровых, больных ИБС со стабильным течением и нестабильной стенокардией.

Таким образом, у больных ИБС умеренная ФН, которая практически у всех еще не вызвала значимой депрессии сегмента ST, приводила к резкому снижению спектральных показателей ВСР при ЧСС, составляющей в среднем 62% от субмаксимальной. Для выявления эпизода РСВСР больным ИБС достаточно подь-

Таблица 2

Показатели ВСР у практически здоровых и больных ИБС при подъеме по лестнице

Показатели	Больные ИБС (n=30)		Здоровые (n=17)		Mann-Whitney P =
	Среднее $\pm$ станд. откл	Min-max	Среднее $\pm$ станд. откл	Min-max	
Возраст	53,1 $\pm$ 10,1	28-65	40,7 $\pm$ 7,8	24-54	6,5E-06
Этаж, при подъеме на который показатель LF становился $< 40 \text{мс}^2$	3,57 $\pm$ 1,1 (n=27)	2-5	7,5 $\pm$ 0,90 (n=12)	7-9	9,8E-07
Минимальная ЧСС, при которой показатель LF становился $< 40 \text{мс}^2$	84,3 $\pm$ 15,7 (n=27)	60-122	128,3 $\pm$ 7,9 (n=12)	118-142	2,9E-10
$\text{ЧССLF} < 40 \text{мс}^2 / \text{ЧССсубмакс}$	0,62 $\pm$ 0,11 (n=27)	0,46-0,84	0,87 $\pm$ 0,05 (n=12)	0,77-0,94	1,6E-07
SDNN (за сутки), мс	137,8 $\pm$ 34,3	88-211	173,4 $\pm$ 38,2	110-225	3,8E-05
SDNNind (за сутки), мс	58,6 $\pm$ 18,4	30-118	73,2 $\pm$ 20,0	43-122	7,0E-06
ТИ (за сутки)	37,8 $\pm$ 10,2	10-61	44,3 $\pm$ 11,0	25-62	0,0017
LF (за сутки), мс^2	870,9 $\pm$ 807,2	214-4181	1216,8 $\pm$ 421,4	570-3395	9,2E-05
HF (за сутки), мс^2	378,8 $\pm$ 345,6	77-1409	426,7 $\pm$ 185,6	128-2618	0,027
Общая мощность (за сутки), мс^2	3643 $\pm$ 2563	1135-13585	4419 $\pm$ 1553	1761-10885	0,0013

Примечание: SDNN – стандартное отклонение всех синусовых интервалов R-R в течение 24 часов; SDNNind – индекс SDNN; ТИ – триангулярный индекс (техн.ед.) – показатель геометрического метода характеристики ВСР.

Таблица 3

Показатели ВСР у больных со стабильным течением ИБС и нестабильной стенокардией при подъеме по лестнице

Показатели	Больные со стабильной ИБС (n=23)	Больные с нестабильной стенокардией (n=4)	Mann-Whitney
	Среднее $\pm$ станд. откл.	Среднее $\pm$ станд. откл.	P=
Возраст	52,3 $\pm$ 10,5	58,0 $\pm$ 7,0	0,431
Этаж, при подъеме на который показатель LF становился < 40 мс ²	3,7 $\pm$ 1,1	2,25 $\pm$ 0,5	0,020
Минимальная ЧСС, при которой показатель LF становился < 40 мс ²	87,5 $\pm$ 15,0	65,7 $\pm$ 6,5	0,0056
ЧССLF<40мс ² / ЧССсубмакс	0,64 $\pm$ 0,11	0,50 $\pm$ 0,04	0,00949
SDNN (за сутки), мс	136,8 $\pm$ 40,9	120,7 $\pm$ 11,1	0,47
SDNNind (за сутки), мс	60,04 $\pm$ 19,6	40,25 $\pm$ 7,63	0,024
ТИ (за сутки)	36,7 $\pm$ 11,6	38,5 $\pm$ 6,5	0,84
LF (за сутки), мс ²	913,4 $\pm$ 851,6	413,8 $\pm$ 244,1	0,087
HF (за сутки), мс ²	405,3 $\pm$ 360,0	154,5 $\pm$ 47,8	0,15
Общая мощность (за сутки), мс ²	3807 $\pm$ 2707	1962 $\pm$ 537	0,087

Примечание: SDNN – стандартное отклонение всех синусовых интервалов R-R в течение 24 часов; SDNNind – индекс SDNN; ТИ – триангулярный индекс (техн.ед.) – показатель геометрического метода характеристики ВСР.

ема на 5 этаж в привычном темпе, для здоровых людей на 9-11 этажи. Здоровым людям для достижения РСВСР необходимо достичь 87% от субмаксимальной ЧСС.

Изучение условий появления РСВСР во время ВЭМ пробы показало, что отношение ЧССLF<40 мс²/ЧССсубмакс у больных ИБС составило 0,69 $\pm$ 0,1, а у здоровых – 0,85 $\pm$ 0,07 [5]. Таким образом, более привычная нагрузка – подъем по лестнице, обладает большим диагностическим значением при выявлении эпизодов РСВСР, чем ступенчатая прерывистая ФН, используемая во время ВЭМ [5], т.к. разница отношения ЧССLF<40 мс²/ЧССсубмакс у больных и здоровых была больше при подъеме по лестнице.

Литература

- Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 5-9.
- Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва «МЕДпресс-информ» 2002; 296 с.
- Рябыкина Г.В. Методические рекомендации по практическому использованию холтеровского мониторирования ЭКГ. Часть III. Диагностика ишемических изменений миокарда. Кардиология 2002; 10: 69-87.
- Лупанов В.П. Алгоритм неинвазивной диагностики ишемической болезни сердца. Сравнительная оценка функциональных проб. РМЖ 2004; 12: 718-20.
- Парнес Е.Я., Кошкина Е.В., Красносельский М.Я. Показатели вариабельности сердечного ритма во время велоэргометрической пробы. Кардиология 2003; 8: 26-30.
- Парнес Е.Я., Кошкина Е.В., Красносельский М.Я., Стрюк Р.И. С чем связано снижение вариабельности сердечного ритма во время велоэргометрической пробы? Тер архив 2005; 4 (принята к печати).
- "Heart rate variability. Standarts of measurement, physiological interpretation and clinic use". Task force of the Europen Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J 1996; 17: 354-81.

Поступила 31/01-2005

Влияние артериальной гипертонии на электрическую гетерогенность миокарда у больных ишемической болезнью сердца

А.А. Лещинский, Б.А. Мультиановский, А.Г. Петров, С.Б. Пономарев

Ижевская государственная медицинская академия. Ижевск, Россия

Arterial hypertension and myocardial electric heterogeneity in patients with coronary heart disease

L.A. Leshchinsky, B.L. Multanovsky, A.G. Petrov, S.B. Ponomarev

Izhevsk State Medical Academy. Izhevsk, Russia

Цель. Изучить изменения пространственной variability интервала QT при физической нагрузке (ФН) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от степени тяжести артериальной гипертонии (АГ).

Материал и методы. Обследованы 196 мужчин трудоспособного возраста с ранее установленным диагнозом ИБС, разделенных на 4 группы: без АГ – группа I (n=65), ИБС в сочетании с АГ I–III степеней тяжести – группы II (n=41), III (n=43), IV (n=47) соответственно; всем обследованным выполнены эхокардиография, велоэргометрическая проба, вычислялись дисперсия скорректированного интервала QT (dQTc) в покое и на высоте ФН, время восстановления исходной dQTc и разработанный авторами коэффициент толерантности к нагрузке (КТН).

Результаты. У больных ИБС, независимо от наличия и степени тяжести АГ, имеет место исходное повышение электрической гетерогенности миокарда; ее рост при ФН и увеличение времени восстановления зависит от наличия и тяжести АГ, достигая максимума при тяжелой АГ (в 1,76 раза). Показатели электрической гетерогенности миокарда, в большей мере при ФН, связаны с гипертрофией левого желудочка, его диастолической функцией и функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы в целом.

Заключение. АГ усиливает гемодинамическую нагрузку на миокард, которая, вызывая компенсаторное увеличение массы миокарда и рост его потребности в кислороде, способствует развитию неравномерности кровоснабжения миокарда и его ишемии, что увеличивает пространственную variability интервала QT, в наибольшей степени – при ФН. Учет изменений электрической гетерогенности миокарда при ФН, в частности использование КТН, позволяет повысить информативность нагрузочных проб.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, электрическая гетерогенность миокарда.

Aim. To investigate dynamics of QT interval variability during physical stress (PS) test in coronary heart disease (CHD) patients with various stages of arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 196 working-age males with earlier diagnosed CHD, divided into 4 groups: Group I (no AH; n=65), Group II, III, and IV (with Stage I, II, and III AH, respectively; n=41, n=43, and n=47). All subjects underwent echocardiography, veloergometry. Corrected QT interval dispersion (dQTc) at rest and during maximal PS; recovery time of baseline dQTc, and original stress tolerance coefficient (STC) were calculated.

Results. CHD patients, regardless of AH presence and stage, had greater myocardial electric heterogeneity at baseline. Its increase in PS, as well as recovery time increase, were determined by AH presence and stage, being maximal in severe AH (1.76-fold increase). Myocardial electric heterogeneity, especially in PS, correlated with left ventricular (LV) hypertrophy, LV diastolic function, and the overall functional status of cardiovascular system.

Conclusion. AH raise causes increase in myocardial hemodynamic workload. Compensatory increase in LV myocardial mass and myocardial O₂ demand result in defective myocardial blood flow, myocardial ischemia, and increased QT interval variability, especially during PS. Taking into account dynamics of myocardial electric heterogeneity during PS may raise the informative value of ECG-controlled stress tests.

Key words: Coronary heart disease, arterial hypertension, myocardial electric heterogeneity.

Изучение пространственной вариабельности или дисперсии интервала QT — разности между его минимальными и максимальными значениями в различных отведениях электрокардиограммы (ЭКГ) — в последние годы привлекает внимание исследователей, поскольку является простым и доступным методом, позволяющим с помощью стандартной ЭКГ судить о степени электрической гетерогенности миокарда и оценивать вероятность неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего ишемической болезни сердца (ИБС) [1-3]. Вероятность осложнений ИБС прямо пропорциональна степени повышения артериального давления (АД) [4,5], т.е. тяжести артериальной гипертензии (АГ); можно предполагать, что от последней зависят и электрофизиологические свойства миокарда, которые отражает, в частности интервал QT.

Целью настоящей работы было изучить изменения пространственной вариабельности интервала QT при физической нагрузке (ФН) у больных ИБС в зависимости от тяжести АГ.

Материалы и методы

Обследованы 196 мужчин трудоспособного возраста с ранее установленным по общепринятым критериям диагнозом ИБС; они были разделены на 4 группы: у пациентов группы I (n=65) АГ отсутствовала, группы II (n=41) имела место мягкая АГ (МАГ, АГ I степени), группы III (n=43) — умеренная АГ (УАГ, АГ II степени), группы IV (n=47) — тяжелая АГ (ТАГ, АГ III степени). Тяжесть АГ (степень повышения АД) определялась согласно рекомендациям ДАГ-I [6]. Группы были сопоставимы по возрасту, функциональному классу (ФК) стенокардии (по классификации Канадской ассоциации кардиологов) и степени выраженности хронической сердечной недостаточности, а также не имели достоверных различий по параметрам липидного обмена, частоте, размерам и локализации ранее перенесенного инфаркта миокарда.

Дисперсия интервала QT (dQT) определялась по общепринятой методике [3, 7-10]. Измеряли интервал QT в 12 отведениях на ЭКГ, записанных до начала и в ходе исследования; конец зубца Т служил точкой, где зубец Т возвращался к изолинии ТР, или в случаях, если до возвращения зубца Т к изолинии регистрировался зубец U, как самая глубокая точка между ними. В исследование не включались больные с фибрилляцией предсердий и уширением комплексов QRS > 0,12 сек; величины интервалов QT в экстрасистолических комплексах, перед ними и за ними не оценивались. Корректированный интервал QT (QTc) вычисляли по формуле Bazett HC, 1920: $QTc = QT / \sqrt{RR}$; дисперсию QTc (dQTc) определяли как разницу между максимальными и минимальными значениями QTc в 12 отведениях одной ЭКГ.

Всем больным была выполнена велоэргометрическая проба (ВЭМ) по ступенеобразной методике на аппарате фирмы Monarch (Швеция) в положении «сидя» со снятием

ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Исследования проходили в первую половину дня, после легкого завтрака; в день исследования лекарственные препараты принимались больными после ВЭМ. Использовалась схема дозирования ФН: 25-50-75-100-125 Вт при продолжительности каждой ступени 3 мин, ЭКГ регистрировалась до ВЭМ, в конце каждой ступени и после окончания исследования на 1, 2, 3, 5, 7, 10 и 20 минуте отдыха. АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) определялись до нагрузки, в конце каждой ступени и в восстановительный период; прекращение пробы и оценка ее результатов осуществлялись по общепринятым критериям [11]. При ВЭМ учитывали толерантность к ФН (ТФН), объем выполненной работы (ОВР), хронотропный и инотропный резервы сердца (ХРС и ИРС), двойное произведение (ДП), оценивали разработанный авторами ранее [12] показатель «произведение резервов» ($PR = ХРС \cdot ИРС / 10$). Рассчитывалась группа показателей, отражающих эффективность функционирования сердечно-сосудистой системы при ФН и, следовательно, уровень адаптации к ним: индекс экономичности работы сердца (ИЭРС), коэффициент расходования резервов миокарда (КРРМ) [13], разработанные и предложенные авторами индекс эффективности прессорной реакции — $ИЭПР = 10 \cdot ТФН / мСАД$, где мСАД — максимальное САД (патент на изобретение № 2192774, зарегистрирован 20.11.2002.) и индекс эффективности гемодинамики — $ИЭГ = 10 \cdot ТФН / PR$ (заявка на изобретение № 2003130243 от 10.10.2004.). Для более точного суждения о переносимости ФН на основе разработанной авторами методики (патент на изобретение № 2199264, зарегистрирован 27.02.2003) рассчитывали коэффициент толерантности к ФН ($КТН = ТФН / (dQTc \cdot (\Sigma ST + 1))$), где ΣST — суммарный модуль смещения сегмента ST в ходе выполнения ВЭМ. Для оценки способности сердечно-сосудистой системы к восстановлению после ФН учитывались восстановительные периоды сегмента ST, ЧСС САД и dQTc — T1, T2, T3 и T4 соответственно, рассчитывавшиеся как период времени от прекращения ФН до достижения сегментом ST исходного (исх.) уровня или до достижения ЧСС, САД и dQTc уровней, соответствовавших исходным $\pm 5\%$.

Всем больным было выполнено эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) по общепринятой методике на аппарате Sonos-100 (Hewlett Packard, США), определялись объемы левого желудочка (ЛЖ) в диастолу и систолу (КДО и КСО соответственно), фракция выброса (ФВ), суммарная диастолическая толщина стенок ЛЖ, равная сумме толщины задней стенки и межжелудочковой перегородки (ТЗС+ТМЖП), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по формуле Devereaux RA.1977; для определения «нагрузки объемом» использовали индекс нагрузки объемом (ИНО=КДО/ММЛЖ), для суждения об эффективности (экономичности) работы миокарда ЛЖ — разработанный авторами показатель удельного выброса — $ПУВ = УО / ММЛЖ$ (патент на изобретение № 2203613 от 10.05.2003). О диастолической функции ЛЖ судили, используя доплер-эхокардиографию (ДоЭхоКГ) в постоянно-волновом режиме, определяли соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения желудочков (Е/А), время замедления максимальной скорости раннего наполнения (ВЗРН), время изометрического расслабления ЛЖ (ВИР).

Математическая и статистическая обработка полученных данных выполнена в информационной оболочке Excel.

Результаты

В условиях покоя dQTc между группами больных ИБС в зависимости от наличия и тяжести АГ достоверно не различалась, хотя и имела некоторую тенденцию к росту (таблица 1). На высоте ФН пространственная вариабельность интервала QT возрастала во всех группах, однако это увеличение в абсолютных величинах и согласно градиенту dQTc-исх/dQTc-нагр, становилось более выраженным по мере появления и нарастания тяжести АГ, достигая максимума (макс) у больных ИБС в сочетании с ТАГ. Следует отметить, что, независимо от наличия и тяжести АГ, у больных с диагностированной в ходе ВЭМ депрессией сегмента ST, dQTc на высоте ФН была достоверно выше, чем у пациентов без таковой. В восстановительном периоде пространственная вариабельность интервала QT постепенно уменьшаясь во всех группах, возвращалась к исходной; по мере появления и увеличения тяжести АГ этот процесс занимал все больше времени, будучи достоверно наиболее длительным у больных ТАГ. В этой же группе определялся и достоверно наиболее низкий КТН, который снижался по мере появления и утяжеления АГ при том, что ТФН между группами достоверно не различалась.

При корреляционном анализе структурно-

функциональных параметров миокарда и показателей, характеризующих электрическую гетерогенность миокарда у больных ИБС (таблица 2), достоверная взаимосвязь dQTc в покое с параметрами, отражающими систолическую функцию ЛЖ – КДО, КСО, ФВ, отсутствовала. Аналогичная картина наблюдалась и при сопоставлении последних со временем восстановления исходной пространственной вариабельности интервала QTc, и лишь на высоте ФН обнаружена слабая взаимосвязь между степенью электрической гетерогенности миокарда и КДО. Существенно более тесными оказались ассоциации dQTc с ММЛЖ и ТЗС+ТМЖП, характеризующими «количество» миокарда); по мере их увеличения электрическая гетерогенность миокарда также имела достоверную тенденцию к росту, при этом на высоте ФН коэффициенты корреляции были достоверно более высокими, чем в покое (для обоих $p < 0,05$); время восстановления исходной пространственной вариабельности интервала QTc также прямо зависело от ММЛЖ и ТЗС+ТМЖП. Очевидно, за счет связи с ММЛЖ параметры электрической гетерогенности миокарда коррелировали, хотя и в меньшей степени, с производными от нее показателями – ИНО и ПУВ. Так же, как с ММЛЖ и ТЗС+ТМЖП, dQTc была ассоциирована с показателями, характеризующими диастолическую

Таблица 1

Показатели пространственной вариабельности интервала QT у больных ИБС в покое и при ФН в зависимости от наличия и степени тяжести АГ ($M \pm m$)

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p
dQTc-исх., мсек ^{1/2}	49,6±4,2	52,9±5,3	54,1±5,4	60,1±5,9	нд
dQTc-нагр, мсек ^{1/2}	69,2±5,9	77,8±6,5	85,4±7,3	105,7±7,7	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,01$
$R_{исх-нагр}$	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001	
dQTc-исх./ dQTc-нагр	1,4±0,09	1,46±0,1	1,58±0,1	1,76±0,11	$p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,05$
dQTc-нагр, ЭКГ(+), мсек ^{1/2}	78,7±7,2	88,3±7,9	96,3±9,2	114,5±10,3	$p_{1-4} < 0,01$ $p_{1-4} < 0,05$
dQTc-нагр, ЭКГ(-), мсек ^{1/2}	55,9±5,4	61,4±6,1	62,8±6,3	76,9±7,4	$p_{1-4} < 0,05$
P(+)-(-)	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05	
TdQT, мин	3,21±0,28	3,74±0,31	4,26±0,33	5,34±0,41	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
ТФН, Вт	98,2±6,4	96,8±6,7	92,5±6,1	83,1±6,3	нд
КТН, ×10, ед	6,79±0,65	5,79±0,59	4,62±0,47	3,06±0,32	$p_{1-4} < 0,00$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$

Примечание: нд – коэффициенты корреляции недостоверны.

Таблица 2

Взаимосвязь между показателями электрической гетерогенности миокарда и структурно-функциональными параметрами ЛЖ

	dQTc-исх. (1)	dQTc-нагр. (2)	T восст.dQTc –исх (3)
КДО	нд	+0,184 ($p<0,05$)	нд
КСО	нд	нд	нд
ФВ	нд	нд	нд
ММЛЖ	+0,402 ($p<0,01$)	+0,564* ($p<0,01$)	+0,479 ($p<0,01$)
ТЗС+ТМЖ	+0,408 ($p<0,01$)	+0,563* ($p<0,01$)	+0,461 ($p<0,01$)
ИНО	-0,208 ($p<0,05$)	-0,285 ($p<0,01$)	-0,264 ($p<0,01$)
ПУВ	-0,282 ($p<0,01$)	-0,335 ($p<0,01$)	-0,351 ($p<0,01$)
Е/А	-0,475 ($p<0,01$)	-0,634* ($p<0,01$)	-0,551 ($p<0,01$)
ВИР	+0,432 ($p<0,01$)	+0,601* ($p<0,01$)	+0,512 ($p<0,01$)
ВЗРН	+0,401 ($p<0,01$)	+0,547* ($p<0,01$)	+0,503 ($p<0,01$)

Примечание: нд – коэффициенты корреляции недостоверны; * - $p 1-2<0,05$.

функцию ЛЖ – Е/А, ВИР, ВЗРН; по мере роста ригидности стенок ЛЖ электрическая гетерогенность миокарда возрастала, при этом на высоте ФН степень корреляции была достоверно выше, чем в покое (для всех трех показателей – $p<0,01$); время восстановления пространственной вариабельности интервала QTc зависело от показателей, отражающих диастолическую функцию ЛЖ.

При сопоставлении параметров, отражающих функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, и показателей пространственной вариабельности интервала QTc была выявлена незначительная, хотя и достоверная, взаимосвязь исх. dQTc (в покое) с ТФН и ОВР, при этом последние не коррелировали ни с dQTc на высоте ФН, ни со временем восстановления исх. пространственной вариабельности интервала QTc (таблица 3). Зависимости между ЧСС, кроме малой корреляции мЧСС и dQTc на высоте ФН, и показателями электрической гетерогенности миокарда выявлено не было, однако они ассоциировались с исх. и макс. САД, при этом зависимость dQTc от исх. САД и макс.САД была на высоте ФН достоверно выше, чем в покое (для обоих $p<0,05$); время восстановления исх. пространственной вариабельности интервала QTc также находилось в прямой связи с исх.САД и на высоте ФН. Очевидно, за счет зависимости от САД показа-

тели электрической гетерогенности миокарда в покое и при выполнении физической работы имели прямую и достоверную взаимосвязь с уровнем гемодинамической нагрузки – показатель ДП, определяющий потребность миокарда в кислороде; в то же время степень увеличения гемодинамической нагрузки в ходе ВЭМ – ПР, с параметрами пространственной вариабельности интервала dQTc не коррелировала. Следует отметить, что увеличение электрической гетерогенности миокарда было связано со снижением эффективности функционирования сердечно-сосудистой системы – рост dQTc коррелировал со снижением эффективности как прессорной реакции – показатель ИЭПР, так и гемодинамики в целом – ИЭГ, а также с повышением энергозатрат на единицу работы и мощности – КРРМ и ИЭРС соответственно.

При сопоставлении параметров, характеризующих восстановительный период и пространственную вариабельность интервала QTc, достоверные зависимости последних и времени восстановления исходной ЧСС отсутствовали; в то же время между продолжительностью восстановительных периодов сегмента ST и САД существовала достоверная связь с показателями электрической гетерогенности миокарда.

Обсуждение

Полученные величины dQTc-исх, превышая во всех группах принимаемые за норму значения [14], подтверждают данные литературы, согласно которым АГ [15-17] и ИБС [2,3] являются источниками повышения электрической гетерогенности миокарда. Следует отметить, что полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют, что у больных ИБС, при отсутствии различий в ее тяжести, нет достоверного увеличения dQTc в покое по мере утяжеления АГ; это было выявлено у больных с неосложненной АГ [18]. Такое расхождение полученных авторами и данных литературы в результатах объясняется «наложением» у обследованных пациентов друг на друга 2 факторов, каждый из которых повышает пространственную вариабельность интервала QTc.

Обнаруженное авторами и другими исследователями [7, 9, 10], достоверное увеличение dQTc в ходе нагрузочной пробы у больных ИБС можно, очевидно, рассматривать как один из отличительных признаков патологии коронарных сосудов, поскольку известно, что у здоровых людей dQTc при ФН не возрастает [19]; одновременно достоверный рост dQTc на высоте ФН по мере появления и утяжеления АГ, достигающий максимума при ТАГ, свидетельствует об усилении роли АГ в прогрессировании гетерогенности миокарда при физическом напряжении. Учитывая, что последняя является предиктором жизнеопасных осложнений [20], их развитие при ФН в определенной степени можно считать зависимым от наличия и степени тяжести АГ. Наблюдаемая на высоте ФН достоверно более высокая степень электрической гетерогенности миокарда у больных с признаками ишемии миокарда на ЭКГ, по сравнению с пациентами без таковых, соответствует данным литературы о взаимосвязи dQTc с ЭКГ-маркерами коронарной недостаточности [21,22] и подтверждает роль последней в развитии электрической гетерогенности сердечной мышцы. Непосредственным механизмом усиления dQTc при ишемии миокарда могут служить развивающиеся при ней локальная экстрацеллюлярная гипокальциемия и замедление фазы активации монофазного потенциала действия в зоне ишемии [1].

Учитывая значение коронарной недостаточности в увеличении dQTc, а также относительно невысокую чувствительность нагрузочных проб по критерию изменений сегмента

ST [23,24], можно предполагать, что дополнительный учет величины электрической гетерогенности миокарда на высоте ФН повысит информативность исследования: с одной стороны, повышая его чувствительность [7], с другой — позволяя объективизировать динамический контроль функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов без традиционных ЭКГ-признаков ишемии миокарда и/или без изменений определяемой обычным способом ТФН. С этой целью был разработан КТН, использованный в настоящей работе. Его применение, даже при отсутствии различий в ТФН, дает возможность обнаружить межгрупповые различия ТФН: достоверное снижение КТН по мере появления и утяжеления АГ, достигающий наибольшей выраженности при ТАГ, позволяет говорить об ухудшении переносимости ФН больными ИБС в сочетании с АГ, прежде всего с ТАГ. Сравнение двух показателей, ТФН и КТН, позволяет говорить о том, что их совместное использование повышает информативность исследования.

Данные корреляционного анализа свидетельствуют о том, что развитие гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), зависящее у больных ИБС от наличия и тяжести АГ [25], способствует прогрессированию электрической гетерогенности миокарда, что, с одной стороны, можно объяснить развивающимися процессами ремоделирования ЛЖ, приводящими к неоднородности перфузии сердечной мышцы [26], а, с другой, позволяет рассматривать увеличение dQTc как одно из проявлений известного феномена несбалансированного роста, при котором при гипертрофии органа масса и функциональные возможности структур, отвечающих в частности за нервную регуляцию и микроциркуляцию, возрастают в меньшей мере, чем его масса [27]. Данные других работ [28,29] соответствуют результатам этого исследования относительно ассоциации ГЛЖ и dQTc в покое. В то же время в литературе отсутствуют указания на эти ассоциации на высоте нагрузки. Последний феномен, вероятно, можно объяснить следующим: по мере появления и увеличения степени тяжести АГ, вызывающего ГЛЖ, у больных развиваются компенсаторные, по существу, с учетом неоднократно упоминавшейся выше взаимосвязи электрической гетерогенности миокарда и жизнеопасных осложнений, защитные механизмы, в определенной мере препятствующие

Таблица 3

Взаимосвязь между показателями электрической гетерогенности миокарда и параметрами функционального состояния сердечно-сосудистой системы

	dQTc-исх. (1)	dQTc-нагр. (2)	T восст. Dqtc –исх (3)
ТФН	-0,173 (p<0,05)	нд	нд
ОВР	-0,192 (p<0,05)	нд	нд
иЧСС	нд	нд	нд
мЧСС	нд	+0,172	нд
иСАД	+0,297 (p<0,01)	+0,483* ^Δ (p<0,01)	+0,382 (p<0,01)
мСАД	+0,272 (p<0,01)	+0,464* ^Δ (p<0,01)	+0,394 (p<0,01)
иДП	+0,197 (p<0,05)	+0,189 (p<0,05)	+0,217 (p<0,01)
мДП	+0,213 (p<0,05)	+0,218 (p<0,01)	+0,208 (p<0,05)
ПР	нд	нд	нд
ИЭГ	-0,375 (p<0,01)	-0,497 (p<0,01)	-0,428 (p<0,01)
ИЭПР	-0,398 (p<0,01)	-0,481 (p<0,01)	-0,437 (p<0,01)
КРРМ	+0,382 (p<0,01)	+0,501 (p<0,01)	+0,501 (p<0,01)
ИЭРС	+0,296 (p<0,01)	+0,372 (p<0,01)	+0,321 (p<0,01)
T1	+0,182 (p<0,05)	+0,193 (p<0,05)	+0,308 (p<0,01)
T2	нд	нд	нд
T3	+0,174 (p<0,05)	+0,195 (p<0,05)	+0,273 (p<0,01)

Примечание: нд – коэффициенты корреляции недостоверны; * - p 1-2<0,05; ^Δ - p мЧСС-иСАД, p мЧСС-мСАД<0,01; и – исходное, м – максимальное.

росту электрической гетерогенности миокарда. Можно предположить, что эти механизмы функционируют в условиях покоя; на высоте ФН их действие прекращается или, по меньшей мере, ослабевает.

Следует отметить, что развивающаяся у больных ИБС по мере появления и прогрессирования АГ, ГЛЖ сама по себе также является компенсаторным механизмом, способствующим сохранению систолической функции ЛЖ в условиях перегрузки давлением [30,31]: нагрузка на миокард прямо пропорциональна внутреннему размеру и давлению в полости сердца и обратно пропорциональна толщине его стенок [32]. По-видимому, за счет этого компенсаторного механизма у больных ИБС, при отсутствии различий в ФК, тяжесть АГ, способствуя развитию ГЛЖ, не влияет досто-

верно на его систолическую функцию [25], показатели которой КДО, КСО, ФВ в основном не имели достоверной корреляции с параметрами электрической гетерогенности миокарда. Исключение составляют КДО и dQTc на высоте ФН, что можно объяснить ослаблением действия указанных выше защитных механизмов. Ранее было показано [25], что ГЛЖ ведет к компенсаторному, на фоне роста «нагрузки давлением», сокращению «нагрузки объемом», понижая одновременно эффективность работы гипертрофированного миокарда. Это объясняет отрицательную корреляцию показателей электрической гетерогенности миокарда с ИНО и ПУВ; высоко достоверные взаимосвязи параметров электрической гетерогенности миокарда с показателями диастолической функции ЛЖ можно объяснить зависимостью наруше-

ний последней от развития ГЛЖ [33–35].

Достоверная обратная зависимость dQTc в покое с ТФН и ОВР подтверждает представление о том, что степень выраженности пространственной вариабельности интервала QT является своего рода маркером тяжести патологических процессов в сердце [20,36,37], в частности, ишемии миокарда, приводящих в итоге к ухудшению функционального состояния сердечно-сосудистой системы [38,39]. Отсутствие корреляции этих показателей на высоте ФН можно объяснить обсуждавшейся выше зависимостью dQTc от ишемии миокарда, при выявлении первых признаков которой, согласно методике выполнения исследования, работа на велоэргометре прекращалась; при этом их выраженность на момент остановки пробы не зависела от уровня ФН.

Отсутствие зависимости показателей электрической гетерогенности миокарда от ЧСС, кроме малой, хотя и достоверной, корреляции между мЧСС и dQTc на высоте ФН, и наоборот, достоверно более выраженная зависимость, значимо возрастающая на высоте ФН, между dQTc и САД, позволяет судить о том, что у больных ИБС, в отсутствие изменений ФК, «нагрузка давлением» является одним из ведущих факторов, рост которого, способствуя развитию ГЛЖ, увеличивает dQTc. Утверждение о влиянии гемодинамической нагрузки на развитие электрической гетерогенности миокарда, с учетом достоверной корреляции их показателей с САД и ДП — как исходными, так и на высоте нагрузки — представляется справедливым и для ситуации покоя, и для физической работы.

При этом отсутствие достоверной зависимости между ПР и характеристиками электрической гетерогенности миокарда свидетельствует в пользу того, что последние, очевидно, зависят в большей мере от абсолютных значений гемодинамической нагрузки, чем от ее прироста в ходе выполнения физической работы.

Отрицательная зависимость между ИЭПР, ИЭГ и показателями электрической гетерогенности миокарда можно объяснить тем, что, несмотря на увеличение, по мере утяжеления АГ, САД и ДП, способствующих повышению dQTc, эффективность прессорной реакции согласно ИЭПР и гемодинамике в целом по ИЭГ снижается, что ведет к уменьшению экономичности функционирования сердечно-сосудистой

системы и, соответственно, увеличению энергозатрат. Последнее объясняет прямую корреляцию показателей пространственной вариабельности интервала QT с КРРМ и ИЭРС.

Наличие связи между временем восстановления исходной dQTc и временем восстановления исходного САД подтверждает ранее высказанный тезис о значимом влиянии гемодинамической нагрузки, опосредуемой прежде всего за счет повышения АД, на электрическую гетерогенность миокарда. Это влияние, как можно судить по наличию зависимости между временем восстановления dQTc и сегмента ST, опосредуется через развитие ишемии миокарда.

Таким образом, взаимосвязь наличия и степени тяжести АГ у больных ИБС с электрической гетерогенностью миокарда можно представить следующим образом: рост АД увеличивает гемодинамическую нагрузку на миокард, которая с одной стороны, вызывает компенсаторное увеличение ММЛЖ, приводящее к нарушению диастолической функции, с другой, увеличивает потребность миокарда в кислороде. Оба эти фактора способствуют развитию неравномерности кровоснабжения миокарда и его ишемии, что ведет к росту пространственной вариабельности интервала QT, при этом интенсивность указанных процессов при ФН выше, чем в покое, что способствует еще большему росту электрической гетерогенности миокарда.

Выводы

- У больных ИБС при ФН увеличение электрической гетерогенности миокарда и времени ее восстановления зависит от наличия и степени тяжести АГ, достигая максимума при ТАГ.
- Появление и прогрессирование АГ способствуют росту электрической гетерогенности миокарда через усиление гемодинамической нагрузки, приводящей к увеличению ММЛЖ.
- Показатели электрической гетерогенности миокарда, в большей мере при ФН, ассоциированы с диастолической функцией ЛЖ и функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы в целом; их использование, в частности КТН, позволяет повысить информативность нагрузочных проб с ЭКГ контролем.

Литература

1. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А. Дисперсия интервала QT. Кардиология 1998; 5: 58-63.
2. Sporton SC, Taggart P, Sutton PM, et al. Acute ischemia: a dynamic influence on QT dispersion. Lancet 1997; 349: 306-9.
3. Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, et al. QTc dispersion as predicts cardiac mortality in the elderly. Circulation 1998; 97: 467-72.
4. Flack J, Neaton J, Grimm R, et al. For the multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Blood Pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Circulation 1995; 92: 2437-45.
5. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and coronary heart disease. Brit Med Bull 1994; 50: 272-98.
6. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. Первый Доклад экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертонии, Всероссийского научного общества кардиологов и межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1) (В.А.Алмазов, Г.Г.Арабидзе, Ю.Б.Белюсов и др.). Клин фармакол фармакотер 2000; 3: 5-30.
7. Васильева Е.Ю., Артамонов В.Г., Карпман М.Л., Шпектор А.В. Динамика дисперсии скорректированного интервала QT при стресс-тесте и его диагностическое значение. Кардиоваск тер профил 2003; 1: 75-80.
8. Stoletniy LN, Pai RG. Value of QT dispersion in the interpretation of exercise stress test in women. Circulation 1997; 96: 904-10.
9. Hailer B, Van Leeuwen P, Sallner D, et al. Changes of QT dispersion in Patients with coronary artery disease depend on different methods of stress induction. Clin Cardiol 2000; 23(3): 181-6.
10. Koide Y, Yotsukura M, Yoshino H, Ishikawa K. Value of QT dispersion in the interpretation of treadmill exercise electrocardiograms of patients without exercise-induced chest pain ST-segment depression. Am J Cardiol 2000; 85(9): 1094-9.
11. Аронов Д.М., Лупанов В.П., Михеева Т.Г. Функциональные пробы в кардиологии. Лекции III, IV. Кардиология 1995; 12: 83-93.
12. Лещинский Л.А., Мультиановский Б.Л., Пономарев С.Б. Влияние комплексной медикаментозной терапии на адаптацию к физической нагрузке больных, перенесших инфаркт миокарда. Казан мед ж 1993; 5: 344-6.
13. Липовецкий Б.М., Плавинская С.И., Ильина Г.Н.. Возраст и функция сердечно-сосудистой системы человека. Ленинград «Наука» 1988; 91с.
14. Бусалаева Е.И., Дубова А.В. Анализ интервала QT при синдроме соединительно тканной дисплазии сердца. Материалы всероссийской научно-практической конференции «Перспективы развития кардиологии и внедрение новых методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний». Москва, 8-9 июня 2004; 5-6.
15. Clarkson PB, Naas AA, McMahon A, et al. QT dispersion in essential hypertension. QJM 1995; 88: 327-32.
16. Mayet J, Shahi M, McGrath K, et al. Regression of left ventricular hypertrophy is accompanied by a reduction in QT dispersion. Br Heart J 1995; 73(Suppl): 3-21.
17. Cooclin M, O'Gorman DJ, Sheridan DJ. Increased QT dispersion in patients with electrocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. Eur Heart J 1993; 14(Suppl): 212-7.
18. Комм НА, Муромцева ГА, Смоленский А.В. Дисперсия QT и функциональное состояние левого желудочка у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Тезисы докл Росс нац конгресс кардиол. Москва, 10-12 октября 2000; 146.
19. Шпектор А.В., Артамонов В.Г., Карпман М.Л., Васильева Е.Ю. Диагностическое значение динамики дисперсии интервала QTc при проведении теста с физической нагрузкой у больных ИБС. Тезисы докл Росс нац конгресс кардиол. Москва 10-12 октября 2000; 169.
20. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, et al. QT dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: Rotterdam Study. Circulation 1998; 97: 467-72.
21. Doi Y, Takada K, Mihara H, et al. QT dispersion in acute myocardial infarction with special reference to left ventriculographic findings. Jpn Heart J 1995; 36: 73-81.
22. Aggelakos S, Dritsas A, Michailidis A, et al. Exercise induced ventricular arrhythmia is associated with increased QT-dispersion. Br Heart J 1995; 73(Suppl3): 20-7.
23. Беленков Ю.Н. Неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца. Кардиология 1996; 1: 4-11.
24. Michaelides AP, Psomadaki ZD, Dilaveris PE, et al. Improved detection of coronary artery disease by exercise electrocardiography with the use of right precordial leads. N Engl J Med 1999; 340: 340-5.
25. Лещинский Л.А., Мультиановский Б.Л., Пономарев С.Б., Петров А.Г. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца. Клинико-эхокардиографические аспекты. Клин мед 2003; 11: 42-6.
26. Кузин А.И., Камерер О.В., Габбасова Л.А., Дружков М.А. Параметры перфузии миокарда в покое и их клиническая оценка у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. РКЖ 2004; 2: 16-9.
27. Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. Новосибирск «Наука» 1991; 352с.
28. Galinier M, Blanesu S, Fourcade J, et al. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension. Eur Heart J 1997; 18: 1484-91.
29. Vilas-Boas F, Castro Lima AA, Torezzo J, et al. QT dispersion in patients with hypertension. Arquiv Brazil Cardiol 1997; 5: 68-73.
30. Карпов Р.С., Дудко В.Т. Атеросклероз: Патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. Томск 1998; 656 с.
31. Меерсон Ф.З. Компенсаторная гиперфункция, гипертрофия и недостаточность сердца. В руководстве по кардиологии в 4 том. под ред. Е.И.Чазова. Т.1. Москва «Медицина» 1982; 306-30.
32. Шиллер Н., Осипов М.Н. Клиническая эхокардиография. Москва 1993; 347с.
33. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Гедгафова С.Ю. и др. Нарушение диастолической функции левого желудочка при эссенциальной артериальной гипертензии. Часть 1. Клиническое значение, типы нарушения диастолической функции левого желудочка и методы диагностики. Частота и основные патогенетические механизмы нарушения диастолической функции левого желудочка при артериальной гипертензии. Кардиология 2001; 5: 74-8.
34. Zabaloitia M, Rahman S, Haley WE, et al. Comparison in systemic hypertension of left ventricular mass geometry with systolic and diastolic function in patients <65 to >65 years of age. Am J Cardiol 1998; 82: 604-8.
35. Jaroch J, Lobo-grudzien K, Kovalska A. Left ventricular diastolic function in different patterns on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertension. Eur Heart J 1998; 19: 422-3.
36. Manttari M, Oikarinen L, Manninen V, Vitasalo M. QT dispersion as a risk factor for sudden cardiac death and fatal myocardial infarction in a coronary risk population. Heart 1998; 78: 268-72.
37. Сперанская С.М., Баканова Н.В., Шутов А.М. Дисперсия интервалов QT у больных гипертонической болезнью. Артер гипер 2003; 9(4): 18-21.
38. Strauer BE. Development of cardiac failure by coronary small vessel disease in hypertensive heart disease. J Hypertens 1991; 9: 10-5.
39. Zareba W, Moss AJ, Gessie SI. Dispersion of ventricular repolarisation and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. Am J Cardiol 1994; 74: 550-3.

Поступила 13/09-2004

Основные факторы риска развития острого инфаркта миокарда у работников радиационно опасных производств

Ю.В. Семёнова¹, А.Б. Карпов^{1,2}, Т.М. Литвиненко¹, Р.М. Тахауов^{1,2}, В.П. Леонов³

¹Северский биофизический научный центр Федерального управления «Медбиоэкстрем». г.Северск,

²Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная медицина и радиобиология»

СО РАМН. г.Северск; ³Томский Государственный университет. г.Томск, Россия

Acute myocardial infarction risk factors at radiation-dangerous workplaces

Yu. V. Semenova¹, A.B. Karpov^{1,2}, T.M. Litvinenko¹, R.M. Takhauov^{1,2}, V.P. Leonov³

¹Seversk Biophysical Research Center, Federal Agency “Medbioextrem”. Seversk, Russia. ²Research Laboratory “Radiation Medicine and Radiobiology”, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Seversk, Russia;

³Tomsk State University. Tomsk, Russia

Цель. Изучить факторы риска (ФР) развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), их значимость и характер взаимодействия в «закрытой» популяции, у работников радиационно опасных производств, подвергающихся в процессе профессиональной деятельности длительному воздействию ионизирующего излучения (ИИ) в диапазоне «малых» доз.

Материал и методы. На основе созданного по критериям ВОЗ регистра ОИМ проанализировано 1 370 случаев заболевания, из которых 327 у лиц, подвергавшихся длительному воздействию «малых» доз ИИ в условиях профессиональной деятельности. Выполнено проспективное когортное исследование заболеваемости ОИМ в «закрытой» популяции за период 1998-2002гг.

Результаты. Установлено, что суммарная доза внешнего облучения, стаж работы и традиционные ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у работников, подвергавшихся воздействию ИИ – больных ОИМ, распределены независимо друг от друга. Наибольшие суммарные дозы общего внешнего облучения регистрировались у персонала основных производств, перенесших ОИМ в молодом возрасте. С увеличением индивидуальной дозовой нагрузки уменьшалась продолжительность артериальной гипертензии (АГ) до ОИМ.

Заключение. У лиц, длительно контактирующих с источниками ИИ, в патогенезе ОИМ доминирующими являются такие ФР ССЗ, как психоэмоциональное перенапряжение, курение, АГ. Длительное воздействие «малых» доз ИИ потенцирует агрессивность традиционных ФР ССЗ – дислипидемии, АГ, в патогенезе ОИМ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, заболеваемость, факторы риска, «малые» дозы ионизирующего излучения.

Aim. To study risk factors (RF) of acute myocardial infarction (AMI), their significance and interplay in a “closed” population – people with chronic low-dose ionizing radiation (IR) exposure at their workplace.

Material and methods. According to WHO AMI Registry, 1 370 AMI cases were analyzed, including 327 cases in people exposed to long-term low-dose IR at their workplace. A prospective cohort study of AMI morbidity in a “closed” population (1998-2002) was performed.

Results. It was demonstrated that total dose of external radiation, duration of working in radiation-dangerous environment, and traditional cardiovascular RF, were independently distributed in IR-exposed AMI patients. Maximal total doses of external radiation were registered in young AMI patients. Individual dose negatively correlated with arterial hypertension (AH) duration before AMI development.

Conclusion. Among persons with long-term IR exposure, psycho-emotional stress, smoking, and AH were the leading cardiovascular RF in AMI pathogenesis. Long-term, low-dose IR enhanced traditional cardiovascular RF (dyslipidemia, AH) aggression in AMI pathogenesis.

Key words: Acute myocardial infarction, morbidity, mortality, risk factors, low-dose ionizing radiation.

© Коллектив авторов, 2005

Телефон: (382-3) 99-40-01,

Факс: (382-3) 99-40-02, 99-40-03,

E-mail: kab@sbrs.ru

На рубеже столетий сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смерти населения большинства промышленно развитых стран мира, составляя до 40% всех случаев смерти [1]. За последние 30 лет доля ССЗ в структуре общей заболеваемости и смертности населения России практически не изменилась, будучи равной большей половине всех случаев [2]. Формирование эффективной стратегии лечебно-профилактических мероприятий невозможно без учета национальных, региональных и местных особенностей. Приоритетным остается стремление к оценке индивидуального сердечно-сосудистого риска, основанной на знании совокупного вклада патологических факторов, имеющих у индивидуума в конкретной популяции. Атеросклероз — болезнь цивилизации, поэтому особого внимания заслуживают антропогенные и техногенные факторы риска (ФР), среди которых особое место занимает ионизирующее излучение (ИИ). Несмотря на значительное число работ, посвященных воздействию ИИ на организм человека, вопросы о влиянии этого агента на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) и его взаимодействии с традиционными ФР развития ССЗ остаются мало изученными и требуют дальнейших исследований.

Цель настоящего исследования — изучить ФР развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), их значимость и характер взаимодействия у работников радиационно опасных производств, подвергающихся в процессе профессиональной деятельности длительному воздействию ИИ в диапазоне «малых» доз (суммарные накопленные эквивалентные дозы в диапазоне до 1 Зв) [3].

Закрытое административно-территориальное образование Северск (ЗАТО Северск) соответствует требованиям, предъявляемым ВОЗ, для изучения эпидемиологии ОИМ [4]. Оно расположено компактно и занимает относительно небольшую площадь, причем его величина остается практически стабильной на протяжении длительного времени. Число жителей города — величина сравнительно постоянная, составляющая в среднем 112 тыс. человек. Постоянный и естественный прирост населения не превышает -2,05 на 100 тыс. человек. На территории ЗАТО Северск расположен Сибирский химический комбинат (СХК) — крупнейший в мире комплекс производств атомной

промышленности, функционирующий более 50 лет; это дает возможность проведения исследований по изучению хронического воздействия «малых доз» ИИ на состояние здоровья работников комбината и населения прилежащих территорий.

Материал и методы

Для выполнения проспективного когортного исследования был создан регистр ОИМ, являющийся структурной составляющей регионального медико-дозиметрического регистра (РМДР) персонала СХК и населения ЗАТО Северск. Информация о коронарных катастрофах среди взрослого населения > 20 лет собирается в соответствии с программой «Регистр ОИМ», созданной ВОЗ в 1968г и дополненной авторами результатами современных прижизненных методов обследования больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и проспективным наблюдением за ними [4]. Диагноз ОИМ верифицировали согласно программе ВОЗ «Регистр ОИМ» по четырем категориям: «определенный», «возможный», «неподтвержденный», «недостаточно данных» с использованием стандартных диагностических критериев, учитывающих клинические, электрокардиографические показатели, степень повышения маркеров некроза миокарда в крови, а в случаях смерти данные морфологических изменений в миокарде и коронарных сосудах. Контроль за правильным применением унифицированных критериев проводился ежегодно амбулаторно-диагностическим отделом НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН по рандомизированной выборке карт первичной регистрации. Для расчета параметров заболеваемости ОИМ учитывались только случаи «определенного» (ООИМ) и «возможного» ОИМ (ВОИМ).

Сравнение показателей заболеваемости, а также оценка распространенности и влияния ФР производилась в различных группах: персонал основных производств СХК, имеющий профессиональный контакт с источниками ИИ, и персонал вспомогательных производств СХК, не имеющий контакта с источниками ИИ, городское население. В базу данных РМДР наряду с паспортными идентификационными сведениями вносятся медицинская информация — сведения о смертности и заболеваемости; информация о социально-бытовых факторах, наследственности, профессиональной деятельности — стаж, место работы и т.д.; виде радиационного воздействия — внешнее, внутреннее, сочетанное облучение; величина дозовых нагрузок. В этой связи в работе учитывались следующие ФР ССЗ: табакокурение, употребление алкоголя, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, психоэмоциональное напряжение, отягощенная наследственность, сахарный диабет (СД) и суммарная индивидуальная доза облучения.

Наличие АГ оценивали по критериям, предложенным экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [5]. Стаж АГ устанавливался из анамнеза и уточнялся по данным медицинской документации. Для характеристики массы тела (МТ) использовали индекс МТ (ИМТ). За избыточную МТ принимали значения ИМТ для мужчин ≥ 29 кг/м², для женщин ≥ 30 кг/м². Физическую активность определяли соответственно самооценкам больных. Гиперхолестеринемию (ГХС) диагности-

ровали при концентрации общего холестерина (ОХС) $> 5,0$ ммоль/л. Статус курения, наличие отягощенной наследственности и СД определяли по данным анамнеза и медицинской документации. Уровень психологического напряжения (субъективные переживания по поводу главных жизненных событий, межличностных отношений) оценивался с использованием шкалы психологического стресса Ридера. Повышение психоэмоционального напряжения регистрировали при среднем балле по опроснику < 3 для мужчин и $< 2,8$ для женщин.

В период 1998–2002 гг. диагноз ОИМ был верифицирован у 1 370 человек, из них 501 работник СХК: 327 человек — персонал основных производств (64 женщины и 263 мужчины) и 174 человека — персонал вспомогательных производств (57 женщин и 117 мужчин). Каждый пациент был охарактеризован 65 переменными, включавшими оценки социального статуса, набор ФР, наличие сопутствующих заболеваний, биохимические показатели, с учетом концентрации ОХС, основные клинические данные, а также суммарную дозу внешнего облучения и стаж работы в контакте с источниками ИИ.

Статистическая обработка. Статистический анализ проводили в центре «Биостатистика» (e-mail: point@stn.tomsk.ru) с использованием пакета «SAS-8». Исследование взаимосвязи между дискретными, качественными признаками — развитие ОИМ и изучаемые ФР, проводилось с использованием анализа двумерных таблиц сопряженности с вычислением значения критерия Пирсона χ^2 , а также значения коэффициента ассоциации (ϕ) — показателя силы связи для качественных дихотомических переменных. Для сравнения параметров распределения количественных признаков в нескольких группах использовали дисперсионный анализ с фиксированными уровнями факторов, что позволяло проверить гипотезы о равенстве генеральных средних нескольких групп с последующим попарным сравнением уровней с помощью линейных контрастов Шеффе. В тех случаях, когда достигнутый уровень значимости ($\text{Prob} > F$) F-критерия Фишера был $<$ критического уровня в 5%, гипотеза равенства средних значений анализируемых признаков отклонялась и принималась гипотеза неравенства. При отклонении распределения от нормального (критерии Колмогорова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилки) сравнение параметров этих групп производилось также с помощью непараметрических критериев: однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, основанный на ранговых метках Вилкоксона, медианный тест, ранговая корреляция Спирмэна [6].

Результаты и обсуждение

Для закрытой популяции в целом при изучении взаимосвязей между дискретными качественными признаками были обнаружены хорошо известные ассоциации между развитием ОИМ и отдельными ФР: ГХС ($\chi^2 = 137,702$; $p = 0,001$); АГ, являющейся важнейшим независимым ФР ОИМ, ($\chi^2 = 71,848$; $p = 0,001$); употреблением алкоголя ($\chi^2 = 35,710$; $p = 0,001$); СД, который рассматривают сегодня как эквивалент ИБС, ($\chi^2 = 10,826$; $p = 0,001$); ожирением, являющимся компонентом метаболического

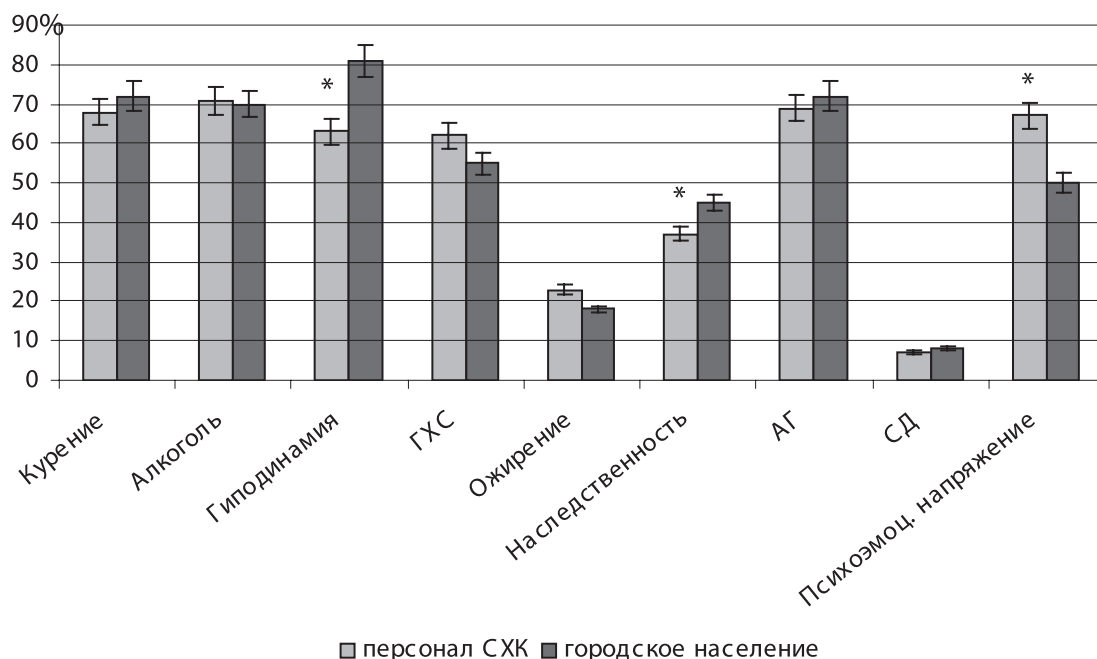
синдрома (МС), ($\chi^2 = 8,497$; $p = 0,004$).

В дальнейшем анализировали распределение исследуемых ФР ОИМ в сравниваемых группах заболевших: городское население — персонал СХК; работники вспомогательных производств — персонал основных производств, с разделением по половому признаку для исключения влияния межполовых различий на особенности патогенеза ОИМ. У женщин, перенесших ОИМ, исследуемые ФР были распространены в сравниваемых группах равномерно, за исключением преобладания распространенности ожирения ($\chi^2 = 6,04$; $p = 0,014$) среди работниц СХК, перенесших ОИМ.

Среди мужского населения имело место непропорциональное распределение таких ФР, как психоэмоциональное напряжение, гиподинамия и отягощенная наследственность. Известно, что работа во вредных и опасных условиях сопровождается большей эмоциональной нагрузкой [7]. Невозможность сенсорного восприятия повреждающего действия ИИ усугубляет гиперсимпатикотонию. Поэтому у мужчин — работников СХК, перенесших ОИМ, значительно чаще, чем у мужчин — жителей г. Северска наблюдалось психоэмоциональное перенапряжение; статистически значимо реже имели место отягощенная наследственность и недостаточная физическая активность (НФА) (рисунок 1).

При анализе различий распространенности изучаемых ФР среди персонала основных и вспомогательных производств СХК с сопоставимой возрастно-половой структурой было обнаружено непропорциональное распределение НФА со статистически значимым превалированием частоты гиподинамии у персонала вспомогательных производств ($\chi^2 = 14,7$; $p = 0,01$). Установлено, что среди работников основного производства, перенесших ОИМ, достоверно реже наблюдалась НФА, но прослеживалась тенденция к росту частоты психоэмоционального напряжения, АГ и курения (рисунок 2).

Хорошо известно, что традиционные ФР ССЗ взаимодействуют между собой, усиливают рост суммарного негативного эффекта [2]. В этой связи анализировалась распространенность сочетаний ФР у больных ОИМ. Наиболее частыми сочетаниями ФР ССЗ в изучаемой популяции оказались АГ, ожирение и гиподинамия как проявление МС, а также курение, психоэмоци-



Примечание: * - статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$).

Рис. 1 Распространение основных ФР ИБС среди мужского персонала СХК и мужского населения города в период 1998-2002гг.

ональное напряжение и употребление алкоголя. Однако если первая триада встречалась одинаково часто у мужчин основных и вспомогательных производств, то последнее сочетание чаще обнаруживали у работников, подвергавшихся воздействию ИИ ($\chi^2 = 7,45$; $p = 0,0064$).

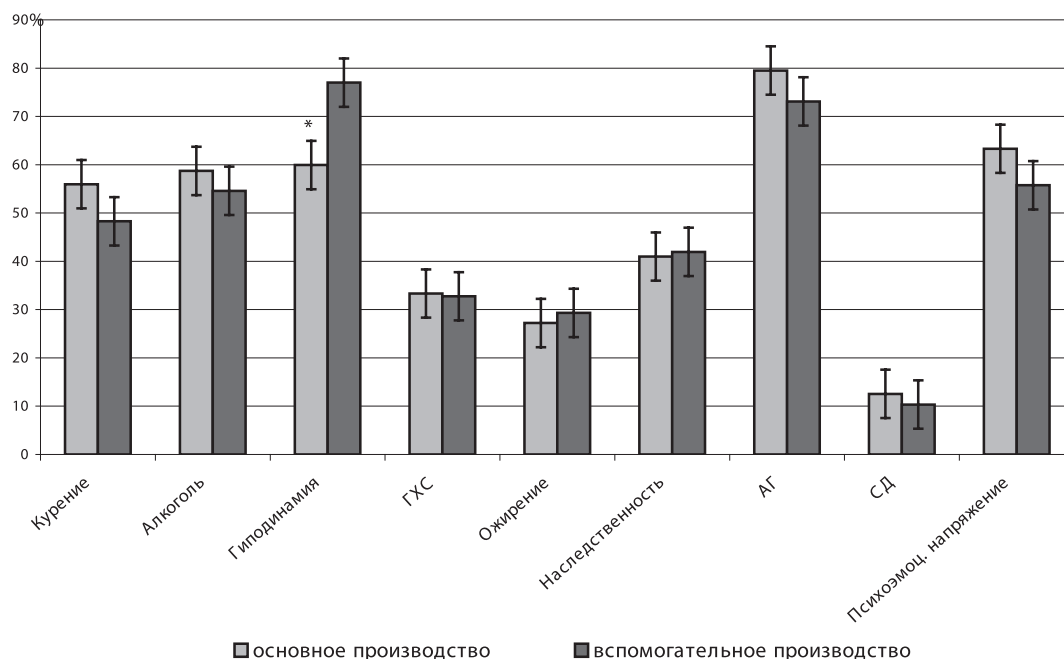
Помимо перечисленных выше основных ФР ССЗ для работников основных производств учитывался один из техногенных ФР — ИИ. У лиц, перенесших ОИМ ($n = 197$), суммарная доза внешнего облучения варьировала от 0,3 до 951,84 мЗв. Медиана вариационного ряда составляла 61,33 мЗв (интерквартильный размах от 19,0 до 198,5 мЗв). При этом у 56,3% больных суммарная накопленная доза была < 100 мЗв и только у 6,6% больных она превышала 500 мЗв.

Для персонала основного производства была обнаружена статистически значимая отрицательная корреляционная связь ($r_s = -0,137$, $p = 0,014$) между возрастом развития ОИМ и суммарными дозами общего внешнего облучения, свидетельствующая о том, что наибольшие суммарные дозы общего внешнего облучения были зарегистрированы у лиц молодого возраста, заболевших ОИМ. Для суммарной дозы внешнего облучения была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция и для стажа гипертонической болезни (ГБ) до ОИМ ($r_s = -0,11919$, $p = 0,0312$), указывающая

на то, что с ростом дозы внешнего облучения продолжительность ГБ до возникновения ОИМ уменьшалась. При анализе взаимосвязи стажа работы на СХК и продолжительности ГБ и ИБС до ОИМ зафиксирована слабая положительная корреляция лишь для продолжительности ИБС до ОИМ ($r_s = 0,11209$, $p = 0,04$). Для персонала вспомогательных производств не было установлено статистически значимой корреляции между стажем работы на СХК и длительностью ГБ ($r_s = 0,09895$, $p = 0,1940$), а также ИБС ($r_s = 0,04563$, $p = 0,5499$) до ОИМ, свидетельствующая о том, что стаж работы на вспомогательных производствах СХК существенно не изменял продолжительность ИБС и ГБ до наступления ОИМ.

При изучении взаимосвязи между суммарными дозами внешнего облучения и традиционными ФР ССЗ с помощью дисперсионного анализа было выявлено, что для персонала основных производств, заболевших ОИМ, суммарные дозы внешнего облучения у лиц, подверженных и неподверженных психоэмоциональному напряжению, гиподинамии, ожирению, а также у лиц, имеющих или не имеющих отягощенную наследственность и СД, были сопоставимы.

По данным дисперсионного анализа у лиц с нормальным содержанием ОХС в крови, забо-



Примечание: * - статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$).

Рис. 2 Распределение основных ФР у персонала основных и вспомогательных производств СХК в период 1998-2002 гг.

левших ОИМ, зарегистрированы более высокие дозы суммарного внешнего облучения, тогда как ГХС способствовала развитию ОИМ при более низких суммарных дозах ($p = 0,0154$). Аналогичные тенденции были отмечены и для АГ ($p = 0,0066$) по результатам дисперсионного анализа. В этой связи можно сделать вывод, что ИИ усугубляло негативное влияние дислипидемии (ДЛП) и повышенного артериального давления (АД) в патогенезе острых коронарных катастроф.

ИБС и ГБ — причинно обусловленные, многофакторные заболевания, характеризующиеся значительной внутрипопуляционной гетерогенностью [8]. Взаимодействие факторов внешней среды и образа жизни определяет многокомпонентность патогенеза этой группы ССЗ и соответственно сложность их изучения. Наиболее частыми сочетаниями ФР в изучаемой популяции оказались АГ, ожирение и НФА, а также курение, психоэмоциональное напряжение и употребление алкоголя; последнее сочетание чаще наблюдалось у работников основных производств СХК. Значительным «стрессогенным» фактором для персонала производств ядерно-топливного цикла может стать опасение развития отдаленных эффектов воздействия ИИ. Увеличивают участие психоэмоциональной составляющей негативные социально-экономические условия — уменьшение

промышленных мощностей и рабочих мест, связанных с конверсионными процессами и др., что в значительной степени индуцирует развитие или усугубляет патологические процессы в сердце и сосудах, главным образом, за счет гиперкатехоламинемии [9].

В настоящем исследовании было также отмечено, что наличие психоэмоционального перенапряжения у населения повышало вероятность употребления алкоголя ($\chi^2 = 73,57$; $p = 0,001$), курения ($\chi^2 = 65,66$; $p = 0,001$), способствовало развитию ГХС ($\chi^2 = 5,755$; $p = 0,051$). В результате риск возникновения ОИМ увеличивался в еще большей степени, т.к. при наличии нескольких ФР они оказывают мультипликативное, негативное влияние по правилу умножения, а не суммирования эффектов, что согласуется с результатами, полученными другими исследователями [10].

Принципиально новым направлением настоящей работы явилось изучение возможного взаимодействия традиционных ФР ССЗ с техногенными в патогенезе ОИМ. При рассмотрении взаимосвязи между изучаемыми ФР было установлено, что суммарная доза внешнего облучения, стаж работы на СХК и традиционные ФР ССЗ у работников основных производств — больных ОИМ, были распределены независимо друг от друга. Однако изучение взаимосвязей между ФР и ИИ у этих больных

позволило установить, что более высокие дозы суммарного внешнего облучения регистрировались у лиц с нормальным уровнем ОХС в сыворотке крови, тогда как ГХС способствовала развитию ОИМ при более низких уровнях суммарных доз внешнего облучения. Аналогичные тенденции были отмечены у лиц с АГ, что приводило к статистически значимому уменьшению продолжительности ГБ до ОИМ у контактировавших на рабочем месте с источниками ИИ. Наиболее ярко это взаимодействие проявлялось у пациентов молодого возраста с наибольшими (в диапазоне «малых» доз) индивидуальными дозами внешнего облучения.

Полученные данные позволяют сделать заключение, что присоединение радиационного воздействия к имеющимся исходно АГ и ДЛП служит дополнительным отягощающим (потенцирующим) моментом в патогенезе ОИМ.

Аргументировать такое утверждение можно исходя из следующих фактов. Известно, что в основе острых коронарных синдромов лежит нестабильность атеросклеротической бляшки, которую связывают с интенсификацией свободнорадикального окисления, активацией неспецифического воспаления интимы, нарушением целостности покрытия с последующим тромбообразованием [8]. По современным представлениям, ключевая роль в инициации повреждения эндотелия сегодня отводится окислительному стрессу [11]. ИИ активирует свободнорадикальное окисление, нарушает функционирование

липофильных клеточных мембран, что снижает активность NO-синтазы, ломает баро- и хеморецепторные механизмы ауторегуляции АД через воспалительные, деструктивные или склеротические изменения эндотелиального слоя в сосудах [12,13].

Таким образом, взаимодействие факторов внешней среды и образа жизни определяет патогенез ОИМ. В группе персонала СХК преобладающими являются такие ФР как курение, АГ, психоэмоциональное напряжение. Формируя профилактические программы, нельзя не учитывать агрессивные техногенные факторы, сложность изучения которых усугубляется тем, что они могут оказывать не только прямое повреждающее воздействие, но и опосредованное — через психоэмоциональный стресс и гиперсимпатикотонию. Несколько причин взаимодействуют таким образом, что риск заболевания становится больше, чем можно было бы ожидать при простом суммировании эффектов каждой отдельной причины.

Заключение

У лиц, длительно контактирующих с источниками ИИ, в патогенезе ОИМ доминирующими являются такие ФР ССЗ, как психоэмоциональное перенапряжение, курение, АГ.

Длительное воздействие «малых» доз ИИ потенцирует агрессивность традиционных ФР ССЗ — ДЛП, АГ, в патогенезе ОИМ.

Литература

1. Ежегодник мировой санитарной статистики. Женева. ВОЗ 2000;146.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы. Кардиология 2000; 6: 4-8.
3. Рябухин Ю.С. Низкие уровни ионизирующего излучения и здоровье: системный подход. Мед радиол радиац безопасн 2000; 3: 5-46.
4. Myocardial Infarction Community Registers. Geneva. WHO 1976; 75.
5. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ I). Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клин фармакол тер 2000; 3: 5-30.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика. (пер. с англ.). Москва «Медиасфера» 1998; 460с.
7. Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б. Роль эмоционального стресса в развитии соматических нарушений у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, облученных в диапазоне малых доз. Радиационная биология. Радиоэкология 1999; 1: 97-105.
8. Дудко В.А., Карпов Р.С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. Томск «СТТ» 2003; 416.
9. Carney PM, Freedland KE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for Cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms. Ann Beh Med 1995; 11: 142-9.
10. Beaglehole R, Bonita R. Basic Epidemiology. Geneva. WHO 1993.
11. Ambrosioni E, Borjesson K. Summary European guide lines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Third Joint Task Force of European and other Societies Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Eur Heart J 2003; 24: 1601-10.
12. Fajardo LF, Berthrong M, Anderson R. Radiation pathology. Oxford. Oxford University press 2001; 165-80.
13. Бычковская И.Б., Степанов Р.П., Кирик О.В. Некоторые новые аспекты проблемы радиочувствительности малообновляющихся тканей. Мед радиол радиац безопасн 2003; 6: 5-15.

Поступила 07/12-2004

Структурно-функциональная модель сердца и ее скрытые кинетические свойства у пациентов с индуцируемой фибрилляцией предсердий

А.В.Чапурных^{1,2}, А.А.Беленко^{1,2}, Н.Ю.Дранова^{1,2}, О.В.Мочалова^{1,2}, А.С.Войнов², М.В.Черстова², А.К.Тарловский³

Кировская государственная медицинская академия¹; Городской аритмологический центр²; Областная клиническая больница³. Киров, Россия

Structural and functional heart model and its hidden kinetic properties in patients with induced atrial fibrillation.

A.V. Chapurnykh^{1,2}, A.A. Belenko^{1,2}, N.Yu. Dranova^{1,2}, O.V. Mochalova^{1,2}, A.S. Voynov², M.V. Cherstova², A.K. Tarlovsky³

Kirov State Medical Academy¹; City Arrhythmologic Center²; Regional Clinical Hospital³. Kirov, Russia.

Цель. Изучить структурно-функциональную модель сердца у больных с высокой фибрилляторной активностью миокарда предсердий.

Материалы и методы. Обследованы 123 пациента с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне синусного ритма. Фибрилляторная активность миокарда предсердий рассматривалась высокой при индукции ФП продолжительностью >2 минут во время чреспищеводного электрофизиологического исследования. У 36 пациентов индуцирована устойчивая ФП продолжительностью >2 минут. У 87 пациентов ФП либо не удалось индуцировать, или продолжительность ФП составляла <2 минут. Структурно-функциональную модель сердца изучали в стресс-эхокардиографическом исследовании при помощи чреспищеводной электрокардиостимуляции с частотой 120 в минуту.

Результаты. В группе пациентов с индуцируемой устойчивой ФП на исходном фоне были обнаружены большие конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), конечный систолический размер ЛЖ, длинная ось ЛЖ, меньшая относительная толщина стенок ЛЖ и меньший индекс сферичности ЛЖ в диастолу. При стресс-тесте у пациентов этой группы имели место большая степень уменьшения конечного систолического объема ЛЖ и конечного систолического размера ЛЖ, большая скорость циркулярного укорочения мышечного волокна (Vcf st), больший процент прироста Vcf st %.

Заключение. У пациентов с рецидивирующей ФП и высокой фибрилляторной активностью эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ сочетается со скрытыми гиперкинетическими свойствами и снижением его диастолической податливости, диагностируемыми при стресс-тесте.

Ключевые слова: индуцированная фибрилляция предсердий, стресс-эхокардиография, модель сердца.

Aim. To study structural and functional heart model in patients with high fibrillation activity of atrial myocardium.

Material and methods. The study included 123 patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation (AF) and sinus rhythm. Fibrillation activity of atrial myocardium was assessed as high in case of AF induction (>2 min) during transesophageal electrophysiological investigation. Persistent AF (>2 min) was induced in 36 individuals. In another 87, AF was not induced, or lasted for >2 min. Structural and functional heart model was examined during stress-echocardiography, with transesophageal electrocardiostimulation (120/min).

Results. Patients with induced persistent AF were characterized by initially increased left ventricular (LV) end-diastolic volume, LV end-systolic volume, long LV axis, as well as by decreased LV wall thickness and LV sphericity index in diastole. During stress test, these patients demonstrated decreased LV end-systolic volume, LV end-systolic size, increased velocity of circular contraction (Vcf st), and percentage of its increase (Vcf st %).

Conclusion. In patients with recurrent AF and high fibrillation activity, eccentric hypertrophy of LV myocardium is combined with its hidden hyperkinetic properties and decreased diastolic elasticity, diagnosed during stress test.

Key words: Induced atrial fibrillation, stress echocardiography, heart model.

© Коллектив авторов, 2005

Тел./факс: (8332)56-36-60

e-mail: tch@ezmail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающаяся в клинической практике разновидность аритмий, является причиной приблизительно трети госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма. По результатам Фремингемского исследования частота распространенности ФП по приблизительным подсчетам составляет 0,4% от общей популяции и с возрастом увеличивается. В развитии ФП выделяют 2 механизма: фибрилляторное проведение и фибрилляторную активность или «истинную» фибрилляцию. В индукции фибрилляторного проведения основную роль играет эктопическая активность в предсердиях и за их пределами (эктопическая активность легочных вен). Механизмы фибрилляторной активности изучены недостаточно. В экспериментальных условиях такой вид ФП проявляется в виде самоустойчивой формы аритмии после прекращения действия иницирующего фактора. Одним из объяснений существования «истинной» ФП служит наличие критической массы левого предсердий [1].

Немногочисленные работы оценивают диагностическую эффективность индукции ФП во время чреспищеводного электрофизиологического исследования (ЧПЭФИ) [2]. Отношение к этому тесту неоднозначно — от резко негативного, мотивацией чего является высказывание: «фибрилляция предсердий порождает фибрилляцию предсердий» [3], до включения этого метода в стандартный протокол электрофизиологического исследования (ЭФИ) с целью подбора антиаритмической терапии [4]. Во многом это может определяться полиморфизмом патофизиологических событий, лежащих в основе индукции ФП [4-6]. Таким образом, одной из причин индукции ФП, как фибрилляторной активности, может быть нарушение сопряжения механических и электрофизиологических событий в миокарде [7-9]. Проблема функционального состояния миокарда и его влияния на индукцию и/или персистенцию ФП вызывает в настоящее время достаточно много вопросов.

Целью работы явилось изучение структурно-функциональной модели сердца у больных с высокой фибрилляторной активностью миокарда предсердий.

Материалы и методы

Обследованы 123 пациента с пароксизмальной и персистирующей формами ФП на фоне синусного ритма.

Критериями исключения из исследования служили:

гемодинамически значимые пороки сердца; постинфарктный кардиосклероз; наличие аневризмы левого желудочка (ЛЖ); застойная сердечная недостаточность (СН) с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <50%; тяжелая артериальная гипертензия (АГ); стенокардия напряжения $\geq$ III функционального класса (ФК); острый коронарный синдром; органическая дисфункция синусного узла, требующая имплантации кардиостимулятора; дисфункция щитовидной железы; желудочковая эктопия $\geq$ 3 градации по Lown B-Wolf M 1971; аортальная регургитация 3-4 степени.

У пациентов, вошедших в исследование, имела место следующая частота распространенности ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): изолированная эссенциальная АГ в 61,8% случаев (n=76), изолированная ишемическая болезнь сердца (ИБС) в 4,9% случаев (n=6), сочетание АГ и ИБС в 25,2% случаев (n=31), изолированный синдром дисплазии соединительной ткани (ДСТ) — 1,62% (n=2). В 6,48% случаев ФП была идиопатической (n=8). Исследуемые пациенты не принимали кардиоактивную терапию. Коррекция АГ проводилась индапамидом.

Пациенты прошли клинико-лабораторное обследование. Площадь поверхности тела (S тела) вычислялась по номограмме Дю Буа. Аритмогенную уязвимость миокарда предсердий исследовали при ЧПЭФИ (оборудование фирмы «Астрокард») путем нанесения на левое предсердие (ЛП) пачки импульсов с частотой 200-300-400-500-600 импульсов в минуту. Продолжительность стимуляции составляла 5 секунд. Электрокардиостимуляцию (ЭКС) проводили последовательно с перерывом в 1 минуту до провоцирования ФП, но не более 3 раз при частоте 600 импульсов в минуту. ФП считали устойчивой при продолжительности аритмии > 2 минут.

Для оценки функционального состояния миокарда, его структурно-геометрических показателей всем пациентам была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате ультразвуковой диагностики Aloka SSD 1100 «Flexus» и ACUSON 128XP/10. Для оценки структурно-функциональной модели миокарда в ответ на частотный стресс использовали стресс-ЭхоКГ. При ЭхоКГ и стресс-ЭхоКГ применяли стандартные позиции в М- и В-модальных режимах и многополюсные электроды ПЭДСП-2 СКБ г. Каменец-Подольск. Постановка электрода осуществлялась через нос без предварительной анестезии корня языка. ЧПЭФИ проводили на фоне синусного ритма при длине стимулирующего импульса 15 мсек и амплитудой 20-25 мВ с частотой 120 импульсов в минуту под контролем электрокардиограммы (ЭКГ) и артериального давления (АД) со снижением частоты стимуляции до 80 импульсов в минуту для оценки трансмитрального кровотока.

Изучались следующие ЭхоКГ показатели [10,11] на исходном фоне и на фоне стимуляции через 2 минуты адаптационного периода:

- переднезадний максимальный размер ЛП (РЛПмах) (мм);
- конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ) (мм);
- конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ) (мм);
- длинная ось ЛЖ в диастолу (ДО ЛЖд) (мм);
- длинная ось ЛЖ в систолу (ДО ЛЖс) (мм);
- конечный систолический объем ЛЖ по формуле Teichholz LE, et al. 1976 (КСО ЛЖ) (см³);
- конечный диастолический объем ЛЖ по формуле

Teichholz LE, et al. 1976 (КДО ЛЖ) (см^3); диастолическая и систолическая толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖд, ЗСЛЖс) и межжелудочковой перегородки (МЖПд, МЖПс) (мм);

- масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) (г) по формуле Devreux RB, et al. 1986 $\text{ММ ЛЖ} = 1,04((\text{ЗСЛЖ} + \text{МЖП} + \text{КДР ЛЖ})^3 - (\text{КДР ЛЖ})^3) - 13,6$;
- индекс РЛПмах по формуле $\text{РЛПмах}/S$ тела (ИРЛПмах) ($\text{мм}/\text{м}^2$);
- индекс КДР ЛЖ по формуле $\text{КДР ЛЖ}/S$ тела (ИКДР ЛЖ) ($\text{мм}/\text{м}^2$);
- индекс ММ ЛЖ по формуле $\text{ММ ЛЖ}/S$ тела (ИММ ЛЖ) ($\text{г}/\text{м}^2$);
- фракцию укорочения ЛЖ (ФУ ЛЖ) (%);
- ФВ ЛЖ (%);
- ударный объем ЛЖ (УО) (мл);
- минутный объем ЛЖ (МО) (л/мин);
- скорость циркулярного укорочения мышечного волокна ЛЖ (V_{cf}) ($\text{м}/\text{сек}^{-1}$);
- предсердно-желудочковое отношение по формуле $\text{РЛПмах}/\text{КДР ЛЖ}$ (ПЖО);
- относительную толщину стенок по формуле $(\text{МЖПд} + \text{ЗСЛЖд})/\text{КДР ЛЖ}$ (ОТС);
- индекс сферичности диастолический по формуле $\text{КДР ЛЖ}/\text{ДО ЛЖд}$ (ИСд);
- индекс объем–масса по отношению КДО ЛЖ к ММ ЛЖ (ИОМ).

Внутрисердечную гемодинамику оценивали с помощью импульсного, постоянно-волнового доплеровских режимов. Изучались следующие показатели:

- градиент давления на аортальном клапане (Ао гр) (мм рт.ст.);
- степень аортальной регургитации («+»);
- время трансортального кровотока (Ао tot) (мсек);
- время ускорения трансортального кровотока (Ао ac) (мсек);
- время замедления трансортального потока (Ао dec) (мсек);
- степень митральной регургитации («+»);
- максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (VE) (м/сек);
- максимальная скорость наполнения ЛЖ в фазу сокращения ЛП (VA) (м/сек);
- отношение VE/VA ;
- время ускорения фазы раннего наполнения ЛЖ (АТЕ М) (мсек);
- время замедления пика фазы раннего наполнения ЛЖ (DTE М) (мсек);

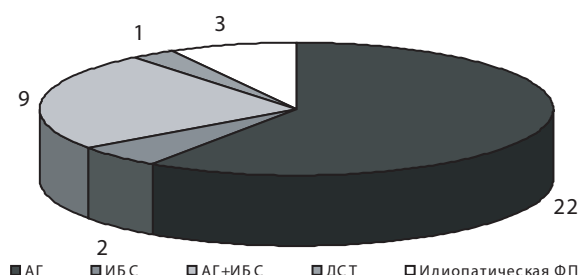


Рис. 1 Частота распространения ассоциированных заболеваний у пациентов с индуцированной ФП.

- время ускорения наполнения ЛЖ в фазу систолы ЛП (АТА М) (мсек);
- время замедления наполнения ЛЖ в фазу сокращения ЛП (DTA М) (мсек);
- интегральную скорость фазы раннего наполнения ЛЖ (Velocity time integral – Vti E) (м/сек);
- интегральную скорость трансмитрального кровотока в фазу систолы ЛП (Vti A) (м/сек);
- предсердная фракция наполнения ЛЖ по формуле $Vti A/(Vti A + Vti E)$ (AFF);
- время изоволюмического сокращения ЛЖ (ВИСЛЖ) (мсек);
- время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИРЛЖ) (мсек).

Для анализа характеристик трансмитрального и трансортального диастолических потоков в режиме импульсной доплер-ЭхоКГ контрольный объем устанавливали в приносящем тракте ЛЖ и в выносящем тракте ЛЖ над створками аортального клапана. Камеру, в которую происходила регургитация, условно делили на 4 сектора. Митральную регургитацию оценивали по 4 степеням: 1 степень — подклапанная регургитация, 2 степень — струя регургитации достигает 1/3 камеры ЛП, 3 степень — до 1/2 камеры ЛП, 4 степень — струя регургитации распространяется до противоположной клапану стенки ЛП. Аортальную регургитацию оценивали так же по 4 степеням: 1 степень — подклапанная регургитация, 2 степень — регургитация распространяется до кончиков створок митрального клапана, 3 степень — до папиллярных мышц, 4 степень — до верхушки ЛЖ.

Среднее давление в легочной артерии (ЛА) рассчитывали по формуле Kitabatake A, et al. на основании отношения времени ускорения ко времени изгнания потока в выносящем тракте правого желудочка (ПЖ) при импульсной доплер-ЭхоКГ.

Показатели, зарегистрированные на фоне проведения стресс-теста обозначали литерой «st». Вычислялось изменение показателя на стресс-тесте в процентном отношении от исходного, значения которого обозначались литерой «st %».

По индукции ФП при ЧПЭФИ все пациенты были разделены на 2 группы. Группу 1 составили 36 больных (27 мужчин и 9 женщин, средний возраст — $49,17 \pm 7,74$ лет) с индуцируемой устойчивой ФП продолжительностью >2 минут. Группу 2 составили 87 пациентов без индукции ФП при ЧПЭФИ или с индукцией ФП продолжительностью <2 минут (60 мужчин и 27 женщин, средний возраст — $51,85 \pm 10,78$ лет.) Группы были сопоставимы по полу, воз-

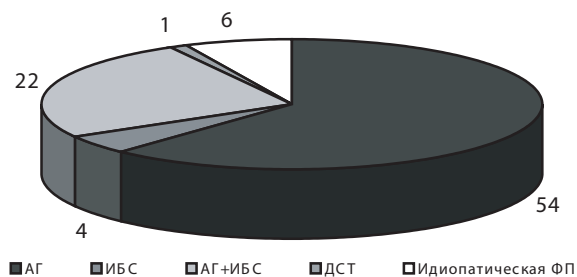


Рис. 2 Частота распространения ассоциированных заболеваний у пациентов с ФП неиндуцированной во время ЭФИ.

Таблица 1

Динамика объемных показателей при стресс-тесте

Показатель	1 группа	2 группа	p
РЛПмах	41,58±3,66	40,93±4,25	0,42
РЛПмах st	40,42±4,82	39,44±4,37	0,27
РЛПмах st %	-2,90±5,94	-3,54±5,93	0,59
КДР ЛЖ	50,69±5,02	48,29±5,09	0,01
КДР ЛЖ st	46,25±5,61	44,60±5,35	0,12
КДР ЛЖ st %	-7,13±9,93	-7,61±5,57	0,70
КСР ЛЖ	33,14±4,30	31,51±3,98	0,04
КСР ЛЖ st	31,33±4,90	31,13±4,40	0,83
КСР ЛЖ st %	-5,42±9,22	-0,92±10,59	0,02
КДО ЛЖ	121,52±26,5	111,35±25,32	0,05
КДО ЛЖ st	100,19±27,09	93,48±24,73	0,18
КДО ЛЖ st %	-17,81±12,47	-16,03±11,91	0,45
КСО ЛЖ	45,75±14,17	40,00±13,17	0,03
КСО ЛЖ st	40,41±14,70	39,07±13,94	0,63
КСО ЛЖ st %	-11,35±21,64	-0,34±26,62	0,03
ДО ЛЖ д	81,73±11,37	73,88±12,41	0,002
ДО ЛЖ д st	78,39±11,33	72,41±11,94	0,01
ДО ЛЖ д st %	-2,95±4,96	-2,08±7,07	0,40
ММ ЛЖ	255,38±56,35	239,57±52,21	0,13
ИММ ЛЖ	131,50±26,19	122,16±23,29	0,04
ОТС	0,44±0,07	0,47±0,10	0,03
ОТС st	0,54±0,12	0,57±0,12	0,20
ОТС st %	18,98±13,26	16,57±12,86	0,40
ИСд	0,62±0,09	0,66±0,10	0,04
ИСд st	0,60±0,09	0,63±0,10	0,10
ИСд st %	5,50±6,51	-5,29±8,88	0,90
ФВ ЛЖ	62,85±5,86	64,35±5,27	0,10
ФВ ЛЖ st	59,45±8,10	57,63±9,71	0,30
ФВ ЛЖ st %	-5,13±11,70	-10,11±15,00	0,07
ПЖО	0,83±0,09	0,86±0,13	0,10
ПЖО st	0,88±0,12	0,89±0,14	0,60
ПЖО st %	6,77±7,60	4,81±8,47	0,23

Примечание: st - значение показателя при стресс-тесте, st % - изменение значения показателя при стресс-тесте в процентном отношении от исходного значения.

расту, ассоциированным ССЗ (рисунки 1 и 2).

После статистической обработки результатов, все показатели представлены в виде среднего $\pm$ одно стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). При оценке значимости различий между 2 группами количественных показателей использовался критерий Стьюдента для равных дисперсий и 3 тип для двухвыборочного теста с неравными дисперсиями. Оценку вероятности равенства дисперсий производили с помощью F-теста. Для выявления существующих различий по порядковым признакам применяли непараметрический критерий Манна-Уитни и критерий Уилкоксона, для качественных признаков — χ^2 с поправкой Йетса и критерий Фишера [13].

Результаты

В I группе пациентов с индуцируемой устойчивой ФП на исходном фоне были выявлены большие КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ДО ЛЖ и меньшая ОТС ЛЖ. Это ассоциировалось с меньшей сферификацией камеры ЛЖ у пациентов данной группы и одинаково сохраненной ФВ ЛЖ в обеих группах. ММ ЛЖ у пациентов обеих групп была выше общепринятых значений [11], индексированный показатель

Таблица 2

Динамика скоростных показателей ЛЖ при стресс-тесте

Показатель	1 группа	2 группа	p
Vcf	0,94±0,22	0,92±0,21	0,70
Vcf st	1,39±0,30	1,16±0,35	0,0009
Vcf st %	54,79±41,84	30,32±41,60	0,004
Ao tot	329,92±40,38	327,67±45,28	0,79
Ao tot st	251,75±49,75	271,17±40,10	0,02
Ao tot st %	-23,42±14,49	-16,28±13,34	0,009

Примечание: st — значение показателя при стресс-тесте, st % — изменение значения показателя при стресс-тесте в процентном отношении от исходного значения.

Таблица 3

Динамика показателей, отражающих трансмитральный поток при стресс-тесте

Показатель	M±δ	M±δ	p
VE	0,63±0,19	0,62±0,19	0,86
VE st	0,57±0,19	0,59±0,18	0,46
VE st %	-7,89±20,59	-2,05±21,52	0,17
VA	0,60±0,21	0,62±0,16	0,50
VA st	0,72±0,23	0,77±0,17	0,28
VA st %	24,29±28,55	28,47±42,26	0,50
VE/VA	1,12±0,45	1,06±0,51	0,52
VE/VA st	0,82±0,26	0,80±0,23	0,70
VE/VA st %	-22,51±23,06	-18,58±21,14	0,30
Vti E	11,49±3,33	11,00±3,44	0,40
VtiE st	7,64±2,89	8,85±3,13	0,05
Vti E st %	-31,65±24,50	-15,48±27,87	0,003
Vti A	7,42±3,42	7,72±2,63	0,59
Vti A st	8,39±3,05	9,27±2,80	0,10
Vti A st %	24,54±45,92	26,60±39,30	0,50
DTE	190,28±43,03	187,46±44,74	0,70
DTE st	100,97±31,31	122,84±43,42	0,002
DTE st %	-43,53±26,31	-29,86±34,19	0,03

Примечание: st — значение показателя при стресс-тесте, st % — изменение значения показателя при стресс-тесте в процентном отношении от исходного значения.

ММ ЛЖ был достоверно большим у пациентов 1 группы. На основании полученных на исходном фоне результатов можно сделать вывод об эксцентрической модели камеры ЛЖ у пациентов с индуцируемой устойчивой ФП, которая ассоциировалась с меньшей сферификацией камеры ЛЖ. При этом обе исследуемые группы были сопоставимы по частоте ассоциированных ССЗ и, что особенно важно, по степени тяжести АГ, ФК СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, степени митральной и аортальной регургитаций. Значимые различия по значению РЛПмах у исследуемых групп отсутствовали, хотя он был больше общепринятых величин [11] в обеих группах (таблица 1).

При стресс-ЭхоКГ у пациентов 1 группы с индуцируемой устойчивой ФП обнаружена большая степень уменьшения КСО ЛЖ st % и КСР ЛЖ st %, что ассоциировалось с большей Vcf st, большим приростом Vcf st % и большим снижением Ao tot st % во время нагрузочного теста (таблица 2).

При оценке трансмитрального потока во время стресс-теста у пациентов с индуцируемой, устойчивой ФП отмечено снижение миокардиальной податливости, о чем свидетельствовал больший процент снижения интегральной скорости пика E, при большем снижении величины показателя DTE st % (таблица 3).

Обсуждение

Большие размеры сердца при сохраненной его геометрической модели у пациентов с индуцируемой устойчивой ФП при ЧПЭФИ, выявленные в исследовании, подтверждают теорию, предложенную Мое GK, et al. 1959, для объяснения особенностей «истинной» ФП в отличие от «фибрилляторного проведения» [12]. На это же указывают и экспериментальные работы Allesie MA, et al. 1990 по изучению патофизиологии ФП. В них было установлено взаимоотношение между длиной волны и максимальным количеством внутрипредсердных волн для площади поверхности предсердия млекопитающих с различными размерами тела. На основании полученных результатов авторы делают выводы о том, что у более крупного млекопитающего баланс между длительностью волны и ММ является таким, что ФП, однажды начавшись, становится устойчивой [1]. Индукция ФП во время ЧПЭФИ позволила выделить группу пациентов с «истинной фибрилляцией» в тех случаях, когда после прекращения стимуляции предсердий фибриллаторная активность продолжалась в течение 2 и более минут в отличие от «фибрил-

ляторного проведения», манифестацией которого служила неустойчивая ФП.

Фазовый синдром гипердинамики сердца был описан ранее в работах А.А. Гросу с соавт. 1991 во время индукции пароксизмальной атриовентрикулярной реентри тахикардии, при которой увеличивались скорость циркулярного укорочения мышечного волокна ЛЖ, систолический индекс, снижалось время изгнания (ВИ) ЛЖ и уменьшалось отношение ВИСЛЖ/ВИ [14]. В настоящем исследовании стандартизованная при помощи ЭКС предсердий частота ритма позволила обнаружить группу пациентов с индуцируемой устойчивой ФП, для которой были характерны скрытые гиперкинетические свойства миокарда ЛЖ.

Таким образом, было установлено, что у пациентов с рецидивирующей ФП и высокой фибриллаторной активностью эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ сочетается со скрытыми его гиперкинетическими свойствами и снижением миокардиальной податливости, диагностируемыми при стресс-тесте.

Литература

1. Allesie MA, Rensma PL, Brugada J, et al. Pathophysiology of Atrial Fibrillation in Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. Zipes DP, Jalife J 1990; 1425 p.
2. А.В. Чапурных, А.О. Овечкин, Е.И. Тарловская, А.К. Тарловский. Диагностическая значимость фибрилляции предсердий, индуцированной сверхчастой электростимуляцией предсердий у больных ишемической болезнью сердца и/или эссенциальной гипертензией. Вест аритмол 1999; 12; 35-8.
3. Wijffels MCEF, Kirchhof JHJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. Circulation 1995; 92: 1954-68.
4. Yu WC, Chen SA, Lee SH, et al. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans. Rate dependency and effect of antiarrhythmic drugs. Circulation 1998; 97: 2331-7.
5. Brugada P, Roy D, Weiss J, et al. Dual atrio-ventricular nodal pathways and atrial fibrillation. PACE 1984; 7: 240-7.
6. Shimizu A, Nozaki A, Rudy Y, Waldo AL. Onset of induced atrial flutter in the canine pericarditis model. JACC 1991; 17: 1223-34.
7. Franz MR. Mechano-electrical feedback in ventricular myocardium. Review. Cardiovasc Res 1996; 32: 15-34.
8. Kaufmann RL, Lab MJ, Hennekes R, Krause H. Feedback interaction of mechanical and electrical events in isolated mammalian ventricular myocardium (cat papillary muscle). Pfluegers Arch 1970; 324: 100-23.
9. Lab MJ. Mechanosensitivity as an integrative system in heart: an audit. Prog Biophys Mol Biol 1999; 71(1): 7-27.
10. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. В.В. Митькова, В.А. Сандрикова. Москва 1998; V том: 360с.
11. Geigy Scientific Tables edited by C. Lentner. Volum 5. Heart and Circulation. 1990 CIBA-GEIGY Limited, Basel, Switzerland. 278 p.
12. Zipes DP. Atrial fibrillation: A tachycardia-induced cardiomyopathy. (Editorial). Circulation 1997; 95: 562-4.
13. Гланц С. Медико-биологическая статистика (пер. с англ.). Москва «Практика» 1999; 500 с.
14. Гросу А.А., Цуркан С.Е., Тестемицану А.Н. Возможности одномерной и доплер-эхокардиографии в оценке сократительной способности миокарда левого желудочка у больных с пароксизмами реципрокной АВ-тахикардии. 1-й съезд ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. Сб. тезисов. Москва 1991; 57.

Поступила 17/12-2003

Отношение к своему здоровью и готовность к профилактическим мероприятиям по результатам региональной программы «Мониторинг основных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска в открытой популяции г.Тюмени»

Е.В. Акимова, Е.И. Гакова, Л.В. Драчева, В.В. Гафаров, В.А. Кузнецов

Филиал ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН «Тюменский кардиологический центр». г.Тюмень, Россия

Health attitudes and readiness for preventive measures: results of the Regional Program “Monitoring of leading cardiovascular diseases and risk factors in Tumen City open population”.

E.V. Akimova, E.I. Gakova, L.V. Dracheva, V.V. Gafarov, V.A. Kuznetsov

Tumen Cardiology Center, Cardiology Research Institute, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Tumen, Russia.

Цель. Изучить отношение к своему здоровью и готовность к профилактике открытой популяции г.Тюмени по данным почтового опроса населения.

Материал и методы. Для проведения почтового опроса на основе избирательных списков жителей Центрального административного округа г. Тюмени была сформирована репрезентативная выборка (n=3200), стратифицированная по полу и возрасту методом случайного отбора: по 400 человек в каждой из восьми поло-возрастных групп (мужчины и женщины 25-34; 35-44; 45-54; 55-64 лет), отклик составил 70,3% (n=2248). В рамках почтового опроса оценивались субъективно-объективные показатели – информированность населения о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и отношение к своему здоровью.

Результаты. Результаты почтового опроса показали высокую степень ответственности населения за свое здоровье, особенно среди мужского контингента, и высокую готовность участвовать в профилактических программах. У лиц молодого возраста обнаружена наибольшая личная ответственность за свое здоровье. У женщин младшей возрастной группы отмечено наиболее позитивное отношение к здоровому образу жизни. Среди лиц старшего возраста, преимущественно женщин, высока доля лиц, сомневающихся в идеях профилактики здоровья и здорового образа жизни.

Заключение. Сложившаяся ситуация создает благоприятную почву для работы профилактической службы г. Тюмени, которая должна акцентировать внимание на категориях молодого трудоспособного возраста, как наиболее перспективных и восприимчивых к перестройке образа жизни.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, открытая популяция, почтовый опрос, образ жизни, тюменская популяция.

Aim. To investigate health attitudes and readiness for preventive measures in an open population of Tumen City, by mail survey.

Material and methods. Before mail survey, a randomized representative sample was formed (n=3200), based on voting lists of Central administrative area, Tumen City. The sample was stratified by gender and age: 400 people per each age-gender group (eight groups: males and females aged 25-34; 35-44; 45-54; and 55-64). Response rate was 70.3% (n=2248). Subjective and objective parameters were assessed – population awareness of cardiovascular risk factors and health attitudes.

Results. Mail survey results demonstrated high population levels of health responsibility, as well as high readiness to participate in preventive programs. In younger people, personal health responsibility was maximal. In younger females, attitude towards healthy lifestyle was the most positive. Among older participants, especially women, a substantial proportion of responders doubted ideas of medical prevention and healthy lifestyle.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (3452) 20-98-90

e-mail: akimova@cardio.tmn.ru

Conclusion. The present situation facilitates the activity of Tumen preventive service. This service should focus on younger, working-age population groups, as the most prospective and responsible to lifestyle modification audience.

Key words: Epidemiological study, open population, mail survey, lifestyle, Tumen population.

Отношение к своему здоровью и профилактике, установка на здоровый образ жизни являются одними из важных социально-психологических факторов, отражающих особенности мотивации, черты характера личности [1]. Среди неучастников профилактических программ наблюдаются более высокие заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС), пренебрежительное отношение к своему здоровью, недоверие к медицине, отрицательная реакция на предложения по изменению привычек курения, питания и повышению своей физической активности (ФА) [2].

В последние десятилетия наибольшие надежды исследователи, занимающиеся профилактической медициной, связывают с изменением отношения самих больных к своему здоровью. Важность такого подхода была обоснована статистикой, свидетельствующей о все более очевидной зависимости между отношением больных к своему здоровью и некоторыми болезнями, в первую очередь, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [3,4].

Особенности поведения и эмоционального реагирования, характерные для исследуемой популяции, тесно связаны с возможностью населения вести здоровый образ жизни. Особенно важно изучение мнения населения об участии в профилактических осмотрах или профилактических программах, информированности в отношении факторов риска (ФР) различных заболеваний, отношения населения к отказу от курения или изменению питания. В ряде исследований нашла отражение связь между определенным отношением личности к своему здоровью и продолжительностью жизни. Владея подробной информацией, можно прогнозировать отклик населения на предложение различных превентивных программ, предварительно оценить объемы необходимой профилактической помощи населению, учесть материальные затраты для проведения тех или иных профилактических мероприятий, проанализировать эффективность вмешательства [5-8].

Целью настоящего исследования явилось изучение отношения к своему здоровью и готовности к профилактике открытой популяции г.Тюмени по данным почтового опроса населения.

Материалы и методы

Работа выполнена в рамках региональной программы: «Мониторинг основных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска в открытой популяции г.Тюмени». Для проведения почтового опроса на основе избирательных списков жителей Центрального административного округа г. Тюмени была сформирована репрезентативная выборка, стратифицированная по полу и возрасту методом случайного отбора. Общая численность выборки составила 3200 человек, по 400 человек в каждой из восьми поло-возрастных групп — мужчины и женщины 25-34; 35-44; 45-54; 55-64 года; отклик составил 70,3% — 2248 человек. Полученные адреса были проверены в областном адресном бюро. Факторами включения в популяционную выборку служили: лица мужского и женского пола в возрасте 25-64 лет; прописанные и проживающие на территории Центрального административного округа города. Факторы исключения из популяции: беженцы, студенты, военнослужащие и заключенные; статус устанавливался со слов обследуемого, данные не включались в аналитический массив.

В рамках почтового опроса оценивались субъективно-объективные показатели — информированность населения о ФР ССЗ и отношение к своему здоровью.

Результаты и обсуждение

На вопрос о полезности профилактической проверки своего здоровья однозначно утвердительно ответила большая часть населения, причем женщин, уверенных в необходимости превентивных мер, оказалось достоверно больше, чем мужчин: 79,5 vs 71,2% ($p < 0,01$). 18,3% участников почтового опроса также оказались более склонны к мнению о необходимости профилактических мер, тогда как 1,5% респондентов сомневались в их эффективности, и лишь весьма незначительная часть населения (0,5%) выразила однозначно отрицательное отношение к профилактике ССЗ (рисунок 1).

Среди тюменских мужчин по десятилетиям жизни не отмечалось достоверных различий как в положительном, так и в отрицательном отношении к превентивным мероприятиям. Тюменские женщины при одинаково высокопозитивном отношении к профилактике ССЗ в разных возрастных группах, в молодом возрасте (25–34 лет) достоверно чаще отрицательно относились к возможностям профилактики здоровья по сравнению с женщинами старшего возраста (55–64 лет), 4,3% vs 2,7% ($p < 0,05$).

Согласно опросу по поводу здорового образа жизни, безусловно положительное мнение по этому вопросу выразило достоверно

большее количество мужчин по сравнению с женщинами — 42,7% vs 34,0% ($p<0,01$) и, напротив, сомневающих женщин в отношении пользы здорового образа жизни было достоверно больше — 26,9% vs 34,8% ($p<0,01$). Среди респондентов не оказалось мужчин, категорично отрицающих благотворное влияние здорового образа жизни на предупреждение серьезных заболеваний, тогда как в женской субпопуляции такой ответ дали 16 женщин (1,2%).

Тюменские мужчины во всех возрастных категориях одинаково положительно выразили свое отношение к идее здорового образа жизни; лишь с ответом «затрудняюсь ответить» было получено достоверно большее количество анкет от лиц старшего возраста (45–64 года) по сравнению с анкетами, заполненными лицами младшей возрастной категории (25–34 лет) — 5,8 vs 1,4% ($p<0,05$). Среди тюменских женщин в отношении здорового образа жизни, напротив, отчетливо выделялась группа молодого возраста (25–34 лет), в которой приветствовали идею здорового образа жизни 72,6% женщин — достоверно чаще по сравнению с

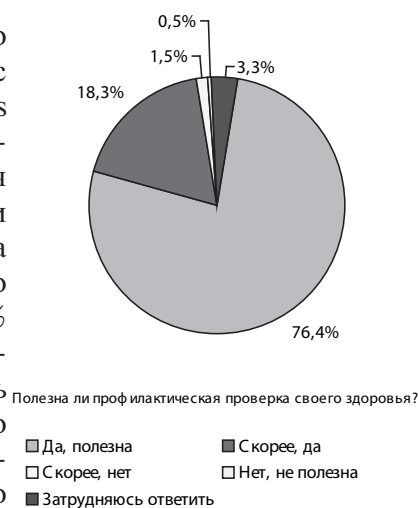


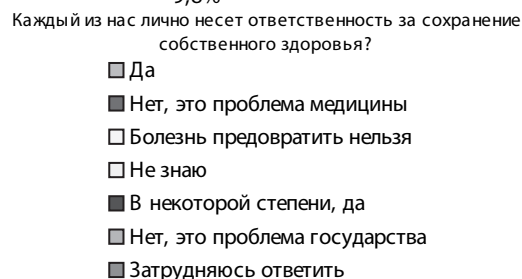
Рис. 1 Отношение населения г. Тюмени к проблемам профилактики и здорового образа жизни (n=2248), %.

каждой из трех других возрастных категорий и, наоборот, 24,6% достоверно реже сомневались по поводу этой идеи — сравнительно с тремя прочими возрастными категориями ($p<0,001$), либо затруднялись в ответе (возрастная категория 55–64 лет), 2,3 vs 5,6% ($p<0,05$).

На вопрос: «Может ли здоровый человек Вашего возраста избежать некоторых серьезных заболеваний, если заранее примет предупредительные меры?» безусловно утвердительно ответило более половины выбранной популяции; достоверно меньшее количество участников не выразило полной уверенности в этом вопросе — 52,0 vs 34,7% ($p<0,01$), а безусловно отрицательное мнение имели лишь 1,2% населения (рисунк 2).



Рис. 2 Отношение населения г. Тюмени к превентивным мероприятиям среди здоровых лиц и личной ответственности за свое здоровье (n=2248), %.



Распределение ответов на этот вопрос среди возрастных категорий у мужчин и женщин имело сходную картину. Среди положительных ответов у лиц обоего пола разного возраста достоверные различия отсутствовали. В то же время, отрицательное мнение о влиянии превентивных мероприятий на здоровых лиц встречалось достоверно чаще в старших возрастных группах как мужской, так и женской субпопуляций.

Большая часть горожан не снимает с себя личной ответственности за сохранение своего здоровья. В частоте ответов мужчин и женщин, категорично взявших на себя ответственность за свое здоровье, имела место значимая разница в пользу мужчин — 52,2 vs 42,4% ($p < 0,01$), тогда как более уклончивый ответ, напротив, получен от большего числа женщин — 29,3 vs 37,5% ($p < 0,01$). Только 0,8% участников почтового опроса полностью полагается на медицинских работников в отношении сохранения своего здоровья, и среди ответивших таким образом мужчин и женщин оказалось практически одинаковое количество: 0,6% и 0,9% соответственно. Однако если среди мужских возрастных групп не наблюдалось значимых различий в ответах на данный вопрос, то женская субпопуляция отреагировала более разнонаправленно. Категорически положительное мнение о личной ответственности за свое здоровье выразили женщины молодой возрастной группы — 25–34 лет (52,7%) по сравнению с женщинами более старших возрастных групп: 35–44 лет — 33,8% ($p < 0,01$) и 45–54 лет — 38,3% ($p < 0,05$). В то же время, женщины двух старших возрастных групп (7,0% и 5,5%) по сравнению с женщинами в возрасте 35–44 лет (1,5%) достоверно чаще возлагали ответственность за свое здоровье на государство, а наиболее пессимистически в отношении здоровья (ответ: «в наши дни болезнь предотвратить нельзя») оказались настроены женщины в возрасте 45–54 лет — 15,4%.

Согласно другому варианту вопроса предложенного теста (рисунок 3), третья часть респондентов отреагировала — каждый лично несет ответственность за сохранение своего здоровья. Медицине первую роль в этой проблеме отвели только 0,4% респондентов, причем ни один мужчина в этом варианте ответа полностью не доверил свое здоровье службе здравоохранения. Одновременно при постановке вопроса в несколько иной форме о важности превентивных мер с акцен-



Рис. 3 Мнение населения г. Тюмени о возможных гарантах сохранения здоровья ($n = 2248$), %.

том на биологические особенности индивидуума («Здоровье дано от природы»), достаточно большая часть населения — 4,9% мужчин и 6,2% женщин, фактически отрицала полезность каких-либо профилактических мероприятий.

По ответам на данный вопрос у мужчин и женщин в возрастном аспекте наблюдалась сходная ситуация. Мужчины и женщины молодого возраста (25–34 лет) по сравнению с более старшими возрастными группами чаще ($p < 0,05$) предполагали сами заботиться о своем здоровье — 43,6% и 54,7% соответственно. Напротив, лица старшего возраста среди мужчин и среди женщин принимали наиболее разумную позицию в отношении гарантов сохранения здоровья: «И мы сами, и медицинские работники». Лиц обоего пола, не приемлющих профилактические меры с целью сохранения здоровья (ответ: «здоровье дано от природы»), достоверно больше оказалось в возрасте 55–64 лет (12,9% мужчин и 10,1% женщин) по сравнению с более молодыми возрастными категориями.

Таким образом, в настоящем исследовании почти 100% населения высказалось в пользу профилактических мероприятий относительно своего здоровья, и, если женщины были более категоричны в своих суждениях, мужчины в целом, учитывая уклончивые положительные ответы — более оптимистичны. В этом вопросе полученные данные совпадают с результатами эпидемиологического исследования [5], где при высоком оптимистическом настрое населения в отношении возможностей профилактики серьезных заболеваний приоритет имели мужчины. В другом новосибирском исследовании [1] практически одинаково оценивалось профилактическое обследование своего здоровья мужчинами и женщинами, а на вопрос о благотворном

влиянии на здоровье профилактических мероприятий («Может ли здоровый человек вашего возраста избежать некоторых серьезных заболеваний, если заранее примет меры?»), звучало как большее число категорически положительных ответов в плане настоящего исследования у мужчин и женщин, так и, напротив, значительно большее количество их отрицательных антиподов. В настоящем исследовании, так же, как и в новосибирской популяции, более половины опрошенных полагали, что заботиться о собственном здоровье они должны совместно с медицинскими работниками.

Что касается возрастного аспекта, наибольшая личная ответственность за свое здоровье обнаружена у лиц молодого возраста. У женщин младшей возрастной группы отмечалось наиболее позитивное отношение к здоровому образу жизни. Среди лиц старшего возраста, преимущественно женщин, наиболее высока доля лиц, сомневающих в идеях профилактики здоровья

и здорового образа жизни.

Сложившаяся ситуация, безусловно, создает благоприятную почву для работы профилактических служб практического здравоохранения в г. Тюмени. Они должны акцентировать внимание на категориях молодого трудоспособного возраста как наиболее перспективных и восприимчивых к перестройке образа жизни, своего, своих детей и окружающих их людей.

Выводы

- Результаты почтового опроса открытой популяции г.Тюмени показали высокую степень ответственности населения за свое здоровье, преимущественно среди мужского контингента.
- В тюменской популяции выявлена высокая готовность населения для участия в профилактических программах.

Литература

1. Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в течение 2-х десятилетий и в период социально-экономического кризиса в России. Новосибирск 2000; 284 с.
2. Гоштаутас А.А. Отношение к здоровью у лиц, не участвующих в профилактических мероприятиях. Тер архив 1983; 1: 61-4.
3. Руководство по профилактической медицине. Пер. с англ. Москва 1993; 160 с.
4. Корницер М. Образ жизни и основные сердечно-сосудистые заболевания у взрослых. Тер архив 1985; 11: 6-13.
5. Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В., Бабина Т.Д. 10-летняя динамика отношения к вопросам здоровья мужчин популяции Новосибирска (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ МОНИКА). Тер архив 2003; 1: 27-30.
6. Гоштаутас А., Вирбене В., Мисявичене И. Отношение к вопросам здоровья у мужчин и женщин, участвующих в профилактических исследованиях. Тер архив 1985; 11: 91-4.
7. Roter DL, Hall JA, Katz NR. Patient-physicians' communication: a descriptive summary of the literature. Patient Educ Couns 1988; 12: 99-119.
8. Kottke TE, Roger VL, Nguyen TT, et al. CardioVision 2020: a multidisciplinary cardiovascular disease prevention project. Eur Heart J 1999; 1(Suppl.): S14-8.

Поступила 02/02-2005

Метформин в лечении метаболического синдрома

В.И. Подзолков, Д.А. Напалков, В.И. Маколкин

Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова. Москва, Россия

Metformin in metabolic syndrome treatment

V.I. Podzolkov, D.A. Napalkov, V.I. Makolkin

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

Цель. Сравнительное изучение влияния стандартной антигипертензивной и комплексной терапии (с добавлением метформина) на параметры суточного мониторирования артериального давления (СМАД), биохимические и гормональные показатели у больных с метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы. В исследование были включены 54 пациента с МС: 34 мужчины и 20 женщин в возрасте 30–61 год, без манифестации сахарного диабета (СД) 2 типа. 28 больных с МС (группа А) получали лечение только антигипертензивными средствами – верапамилом, при необходимости дополнительно принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и мочегонные; 26 больным с МС (группа Б) в дополнение к антигипертензивным препаратам назначали метформин. Продолжительность лечения составила 8 недель. До начала и после завершения терапии выполнялось СМАД, определение базальных уровней инсулина, С-пептида, холестерина, триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и мочевой кислоты.

Результаты. У пациентов группы А отсутствовала достоверная динамика показателей углеводного и липидного обменов, в то время как у пациентов в группе Б снизился базальный уровень концентрации С-пептида ($p < 0,05$), ТГ ($p < 0,1$) и повысилось содержание ЛВП ($p < 0,01$).

Заключение. Добавление к антигипертензивной терапии метформина в минимальных терапевтических дозах у больных с МС без СД позволяет достоверно улучшить показатели углеводного и липидного обменов.

Ключевые слова: метаболический синдром, лечение, метформин, антагонисты кальция, С-пептид, углеводный и липидный обмены.

Aim. To compare the influence of standard and complex (including metformin) antihypertensive therapy on 24-hour blood pressure monitoring (BPM), biochemical and hormonal parameters in patients with metabolic syndrome (MS).

Material and Methods. The study included 54 patients with MS: 34 males and 20 females aged 30–61, without manifested Type 2 diabetes mellitus (DM). Group A (28 MS patients) received antihypertensive drugs only – verapamil, if necessary combined with ACE inhibitors and diuretics. Group B (25 MS patients) was additionally administered metformin. At baseline and after 8-week therapy, 24-hour BPM was performed; basal levels of insulin, C-reactive protein (CRP), cholesterol, triglycerides (TG), high-density lipoproteins (HDL), and uric acid were measured.

Results. In Group A, there was no significant dynamics in lipid and carbohydrate metabolism parameters. In Group B, basal levels of CRP ($p < 0.05$), TG ($p < 0.1$) had decreased, and HDL concentration has increased ($p < 0.01$).

Conclusion. In MS patients without DM, adding minimal therapeutic doses of metformin to standard antihypertensive treatment significantly improved lipid and carbohydrate metabolism parameters.

Key words: Metabolic syndrome, treatment, metformin, calcium antagonists, C-reactive protein, carbohydrate and lipid metabolism.

В основе метаболического синдрома (МС) лежит инсулинорезистентность (ИР) – нарушение действия инсулина на уровне рецепторов, клеток-мишеней и внутриклеточных звеньев. Развивающаяся вследствие этого процесса хроническая гиперинсулинемия (ГИ)

приводит к гиперактивации симпатoadrenal-овой системы (САС), выбросу в кровь из депо глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК), задержке натрия и воды, увеличению сердечного выброса, частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышению сосудистого тонуса и росту

чувствительности к вазоконстрикторам. Все вышеперечисленное способствует возникновению и стабилизации артериальной гипертензии (АГ). При этом ИР обуславливает нарушение углеводного, липидного и пуринового обменов, в связи с чем повышается риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений [1-4].

В настоящее время практически единственным препаратом, уменьшающим степень ИР, является метформин из группы бигуанидов. В ряде работ было показано не только его позитивное влияние на углеводный, липидный и пуриновый обмены, но и на величину артериального давления (АД) [5,6]. При анализе результатов отечественных и зарубежных исследований по лечению МС оказалось, что, несмотря на необходимость выработки “золотого стандарта” лечения АГ в рамках МС, практически отсутствуют работы, в которых исследуется возможность сочетанного применения антигипертензивных средств и метформина, их комплексного влияния на параметры суточного мониторингирования АД (СМАД) и показатели углеводного и липидного обменов.

Целью работы явилось сравнительное изучение влияния стандартной антигипертензивной и комплексной терапии с добавлением метформина к лечению на параметры СМАД, биохимические и гормональные показатели у больных с МС.

Материалы и методы

В исследование были включены 54 пациента с МС, 34 мужчины и 20 женщин в возрасте 30-61 год без манифестации сахарного диабета (СД) 2 типа. Длительность заболевания составила от 3 до 24 лет. Критериями включения в исследование служили: наличие у пациентов помимо АГ — систолическое АД (САД) среднесуточное > 135 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) среднесуточное > 80 мм рт.ст., избыточной массы тела (МТ) — индекс МТ (ИМТ) > 25 кг/м², и повышенного тощакового уровня С-пептида > 2,5 нг/мл. Критериями исключения были: вторичные АГ, инсульты и инфаркты в анамнезе, легочная, сердечная, печеночная и почечная недостаточности, а также хронический алкоголизм.

Всем пациентам были выполнены СМАД, пероральный тест толерантности к глюкозе (ОТТГ), исследовано содержание тощакового инсулина, Срб, холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и мочевого кислоты, после чего они были случайным способом рандомизированы на группы А и Б. 28 пациентов из группы А получали антигипертензивную терапию пролонгированной формой верапамила в дозе 120-240 мг/сут., кратность приема 1-2 раза в сутки; при неадекватном контроле АД через 2-4 недели к терапии добавляли ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — эналаприл в дозе 10-20 мг/сут. и/или индапамид в дозе 2,5 мг/сут.. 26 пациентам

из группы Б помимо аналогичного антигипертензивного лечения назначали метформин (Сифор®, Берлин-Хеми АГ, Германия) в минимальной терапевтической дозе 500 мг/сут., при ИМТ > 40 кг/м² — 1000 мг/сут.. Доза метформина была фиксированной на протяжении всего исследования. Эффективность антигипертензивной терапии контролировалась офисным измерением АД в дневное время. Пациентам обеих групп было рекомендовано соблюдение гипохолестеринемической диеты с ограничением углеводов.

Через 8 недель повторно выполняли СМАД, проводили ОТТГ, определение уровней тощакового инсулина, С-пептида, ХС, ТГ и мочевого кислоты. Для оценки переносимости терапии и выявления побочных эффектов лечения во время каждого контрольного визита больных детально опрашивали.

Забор крови для биохимического анализа крови производился между 8.30 и 9 часами утра после не менее чем 10 часов голодания. Определялись содержание мочевого кислоты с использованием ферментативного калориметрического метода при помощи уриказы, общего ХС и ТГ крови, при необходимости изучался липидный профиль.

Для интерпретации данных стандартного ОТТГ использовались рекомендации Американской диабетической ассоциации [7].

У всех больных в день выполнения СМАД брались образцы крови для измерения базального уровня С-пептида радиоиммунологическим методом.

При СМАД использовали портативные регистраторы АВРМ-04 (“Meditech”, Венгрия), осуществляющих регистрацию АД и ЧСС в фазу декомпрессии осциллометрическим методом. Программирование регистратора и расшифровка результатов производились с помощью специализированной компьютерной программы AMBPbase (1998).

Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Excel 7.0 и Biostat 4.03.

Результаты и обсуждение

В группе А на фоне антигипертензивной терапии удалось добиться достоверного снижения САД за сутки, день и ночь на 12,1%, 13,0% и 8,0% соответственно и ДАД на 13,2%, 13,5% и 14,7% соответственно. Достоверное снижение ЧСС отсутствовало (таблица 1).

В группе Б на фоне комбинированного лечения верапамилем и метформином имело место достоверное снижение САД за сутки — на 12,0%, за день — на 10,8% и за ночь — на 13,3% и ДАД на 15,7%, 14,2% и 16,5% соответственно. В отличие от группы А произошло достоверное снижение ЧСС ночью на 10,1% (таблица 2).

При анализе результатов биохимических и гормональных исследований в группе А (таблица 3) на фоне проводимой терапии не получено статистически достоверных различий по содержанию инсулина, С-пептида, ХС, липопротеидов высокой плотности (ЛВП), ТГ и мочевого кислоты.

Таблица 1

Динамика показателей СМАД на фоне терапии
продолжительной формой верапамила (группа А)

Средние показатели	до лечения	после лечения	Δ, %
САД за сутки, мм рт.ст.	147,6±18,99	129,7±12,63***	-12,1
САД за день, мм рт.ст.	152,7±19,11	132,8±12,06***	-13,0
САД за ночь, мм рт.ст.	131,7±17,15	121,2±14,81*	-8,0
ДАД за сутки, мм рт.ст.	87,2±14,52	75,8±10,01**	-13,2
ДАД за день, мм рт.ст.	92,4±17,09	80,0±13,19**	-13,5
ДАД за ночь, мм рт.ст.	77,0±10,04	65,7±9,48***	-14,7
СИ, %	14,4±5,32	12,1±7,55	-16,0
ЧСС за сутки, уд/мин.	78,9±8,61	75,0±5,88*	-4,9
ЧСС за день, уд/мин.	82,4±9,43	77,9±6,69*	-5,5
ЧСС за ночь, уд/мин.	68,6±9,03	66,3±6,47	-3,4

Примечание: # - $p < 0,1$; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; Δ – степень изменения показателя в %.

На фоне 8-недельной комбинированной терапии верапамилом и метформинном в группе Б достоверно снизился уровень С-пептида на 22,8%, концентрация ТГ на 29,9% ($p < 0,1$) и повысилось содержание ЛВП на 13,6% ($p < 0,01$). При ОТТГ после завершения лечения в группе Б все пациенты с предшествующим нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) имели нормальные показатели нагрузочного теста. Таким образом, у этой группы больных удалось существенно улучшить показатели углеводного и липидного обменов (таблица 4).

У больных с МС в группе А на фоне антигипертензивной терапии достоверно снизились САД и ДАД (дневное, ночное и в среднем за сутки), что совпадает с результатами ряда работ по применению антагонистов кальция у больных МС. Обращает на себя внимание, что

в этой группе отсутствовало типичное для терапии верапамилом достоверное уменьшение ЧСС.

В группе Б имела место аналогичная динамика. При сопоставлении результатов между группами снижение САД и ДАД было более выражено в группе комплексной терапии: 13,3% vs 8,0% и 16,5% vs 14,7% соответственно. Обращало на себя внимание достоверное уменьшение на 10,1% ЧСС в ночное время, в то время как снижение на 3,4% ЧСС в группе А было недостоверным. Данный факт можно объяснить следующим: по-видимому, ночная ГИ не позволяет добиться урежения ЧСС в этот период, а при комплексной терапии больных с МС степень выраженности ночной ГИ уменьшается. Эта гипотеза подтверждается литературными данными о корреляции ночного

Таблица 2

Динамика показателей СМАД на фоне терапии
продолжительной формой верапамила и метформинном (группа Б)

Средние показатели	до лечения	после лечения	Δ, %
САД за сутки, мм рт.ст.	148,9±11,00	131,1±12,21***	-12,0
САД за день, мм рт.ст.	152,4±10,91	135,9±12,01***	-10,8
САД за ночь, мм рт.ст.	138,7±15,61	120,3±14,70***	-13,3
ДАД за сутки, мм рт.ст.	91,5±8,24	77,1±8,68***	-15,7
ДАД за день, мм рт.ст.	94,5±8,38	81,1±9,24***	-14,2
ДАД за ночь, мм рт.ст.	81,9±12,03	68,4±9,54***	-16,5
СИ, %	11,1±8,33	14,2±7,43	27,9
ЧСС за сутки, уд/мин.	80,6±10,83	75,4±8,82#	-6,5
ЧСС за день, уд/мин.	83,1±9,74	79,6±10,91	-4,2
ЧСС за ночь, уд/мин.	73,1±14,74	65,7±7,70*	-10,1

Примечание: # - $p < 0,1$; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; Δ – степень изменения показателя в %.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей и уровня С-пептида на фоне 8-недельной терапии пролонгированной формой верапамила (группа А)

Показатели	До лечения	После лечения	Δ, %
Инсулин, мкед/мл	20,7±13,37	19,4±15,16	-6,3
С-пептид, нг/мл	4,7±2,41	4,8±2,35	2,1
ХС, мг/дл	250,9±56,03	243,9±52,27	-2,8
ТГ, мг/дл	269,7±122,8	256,3±106,7	-5,0
ЛВП, мг/дл	37,5±7,98	38,2±7,22	1,9
Мочевая кислота, мг%	6,8±1,79	6,9±1,56	1,5

Примечание: Δ — степень изменения показателя в %.

уровня ДАД с выраженностью ИР у больных с МС [8].

Результаты антигипертензивной терапии метформином сопоставимы с данными единичных исследований [9], в которых отражено незначительное влияние монотерапии метформином на АД у пациентов с АГ без СД 2 типа. В другом исследовании при назначении метформина в течение 1 месяца пациентам с АГ и ИР достоверная динамика показателей СМАД отсутствовала [10]. По результатам настоящей работы добавление к антигипертензивной терапии метформина привело к большему снижению ночных показателей САД и ЧСС, чем при стандартной антигипертензивной терапии. Повидимому, метформин сам по себе не обладает антигипертензивным действием, а влияет на параметры СМАД опосредованно через улучшение обмена веществ в организме.

На фоне лечения произошла существенная динамика биохимических и гормональных показателей. В группе А эти изменения были недостоверны, а в группе Б, напротив, достоверно уменьшились уровни С-пептида на 22,8%, ТГ на 29,9% и повысилась концентрация ЛВП на 13,6%. Эти данные свидетельствуют о том, что добавление к терапии метформина способ-

ствует снижению степени ИР и опосредованно позитивно влияет на липидный обмен.

Таким образом, у больных с назначением комплексной терапии степень ИР существенно уменьшилась, что способствовало положительной динамике показателей углеводного и липидного обменов [10-12].

Выводы

- Присоединение к антигипертензивной терапии метформина у больных с МС позволяет добиться более выраженного снижения ночных показателей САД на 13,3% vs 8,0% и ЧСС — на 10,1% vs 3,4% только при антигипертензивном лечении.
- Снижение уровня хронической ГИ, ТГ и увеличение концентрации антиатерогенных ЛВП на фоне комплексной терапии МС (верапамил+метформин), в отличие от стандартной монотерапии АГ верапамилом, уменьшило риск развития сердечно-сосудистых осложнений у этой группы больных.
- Назначение метформина в минимальных терапевтических дозах показано у больных с МС без СД 2 типа со склонностью к тахикардии и повышенным САД и ДАД в ночное время.

Таблица 4

Динамика биохимических показателей и уровня С-пептида на фоне 8-недельной терапии пролонгированной формой верапамила и метформином (группа Б)

Показатели	До лечения	После лечения	Δ, %
Инсулин, мкед/мл	20,2±12,06	16,6±6,73#	-17,8
С-пептид, нг/мл	5,7±1,87	4,4±1,47*	-22,8
ХС, мг/дл	221,7±50,17	201,1±36,66	-9,3
ТГ, мг/дл	271,5±180,60	190,2±74,80*	-29,9
ЛВП, мг/дл	37,4±5,49	42,6±5,07**	13,6
Мочевая кислота, мг%	6,4±1,16	6,1±0,85	-4,7

Примечание: # - p<0,1; * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; Δ — степень изменения показателя в %.

Литература

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-600.
2. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х. *Кардиология* 1998; 6: 71-81.
3. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. *Артер гиперт* 2002; 8(1): 9-13.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Артериальная гипертензия при сахарном диабете. *РМЖ* 1999; 7(7): 340-4.
5. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика и подходы к лечению. *РМЖ* 2001; 9(2): 56-60.
6. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Напалков Д.А. Метаболический синдром с точки зрения кардиолога: диагностика, немедикаментозные и медикаментозные методы лечения. *Кардиология* 2002; 12: 91-7.
7. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl 1): 3-14.
8. Nilsson P, Lind L, Anderson P, et al. On the use of ambulatory blood pressure recordings and insulin sensitivity measurements in support of the insulin-dependent hypothesis. *J Hypertens* 1994; 12(8): 965-9.
9. Snorgaard O, Kober L, Carlsen J. The effect of metformin on blood pressure and metabolism in nondiabetic hypertensive patients. *J Intern Med* 1997; 242(5): 407-12.
10. Dorella M, Giusto M, Da Tos V, et al. Improvement of insulin sensitivity by metformin treatment does not lower blood pressure of nonobese insulin-resistant hypertensive patients with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(4): 1568-74.
11. Zimmet P, Collier G. Clinical efficacy of metformin against insulin resistance parameters: sinking the iceberg. *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 1): 75-82.
12. Mehnert H. Metformin, the revirth of a biguanide: mechanism of action and place in the prevention and treatment of insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(Suppl. 2): 259-64.

Поступила 25/06-2004

Холтеровское мониторирование электрокардиограммы в оценке нарушений сердечного ритма у работников железнодорожного транспорта

С.Н. Свиридов¹, В.Ю. Новиков¹, Т.А. Стародубцева², М.Е. Окунева²

¹Смоленская государственная медицинская академия, ²Отделенческая поликлиника на ст. Смоленск МЖД, Смоленск, Россия.

Holter ECG monitoring in studying cardiac arrhythmias among railway workers.

S.N. Sviridov¹, B.Yu. Novikov¹, T.A. Starodubtseva², M.E. Okuneva²

¹Smolensk State Medical Academy, ²Regional Out-Patient Department, Smolensk Railway Station, Moscow Railway System. Smolensk, Russia.

Цель. Изучить частоту распространения и структуру сердечных аритмий у работников железнодорожного транспорта трудоспособного возраста.

Материал и методы. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) выполнено у 136 мужчин — машинистов и помощников машинистов поездов в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст — $37 \pm 2,9$), не предъявлявших каких-либо жалоб, связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. ХМ ЭКГ проводилось с использованием компьютерной системы «Labetex» («Meditex», Венгрия). При регистрации стандартной ЭКГ нарушения ритма, чаще всего экстрасистолия, имели место лишь у 17 человек — 12,5% от общего числа обследуемых.

Результаты. У 62 обследованных лиц зафиксированы различные аритмии. У 6 человек (10,6%) выявлены нарушения проводимости: у 4 — миграция суправентрикулярного водителя ритма, у 2 — атриовентрикулярная блокада I степени. Редкая желудочковая и суправентрикулярная экстрасистолия (ЖЭС и СЭС) низких градаций зарегистрирована у 32 человек (51,6 %). У 24 лиц (37,8%) имели место случаи ЖЭС высоких градаций и частая СЭС, в т.ч. у многих из них в различном сочетании, а также эпизоды неустойчивой желудочковой и суправентрикулярной тахикардии (ЖТ и СТ).

Заключение. Обнаруженная высокая частота (45,6%) нарушений сердечного ритма у лиц трудоспособного возраста без клинических проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы делает необходимым более детальное обследование данного контингента. ХМ ЭКГ позволяет диагностировать эпизоды сердечных аритмий у большего числа обследуемых работников железнодорожного транспорта по сравнению со стандартной регистрацией ЭКГ.

Ключевые слова: холтеровское мониторирование ЭКГ, аритмии сердца, работники железнодорожного транспорта.

Aim. To investigate prevalence and structure of cardiac arrhythmias in railway workers of working age.

Material and methods. Holter monitoring of ECG (ECG HM) was performed in 136 males — train machinists and machinist assistants, aged 19-55 (mean age 37 ± 2.9 years), without any cardiovascular complaints. ECG HM was performed with computer system “Labetex” (“Meditex”, Hungary). At standard ECG registration, arrhythmias (mostly extrasystoles) were observed in 17 participants only (12.5%).

Results. Various cardiac arrhythmias were observed in 62 participants. Conductive abnormalities were identified in 6 individuals (10.6%): supraventricular pacemaker migration ($n=4$), and Stage I atrioventricular blockade ($n=2$). Episodic, low-grade ventricular and supraventricular extrasystolia (VES, SVES) was registered in 32 males (51.6%). Twenty-four individuals (37.8%) had high-grade VES, frequent SVES, in various combinations, as well as episodes on non-persistent V and SV tachycardia (VT, SVT).

Conclusion. The observed high prevalence (45.6%) of cardiac arrhythmias in the working-age people without cardiovascular clinical symptoms reflects a need of more detailed examination in this population. ECG HM gives an opportunity to register cardiac arrhythmic episodes more often than standard ECG.

Key words: ECG Holter monitoring, cardiac arrhythmias, railway workers.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (0812) 66-83-46.

e-mail: semen@center.keytown.com

В последнее время холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) как метод функциональной диагностики при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС) играет важную роль в выявлении сердечных аритмий и ишемической болезни сердца (ИБС) [1-3]. Он позволяет достаточно полно оценить эффективность антиаритмического лечения и терапии ИБС [4,5].

Цель настоящего исследования — изучение частоты распространения и структуры сердечных аритмий у работников железнодорожного транспорта трудоспособного возраста — машинистов и помощников машинистов поездов, работа которых связана с повышенными психоэмоциональными нагрузками.

Материал и методы

В работе представлен анализ ХМ ЭКГ, выполненного у 136 мужчин — машинистов и помощников машинистов поездов в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст — $37 \pm 2,9$). Все обследуемые не предъявляли каких-либо жалоб, связанных с заболеваниями ССС.

ХМ ЭКГ осуществлялось с помощью компьютерной системы «Cardiosoft-Holter» («GE Medical Systems, США») с записью информации на магнитные флэш-карты. Запись ЭКГ проводилась в двух пятиполюсных отведениях, что вполне достаточно для качественной и количественной оценок нарушений сердечного ритма [1]. Перед наложением одноразовых электродов выполнялась обработка кожных покровов грудной клетки обследуемых согласно общепринятым стандартам [1]. При оценке протоколов ХМ ЭКГ учитывалось количество желудочковых и наджелудочковых аритмий в целом за сутки и отдельно за один час регистрации ЭКГ.

Следует заметить, что при стандартной ЭКГ различные виды аритмий, чаще всего экстрасистолия, имели место только у 17 человек, что составляет 12,5% от общего числа обследованных.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов ХМ ЭКГ установлено, что 62 человека (45,6%) из исследуемого контингента имели различные нарушения сердечного ритма и проводимости и, прежде всего, желудочковые и наджелудочковые аритмии (рисунок 1). Из них у 6 обследованных (10,6%) обнаружены нарушения проводимости, в т.ч. у 4 — миграция суправентрикулярного водителя ритма, у 2 — атриовентрикулярная блокада I степени. Редкая желудочковая и суправентрикулярная экстрасистолия (ЖЭС и СЭС) низких градаций зарегистрирована у 32 человек (51,6%); у 24 (37,8%) имели место случаи ЖЭС высоких градаций по Lown B, et al. 1971 и частая

СЭС, а также эпизоды неустойчивой желудочковой и суправентрикулярной тахикардии (ЖТ и СТ) (таблица 1).

Частая ЖЭС обнаружена у 3 обследованных, политопная — у 4, экстрасистолия типа «R\T» — у 1 человека. У всех этих лиц зарегистрированы многочисленные эпизоды аллотритмии по типу би-, три- и квадригимении. Эпизоды неустойчивой ЖТ (исчезающие < чем за 30 секунд) зафиксированы у 2 обследуемых.

Частая СЭС зарегистрирована у 9 человек. У 5 обследованных наблюдались эпизоды неустойчивой СТ. Следует отметить, что у 9 из 24 лиц с аритмиями высоких градаций имело место разное сочетание желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма. Чаще всего ($n=6$) сочетались ЖЭС и СЭС, и реже ($n=3$) регистрировались эпизоды ЖТ и СТ на фоне ЖЭС и СЭС высоких градаций.

Таблица 1
Структура желудочковых и наджелудочковых аритмий высоких градаций

Вид нарушений ритма	Количество наблюдений (n)	Количество наблюдений (%)
ЖЭС I-II кл. по Lown B	3	12,5%
ЖЭС III кл. по Lown B	4	16,7%
ЖЭС V кл. по Lown B (R\T)	1	1,2%
ЖТ	2	8,3%
СЭС	9	37,5%
СТ	5	20,8%

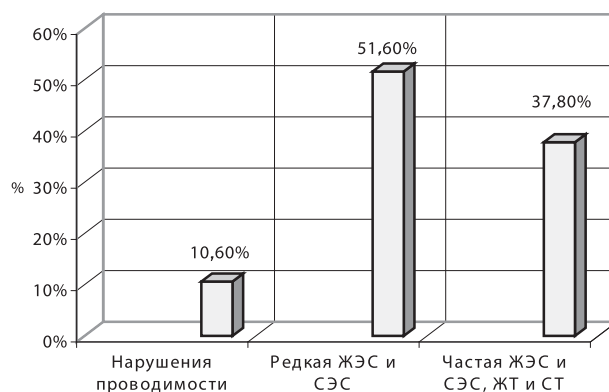


Рис. 1 Частота распространения желудочковых и наджелудочковых аритмий.

Выводы

- Диагностированная высокая частота (45,6%) нарушений сердечного ритма у лиц трудоспособного возраста, не имеющих клинических проявлений заболеваний ССС, требует более детального обследования работников железнодорожного транспорта.
- ХМ ЭКГ позволяет зарегистрировать эпизоды сердечных аритмий у большего числа обследуемых работников железнодорожного транспорта по сравнению со стандартной регистрацией ЭКГ.

Литература

1. Morganroth J. Premature ventricular complexes Diagnosis and indications for therapy. JAMA 1984; 252-700.
2. Дабровски А, Дабровски Б, Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ. Москва «Медпрактика» 1998; 7-85.
3. Mulcahy D, Keegan J. Circadian variation of total ischemic burden and its alteration with antianginal agents. Lancet 1988; 2: 755-63.
4. Schmidt G, Barthel P. Problems relating to the spontaneous variability of ventricular arrhythmia in controlling an antiarrhythmic therapy. J Amb Mon 1991; 4: 43-52.
5. Benhorin J, Tzivoni D. Diurnal variations in ischemic threshold during daily activities. JACC 1991; 68: 176-84.

Поступила 03/02-2004

Сравнительная оценка эффективности фибратов и статинов при изолированной и сочетанной гипертриглицеридемии в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма

Г.С. Маль

Курский государственный медицинский университет. Курск, Россия

Comparing efficacy of fibrates and statins in isolated and combined hypertriglyceridemia and various types of oxidative metabolism

G.S. Mal'

Kursk State Medical University. Kursk, Russia

Цель. Изучить в сравнении эффективность статина II поколения — симвастатина и фибрата III поколения — ципрофибрата при различных типах гиперлипидемий (ГЛП) с учетом фармакокинетических особенностей фибратов.

Материал и методы. Под наблюдением находились 156 мужчин с первичной ГЛП в возрасте 41-59 лет. Критерии включения: исходное содержание холестерина (ХС) > 190 мг/дл, триглицеридов (ТГ) > 150 мг/дл, ХС липопротеидов высокой плотности > 35 мг/дл. Использовались методы обследования: клинические, биохимические, фармакокинетические.

Результаты. Анализ показателей липид-транспортной системы у больных с изолированной гипертриглицеридемией (ГТГ) при 8-недельной терапии ципрофибратом выявил снижение содержания ТГ на 39,2% ($p_{III-V} < 0,05$), коэффициента атерогенности (КА) — на 28,6% ($p_{III-V} < 0,05$). У больных с сочетанными ГТГ и гиперхолестеринемией (ГХС) обнаружено достоверное уменьшение уровня ХС на 13,1% ($p_{III-V} < 0,05$), реализованное за счет снижения уровня ХС липопротеидов низкой плотности на 33,1% ($p_{III-V} < 0,001$). Анализ связи между степенью снижения ТГ ципрофибратом и показателями окисления выявил преобладание доли больных с недостаточным гипотриглицеридемическим эффектом среди «быстрых» окислителей по сравнению с группой «медленных» окислителей. В группе больных с «быстрым» фенотипом окисления прием ципрофибрата вызывал умеренный гипотриглицеридемический эффект у 67% ($p < 0,05$) пациентов.

Заключение. При сочетанных ГТГ и ГХС выраженная гипотриглицеридемическая активность ципрофибрата отмечена у лиц с «медленным» фенотипом окисления, т.к. концентрация ТГ снизилась на 35% ($p < 0,001$). В группе у лиц с «быстрым» фенотипом окисления уровень ТГ уменьшился на 30% ($p < 0,05$). У больных с изолированной и сочетанной ГТГ отмечена общая тенденция выраженного гипотриглицеридемического эффекта от фармакотерапии ципрофибратом при наличии «медленного» фенотипа окисления.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, ципрофибрат, фенотип окисления, симвастатин.

Aim. To compare efficacy of simvastatin, a II generation statin, and ciprofibrate, a III generation fibrate, in various types of hyperlipidemia (HLP) and fibrate pharmacokinetic variants.

Material and methods. The authors examined 156 males with primary HLP, aged 41-59. Inclusion criteria were: initial cholesterol (CH) >190 mg/dl; triglycerides (TG) >150 mg/dl; high-density lipoprotein CH >35 mg/dl. Clinical, biochemical, pharmacokinetic, and statistical methods were used.

Results. Analysis of lipid-transport system in patients with isolated hypertriglyceridemia (HTG) during 8-week ciprofibrate therapy demonstrated decreases in TG (by 39.2%; $p_{III-V} < 0.05$), and atherogenicity index, AI (by 28.6%; $p_{III-V} < 0.05$). In patients with HTG and hypercholesterolemia (HCH), CH level was significantly reduced (by 13.1%; $p_{III-V} < 0.05$), mostly due to 33.1% decrease in low-density lipoprotein CH ($p_{III-V} < 0.001$). Analysis of the association between ciprofibrate-induced TG decrease and oxidative parameters demonstrated greater numbers of the patients with inadequate hypotriglyceridemic effect among “fast” oxidative metabolisers than among “slow” ones. Among individuals with “fast” oxidation phenotype, ciprofibrate therapy had a moderate hypotriglyceridemic effect in 67% of subjects ($p < 0.05$).

Conclusion. In combined HTG and HCH, substantial hypotriglyceridemic activity of ciprofibrate was observed among patients with “slow” oxidation phenotype: TG concentration decreased by 35% ($p < 0.001$). In “fast” oxidation phenotype group, TG level was reduced by 30% ($p < 0.05$). Participants with both isolated and combined HTG

demonstrated a substantial hypolipidemic effect of ciprofibrate in “slow” oxidation phenotype.

Key words: Hypertriglyceridemia, ciprofibrate, oxidation phenotype, simvastatin.

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) играют решающую роль в эволюции общей смертности в России. Смертность от ССЗ в Российской Федерации составляет не < 65% от всех причин, из них около половины приходится на смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) [5,8]. Стенокардия является клиническим проявлением атеросклероза коронарных артерий. Поэтому важнейшей задачей медикаментозного лечения ИБС служит применение лекарственных средств, понижающих содержание липидов (ЛП) в крови [14]. В настоящее время для коррекции атерогенных гиперлипидемий (ГЛП) используется несколько классов препаратов. Однако приоритет принадлежит статинам, способным не только снижать уровень атерогенных классов липидов и повышать содержание липопротеидов высокой плотности (ЛВП), а также приостанавливать прогрессирование атеросклероза и вызывать частичное обратное развитие атеросклеротических бляшек. Выраженность гиполипидемического эффекта препаратов при различных типах ГЛП всегда представляет определенный интерес при выборе того или иного препарата [7], особенно с учетом фармакокинетических особенностей [6]. Интересно также влияние различных факторов на выраженность гиполипидемического эффекта.

Цель исследования – сравнительное изучение эффективности статина II поколения –

симвастатина (Вазилип, КРКА, Словения) и фибрата III поколения – ципрофибрата (Липанор, Санофи-Синтелабо, Франция) при различных типах ГЛП с учетом фармакокинетических особенностей фибратов.

Материал и методы

Под наблюдением находились 156 мужчин с первичной ГЛП в возрасте 41–59 лет (средний возраст – $51,1 \pm 5,02$). У всех обследованных был верифицирован диагноз ИБС, стабильная стенокардия напряжения I–III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Критериями включения пациентов в исследование были: исходное содержание холестерина (ХС) >190 мг/дл (5,0 ммоль/л), триглицеридов (ТГ) >155 мг/дл (1,77 ммоль/л) без выраженной гипоальфахолестеринемии – ХС ЛВП > 35 мг/дл (1,04 ммоль/л), индекс массы тела (ИМТ) <29. На основании этих критериев были сформированы группы пациентов с изолированными гиперхолестеринемией (ГХС), гипертриглицеридемией (ГТГ) и их сочетанием. Лица с хроническими неспецифическими заболеваниями бронхолегочной системы, с недостаточностью кровообращения II–III стадий, а также больные с трепетанием предсердий, аtriоventрикулярной блокадой II–III степеней, сахарным диабетом, сопутствующей патологией почек, печени (хронические гепатиты, циррозы) исключались.

В работе были использованы следующие методы:

- клинические – стандартный опрос по вопроснику Rose GA, измерение артериального давления (АД) [10], исследование антропометрических данных с определением ИМТ, оценка наличия факторов риска (ФР);
- биохимические методы включали определение ХС и ХС ЛВП («Олвекс-диагностикум», г. С-Петербург, Россия), ТГ («Vital-diagnostics», г. С-Петербург, Россия); уровень ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) рассчитывали по общепринятым

Таблица 1

Сравнительная характеристика гиполипидемического эффекта симвастатина и ципрофибрата у больных (n=47) с изолированной ГТГ (M±SD)

Сроки наблюдения	Показатели (мг/дл)				КА
	ХС	ТГ	ХС ЛНП	ХС ЛВП	
I	195,9±8,7	240,8±4,5	110,0±4,3	41,7±1,3	4,9±0,7
III	187±5,5	225±5,6	102,6±5,6	41,4±1,7	4,8±0,5
V					
Симвастатин /	176,9±4,6	161±6,1***	97,4±5,8	50,4±1,2***	4,2±0,1*
Ципрофибрат	180±6,1	136,8±6,4*	72,5±4,1	53,1±2,3*	3,5±0,3*
VII					
Симвастатин/	209±5,2	181,4±4,6*	106,6±4,8	46,1±1,8	5±0,3
Ципрофибрат	182,3±3,8	146,8±6,4*	79,2±6,1	49,2±2,1	4,1±0,6

Примечание: * - достоверность различий, $p_{III-V} < 0,05$; $p_{III-VII} < 0,05$; *** - достоверность различий, $p_{III-V} < 0,001$; $p_{III-VII} < 0,001$.

формулам;

- фармакокинетические — скорость окислительных процессов устанавливали путем определения в течение суток концентрации препарата-маркера пиридинолкарбамата (пармидина) в слюне через 3, 6, 9, 12, 24 часов после его перорального приема в дозе 10 мг/кг, с последующим расчетом фармакокинетических параметров [9,12]. Фенотип окислительного метаболизма оценивали по периоду полуэлиминации пармидина ($T_{1/2}$). Границы фенотипических групп: $T_{1/2} < 9$ час — “быстрые”, $T_{1/2} = 9-15$ час — “медленные” и $T_{1/2} > 15$ час — “очень медленные” окислители. Использовалась разработанная в фармакокинетической лаборатории Курского государственного медицинского университета методика определения пармидина в биожидкостях (слюна) [13,17], с последующим количественным определением его содержания методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на отечественном приборе “Милихром” [11];
- функциональные методы исследования включали регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в покое («FUKUDA», Япония) и эргометрический тест («Siemens», Германия) [1].

При статистической обработке результатов использовалась программа STATISTIKA v.5.0. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$. С целью унификации данные представлены в виде $M \pm SD$ [3,4].

ГЛП корректировалась слепым, перекрестным, рандомизированным методом, контролируемым плацебо-тестом. Всех лиц, вошедших в 3 группы вмешательства, информировали и обучали с определением индивидуальных рекомендаций по профилактике ФР: по допустимой физической активности, рекомендации курильщикам отказаться от курения, индивидуальные советы по питанию, направленные на уменьшение потребления жира в целом до 30% общей калорийности за счет насыщенного жира, ограничение поступления с пищей ХС до 300 мг/сут и легко усвояемых углеводов. Указанные рекоменда-

ции составили режим гиполипидемической диетотерапии в коррекции ГЛП.

Гиполипидемическая диета осуществлялась во всех группах вмешательства, причем в одной из них в виде самостоятельного способа коррекции ГЛП, в других — через 8 недель от начала исследования и продолжалась наряду с фармакотерапией. Фармакотерапия ципрофибратом 100 мг/сут. или симвастатином 10 мг/сут. использовалась в течение 8 недель.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Клинические и биохимические эффекты при всех режимах коррекции контролировались в следующие сроки обследования: I — до назначения гиполипидемической диеты, II — начало плацебо-теста, III — после плацебо-теста, IV и V точки — после 4 и 8 недель фармакотерапии одним из препаратов соответственно, VI и VII — через 4 и 8 недель после отмены препаратов соответственно.

Результаты и обсуждение

Анализ показателей липид-транспортной системы (ЛТС) в группе больных с изолированной ГТГ (таблица 1) при 8-недельной терапии ципрофибратом обнаружил снижение уровня ТГ на 39,2% ($p_{III-V} < 0,05$), коэффициента атерогенности (КА) — на 28,6% ($p_{III-V} < 0,05$), что согласуется с литературными данными [2]. Указанные изменения в спектре ЛП сопровождались увеличением содержания ХС ЛВП на 28,4% ($p_{III-V} < 0,05$). Достигнутое снижение ГТГ при приеме ципрофибрата через 8 недель после отмены препарата оставалось стабильным, содержание ТГ было на 35,03% ($p_{I-VII} < 0,05$) ниже исходного.

В этой же группе пациентов за счет пере-



Рис. 1 Дизайн исследования

крестного метода была изучена эффективность симвастатина при изолированной ГТГ (таблица 1). В результате 8-недельной фармакологической коррекции удалось снизить уровень ТГ на 28,4 % ($p_{III-V} < 0,001$), КА — на 12,5% ($p_{III-V} < 0,05$), увеличить ХС ЛВП — 21,4% ($p_{III-V} < 0,05$). Гипотриглицеридемический эффект симвастатина сохранился и после 8-недельной отмены препарата — 19,7 % ($p_{I-VII} < 0,05$).

Анализ динамики показателей ЛТС в группе больных с сочетанными ГХС и ГТГ в результате 8-недельной терапии ципрофибратом выявил благоприятные изменения со стороны ЛП сыворотки крови (таблица 2) — произошло достоверное снижение уровня ХС на 13,1% ($p_{III-V} < 0,05$), реализованное за счет падения концентрации ХС ЛНП на 33,1% ($p_{III-V} < 0,001$). Наряду с этими изменениями ципрофибрат способствовал достоверному уменьшению содержания ТГ на 42,6% ($p_{III-V} < 0,05$), КА — 41,3% ($p_{III-V} < 0,05$) и повышению уровня ХС ЛВП на 19,6% ($p_{III-V} < 0,001$). Через 8 недель после отмены препарата достигнутые эффекты сохранились в отношении ХС ЛНП и ТГ, уровни которых оставались ниже исходных на 19,8% и 32,3% ($p_{I-VII} < 0,05$) соответственно. Описанный эффект в отношении ХС ЛВП частично нивелировался.

Таким образом, анализ изменений параметров ЛТС сыворотки крови у больных ИБС с изолированной и сочетанной ГЛП под влиянием 8-недельной фармакотерапии ципрофибратом выявил позитивные изменения во всем спектре ЛП.

8-недельная фармакотерапия симвастатином в аналогичной группе пациентов (табл. 2),

как показал перекрестный метод анализа, имела как гипохолестеринемический — 13,8% ($p_{III-V} < 0,05$), где ХС ЛНП — 18,1% ($p_{III-V} < 0,001$), так и гипотриглицеридемический эффекты — 39,1% ($p_{III-V} < 0,001$). В эти же сроки удалось зарегистрировать повышение ХС ЛВП на 19,1% ($p_{III-V} < 0,001$) и снижение КА на 36% ($p_{III-V} < 0,001$). Указанные эффекты частично нивелировались после 8-недельной отмены препарата.

Полученные результаты показали сопоставимость ципрофибрата и симвастатина в отношении влияния на ЛТС у больных ИБС с изолированной и сочетанной ГТГ, в связи с чем, представлялось актуальным изучить выраженность гиполипидемического эффекта ципрофибрата в зависимости от фенотипа окисления препарата — маркера пармидина [16].

По скорости окислительного метаболизма больные распределились следующим образом — соотношение пациентов с «быстрым», «медленным» и «очень медленным» фенотипами метаболизма составило 31%, 56%, 13% соответственно ($p < 0,05$), что согласуется с литературными данными [15].

Исследовалась взаимосвязь гипохолестеринемического и гипотриглицеридемического действия ципрофибрата с фенотипом окисления. Проведенный анализ между степенью снижения уровня ТГ ципрофибратом и исходными показателями окисления выявил четкое преобладание доли больных с отсутствием или недостаточным гипотриглицеридемическим эффектом среди «быстрых» окислителей по сравнению с группой «медленных» окислителей. В группе больных с «быстрым» фенотипом окисления прием ципрофибрата в дозе

Таблица 2

Сравнительная характеристика гиполипидемического эффекта симвастатина и ципрофибрата у больных (n=53) с сочетанной ГТГ (M±SD)

Сроки наблюдения	Показатели (мг/дл)				КА
	ХС	ТГ	ХС ЛНП	ХС ЛВП	
I	249,5±7,5	248,5±6,8	217,3±6,3	40,5±1,2	7,6±0,7
III	236,7±6,4	246,6±7,3	214,7±7,1	40,7±1,9	7,5±0,4
V					
Симвастатин /	204,2±7,6*	150,1±6,1***	175,7±6,0***	48,5±1,8***	4,8±0,5***
Ципрофибрат	205,9±7,9*	141,5±3,4*	143,7±5,8*	48,7±1,4*	4,4±0,6*
VII					
Симвастатин/	227,8±6,7*	186,6±4,1*	184,4±5,2*	46,1±1,4*	5,8±0,5*
Ципрофибрат	234,8±6,1	168±4,2*	174,1±4,9*	42,1±1,5	6,1±0,4*

Примечание: * - достоверность различий, $p_{III-V} < 0,05$; $p_{III-VII} < 0,05$; *** - достоверность различий, $p_{III-V} < 0,001$; $p_{III-VII} < 0,001$.

100 мг/сут. вызывал умеренный гипотриглицеридемический эффект у 67% ($p<0,05$) пациентов. Фармакотерапия ципрофибратом в дозе 100 мг/сут. оказалась наиболее эффективной у больных с «медленным» фенотипом окисления, где выраженный гипотриглицеридемический эффект был достигнут у 90% ($p<0,05$) пациентов. Анализ результатов выявил четкое преобладание числа больных с недостаточным гипотриглицеридемическим эффектом среди лиц с «быстрым» фенотипом окисления — 33% ($p<0,05$).

Оценка степени снижения ТГ подтверждает вышеуказанную тенденцию — снижение ХС и ХС ЛНП в группе «медленных» окислителей достоверно превышает аналогичный показатель в группе с «быстрым» фенотипом окисления. Была исследована взаимосвязь между типом ГЛП и исходными показателями окислительного метаболизма (таблица 3).

На основании полученных результатов можно констатировать, что умеренный гипотриглицеридемический эффект был зарегистрирован у больных ИБС с изолированной ГТГ при наличии «быстрого» фенотипа окисления; содержание ХС при этом снизилось на 28% ($p<0,05$) за счет уменьшения ХС ЛНП на 35% ($p<0,001$). В группе лиц с «медленным» фенотипом окисления был зарегистрирован выраженный гипохолестеринемический эффект — 35% ($p<0,001$), реализовавшийся за счет снижения ХС ЛНП на 43% ($p<0,001$).

У больных ИБС с изолированной ГТГ получен выраженный гипохолестеринемический эффект у лиц с высоким базальным уровнем ХС в подгруппах «быстрых» и «медленных» окислителей.

Анализ гипотриглицеридемической эффективности ципрофибрата при сочетанных ГТГ и ГХС показал, что выраженная гипотриглицеридемическая активность наблюдалась у лиц с «медленным» фенотипом окисления, у которых концентрация ТГ уменьшилась на 35% ($p<0,001$), при этом у лиц с «быстрым» фенотипом окисления уровень ТГ снизился на 30% ($p<0,05$). Следовательно, у больных с изолированной и сочетанной ГТГ отмечена общая тенденция получения выраженного гипотриглицеридемического эффекта при фармакотерапии ципрофибратом при наличии «медленного» фенотипа окисления.

Таблица 3

Группа больных	Эффект фармакотерапии	
	ХС, (-Δ%)	ХС ЛНП, (-Δ%)
<i>Эффект гипотриглицеридемической терапии ципрофибратом в зависимости от фенотипа окисления, определенного с помощью пармидина ($M\pm SD$, $n=100$)</i>		
«Быстрые» окислители	22±1,6*	27±2,3*
«Медленные» окислители	28±2,7*	35±2,9**
«Очень медленные» окислители	12±1,0*	17±1,2*
<i>Эффект гипотриглицеридемической терапии ципрофибратом при изолированной ГТГ с учетом фенотипа окисления, определенного с помощью пармидина ($M\pm SD$, $n=47$)</i>		
«Быстрые» окислители	28±2,9*	35±3**
«Медленные» окислители	35±2,9	43±3,3**
«Очень медленные» окислители	9±0,7	15±1,3*
<i>Эффект гипотриглицеридемической терапии ципрофибратом при сочетанной ГТГ с учетом фенотипа окисления, определенного с помощью пармидина ($M\pm SD$, $n=53$)</i>		
«Быстрые» окислители	13±1,1*	16±1,2*
«Медленные» окислители	21±1,9*	30±2,7**
«Очень медленные» окислители	14±1,3*	20±1,5*

Примечание: * - достоверность различий, $p_{III-V}<0,05$;

** - достоверность различий, $p_{III-V}<0,01$;

Δ% - степень изменения показателя в %.

Заключение

Таким образом, определение скорости окислительного метаболизма с помощью препарата-маркера, позволяет индивидуализировать фармакологическую коррекцию ГЛП, в т.ч. ципрофибратом.

На примере ципрофибрата установлена достоверная связь между гипотриглицеридемическим эффектом и фенотипом окислительного метаболизма, определенным по скорости элиминации препарата-маркера пармидина. У больных с «медленным» фенотипом окислительного метаболизма выраженный гипотриглицеридемический эффект наблюдался в большем числе случаев, по сравнению с лицами с «быстрым» фенотипом окисления.

Наличие «медленного» фенотипа окисления позволяет ожидать выраженный гиполлипидемический эффект при лечении средними дозами препаратов, элиминирующих из организма путем метаболического окисления. Наличие «очень медленного» фенотипа окисления позволяет предполагать быстрое возникновение побочных эффектов при применении средних доз лекарств, в связи с чем стартовая индивидуальная доза должна быть уменьшена.

При быстром фенотипе окисления средние дозы могут не оказать достаточного гиполлипидемического действия, и поэтому стартовые индивидуальные дозы у этой категории больных необходимо увеличить.

Таким образом, определение скорости окислительного метаболизма препарата в печени, позволяет индивидуализировать фармакологическую коррекцию атерогенных ГЛП ципрофибратом.

Литература

1. Аронов Д.М. Функциональные нагрузочные тесты. Руководство по кардиологии. Москва 1982; 594-600.
2. Ахмеджанов Н.М. Применение фибратов для лечения гиперлипидемий. Апт больн 1994; Лето: 32-4.
3. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA – статистический анализ и обработка данных в среде Windows. 1997; 583 с.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Практика 1999; 429 с.
5. Кухарчук В.В. Атеросклероз. Актуальные вопросы профилактики и терапии. Кардиоваск тер профил 2003; 6: 80-5.
6. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. Общие вопросы. Медицина 1988; 361 с.
7. Либов И.А., Черкасова Е.В. Современные аспекты дислипидемий и практические подходы к их лечению. Моск мед ж 1998; 3: 34-7.
8. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 4-8.
9. Пармидиновый тест на активность неспецифических монооксигеназ печени. Методические рекомендации. Тбилиси 1986; 8 с.
10. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. Первый Доклад экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертонии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного Совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1). Клин фармак тер 2000; 3: 5-30.
11. Смирнова И.Ю. Особенности метаболизма некоторых ксенобиотиков у больных гипертонической болезнью. Автореф дисс канд биол наук. Купавна 1994.
12. Федоров О.В., Менабде Н.Т., Холодов Л.Е. и др. Метод фенотипирования активности окислительных ферментов по концентрации пармидина в слюне больных. Третья Всесоюзная конференция по фармакокинетике 1991; 27-31.
13. Холодов Л.Е., Тищенко М.Г. Популяционный, фармакокинетический анализ скорости метаболизма пиридинолкарбамата. Актуальные проблемы оценки фармакологической активности химических соединений 1988; 24-5.
14. De Faire U, Ericsson CG, Grip L, et al. Secondary preventive potential of lipid-lowering drugs. The Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). Eur Heart J 1996; 17: 37-42.
15. Evans DA, Mahgoub A, Sloan TP, et al. A family and population study of the genetic polymorphism in a white British population. J Med Genet 1980; 17: 102-5.
16. Miller DB, Spence JD. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). Clin Pharmacokinet 1998; 34: 62-155.
17. Muclow JC, Bending MK, Kahn GC, et al. Drug concentration in saliva. Clin Pharmacol Ther 1978; 24: 563-70.

Поступила 17/03-2005

Изучение церебрального сосудистого резерва у мужчин в возрасте до 50 лет с факторами риска развития атеросклероза

И.М. Сидлина, И.Г. Фомина, В.Н. Швейкина, В.Г. Костылев

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия.

Cerebrovascular reserve in aged under 50 men with atherosclerosis risk factors

I.M. Sidlina, I.G. Fomina, V.N. Shveikina, V.G. Kostylev

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

Цель. Оценить состояние цереброваскулярного резерва (ЦВР) у мужчин в возрасте < 50 лет с атеросклеротическим поражением экстракраниального отдела сонных артерий (ЭКОСА) по результатам профилактического медицинского осмотра.

Материал и методы. Обследованы 140 мужчин в возрасте < 50 лет с факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Использованы лабораторные, ультразвуковые методы исследования.

Результаты. Показана частота ФР ССЗ у обследованных мужчин, локализация атеросклеротических бляшек в ЭКОСА и их значимость в нарушении мозговой гемодинамики. Дана ультразвуковая характеристика бляшек, оценена реакция ЦВР на пробы метаболической и миогенной ауторегуляции мозгового кровотока.

Заключение. Распространенность ФР ССЗ делает необходимым включение в ежегодные профилактические медицинские осмотры ультразвуковых методов исследования ЭКОСА для оценки состояния ЦВР, что в целом позволит значительно повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: факторы риска, атеросклеротическая бляшка, цереброваскулярный резерв, дуплексное сканирование сонных артерий.

Aim. To assess cerebrovascular reserve (CVR) in males aged under 50, who had extracranial coronary artery (ECA) atherosclerosis, according to the results of preventive medical examination.

Material and Methods. The study included 140 males aged under 50, who had cardiovascular disease (CVD) risk factors (RF). Laboratory and ultrasound methods were used

Results. In males examined, CVD RF prevalence, ECA plaque localization, and plaque role in cerebral blood flow disturbances were evaluated. Ultrasound plaque characteristics, and CVR dynamics in tests examining metabolic and myogenic cerebral blood flow autoregulation, were investigated.

Conclusion. High prevalence of CVD RF points to the need of including ultrasound ECA evaluation into preventive medical examination algorithms. CVR assessment will increase prevention and treatment efficacy.

Key words: Risk factors, atherosclerotic plaque, cerebrovascular reserve, coronary artery duplex sonography.

Введение

Сосудистые заболевания головного мозга занимают одно из ведущих мест среди причин стойкой инвалидизации и смертности пациентов трудоспособного возраста, что обуславливает их огромную клиническую и социальную значимость. Смертность от цереброваскулярных болезней (ЦВБ) составляет во всех экономически развитых странах ~ 12-15% [3,5] от общей, уступая лишь смертности от заболеваний сердца и онкологической патологии. Одной из основных причин развития различных форм нарушений мозгового кровообращения

(НМК) острого и хронического характера, является атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий.

Уровень заболеваемости атеросклерозом в Российской Федерации остается высоким и не имеет тенденции к снижению. По данным ГНИЦ ПМ поражение мозговых артерий является причиной летального исхода у 25% мужчин и 30% женщин [2].

К основным факторам, определяющим потенциальную возможность развития ишемических НМК, относят: наличие, локализацию,

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (3467) 73-21-10

e-mail: mucrb@yandex.ru

распространенность, морфоструктуру, степень выраженности атеросклеротического поражения, состояние кардиальной гемодинамики, реологические свойства крови, величину системного артериального давления (АД), состояние цереброваскулярного резерва (ЦВР) [1,4,7].

ЦСР определяется способностью системы мозгового кровообращения компенсировать гемодинамический дефицит, связанный с различными причинами за счет сочетанного адекватного функционирования анатомических и функциональных источников компенсации [5,6,9]. Адекватное функционирование этих источников позволяет предотвратить развитие ишемического повреждения вещества головного мозга, даже при наличии выраженных морфологических изменений проходимости брахиоцефальных артерий на различных уровнях [8,11].

С целью диагностики атеросклероза широко применяются рентгеноконтрастные, радионуклидные и ультразвуковые методы исследования, а также функциональные нагрузочные пробы, позволяющие во многом решить проблему ранней диагностики коронарной недостаточности [10,12].

Цель исследования — изучить ЦВР при поражении атеросклерозом внутренних сонных артерий (ВСА) у мужчин в возрасте до 50 лет, работающих в районах Крайнего Севера, с факторами риска (ФР) его развития при профилактических медицинских осмотрах; исследовать локализацию атеросклеротических бляшек в периферических сосудах.

Материал и методы

Комплекс исследований, представленный в работе, выполнен на базе районной больницы поселка Междуреченский и города Урай Ханты-Мансийского автономного округа. Предварительный отбор пациентов — мужчин в возрасте < 50 лет для исследования был осуществлен на амбулаторном этапе при ежегодном профилактическом медицинском осмотре.

В исследование были включены 140 мужчин в возрасте < 50 лет, работающие на промышленных предприятиях в условиях Крайнего Севера. Критериями включения в исследование служили: пол (мужчины) и возраст (30–50 лет); наличие ФР развития атеросклероза — курение, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, гипер- и дислипидемия (ГЛП и ДЛП).

Участвующие в исследовании мужчины были распределены на 3 группы по возрасту: 1 группа мужчин < 30 лет (29%), 2 — < 40 лет (31%), 3 — < 50 лет (40%), представлены на рисунке 1.

Во всех трех группах было примерно одинаковое число пациентов. У всех обследованных были выяв-

лены различные ФР (рисунок 2).

У мужчин в возрасте < 50 лет самыми распространенными ФР были курение и АГ. В среднем процент курильщиков в каждой группе составил > 81%, повышенное АД — > 50% в каждой группе, ДЛП и увеличение массы тела (МТ) нарастали с возрастом.

Результаты

Проведенные исследования периферических сосудов методом дуплексного сканирования позволили впервые диагностировать различные атеросклеротические изменения в СА (таблица 1).

Пример гемодинамически незначимой бляшки представлен на рисунке 3, а гемодинамически значимой на рисунке 4.

Число случаев поражения СА увеличивалось с возрастом. В зависимости от строения все выявленные атеросклеротические бляшки в соответствии с классификацией Grey–Weale были разделены на 4 типа. Атеросклеротические бляшки 1 типа, гомогенные «мягкие», были обнаружены в 17 (31,5%) случаях; 2 типа, гетерогенные с преобладанием «мягкого» компонента, — в 16 (29,6%) случаях; 3 типа, гетерогенные с преобладанием «плотного» компонента, — в 13 (24,1%); 4 типа, гомогенные «плотные», — в 6 (11,1%) случаях. Зависимость между степенью стеноза и строе-

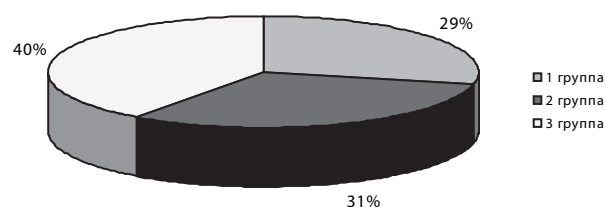
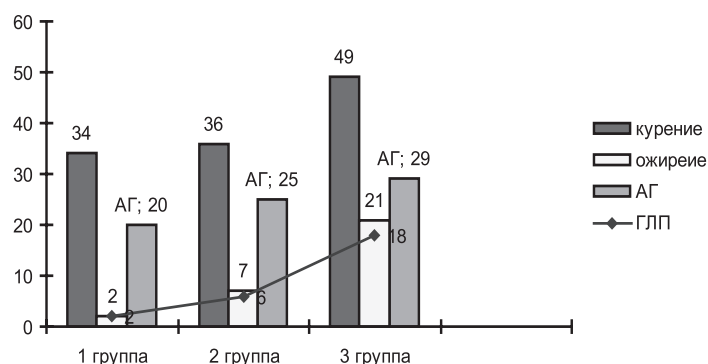


Рис. 1 Распределение мужчин по возрасту в исследуемых группах.



Примечание: по оси абсцисс — ФР в разных возрастных группах мужчин; ось ординат — количественная характеристика этих ФР.

Рис. 2 ФР атеросклероза, установленные у мужчин в возрасте < 50 лет при профилактическом осмотре.

Таблица 1

Частота обнаружения атеросклеротических бляшек в исследуемых группах мужчин с ФР

Локализация атеросклеротических бляшек	1 группа n=40	2 группа n=44	3 группа n=56	Всего n=140
Бляшки в ОСА	5(12,5%)	13(30%)	36(65%)	54(39,5%)
Бляшки				
гемодин. значимые	1(2,5%)	4(10%)	5(9,3%)	8(12%)
гемодин.незначимые	17(32%)	19(33,2%)	23(17,4%)	31(27,1%)

Примечание: ОСА – общая сонная артерия.

нием атеросклеротической бляшкой у мужчин разных возрастных групп представлена в таблице 2.

В подавляющем большинстве случаев были обнаружены стенозирующие бляшки 1, 2 и 3 типов, которые могут стать источником атеро- и тромбоэмболии.

Для изучения ЦВР и с п о л ь з о в а л и нагрузочные пробы с гиперкапнией и нитроглицерином. При пробе с задержкой дыхания на 30-40 секунд измеряли скорости, индексы периферического сопротивления и сравнивали показатели до и после функциональных проб с оценкой состояния реактивности сосудистой системы. Для изучения миогенной сосудистой ауторегуляции у мужчин в разных возрастных группах выполняли острую лекарственную пробу с нитроглицерином. В режиме автодоплера в течение 5 минут оценивали максимальное изменение основных параметров церебрального кровотока, индексов периферического сопротивления (таблица 3).

В каждой группе мужчин имели место случаи отклонений сосудистых реакций на функциональные нагрузочные пробы; это реакции с вазоспастическим компонентом. В ходе пробы

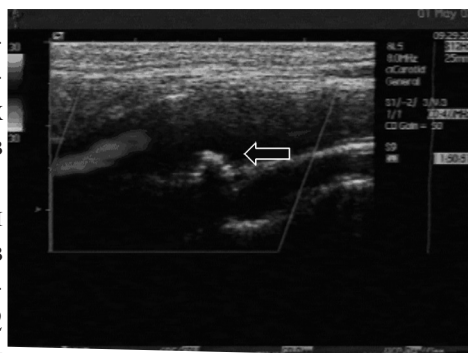


Рис. 3 Нестенозирующая бляшка в подвздошно-бедренном сегменте.

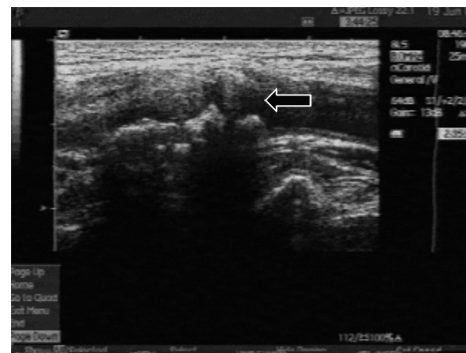


Рис. 4 Стеноокклюзирующая бляшка в ОСА.

с нитроглицерином у мужчин в группе < 30 лет реакция вазодилатации была нормальной с максимальным изменением параметров кровотока, индексов периферического сопротивления, индексов сосудистой реактивности > 1 на 3 минуте. Во 2 и 3 группах зафиксированы реакции, отсроченные по времени. Отсроченную реакцию на нитроглицерин, вероятно, можно объяснить глубокими изменениями в гладкомышечных клетках сосудистой стенки.

Функциональные нагрузочные пробы позволили обнаружить нарушение метаболической и миогенной ауторегуляции у мужчин в возрасте < 50 лет с ФР развития атеросклероза. Полученные результаты свидетельствуют о том, что функциональная недостаточность эндотелия развивается задолго до клинической манифестации атеросклероза.

В качестве клинического примера ранней

Таблица 2

Зависимость между степенью стеноза сосуда и строением атеросклеротической бляшки у мужчин разных возрастных групп

Степень стеноза	30%-49% n=24	50%-69% n=17	70%-89% n=7	> 90% n=6	ВСЕГО n=54
Тип бляшки					
1 тип – гомогенная «мягкая»	9(34,3%)	7(41,1%)	1(14,3%)	-	17(31,5%)
2 тип – гетерогенная «мягкая»	7(29,1%)	5(29,4%)	3(42,8%)	1(16,7%)	16(29,6%)
3 тип – гетерогенная «плотная»	4(16,6%)	4(23,5%)	2(28,5%)	3(50%)	13(24,1%)
4 тип – гомогенная «плотная»	2(8,2%)	1(5,8%)	1(14,3%)	2(33,3%)	6(11,1%)

Таблица 3

Результаты реакций средней мозговой артерии на функциональные нагрузочные пробы у мужчин в исследуемых группах

Функциональные нагрузочные стимулы	1 группа n=20	2 группа n= 20	3 группа n=20	Всего n=60
Проба с задержкой дыхания:				
нормальная реакция	15 (75%)	11 (51%)	12 (60%)	38 (69,8%)
реакция с вазоспазмом	5 (25%)	9 (49%)	8 (40%)	22 (24,9%)
Проба с нитроглицерином:				
- максимальное изменение параметров кровотока на 3 минуте	20 (100%)	14 (70%)	12(60%)	46(78,3%)
- отсроченная по времени реакция более 3 минут	-	6 (30%)	8 (40%)	14 (23,3%)

диагностики атеросклероза в первой группе мужчин < 30 лет представлена история болезни пациента К, 30 лет.

Работает водителем тяжелых машин в дорожно-строительном предприятии, стаж работы 9 лет; из вредных привычек — курит в течение 15 лет. Наследственность отягощена по АГ. Один раз в два года проходит периодические медицинские осмотры. Исследование периферических сосудов и анализ липидов крови до этого не проводились, повышение АД ранее не отмечалось. При исследовании у пациента впервые выявлены следующие ФР атеросклероза: курение, ожирение II-III степеней — вес 105 кг, рост 174 см, индекс МТ (ИМТ) 35 кг/м², гиподинамия. При исследовании экстракраниального отдела СА методом дуплексного сканирования в правом каротидном синусе определяется гомогенная «мягкая», концентрическая, локальная, гемодинамически незначимая фиброзная бляшка (рисунок 5). В устье правой позвоночной артерии обнаружена бляшка, локальная, гетерогенная «мягкая», со стенозом просвета сосуда 50%- 69%, с гемодинамическим перепадом скоростей (рисунок 6).

При транскраниальной доплерографии (ТКДГ) сосудов головы: виллизиев круг классического типа; скоростные и спектральные характеристики симметричны в парных сосудах; реакции на нагрузочные пробы вазодилаторной, вазоконстриктор-

ной направленности адекватны; сосудистая реактивность сохранена. При пробе с нитроглицерином 0,25 мг сублингвально наблюдались максимальные изменения параметров кровотока на 3 минуте (рисунки 7,8).

У больного К впервые обнаружено атеросклеротическое поражение брахиоцефального ствола, стенозирующего характера правой позвоночной артерии без клинических проявлений. Это обследование периферических сосудов у молодых мужчин с ФР атеросклероза необходимо проводить на ранних этапах.

Обсуждение

Согласно классификации ЦВБ (ВОЗ, Женева, 1981) асимптомная форма церебрального атеросклероза (ЦА) предусматривает отсутствие симптомов поражения головного мозга и присутствие признаков развития цереброваскулярной патологии. Указанная форма иллюстрирует давно известный факт отсутствия связи между морфологическими, параклиническими, клиническими проявлениями атеросклероза. Не представляют редкость

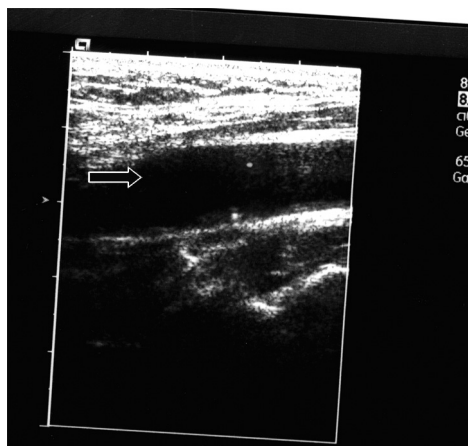


Рис. 5 «Мягкая» фиброзная бляшка в правом каротидном синусе.

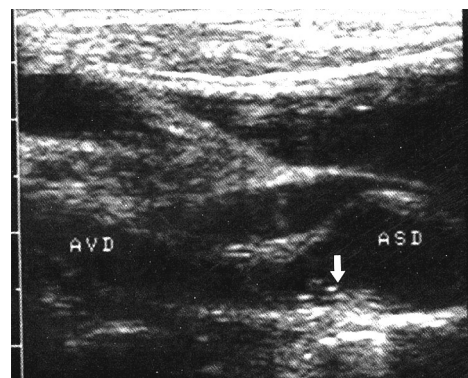


Рис. 6 Бляшка в устье позвоночной артерии справа.

наблюдения, когда у лиц, умерших от случайных причин, несмотря на выраженный ЦА, клиническая картина отсутствовала. Объяснить асимптомное течение патологии магистральных артерий головы (МАГ) помогли работы по всестороннему исследованию церебральной гемодинамики Верещагина Н.В. с соавт. 1994 [9]. Даже значительное поражение одной из МАГ может не приводить к ишемии мозга при хорошем коллатеральном кровообращении. По данным Кухтевич И.И. 1998 [8], среди практически здоровых лиц изменения, свидетельствующие о субклинической недостаточности мозгового кровообращения, встречаются в 31,2%.

Атеросклероз молодеет, число людей, страдающих этим заболеванием, постоянно растет, эта проблема ставит ряд важных вопросов, от правильного решения которых во многом зависят качество и увеличение продолжительности жизни людей. Наиболее важным является доклиническое выявление болезни на стадии функциональных нарушений. У мужчин с сочетанием нескольких ФР структурные изменения в артериях начинаются уже в молодом возрасте. Поэтому своевременное обнаружение скрытых функциональных нарушений и профилактические мероприятия, направленные на их коррекцию, могут улучшить прогноз жизни и значительно снизить уровень заболеваемости населения.

Ранняя диагностика ЦА невозможна без широкого использования инструментальных методов исследования. Первое место среди неинвазивных методов исследований, помогающих обнаружить признаки ЦА, занимает дуплексное сканирование МАГ.

На основании полученных результатов пришли к заключению, что ЦВР является динамичной величиной, зависящей от ряда параметров, важнейшей из которых: состояние брахиоцефальных артерий, состояние вещества головного мозга, состояние соединительных артерий виллизиева круга и глазного анастомоза.

Оценивая полученные результаты в исследуемых группах, можно отметить, что у пациентов в возрасте 40-50 лет имеет место тенденция реакции периферических сосудов к

вазоспазму. Она свидетельствуют о повышении плотности сосудистой стенки и сопротивления кровотоку. Сосудистая недостаточность в условиях нагрузочных проб – один из ранних признаков нарушения сосудистой реактивности. Ее следует расценивать как один из диагностических критериев нарушения компенсаторных возможностей церебрального кровотока.

Приоритетным следует считать профилактический принцип подхода к вопросам диагностики и лечения ЦА. Необходимо включать в профилактические медицинские осмотры дополнительные инструментальные методы обследования: ультразвуковые дуплексные исследования экстракраниального и интракраниального бассейнов, исследования резервных возможностей мозгового кровообращения, т.к. они позволяют на ранних этапах развития атеросклероза выявить изменения сосудистой стенки или локализацию бляшек, а также оценить гемодинамические характеристики сосудистого русла, что в целом позволит значительно повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий.

Выводы

- Профилактический медицинский осмотр мужчин в возрасте < 50 лет, работающих на промышленных предприятиях Крайнего Севера, позволил оценить частоту распространения факторов повышенного риска развития атеросклероза брахиоцефальных артерий.
- Дуплексное сканирование экстракраниального отдела ВСА позволило выявить наличие у пациентов атеросклеротического процесса различной степени. Большинство пациентов, включенных в исследование, имело двустороннее поражение СА.

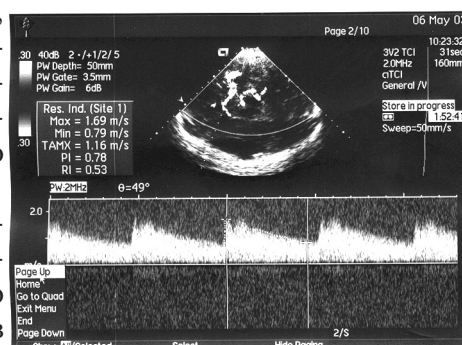


Рис. 7 Скорость мозгового кровотока до проб с нитроглицерином сублингвально.

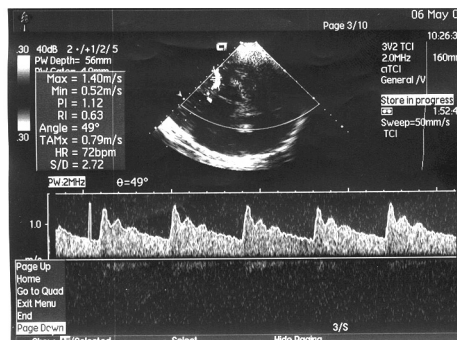


Рис. 8 Скорость мозгового кровотока после пробы с нитроглицерином сублингвально.

- Функциональные нагрузочные пробы помогают диагностировать нарушение цереброваскулярной реактивности у пациентов с патологией СА, что является одним из ран-

них признаков расстройства сосудистой реактивности и важным диагностическим критерием нарушения компенсаторных возможностей церебрального кровотока.

Литература

1. Бархатов Д.Ю. Функциональные возможности кровотока у больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий. Москва 1992; 107-9.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 4-8.
3. Ducl P.B., Malinow M.R. Homocystein: an important risk factor for atherosclerotic vascular disease. Curr Opin Lipidol 1997; 8: 28-34.
4. Константинов В.В., Жуковский Г.С. Константинова О.С. и др. Динамика ишемической болезни сердца и факторов риска среди мужского населения Москвы за период с 1985 по 1995 год. Тер архив 1997; 1: 12-4.
5. Смирнов В.Е., Манвелов Л.С. Распространенность факторов риска и смертность от мозгового инсульта в разных географических регионах. Ж неврол психиат им Корсакова 2001; 2: 19-25.
6. Джибладзе Д.Н., Чечетин А.О., Молякова Ю.К. и др. Анализ ассоциации полиморфизма в гене ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ) при ишемическом инсульте. Ж неврол психиат им Корсакова 1998; 6: 35-8.
7. Мартынов М.Ю. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность и ишемическая инсульт. Автореф дисс докт мед наук. Москва 2000.
8. Кухтевич И. И. Церебральный атеросклероз. Москва «Медицина» 1998; 45-53.
9. Верещагин Н.В., Джибладзе Д.Н., Гулевская Т.С. и др. Каротидная эндартерэктомия в профилактике ишемического инсульта у больных с атеросклеротическими стенозами сонных артерий. Ж неврол психиат им Корсакова 1994; 2: 103-8.
10. European Carotid Plaque Study Group. Carotid artery plaque composition- relationship to clinical presentation and ultrasound B-mode imaging. Eur J Vasc Endovasc Surg 1995; 10: 23-30.
11. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Основные причины хронической цереброваскулярной недостаточности. 2000; 67-89.
12. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Европейские рекомендации. Кардиоваск тер профил 2004; 3: 99-112.

Поступила 20/10-2003

Современные принципы терапии фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью

А.И. Тарзиманова, И.Г. Фомина, А.В. Ветлужский, М.В. Сырцова

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова на базе ГКБ № 61. Москва, Россия

Modern principles of atrial fibrillation therapy in patients with chronic heart failure

A.I. Tarzimanova, I.G. Fomina, A.V. Vetluzhsky, M.V. Syrtsova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 61. Moscow, Russia

Обзор посвящен актуальной проблеме современной кардиологии — терапии фибрилляции предсердий (ФП) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Результаты многоцентровых, клинических исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с ХСН ФП встречается значительно чаще, чем у больных без ХСН. Обоснованы алгоритмы выбора оптимальной антиаритмической терапии ФП у больных с ХСН. Обсуждаются возможные стратегии лечения с применением препаратов классов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Ключевые слова: Фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, терапия, антиаритмические препараты.

The review is devoted to an actual problem of modern cardiology — atrial fibrillation (AF) treatment in patients with chronic heart failure (CHF). Multicenter clinical trials demonstrated that CHF patients have AF more often than individuals without CHF. Algorithms for choosing optimal antiarrhythmic therapy in AF and CHF are proposed. Possible therapeutic strategies, including use of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists, are discussed.

Key words: Atrial fibrillation, chronic heart disease, therapy, antiarrhythmic drugs.

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее часто встречающихся нарушений сердечного ритма среди взрослого населения экономически развитых стран мира. Данные популяционных исследований свидетельствуют о более чем двадцатикратном увеличении распространенности ФП с возрастом: с 0,5% [17,23] в возрасте до 60 лет до 9% у лиц в возрасте старше 80 лет [5].

В ближайшие годы ожидается значительное увеличение случаев ФП. В США в настоящее время ФП страдают более 2,2 млн. человек; к 2050 году ожидается увеличение числа больных с ФП до 5,6 млн. [3]. Возрастающая распространенность ФП объясняется увеличением средней продолжительности жизни в развитых странах.

Высокая экономическая и социальная значимость ФП обусловлена необходимостью частых и длительных госпитализаций больных с ФП. Среди всех больных, госпитализированных по поводу нарушения сердечного ритма, у 30% зафиксирована ФП различной этиологии [22]. Значитель-

ную часть среди этой группы больных составляют больные с ФП, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [2,12].

Результаты многоцентровых, клинических исследований свидетельствуют о том, что у больных с ХСН ФП встречается значительно чаще, чем у больных без ХСН. С увеличением степени выраженности симптомов ХСН, частота ФП возрастает (таблица 1).

Результаты 38-летнего наблюдения во Фремингемском исследовании, показали, что у 20,6% мужчин с признаками ХСН в начале исследования впоследствии возникла ФП, в отличие от 3,2% мужчин, у которых исходно отсутствовали признаки ХСН. Аналогичные показатели у женщин составили 26,0% и 2,9% соответственно [6,7,27]. Появление у больного симптомов ХСН более чем в 5 раз увеличивает риск развития ФП, что сопровождается одновременным ростом смертности среди этой группы больных, а также увеличением частоты госпитализаций и стоимости лечения [24,25].

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 245 45 32

e-mail: tarzimanova@mail.ru

В большинстве случаев развитие ФП первично осложняется ХСН. Это обусловлено несколькими причинами: отсутствием синхронных координированных сокращений предсердий, беспорядочной аритмичной сократительной активностью желудочков, чрезмерно высокой частотой желудочковых сокращений [4,25].

Известно, что ФП ведет к прогрессирующей сократительной дисфункции предсердий вследствие развития процессов электрического ремоделирования с укорочением эффективного рефрактерного периода для миокарда предсердий [7]. Эти, а также другие электрофизиологические процессы: повышение триггерной активности или автоматизма миоцитов предсердий, снижение скорости проведения импульса по предсердиям (дисперсия проводимости), гетерогенность рефрактерности предсердий, гиперчувствительность к катехоламинам и ацетилхолину, способствуют поддержанию наступившего или развитию новых приступов ФП, иными словами, «фибрилляция предсердий порождает фибрилляцию предсердий» [9,18].

В связи с нарушением нормальной сократительной активности предсердий общий объем сердечного выброса (ОСВ), а также общая фракция выброса (ОФВ) левого желудочка (ЛЖ) могут снижаться на 20-30% за счет значительного уменьшения участия предсердий [1,4].

Постоянно ускоренная частота желудочковых сокращений при ФП может сопровождаться структурными изменениями миокарда желудочков и нарушением сократительной функции сердца [30]. При увеличении частоты желудочковых сокращений > 130 уд/мин возможно развитие дилатационной кардиомиопатии (кардиомиопатия, вызванная тахикардией) [31].

К другим известным факторам, способствующим возникновению и поддержанию ФП относят экспрессию генов ионных каналов, изменение распределения уязвимых участков, дилатацию предсердий и расширение устьев легочных вен с развитием интерстициального фиброза, апоптоз кардиомиоцитов предсердий, а также увеличение массы миокарда (ММ) предсердий [26,32]. Факторы, способствующие развитию ФП представлены в таблице 2.

В ряде случаев при сочетании вышеперечисленных факторов — расширение устья полых вен,

повышение давления в легочной артерии, выраженный фиброз миокарда правого желудочка (ПЖ) и др., ХСН может стать начальным проявлением возникшей ранее ФП; поэтому у этой группы больных ХСН служит скорее следствием, а не причиной ФП [8,27]. Это имеет важное значение, т.к. в ранее выполненных работах было показано, что наличие одновременно ФП и ХСН значительно ухудшает прогноз больных, однако детально не рассматривалась последовательность возникновения ФП и ХСН и их совместное влияние на смертность и прогноз. Такой анализ был выполнен в 2003г в исследовании Wang TJ, et al [12] (университет Массачусетса, Бостон) на основании данных, полученных во Фремингемском исследовании. В исследование были включены 1470 человек, у которых в период 1948-1995гг впервые развились ФП или ХСН. В результате обнаружено, что у 28% больных (n=238) диагностированы ФП и ХСН, из них у 38% первой возникла ФП, у 41% больных первой развилась ХСН, а у 21% больных ФП и ХСН появились одновременно. Отдельно было проанализировано влияние этих заболеваний на смертность. Оказалось, что ХСН при существующей ФП, равно как появление ФП как осложнения ХСН увеличивают смертность у мужчин и женщин. По влиянию на выживаемость оказалось, что при развитии ФП у больных с ранее диагностированной ХСН или возникновении ФП как конкурирующего заболевания, прогноз ухудшается. У больных с ХСН, у которых ФП развилась ранее или как конкурирующее заболевание, прогноз не менялся. Несмотря на то, что, как отмечают авторы анализа, исследование не учитывало распределение больных по длительности, особенностям течения ФП и использованной антиаритмической терапии, важным выводом стало то, что у больных с ФП с ранее установленной ХСН, прогноз хуже, чем у больных с ФП без ХСН в анамнезе.

Лечение ФП и ХСН

В настоящее время в тактике лечения пациентов с ФП существуют два основных направления: (1) восстановление и поддержание синусового ритма и (2) урежение частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) при сохраняющейся ФП [19]. Преимущества этих направлений сравнивались в двух

Таблица 1

Распространенность ФП у больных с хронической сердечной недостаточностью

Класс NYHA	Распространенность ФП, %	Исследование, год
I	4	SOLVD-prevention (1992)
II	10-26	SOLVD-treatment (1991)
III	20-29	CHF-STAT (1995)
IV	50	MERIT-HF (1999), Diamond (1999), Middlekauf (1991), Stevenson (1996), GESICA (1994), CONSENSUS (1987)

многоцентровых исследованиях: AFFIRM (The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) и RACE (Rate Control versus Electrical Cardioversion for persistent atrial fibrillation). В исследовании AFFIRM [15,16], выполненном в 213 центрах США и Канады, были включены 4060 больных с ФП и наличием факторов риска (ФР) инсульта или смерти: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ХСН и др. В зависимости от тактики лечения пациенты были рандомизированы на две приблизительно равные группы: 2027 и 2033 человек. Для восстановления синусового ритма пациентам I группы назначали лекарственную антиаритмическую терапию амиодароном, дизопирамидом, флекаинидом, этацизином, новокаиномидом, пропафеноном, хинидином, соталолом, дофетилидом или их сочетаниями, а по показаниям проводилась электрическая кардиоверсия (ЭК). Дозы антиаритмических препаратов подбирались лечащим врачом индивидуально для каждого больного.

Пациентам с сохраняющейся ФП, включенным во II группу, для контроля ЧЖС назначались недигидропиридиновые антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы, дигоксин или их сочетания в индивидуально подобранных дозах. При неэффективности лекарственной терапии применялись радиочастотная абляция или хирургическое лечение. Критерием эффективности у больных этой группы было сохранение ЧЖС <80 в покое и не >110 уд./мин при физической нагрузке, создаваемой с помощью 6-минутного шагового теста по стандартной методике. При антикоагулянтной терапии использовался варфарин с поддержанием международного нормализованного соотношения в пределах 2,0-3,0.

Первичной конечной точкой в исследовании AFFIRM была выбрана общая смертность, а вторичными конечными точками считали инвалидизирующий инсульт, транзиторное нарушение мозгового кровообращения, кровотечения, оста-

новку сердечной деятельности. Наблюдение длилось в среднем в течение 3,5 лет с максимальным сроком около 6 лет.

Результаты исследования показали, что абсолютный показатель смертности оказался выше у пациентов, которым пытались восстанавливать синусовый ритм. За период наблюдения в этой группе умерли 356 больных, в то время как в другой группе погибли 310, т.е. на 46 человек меньше. Относительный риск смерти оказался примерно равным 26,7% и 25,9% соответственно, а разница между группами оказалась недостоверной. Детальный анализ причин смертности продолжается.

Комбинированная конечная точка, включающая общую смертность, инвалидизирующий инсульт и энцефалопатию ишемического генеза, кровотечения и остановку сердечной деятельности была зафиксирована у 445 пациентов, лечившихся с целью восстановления синусового ритма и у 416 больных, которым назначалось лечение с целью контроля ЧЖС. Относительное значение комбинированной конечной точки в обеих группах было практически одинаковым и составило 32,0% и 32,7% соответственно ($p=0,33$).

Таким образом, результаты большого, проспективного, рандомизированного исследования позволили сделать выводы о том, что стратегия восстановления синусового ритма у больных с рецидивирующей ФП, старше 65 лет, с высоким риском осложнений по конечным точкам не имеет преимуществ перед стратегией контроля ЧЖС при сохраняющейся ФП и отказе от восстановления синусового ритма. Выявлена очевидная тенденция к увеличению смертности при неоднократных попытках восстановления синусового ритма у этой группы больных. Больные с рецидивирующей ФП требуют значительно большего числа госпитализаций для восстановления синусового ритма, чем при подборе терапии для урежения ЧЖС.

В исследовании RACE участвовали 35 центров

Таблица 2

Анатомические и электрофизиологические факторы, вызывающие и/или поддерживающие ФП

Анатомические факторы	Электрофизиологические факторы
Экспрессия генов ионных каналов	Укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий
Изменение распределения уязвимых участков	Перегрузка кальцием миоцитов предсердий
Дилатация предсердий	Триггерная активность или автоматизм миоцитов предсердий
Дилатация легочных вен	Снижение скорости проведения импульса по предсердиям
Апоптоз миоцитов предсердий	Гетерогенность рефрактерности предсердий
Интерстициальный фиброз	Дисперсия проводимости
Увеличение ММ предсердий	Гиперчувствительность к катехоламинам и ацетилхолину

Нидерландов, с включением 522 пациентов, страдающих рецидивирующей ФП, которым ранее уже выполнялась ЭК [15,16]. Основной целью исследования было сравнение стратегий восстановления синусового ритма и контроля ЧЖС при сохраняющейся ФП. Все пациенты были рандомизированы на две равные группы: 266 больных с попытками восстановления синусового ритма (I группа) и 256 пациентов с сохраняющейся ФП, у которых контролировалась ЧЖС (II группа). Пациентам I группы назначалась плановая ЭК. Антикоагулянты использовались в течение 1 месяца и до 1 месяца после ЭК. Для поддержания синусового ритма в последующем назначался соталол. В случае раннего рецидива ФП, до 6 месяцев, повторно использовали ЭК, а для сохранения синусового ритма вместо соталола применяли пропафенон или флекаинид. Для купирования повторного рецидива ФП амиодарон назначался внутрь в дозе 600 мг/сут. в течение 4 недель, а затем выполнялась ЭК, после которой доза амиодарона снижалась до 200 мг/сут.

При неоднократных рецидивах ФП прекращались попытки восстановления синусового ритма, а ФП рассматривали как постоянную. Таким пациентам рекомендовали лекарства для контроля ЧЖС, или решался вопрос о немедикаментозном лечении, катетерной абляции и др.; больного перемещали во II группу. При рецидиве ФП более чем через 6 месяцев после восстановления синусового ритма выполняли ЭК, но лекарственная терапия при этом не менялась. Пациентам II группы для поддержания ЧЖС менее 100 уд/мин по усмотрению лечащего врача могли рекомендовать β -адреноблокаторы, АК или дигоксин. Если с помощью этих препаратов не удавалось сохранить ЧЖС в пределах 100 уд/мин или состояние ухудшалось, то больным назначали ЭК или абляцию атриоventрикулярного (AB)-соединения.

Первичной конечной точкой исследования было выбрано сочетание смертности от сердечно-сосудистых событий, частоты и стоимости госпитализаций, тромбоэмболических и геморрагических осложнений, серьезных побочных эффектов лечения.

Трехлетнее наблюдение за больными показало, что синусовый ритм восстановился у 40% пациентов I и у 10% — II группы. Смертность от сердечно-сосудистых событий была одинаковой в обеих группах, а конечной комбинированной точки достигли 44 пациента во II группе, по сравнению с 60 в I группе.

Результаты исследования продемонстрировали, что в прогностическом отношении тактика сохранения ФП с контролем ЧЖС не является «второстепенной» по отношению к тактике восстановления синусового ритма, а отказ от неоднократного восстановления синусового ритма позволяет уменьшить число госпитализаций, избежать развития побочных эффектов антиаритмических препаратов и снизить риск тромбоэмболических осложнений.

Проведенные исследования показали отсут-

ствие значимых преимуществ тактики восстановления синусового ритма перед тактикой сохранения ФП с контролем ЧЖС. Поддержание ЧЖС в пределах нормальных значений при сохраняющейся ФП позволяет продлить жизнь большему количеству пациентов [15,16].

Таким образом, длительные дискуссии на тему, какая тактика лечения больных с персистирующей ФП предпочтительнее, прекратились. Стало очевидно, что в отношении смертности обе стратегии примерно равны, и ни одна не имеет явных преимуществ перед другой. В отношении ФП и ХСН в настоящий момент полной ясности нет. В исследовании AFFIRM только 23% больных с ФП страдали ХСН, однако специально эта группа больных не рассматривалась по причине отсутствия четких критериев. С одной стороны, известно, что наличие ХСН у больных с ФП связано с более высоким риском смерти, и, по-видимому, восстановление синусового ритма может улучшить прогноз таких больных. С другой стороны, по данным контролируемых исследований практически все антиаритмические лекарства за исключением препаратов III класса (амиодарон и дофетилид) негативно влияют на выживаемость больных с ХСН. Это приводит к тому, что большинство врачей придерживаются стратегии контроля ЧЖС путем назначения более безопасных препаратов, а также антикоагулянтов.

Таким образом, отсутствие единой точки зрения на проблему стало предпосылкой к проведению Al-Khatib SM, et al. 2003 [33] исследования, в котором ретроспективно проанализированы базы данных пациентов с выполненной катетеризацией сердца в медицинском центре университета Duke с 1995 по 2002гг. В работе участвовали пациенты с ФП и ХСН с ФВ ЛЖ <50%. Всего в исследование были включены 1009 больных, которые рандомизированы на две группы: I (n=491) — восстановления синусового ритма с использованием лекарственной антиаритмической терапии препаратами I или III класса, и II (n=518) — контроля ЧЖС (β -блокаторы, АК, дигоксин). Обе группы были сопоставимы по полу, средней ФВ ЛЖ ~ 34%, тяжести ХСН, однако во II группе преобладали более пожилые больные с выраженной ишемической болезнью сердца (ИБС). Оказалось, что пациентам из этой группы значительно реже назначали β -блокаторы: 70% vs 77%, и антикоагулянты: 47% vs 62%. За время исследования (средний срок наблюдения 1,3 года) умерли 42% всех пациентов (423 из 1009), из них 49% в группе контроля ЧЖС и 35% в группе восстановления синусового ритма. Годовая смертность в обеих группах была равной и составила 21%. Ко второму году исследования смертность возросла в обеих группах, но достоверно не отличалась и составила 31% в группе контроля ЧЖС и 28% в группе восстановления синусового ритма (p=0,79).

Результаты работы показали, что при неослож-

ненной ФП, стратегии восстановления синусового ритма и контроля ЧЖС равны в плане прогноза, и ни одна не имеет значимых преимуществ. Тем не менее, никто не призывает к однозначной трактовке результатов; подчеркивается необходимость специальных исследований с более детальным изучением всех аспектов лечения, а также его влияния на качество жизни (КЖ) пациентов.

Для ответа на некоторые из поставленных вопросов в 109 центрах стран Северной Америки и Израиля проводится исследование AF-CHF (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure). В настоящее время в нем участвуют более 1450 человек, которые рандомизированы в 2 группы: восстановления синусового ритма с помощью ЭК и/или антиаритмической терапии и контроля ЧЖС с помощью β -адреноблокаторов, дигоксина или аблации АВ узла с имплантацией водителя ритма. Результаты исследования ожидаются в ближайшее время [34].

Таким образом, можно констатировать, что ответ на вопрос: «восстанавливать синусовый ритм или контролировать ЧЖС при сохраняющейся ФП у больных с ХСН» остается открытым. В каждом конкретном случае врач должен решать сам, какую стратегию избрать в первую очередь с учетом интересов больного. При этом независимо от выбранной стратегии, необходимо назначать адекватную антикоагулянтную терапию [28].

Одним из наиболее часто применяемых, и хорошо себя зарекомендовавших препаратов для восстановления и поддержания синусового ритма у больных с ФП и ХСН служит амиодарон [20,29]. Его эффективность и безопасность подтверждена в исследовании CHF-STAT (Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy), в котором оценивались результаты восстановления синусового ритма у больных с ХСН, лечившихся амиодароном, по сравнению с группой плацебо [14].

В исследовании приняли участие 667 больных ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), ФВ ЛЖ у всех больных < 40%. У 103 пациентов (15%) была зарегистрирована ФП в начале исследования, из них 51 больной получал терапию амиодароном, 52 вошли в группу плацебо. Всем больным через 2 недели, 3, 6, 12 и 24 месяца от начала терапии проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ) по Холтеру. Амиодарон в первые 2 недели назначали по 800 мг/сут., следующие 50 недель 400 мг/сут. и оставшийся период наблюдения 300 мг/сут.

За время исследования у 16 из 52 пациентов в группе амиодарона был восстановлен синусовый ритм, по сравнению с 4 из 51 больного в группе плацебо ($p=0,002$). Среди больных с синусовым ритмом на начало исследования у 11 из 268, принимавших амиодарон, возникла ФП, тогда как в группе плацебо у 22 из 263 пациентов; различия достоверны

($p=0,005$). Анализ общей смертности за время наблюдения показал достоверное ее снижение у больных с ФП, которым восстановили синусовый ритм на фоне приема амиодарона, по сравнению с теми, кому не удалось восстановить синусовый ритм на фоне приема медикаментов [14].

Таким образом, амиодарон у больных с ХСН увеличивает частоту восстановления синусового ритма при наличии ФП и предупреждает возникновение новых эпизодов ФП.

Другим препаратом, доказавшим свою эффективность и безопасность в лечении больных с ФП и ХСН является дофетилид. В исследовании DIAMOND-CHF (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality On Dofetilid – Congestive Heart Failure) оценивались безопасность дофетилида и его влияние на смертность у больных с ХСН [21]. Общее количество пациентов, данные которых проанализированы в исследовании, составило 5568 больных с ХСН; ФВ ЛЖ < 35% у всех больных. У 391 больного на начало исследования была зарегистрирована ФП. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 762 получали терапию дофетилидом, 756 плацебо. Период наблюдения 1 год.

Среди больных с ФП на начало исследования у 12% был восстановлен синусовый ритм в группе дофетилида, в сравнении с 1% в группе плацебо ($p<0,05$). ЭК в течение года проводилась чаще в группе плацебо. Новые случаи ФП в группе дофетилида составили 1,9%, а в группе плацебо 6,7% ($p<0,05$).

Изучалась частота развития проаритмических эффектов при назначении дофетилида: желудочковая тахикардия по типу «пируэт» у 19% исследуемых, случаи остановки сердца у 5% больных в группе дофетилида; в группе плацебо такие нарушения ритма отсутствовали. Конечной точкой исследования стал анализ общей смертности, которая была достоверно ниже в группе дофетилида – 311 по сравнению с группой плацебо – 317 больных.

Таким образом, дофетилид – относительно безопасный препарат у больных с ХСН и ФП для восстановления и удержания синусового ритма после спонтанной кардиоверсии или ЭК. Он может стать альтернативой амиодарону в плане поддержания синусового ритма. Преимуществом его назначения служит уменьшение частоты госпитализаций при ХСН [21].

Наиболее перспективным и пока недостаточно изученным направлением в отношении профилактики и, возможно, прогноза в терапии больных ХСН и ФП является раннее назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА). Поводом для дальнейшего пристального их изучения стали результаты исследований SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) и CHARM (Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with

chronic heart failure), доказавшие высокую эффективность этих препаратов в предупреждении развития ФП у больных с ХСН.

Результаты исследования SOLVD продемонстрировали высокую эффективность раннего назначения ИАПФ для предупреждения эпизодов ФП у больных с ХСН. Под наблюдением находились 374 пациента с ХСН II-IV ФК (NYHA) и сниженной ФВ ЛЖ (в среднем ФВ ЛЖ = 27%). Все больные были рандомизированы на 2 группы: 186 пациентов лечились эналаприлом, 188 получали плацебо на протяжении 3 лет. За все время наблюдения у 55 больных на ЭКГ или при СМ ЭКГ по Холтеру была зарегистрирована ФП. Причем, частота возникновения ФП в группе плацебо была достоверно выше, чем в группе больных, лечившихся эналаприлом: $n=25$ (44%) vs $n=10$ (5,4%); $p=0,0001$ [11].

Таким образом, результаты исследования SOLVD позволяют утверждать, что раннее назначение ИАПФ может предупредить появление ФП у больных с ХСН и снизить частоту рецидивов ФП. Этот эффект, вероятно, вызван способностью ИАПФ сдерживать нейрогуморальную активность АПФ с уменьшением развития фиброзных изменений миокарда, а также возможностью снижать конечное диастолическое давление в ЛЖ. Профилактический эффект ИАПФ в отношении ФП, как подчеркивают авторы, развивается при отсутствии у них прямого антиаритмического действия.

Аналогичные результаты в профилактике ФП у больных с ХСН были получены в исследовании CHARM, в котором изучалось влияние АРА, в част-

ности кандесартана, на смертность и заболеваемость у больных с ХСН. Общее количество пациентов составило 7601, из которых 3803 вошли в группу кандесартана (I группа) и 3796 — в группу плацебо (II группа). На начало исследования ФП имела место у 1039 пациентов (27%) I группы и у 1044 (27%) II группы [10].

По окончании исследования новые случаи ФП были выявлены у 179 пациентов I группы, и у 216 — II группы ($p=0,054$). Результаты исследования CHARM свидетельствуют не только о высокой эффективности кандесартана в снижении смертности больных с ХСН, но о его важной роли в предупреждении возникновения ФП [10]. Следовательно, можно сделать вывод о том, что раннее назначение АРА, также как и ИАПФ, позволяет уменьшить число новых случаев ФП у больных с ХСН, и, вероятно, улучшить прогноз у пациентов с развившейся ФП при ХСН.

Таким образом, анализируя результаты многочисленных исследований, можно заключить, что наиболее эффективными и безопасными для лечения ФП при ХСН остаются антиаритмические препараты III класса — амиодарон и дофетилид. Раннее назначение ИАПФ и АРА у пациентов с ХСН позволяет предотвратить появление ФП и снизить частоту ее рецидивов. Широкое внедрение в клиническую практику перспективных технологий: ресинхронизационной терапии, имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов с одновременным назначением антиаритмических препаратов позволяет надеяться на улучшение прогноза и выживаемости больных с ФП и ХСН [13].

Литература

1. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. Санкт-Петербург, ИКФ «Фолиант» 1999; 176с.
2. Фомина И.Г., Ветлужский А.В. Существует ли оптимальная стратегия лечения рецидивирующей мерцательной аритмии. Кардиоваск тер профил 2003; 2(3): 70-9.
3. Feinberg WM, Cornell ES, Nightingale SD, et al. Relationship between prothrombin activation fragment F1,2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke 1997; 28(6): 1101-6.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983-8.
5. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med 1995; 155(5): 469-73.
6. Benjamin EJ, Levy D, Váiri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994; 271(11): 840-4.
7. Naito M, David D, Michelson EL, et al. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. Am Heart J 1983; 106(2): 284-91.
8. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1992; 69(19): 1570-3.
9. Ricard P, Levy S, Trigano J, et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol 1997; 79(6): 815-6.
10. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003; 362(9386): 759-66.
11. Vermees E, Tardif J-C, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. Insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. Circulation 2003; 107: 2926-31.
12. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality. The Framingham Heart Study. Circulation 2003; 107: 2920-5.
13. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L. Assessment of Atrioventricular Junction Ablation and VVIR Pacemaker Versus Pharmacological Treatment in Patients With Heart Failure and Chronic Atrial Fibrillation. Circulation 1998; 98: 953-60.
14. Deedwania PC, Singh B. Spontaneous Conversion and Maintenance of Sinus Rhythm by Amiodarone in Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation. Circulation 1998; 98: 2574-9.
15. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. N Engl J Med 2002; 347: 1825-33.

16. Wyse DG. The AFFIRM trial: main trial and substudies – what can we expect? *J Interv Cardiac Electrophys* 2000; 4: 171–6.
17. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC 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 and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2001; 22: 1852–923.
18. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92(7): 1954–68.
19. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789–94.
20. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian trial of atrial fibrillation investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913–20.
21. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide study group. *N Engl J Med* 1999; 341: 857–65.
22. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke and medical costs. *Arch Intern Med* 1998; 158(3): 229–34.
23. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98(5): 476–84.
24. Gosselink AT, Crijns HJ, van den Berg MP, et al. Functional capacity before and after cardioversion of atrial fibrillation: a controlled study. *Br Heart J* 1994; 72(2):161–6.
25. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106(2): 389–96.
26. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339(10): 659–66.
27. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516–21.
28. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–5.
29. Reiffel JA. Drug choices in the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000; 85: 12–9.
30. Brugada P, Andries E. “Tachycardiomyopathy”. The most frequently unrecognized cause of heart failure? *Acta Cardiol* 1993; 48: 165–9.
31. Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 95–106.
32. Yue L, Feng J, Gaspo R, et al. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; 815: 12–25.
33. Al-Khatib SM, Shaw L, Shah M, et al. Atrial fibrillation in congestive heart failure: Is rhythm control therapy superior to rate control therapy? Program and abstracts of the American Heart Association 2003 Annual Meeting; November 9–12, 2003; Orlando, Florida.
34. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Am Heart J* 2002; 144: 597–607.

Поступила 13/05-2004

О так называемой «воспалительной кардиомиопатии»

С.Р. Мравян, М.А. Гуревич

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского.
Москва, Россия

About so called “inflammatory cardiomyopathy”.

S.R. Mravyan, M.A. Gurevich.

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. Moscow, Russia.

В статье на основании современных данных литературы анализируется патогенез вирусного поражения миокарда, в результате которого развивается цепь патологических нарушений, названных термином «вирусный миокардит». Убедительно показана роль вирусов в разнообразных клеточных и молекулярных изменениях сердечной мышцы.

Дана критическая оценка предложенному рядом зарубежных исследователей термину «воспалительная кардиомиопатия», оставляя за дефиницией «кардиомиопатия» лишь заболевания неясной или неизвестной этиологии.

Ключевые слова: миокардит, дилатационная кардиомиопатия, воспалительная кардиомиопатия.

According to the latest literature data, the authors analyze pathogenesis of viral myocardial impairment, leading to pathological complex process, called “viral myocarditis”. Ethio-pathogenetic role of viruses in various cell and molecular myocardial abnormalities is described.

A critical review of a new term, “inflammatory cardiomyopathy”, proposed by some foreign researchers, is performed, as “cardiomyopathy” is related only to diseases of unknown etiology.

Key words: Myocarditis, dilated cardiomyopathy, inflammatory cardiomyopathy.

В последние годы особое внимание уделяется некоронарогенным заболеваниям миокарда, среди которых наиболее существенными являются миокардит (М) и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП).

10-летняя смертность среди больных миокардитом достигает 45% и связана с внезапной смертью (ВС) пациентов или развитием застойной сердечной недостаточности (ЗСН), практически неотличимой от таковой при ДКМП [1]. В течение 33 месяцев наблюдения у 21% больных миокардитом развиваются симптомы ЗСН, что позволило ряду авторов рассматривать эти случаи как ДКМП [2]. В проспективных исследованиях обнаружено, что продолжение персистенции вируса и интрамиокардиального воспаления у этих больных связано с ухудшением прогноза заболевания [3,4].

Несомненно, на эпидемиологические данные о распространенности ДКМП влияют случаи ее гипердиагностики, чрезмерно широкого использования термина «вторичная дилатационная кардиомиопатия» и массового применения эхокардиогра-

фии, когда практически любое увеличение размеров сердца и снижение фракции выброса (ФВ) трактуется как ДКМП.

Внедрение экспертами ВОЗ термина «воспалительная кардиомиопатия», определяемая как ЗСН с признаками воспаления, обнаруженными при эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ), еще больше затруднили позицию практикующего врача, проводящего дифференциальную диагностику между М и ДКМП — заболеваний с различными прогнозом и перспективами лечения [5-8].

Обзор посвящен анализу последних исследований, позволяющих в определенной мере понять патогенетические механизмы воздействия вирусов и развития воспалительной реакции в миокарде при кардиомиопатии.

В формировании вирусных М основную роль играют энтеровирусы, прежде всего группы Коксаки В3, В4, и цитомегаловирусы.

В последнее десятилетие патогенез СН, вызванной внедрением вируса, изучен достаточно детально. Воздействие вирусов на клетки-мишени осуществ-

вляется через специфические клеточные рецепторы с последующей репликацией вируса в цитоплазме клетки.

Значительный шаг в выяснении молекулярных основ влияния кардиотропной вирусной инфекции был сделан в 1997г клонированием вирусного рецептора, который связывает два структурно разных вируса [9,10]. Коксакки-аденовирусный рецептор (CAR) — фактор, который определяет способность этих двух вирусов войти в клетку-мишень, что позволяет глубже понять патогенез развития ДКМП, обозначить перспективы генной терапии заболевания.

В настоящее время, используя экспериментальные данные, проанализировано образование CAR-рецептора у здоровых лиц и пациентов с ДКМП [11]. У здоровых лиц образование CAR-рецептора ограничивается мононуклеарными клетками кишечника и субэндотелиальными гладкомышечными клетками (ГМК) [12]. При поздних стадиях ДКМП кардиомиоциты интенсивно экспрессируют CAR-рецепторы на сарколемме и вставочных дисках. При выраженной СН другой этиологии (ишемической или гипертрофической КМП) на кардиомиоцитах не образуются CAR-рецепторы [13].

У здоровых лиц и у больных ДКМП, и М выявлена асимметрия в экспрессии CAR-рецептора сосудистой стенкой; он отсутствует на эндотелии сосудов и интенсивно экспрессируется в субэндотелиальных слоях сосудистой стенки. Отсутствие CAR-рецептора на эндотелии сосудов нарушает проникновение CAR-зависимых вирусов из микроциркуляторного русла в миокард во время фазы виремии, что является в известной степени эндотелиальным препятствием, сходным с анатомическим барьером и описанным для нормального эпителия дыхательных путей. Образование в эндотелии при ДКМП молекулы межклеточной адгезии, выполняющей роль переносчика частиц вируса, (MMA-1 — intercellular adhesion molecular-1) может снизить функции этого эндотелиального барьера [14-16].

Большое значение имеет индивидуальный, генетически детерминированный, уровень экспрессии CAR-рецептора [12]. Отсутствие мутаций гена, кодирующего CAR-рецептор, не исключает возможность мутаций последующих регуляторных событий. Генетическая предрасположенность может проявляться с гаплотипом DR4-DQw4 [17].

Таким образом, образование CAR-рецептора у 65% больных ДКМП играет ключевую роль в молекулярном определении кардиотропизма физиологически несвязанных вирусов Коксаки и аденовирусов [12].

Вирус внедряется в кардиомиоциты из микроциркуляторного русла непосредственно через поры в эндотелии капилляра и опосредованно — через клетки, мигрирующие через эндотелиальный барьер (по типу «Троянского коня»), а также после внедрения в эндотелиальные клетки капилляров [18]. Необ-

ходимо еще раз отметить, что вирусный агент может поразить клетки-мишени только в том случае, если эти клетки экспрессируют соответствующий рецептор(ы). Для коксаккивирусов и аденовирусов, как показано во время гибридизации *in situ*, этими клетками-мишенями могут быть кардиомиоциты [19]. Другие потенциально кардиотропные вирусы могут иметь иные клетки-мишени; например, парвовирус В19 определяется на клетках эндотелия сосудов сердца [20]. После внедрения в клетки-мишени, вирус может персистировать без репликации в течение длительного периода времени [21].

После инфицирования кардиотропным вирусом и распознавания его системой HLA макрофагов и лимфоцитов развивается первичный иммунный ответ на синтезированные вирусом белки [21, 22].

Дальнейшее развитие заболевания связано с активацией Т-лимфоцитов, прежде всего макрофагов и Т-киллеров, вызывающих кардиоцитотоксические эффекты [23].

Макрофаги рассматривают в качестве маркеров вирусного поражения миокарда; они имеют большое значение в возникновении и прогрессировании воспалительного процесса, вызывая локальную выработку цитокинов, активизирующих сосудистый эндотелий и адгезию макромолекул. Эндотелий сосудов является посредником в активировании циркулирующих Т-клеток и их последующей трансэндотелиальной миграции в участок воспаления [24,25]. Выработка макрофагами цитокинов (опухолевый некротический фактор, интерлейкины) оказывает существенное влияние на прогрессирование повреждения миокарда.

Гипотеза аутоиммунного генеза поражения миокарда после вирусной инвазии основывается на выявлении антимиоцитарных антител в сыворотке больных вирусным М. Показано появление аутоантител против тяжелых α - и β -миозиновых цепей; эти антитела отмечены у 45% больных острым М и у 20% — хроническим [26,27]. Наконец, сам сердечный миозин, состоящий из двух тяжелых и легких цепей, может являться аутоантигеном, вызывающим прогрессирование аутоиммунных реакций [27].

Пораженная вирусом клетка экспрессирует на своей поверхности антигены большого комплекса гистосовместимости (БКГ), становясь клеткой-мишенью для Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты, представленные в основном цитотоксическими Т-лимфоцитами и Т-хелперами, осуществляют «узнавание» чужеродных антигенов посредством своих структур, обладающих изогенностью с БКГ: I класс БКГ — для цитотоксических Т-лимфоцитов, II класс БКГ — для Т-хелперов.

Ранние исследования показали, что только некоторые виды ядродержащих клеток в течение короткого периода времени (до одной недели) экспрессируют на своей поверхности антигены БКГ I класса. Сюда относятся эндокринные клетки,

клетки репродуктивной системы, нейроны мозга, миоциты поперечно-полосатой и сердечной мускулатуры. Однако незадолго до реакции отторжения трансплантированного сердца в кардиомиоцитах и клетках эндотелия сосудов наблюдается высокий уровень экспрессии антигенов I и II классов [28].

Значительную роль в развитии цитотоксичности играют цитолитические Т-лимфоциты и Т-киллеры, содержащие в цитоплазматических гранулах перфорин — поры формирующий протеин (pore-forming-protein) [29]. Перфорин играет важную роль в цитолизе и служит маркером наличия Т-киллеров [29,30]. При экспериментальном М методами иммунно-электронной микроскопии и полимеразной цепной реакции (ПЦР) показано повреждение кардиомиоцитов перфорином, выделяемыми Т-киллерами [31,32].

Выход из Т-киллеров цитокинов способен вызвать экспрессию антигенов БКГ на соседних кардиомиоцитах, «подготавливая» последние для контакта с Т-клетками.

Образующиеся лимфоцитами цитокины обладают кардиодепрессивным и аритмогенным эффектами. Цитокины вызывают адгезию клеточных молекул, которые опосредуют трансэндотелиальное проникновение в миокард иммунных клеток эффекторов, действующих против белков вируса и обладающих перекрестной реактивностью к антигенам крипт миокарда. Усиление иммуно-опосредованного миоцитолита увеличивает содержание креатинфосфокиназы и тропонина у больных острым М с «инфарктоподобными» проявлениями.

Активное участие в иммунной реакции на стадии взаимосвязи клетка-клетка, адгезии и деструкции Т-киллеров отводится молекуле межклеточной адгезии-1 — ММА-1 (intracellular adhesion molecule-1), представляющей гликопротеид и относящейся к иммуноглобулинам. ММА-1 выделяется на поверхности эндотелиальных клеток сосудов, фибробластов и в гемопоэтических клетках. Экспрессия ММА-1 *in vitro* приводит к выбросу различными клетками цитокинов [33]. При создании экспериментального М показано, что усиление экспрессии антигенов БКГ I класса сопровождается также выходом ММА-1 [31], а в клинических работах выявлена высокая корреляция между содержанием ММА-1 и экспрессией антигенов I и II классов в биоптатах эндомиокарда больных М [34].

Как сказано ранее, ММА-1 ответственна за снижение при вирусной инвазии барьерной функции эндотелия.

Другим неоантигеном, вызывающим ответ со стороны антител и Т-лимфоцитов, является митохондриальный переносчик аденозиндифосфат/аденозинтрифосфат (АДФ/АТФ), известный также как аденозин-нуклеотидный транслокатор. Последний обнаружен у 90% больных М и 60% пациентов с миокардитическим кардиосклерозом [35]. Связыва-

ние антител с митохондриальным переносчиком ведет к нарушению метаболизма клеточных мембран, повреждению энергетики и сократительной функции клетки [36]. Соединения этого белка-переносчика обладают перекрестными реакциями с Ca^{2+} -каналами клеточной мембраны, что способствует перегрузке кальцием клетки и ее гибели. Другие соединения переносчика с антителами обладают возможностью перекрестно реагировать с различными элементами цитоскелета — актин, тубулин, десмин, виментин, или внеклеточным матриксом (ВМ) — коллаген, ламинин [37,38].

Большое значение в развитии повреждения миокарда придают гомеостазу ВМ, играющего важную роль в структуре и функции сердечной мышцы. Синтез коллагена регулируется на клеточном уровне, появление депозитов коллагена зависит от баланса между матричными металлопротеазами (ММ) и тканевыми ингибиторами металлопротеаз (ТИМ). Возможно, что действие цитокинов, принимающих участие в патогенезе воспаления, лежит в основе повреждения системы ММ и ТИМ, метаболических изменений интерстициальной ткани, что ведет к ремоделированию левого желудочка (ЛЖ), его дисфункции и формированию симптомокомплекса, неотличимого от ДКМП [39].

Сердечный интерстиций представляет собой комплекс коллагеновой сети, состоящей в основном из коллагена I и II типов, являющегося своеобразными «строительными лесами» для кардиомиоцитов. ВМ складывается из белков основной мембраны — коллагена IV типа, ламинина, протеогликанов, гликозамигликанов и биоактивных сигнальных молекул. Состав ВМ зависит от баланса между его компонентами.

Синтез всех пяти видов коллагена происходит из проколлагенов посредством действия миокардиальных фибробластов. Эти клетки продуцируют и другие белки ВМ, такие как фибринонектин. Различные факторы воспаления — интерлейкины, тромбоцито-зависимый фактор роста, ангиотензин II и альдостерон, повреждают способность фибробластов синтезировать коллаген. Факторы роста и цитокины влияют на деградацию коллагена и непосредственно путем модуляции экспрессии ММ и их тканевых ингибиторов. ММ ответственные за деградацию белков ВМ [40].

Основные молекулярные механизмы, участвующие при вирусном поражении миокарда, представлены в таблице 1.

Отечественная медицина всегда рассматривала диагностику и дефиницию заболевания в неразрывной связи с его этиопатогенезом. Не вызывает сомнения, например, что развитие ишемической болезни сердца с процессами кардиосклероза, с наличием или отсутствием ЗСН, должно обозначаться термином «постинфарктный кардиосклероз» или «диффузный кардиосклероз».

Таблица 1

Молекулярные механизмы, участвующие в вирусном поражении сердца

Процесс	Структура	Молекула	Известные положения
Внедрение вируса и миграция	Вирусный рецептор: вируса Коксаки и аденовируса	CAR	Трансмембранный белок (два внутриклеточных, один – мембранно-связанный, один – внутриклеточный) Множество изоформ с альтернативным соединением CAR-посредника РНК Множество изоформ с альтернативным соединением CAR-посредника РНК Рецептор для аденовирусов и коксакивирусов. Кооперируется с рецептором DAF, опосредующий внедрение вируса Коксаки Обладает тканевой специфичностью и регуляторной экспрессией у животных и человека Увеличение регуляции при ДКМП у человека и экспериментальном миокардите
	Вирусный рецептор: вируса Коксаки и аденовируса	DAF	Рецептор для вируса Коксаки, кооперирующийся с CAR Признаки экспрессии у человека не известны
	Вирусный рецептор: вируса Коксаки и аденовируса	Интегрины $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$	Общие рецепторы для аденовирусов, кооперирующийся с CAR Признаки экспрессии у человека не известны
	Вирусный рецептор: парвовирус B19	Р антиген	Эндотелиальные клетки миокарда, но не кардиомиоциты
	Вирусный рецептор: Семейство иммуноглобулинов		ICAM-1 для риновирусов PVR для полиовирусов CD4 для ВИЧ I типа
Репликация вируса	Взаимодействия вирус - клетка-хозяин	Клеточная транскрипция, факторы транскрипции и транскрипции сигнала	Связывание цитомегаловирусов на клеточной поверхности активирует ядерный фактор каппаВ Связывание вируса Эпштейна-Барр со своим рецептором CR2 активирует сигнальную систему В-клеток Связывание аденовируса со своими корецепторами (α_v интегрины) активирует MARK-сигнальную систему В целом, вирусы модулируют различные механизмы, включая клеточную транскрипцию, вовлечение РНК, трансляцию и репликацию ДНК
Запускаемые вирусом иммунные механизмы	Антивирусные эффекторные клетки	Клетки CD4/CD8	Контроль за профилем цитокинов
	Иммунный сигнал	Рецепторы Т-клеток	Широкое вовлечение Т-киллеров
	Аутоиммунитет	Цитокины	Факторы, стимулирующие аутоиммунный миокардит в эксперименте (комплемент, TNF-альфа, IL-4, IL-12) или подавляющие (IFN-гамма, IL-10, CTLA-4).

Примечание: CTLA – цитотоксический Т-лимфоцитный антиген, DAF – фактор ускорения разрушения, ICAM – молекула межклеточной адгезии, IFN – интерферон, IL – интерлейкин, MARK – митоген-активирующая протеинкиназа, PVR – полиовирусный рецептор, TNF – опухолевый некротический фактор, РНК – рибонуклеиновая кислота, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота (по Poller W, Fechner H, et al. Eur Heart J 2002; 4(Suppl.II): 118-30).

Определение ДКМП в 1980г как «заболевания мышцы сердца неизвестной или неясной этиологии» делало невозможным употребление термина кардиопатия с иными прилагательными, кроме дилата-

ционная, рестриктивная и гипертрофическая [41].

Толкование ДКМП как «заболевание миокарда, связанное с дисфункцией сердца» открыло путь к весьма широкой и практически ничем не

ограниченной интерпретации термина кардиомиопатия. Это привело, например, к своеобразному «монстру» — ишемической кардиомиопатии [42].

Sangiorgi M. 2003 [43] по этой причине предлагает исключить из определения кардиомиопатии «ишемическую», «клапанную» и «гипертензивную» формы заболевания; одновременно, что вполне логично, рассматривать в рамках этой патологии, кроме дилатационной, гипертрофической и рестриктивной — аримогенную кардиомиопатию.

Таким образом, вирусное поражение миокарда, даже в отсутствии виремии, часто протекает с активацией различных молекулярных и клеточных механизмов реализации взаимодействия вирус-клетка-хозяин и свидетельствует о воспалительном характере заболевания, наиболее полно и точно отражающееся в дефиниции М. Данные литературы свидетельствуют, что гистологическое исследование миокарда при ЭМБ, клеточное типирование лимфоцитов, определение ПЦР в отношении известных кардиотропных вирусов и другие методы исследования не позволяют усомниться в воспалительном, а не идиопатическом повреждении миокарда. Это положение относится к любой стадии вирусного повреждения сердечной мышцы.

Аналогичные положения относятся к проблеме вирусных гепатитов, при которых происходят процессы фиброза, активации клеточных и молекулярных механизмов вирусной инвазии; тем не менее, положение о вирусной природе болезни, даже в отсутствии виремии, остается незыблемым [44].

Еще раз следует подчеркнуть, что продолжающиеся процессы ремоделирования миокарда с развитием интерстициального и периваскулярного кардиосклероза следует обозначать термином «миокардитический кардиосклероз».

Несомненную сложность вызывает дифференциальная диагностика М и миокардитического кардиосклероза. Далласские гистологические критерии М — количественные показатели лимфоцитарной инфильтрации и лизис кардиомиоцитов, оказываются не приемлемыми в диагностике М на поздней стадии заболевания, т.к. они наблюдаются у меньшинства больных; кроме того, не удастся избежать субъективизма в оценке гистологических признаков М [6,45]. В 1995г были доложены результаты исследования МТТ (Myocarditis Treatment Trial). По результатам ЭМБ и критериев Далласа М был диагностирован у 214 из 2233 больных (10%); из них позже 111 (!) были выведены из исследования в связи с наличием критериев исключения [46].

Таким образом, данные литературы позволяют предположить, что у большинства больных кардиомиопатией, развившейся по неизвестной причине, и обозначенной как ДКМП, на различных стадиях заболевания обнаруживают вирусные клеточно-молекулярные реакции. Идентификация последних заставляет пересматривать диагноз в пользу вирусного М или миокардитического кардиосклероза. Лишь полное отсутствие у конкретного больного маркеров вирусного повреждения миокарда может послужить основанием в пользу диагноза ДКМП.

Литература

1. McCarthy RE III, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (non-fulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342: 690-5.
2. D'Ambrosio A., Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001; 85: 499-504.
3. Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 14: 2582-9.
4. Terasaki F, Okabe M, Hayashi T, et al. Myocardial inflammatory cell infiltrates in cases of dilated cardiomyopathy: light microscopic, immunohistochemical, and virological analyses of myocardium specimens obtained by partial left ventriculectomy. *J Card Surg* 1999; 14: 141-6.
5. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2.
6. Noutsias M, Pauschinger M, Schultheiss H-P, Khl U. Advances in the immunohistological diagnosis of inflammatory cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2002; 4(Suppl.II): 154-62.
7. Атрошенко Е.С. Кардиомиопатия инфекционного генеза: воспалительные и аутоиммунные механизмы формирования сердечной недостаточности. *Сердце* 2003; 6: 297-9.
8. Calabrese F, Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 11-25.
9. Bergelson J, Cunningham J, Droguett G, et al. Isolation of a common receptor for coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science* 1997; 275: 1320-3.
10. Tomko R, Xu R, Philipson L. HCAR and MCAR: the human and mouse cellular receptor for subgroup C adenoviruses and group B coxsackieviruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3352-6.
11. Fechner H, Haack A, Wang H, et al. Expression of coxsackie-adenovirus-receptor and α_v integrin does not correlate with adenovector targeting in vivo indicating anatomical vector barriers. *Gene Ther* 1999; 6: 1520-35.
12. Noutsias F, Fechner H, Jonge Hd, et al. Human coxsackie-adenovirus-receptor is co-localized with integrins $\alpha_v\beta_3$ and $\alpha_v\beta_5$ on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy; implications for cardiotropic viral infections. *Circulation* 2001; 104: 275-80.
13. Poller W, Fechner H, Noutsias M, et al. The molecular basis of cardiotropic viral infections. *Europ Heart J* 2002; 4(Suppl.II): 118-30.
14. Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss H, et al. Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 2124-31.
15. Fechner H, Haack A, Wang H, et al. Expression of coxsackie-adenovirus-receptor and α_v integrin does not correlate with adenovector targeting in vivo indicating anatomical vector barriers. *Gene Ther* 1999; 6: 1520-35.

16. Pickles R, McCarty D, Matsui H, et al. Limited entry of adenovirus vectors into well-differentiated airway epithelium is responsible for inefficient gene transfer. *J Virol* 1998; 72: 6014-23.
17. Carlquist JF, Menlove RL, Murray MB, et al. HLA class II (DR and DQ) antigen associations in idiopathic dilated cardiomyopathy. Validation study and meta-analysis of published HLA association studies. *Circulation* 1999; 83: 515-22.
18. Klingel K, Rieger P, Mall G, et al. Visualisation of enteroviral replication in myocardial tissue by ultrastructural in situ hybridisation: identification of target cells and cytopathic effects. *Lab Invest* 1998; 78: 1227-37.
19. Kandolf R, Ameis D, Kirschner P, et al. In situ detection of enteroviral genomes in myocardial cells by nucleic acid hybridization: An approach to the diagnosis of viral heart disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6272-6.
20. Klingel AK, Sauter M, Bock CT, et al. Parvovirus B19-infected myocardial and endothelial cells: a cause of disturbed coronary microcirculation? *Z Kardiol* 2002; 91: 144-7.
21. Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, et al. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation* 1999; 99: 889-95.
22. Tureson C. Endothelial expression of MHC class II molecules in autoimmune disease. *Curr Pharm Dis* 2004; 10: 129-43.
23. Huber SA, Job LP. Cellular immune mechanisms in coxsackievirus group B, type 3 induced myocarditis in Balb/C mice. *Adv Exp Med Biol* 1983; 161: 491-508.
24. Khl U, Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss H-P. Immunological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart* 1996; 75: 295-300.
25. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346: 425-34.
26. Caforio ALP, Grazzini M, Mann JM, et al. Identification of the alpha and beta myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 85: 1734-42.
27. Wang Z, Liao Y, Dong J, et al. Clinical significance and pathogenic role of anti-cardiac myosin autoantibody in dilated cardiomyopathy. *Chin Med J* 2003; 116: 499-502.
28. Milton AD, Fabre JW. Massive induction of clones type class I and class II major histocompatibility complex antigens in rejecting cardiac allografts in the heart. *J Exp Med* 1985; 161: 98-112.
29. Young JDE. Killing of target cells by lymphocytes: A mechanistic view. *Physiol Rev* 1989; 69: 250-314.
30. Young LHY, Klavinskis LS, Oldstone MBA. In vivo expression of perforin by DB8+ lymphocytes during an acute viral infection. *J Exp Med* 1989; 169: 2159-71.
31. Seko Y, Ymazaki T, Shinkai Y. Cellular and molecular basis for the immunopathology of the myocardial cell damage involved in acute viral myocarditis with special reference to dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1992; 56: 1062-72.
32. Yigzhen Y, Dingding X, Yangang S. Expression of perforin and Fas lagand in infiltrating cells in murine myocardium with acute myocarditis caused by Coxsackievirus B3. XIX Congr of the Europ Society of Card. *Eur Heart J* 1997; 18(Ref): 2949.
33. Griffiths GEM, Voorhees JJ, Nickoloff BJ. Characterization of intracellular adhesion molecule-1 and HLA-DR expression in normal and inflammed skin: Modulation by recombinant gamma interferon and tumor necrosis factor. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 617-29.
34. Wojnicz R, Kozielska E, Szczurek K, et al. HLA, ICAM-1 and VCAM-1 molecules in the endomyocardial biopsy specimens - patients with clinically suspected myocarditis. XIX Congr of the Europ Society of Card. *Eur Heart J* 1997; 18(Ref): 3467.
35. Takemoto M, Kusachi S, Urabe N, et al. Auto-antibody against adenine nucleotide translocator in dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Jpn Circ J* 1993; 57: 1150-8.
36. Schultheis H-P. The mitochondrium as antigen in inflammatory heart disease. *Eur Heart J* 1987; 8: 139-42.
37. Wolf PG, Kuhl V, Schultheiss HP. Laminin distribution and autoantibodies to laminin in dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Am Heart J* 1989; 117: 1306-9.
38. Herzum M, Maisch B. Humoral and cellular immune reactions to the myocardium in myocarditis. *Herz*; 17: 91-8.
39. Pauschinger M, Chandrasekharan K, Schultheiss HP. Myocardial remodeling in viral heart disease: possible interactions between inflammatory mediators and MMP-TIMP system. *Heart Fail Rev* 2004; 9: 21-31.
40. Pauschinger M, Chandrasekharan K, Li J, et al. Inflammation and extracellular matrix protein metabolism: two sides of myocardial remodeling. *Eur Heart J* 2002; 4(Suppl.I): 149-53.
41. The WHO/ISFC Task Force. Report of the WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Brit Heart J* 1980; 44: 672-3.
42. The WHO/ISFC Task Force. Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2.
43. Sangiorgi M. Clinical and epidemiological aspects of cardiomyopathies: a critical review of current knowledge. *Eur J Int Med* 2003; 14: 5-17.
44. Znoiko O, Yuschuk N. Invasive and non-invasive monitoring of hepatitis C virus-induced liver fibrosis: alternatives or complements. *Curr Pharm Biotech* 2003; 4: 195-209.
45. Caforio AL, Baboonian C, MacKenna WJ. Postviral autoimmune heart disease: fact or fiction? *Eur Heart J* 1997; 18: 1051-5.
46. Hahn EA, Hartz VL, Moon TE, et al. The Myocarditis Treatment Trial: Design, methods and patient enrolment. *Eur Heart J* 1995; 16: 162-7.

Поступила 19/04-2004

Сердечно-сосудистая заболеваемость и факторы риска сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации

И.В. Самородская

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Москва, Россия

Cardiovascular morbidity and risk factors of cardiovascular events in the Russian Federation

I.V. Samorodskaya

A.N. Bakoulev Research Center for Cardiovascular Surgery. Moscow, Russia

В статье на основании данных статистического учета проведен анализ динамики и структурных изменений показателей сердечно-сосудистой заболеваемости среди взрослого населения за период с 1993 по 2003 гг. Сравнительная оценка распространенности факторов риска сердечно-сосудистых событий представлена по данным публикаций отечественных и зарубежных исследователей.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, распространение, факторы риска.

Based on registry statistics, the author analyzes dynamics and structure of cardiovascular morbidity in Russian adults for the period 1993-2003. Russian and international data are reviewed, and cardiovascular risk factor prevalence is compared.

Key words: Cardiovascular disease, prevalence, risk factors

В литературе неоднократно обсуждались неточности официальных статистических данных о распространенности отдельных нозологических форм, основанных на показателях заболеваемости и смертности [1-3,5,7]. Такая ситуация обусловлена многими причинами. Для того чтобы оценить то или иное явление, его динамику необходимо использовать четкие критерии разграничения оцениваемого события с похожим, пограничным с этим явлением. Но, несмотря на значительный прогресс во всех отраслях медицины, процесс дифференциальной диагностики, разграничения нормы и патологии несовершенен. Существует множество переходных состояний. Например, сравнительно недавно были пересмотрены критерии нормального и повышенного артериального давления (АД), что могло способствовать достаточно быстрому росту статистических показателей заболеваемости по данной нозологической группе. Если до 1998г в РФ уровень заболеваемости артериальной гипертонией (АГ) на 100 тыс. населения из года в год имел незначительную тенденцию к снижению, то с 1999г отмечен ежегодный рост; только за один год (1999-1998гг) прирост заболеваемости АГ составил 90%. В целом заболеваемость АГ на 100 тыс. населения в 2003г выросла по сравнению с уровнем 1993г в 2,7 раза, за этот же период заболеваемость болезнями системы крово-

обращения увеличилась в 1,6 раза. В значительной степени показатели заболеваемости отличаются и в зависимости от метода регистрации болезней: скрининг или регистрация по обращаемости.

Одновременно АГ исследователями рассматривается и как самостоятельное заболевание, и как фактор риска (ФР) жизнеугрожающих осложнений и сердечно-сосудистой смерти. Существует мнение, что «Лечение АГ — профилактическая медицина, которая смешана с лечением реальных случаев болезни — инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)» [17]. Наличие или отсутствие четких критериев того или иного состояния, помимо реального распространения патологии, влияют на оценку и интерпретацию появляющихся тенденций.

В этой статье изложены результаты анализа динамики и структурных изменений показателей болезней системы кровообращения (БСК) среди взрослого населения за период 1993-2003гг, проведенного на основании статистического учета НИИИОЗ МЗ РФ. Анализ распространенности факторов риска (ФР) в России выполнен по данным публикаций отечественных ученых. Для сравнения с другими странами представлены сведения о распространенности ФР, полученные зарубежными исследователями. Учитывая тот факт, что доля трех

Таблица 1

Структура смертности и заболеваемости класса БСК по нозологическим группам в РФ в 2003г

Нозологические группы	Смертность	Заболеваемость
Класс БСК	100%	100%
АГ	2,3%	28,9%
ИБС без ОИМ	43%	25,8%
ОИМ	4,4%	0,8%
Ревматические болезни	1%	1,3%
ЦВБ	36,7%	25,1%
Другие нозологические группы	12,6%	17,3%

Примечание: ОИМ — острый инфаркт миокарда.

нозологических групп БСК — цереброваскулярные болезни (ЦВБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и АГ, составляет >80% всех случаев ССЗ и смерти от БСК (таблица 1), говоря о ФР «сердечно-сосудистых событий», обычно имеют в виду заболевания именно из этих нозологических групп.

Обращает внимание, что в структуре смертности от БСК смертность от АГ занимает меньший удельный вес по сравнению с удельным весом АГ в структуре заболеваемости БСК. Это может быть связано с особенностями интерпретации причин смерти при заполнении патологоанатомических заключений. Смерть, наступающая в результате от осложнений АГ или случаи смерти, в которых АГ является ФР развития сердечно-сосудистых событий, регистрируется как смерть от других БСК.

Под термином «сердечно-сосудистые события» подразумевается развитие таких жизнеугрожающих и инвалидизирующих осложнений, как ИМ, сердечная недостаточность (СН), ОНМК, а также смерть от этих причин.

В отличие от значительных колебаний показателей сердечно-сосудистой смертности за период с 1993 по 2003гг заболеваемость БСК прогрессивно возрастает из года в год (таблица 2).

Коэффициент корреляции между показателями заболеваемости и смертности, определенный методом Спирмена за указанный период, не свидетельствует об абсолютной (линейной) взаимосвязи между ними ($p=0,5$). Это, возможно, указывает на улучшение диагностики заболеваний на более ранних стадиях болезни, на фоне чего эпизодически отмечается увеличение числа случаев заболеваний с быстро прогрессирующим течением болезни, например, внезапная сердечная смерть (ВСС).

Большинство жизнеугрожающих БСК — ИМ, ОНМК, СН, поражение периферических сосудов и т.д., клинически проявляются в старшем и пожилом возрастах [16]. Поэтому полагают, что основное влияние на частоту трех вышеуказанных нозологических групп — ЦВБ, ИБС, АГ, оказывают возрастной состав популяции, качество организации медико-социальной помощи и распространенность ФР [21,23].

Таблица 2

Заболеваемость и смертность при ССЗ (по МКБ — класс БСК)

Год	Смертность от ССЗ на 100 тыс.	Заболеваемость на 100 тыс.
1992	646	12523
1993	768	12770
1994	838	13487
1995	790	13871
1996	760	14358
1997	753	14654
1998	748	15219
1999	816	16679
2000	849	17432
2001	871	18285
2002	915	19281
2003	927	20216

Классическими ФР атеросклероза как причины ИБС, поражения периферических и церебральных сосудов считаются АГ, гиперхолестеринемия (ГХС), курение, сахарный диабет (СД), ожирение, образ жизни, генетические факторы. Первые эпидемиологические исследования ФР были начаты в 50-х годах прошлого века. В США широко известно Фремингемское исследование, которое началось в 1949г. В нем участвовали 5209 мужчин и женщин в возрасте 30-59 лет, которые были отобраны из 10 тыс. жителей одноименного городка. Никто из них не страдал ИБС на момент исследования, а значит, имел определенный риск развития ИБС. Наблюдаемых обследовали 2 раза в год в течение 30 лет. В результате исследования обнаружили, что риск развития ИБС связан с повышением АД, уровня ХС, курением, нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ).

Аналогичное исследование выполнено в Гарварде — обследовано 10269 выпускников университета. Обследование проводилось дважды в 1966 и 1977гг; изучалась смертность в период с 1977 по 1985гг. Было выявлено, что у выпускников уни-

верситета, не имевших ФР — курение, избыточная масса тела (МТ), АГ, низкая физическая активность (НФА), смертность была ниже, чем среди имевших один или несколько ФР; изменение образа жизни влияло на показатели смертности в группе.

Были зафиксированы существенные различия между теми, кто не имел ни одного из этих ФР, и теми, у кого присутствовали все ФР. В тех случаях, когда имели место 3 ФР — высокие ОХС, АД и курение, абсолютный риск развития ИБС почти в 3 раза превышал сумму рисков, связанных с отдельными ФР.

Недавно появились сообщения о вторичных ФР развития атеросклероза, которые возможно играют важную роль: воспаление, эндотелиальная дисфункция (ЭД), гиперкоагуляция, инсулиновая резистентность (ИР) и др. «Острые» ФР — физическая перегрузка, сексуальная гиперактивность и дистресс, также могут привести к острым состояниям — ВСС, ИМ, ОНМК [24]. Обнаружено, что среди лиц с высшим образованием уровень смертности более низкий, чем у лиц без такового [19]. В эпидемиологических исследованиях выявлены особенности распространения ФР в различных возрастных, социально-экономических и этнических группах; продемонстрировано влияние социальной и окружающей среды на их распространенность [18]. Еще в 70-х годах XX века на основании одномоментного исследования, проведенного сотрудниками ВКНЦ АМН СССР, обнаружено, что распространенность гиперхолестеринемии (ГХС) и АГ среди больных ИБС старшего возраста (>60 лет) не отличалась от распространенности этих ФР среди лиц того же возраста, но без ИБС. В то же время у лиц молодого возраста при скрининге на ИБС различие в частоте ФР было большим. Авторы связывают полученные результаты с высокой смертностью от ИБС с ФР в возрасте 50–59 лет. Существует несколько иная точка зрения [13] согласно исследованию Psaty BM, et al. 1990 о значимости ФР (курение) среди лиц среднего возраста и пожилых для возникновения ССЗ; возраст является более сильным ФР развития ССЗ, чем курение; с возрастом связь между курением и ССЗ становится слабее.

Курение. По данным ВОЗ [28] из 1,1 млрд. курильщиков в мире 82% живут в странах с низким и средним уровнем доходов. Значительное снижение распространенности курения в США произошло в период 1960–1990гг (37,6% курили в 1980г vs 28,4% в 1990), затем эта тенденция стала «более пологой» [25]. Однако в 1999 среди регионов страны были выявлены значительные отличия: в штате Kentucky курили 29,7% , в штате Utah — 13,9%. В РФ распространенность курения имеет существенные различия. Доля ежедневно курящих лиц в возрасте ≥15 лет значительно варьирует в странах Европейского региона: от 20% в Финляндии (равный % среди мужчин и женщин) до 65% среди мужчин и 25% среди женщин в Испании. В РФ курят 63% мужчин и 10%

женщин (данные ВОЗ 2002). Среди врачей курят 37% (57% мужчин и 18% женщин) [4]. Среди жителей г. Москвы, обратившихся за медицинской помощью в поликлинику и выразивших желание пройти обследование на выявление ФР, распространение табакокурения составило 15,5% [14] и 35,4% [10]. В г. Нальчик курение распространено среди мужчин водителей автотранспорта в 76% и среди студентов — 11,2% [15].

Гиперхолестеринемия в США по данным разных исследователей имеет место в 20–50%. В РФ разными исследователями были обнаружены значительные колебания в распространенности этого ФР: от 5,2% [10] до 58,7% [14]. Распространенность ГХС среди лиц, перенесших ИМ, зависела от выбранного критерия: 84% при уровне ХС >5,0 ммоль/л и 31% при уровне >6,5 ммоль/л [11].

Ожирением в США страдают 61,8% мужчин и 50,9% женщин — индекс МТ (ИМТ) >30 кг/м² [22]. Из Доклада ВОЗ «О состоянии здоровья в Европе в 2002г»: в регионе более половины взрослого населения имеют избыточную МТ, причем 20–30% можно отнести к категории с клинической формой ожирения. Избыточной МТ страдает примерно каждый пятый ребенок. Накопленные данные указывают на колебания степени ожирения в широких пределах. Аналогичные данные представляют отечественные исследователи: среди лиц трудоспособного возраста в РФ избыточную МТ имеют в среднем 25% (ИМТ>25), ожирение (ИМТ>30) — 30% [12]. Среди посетителей поликлиник г. Москвы избыточная МТ отмечена у 45,7% [10], 63,9% [14] и 70% [11]. В г. Нальчик избыточная МТ зарегистрирована у 19% водителей автотранспорта и 2,3% студентов [25].

Физические тренировки. Только 23% американцев в возрасте >18 лет сообщили, что занимаются регулярными физическими тренировками (30 мин и >5 раз в неделю) и около 25% поведали о том, что они вообще не имеют физических нагрузок [21]. По данным официального сайта ВОЗ [29] доля населения в странах Европейского Союза с недостаточным с точки зрения здоровья уровнем ФА <3,5 час в неделю варьирует от 15% (Финляндия) до 70% (Португалия). Аналогичных данных по РФ на популяционном уровне нет. Отдельные исследователи отметили НФА у 67% водителей автотранспорта и 93% студентов в г. Нальчик [15].

Артериальная гипертензия. В США АГ регистрируется в 25% случаев от всей взрослой популяции. В РФ, исходя из данных официальной статистики заболеваемости по обращаемости и государственного доклада о состоянии здоровья населения в 2002г, распространенность АГ среди населения в возрасте >18 лет составляет 37–40%. По данным ГНИЦ ПМ в 1988–1990гг в Москве АГ регистрировалась в популяции мужчин в 26–27% случаев и в 27–28% среди женщин. По данным доклада Научного общества по изучению АГ [9] стандартизованная по возрасту рас-

Таблица 3

Заболеваемость населения РФ на 100 тыс. человек по отдельным нозологическим группам класса БСК (1993–2003 гг.)

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
БСК	12770	13487	13871	14358	14654	15219	16679	17432	18285	18259	20216
АГ	2363	2297	2255	2252	2278	2259	4303,2	4490	5051	5582	6193,1
ИБС	3913	4249	4299	4548	4686	4806,	4721	4880,	4965	5141	5232,0
ВПС	58,7	57,7	58,2	60,0	61,6	65,1	61,8	63,2	63,6	65,6	66
ХРБС	425,4	400,3	377,7	354,6	336,5	319,0	293,7	279,7	268,1	255,0	260

Примечание: ХРБС — хронические ревматические болезни сердца, ВПС — врожденные пороки сердца.

пространенность АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.) в 1993г среди мужчин составляла 39,2%, среди женщин — 41,1%. Женщины лучше, чем мужчины информированы о наличии у них заболевания — 58,9% vs 37,1% соответственно, чаще лечатся — 46,7% vs 21,6% соответственно, в т.ч. эффективно — 17,5% vs 5,7% соответственно. Среди жителей г. Москвы, обратившихся за медицинской помощью в поликлинику и выразивших желание пройти обследование на выявление ФР, АГ распространена от 7% [14] до 38,6% [10]. Среди лиц, перенесших ИМ, распространенность АГ составляет 78% [11], по другим данным — 54–64% [6]; 21% среди водителей автотранспорта и 7% среди студентов г.Нальчик [15].

По данным официальной статистики МЗ РФ заболеваемость АГ по обращаемости также имеет значительные географические различия: в Москве — 897 на 10 тыс. населения, в Санкт-Петербурге — 1103, в Алтайском крае — 1794. Для сравнения по данным [7] заболеваемость АГ по обращаемости была в 60–70 годы 210 на 10 тыс., что в 2–3 раза ниже по сравнению с данными комплексных медицинских осмотров, организованных АМН СССР в тот же период, во время которых АГ находили в среднем — в 500–600 случаях на 10 тыс. населения; в конце 80-х начале 90-х годов эти показатели выросли до 600–700.

Абсолютное число зарегистрированных больных АГ за период 1993–2003гг увеличилось в 2,7 раза и составило 6945151 чел. Показатели заболеваемости (на 100 тыс.) по другим группам БСК за период 1998–1999гг не претерпели столь значительных изменений (таблица 3).

Столь значительное увеличение числа больных АГ предположительно связано с изменением диагностических критериев: переход на МКБ 10, снижение нормативного показателя нормального АД и способа заполнения статистических талонов. Среди амбулаторных пациентов частота сочетания ИБС с АГ составляет >50%, причем в последние годы в связи с более частой выпиской льготных рецептов на антигипертензивные препараты в качестве основного заболевания участковые терапевты ставят диагноз АГ [14]. Таким образом, вероятно, имеет место «перекладывание болезней из одного кармана в другой».

Считается доказанным, что АГ является ФР развития инсульта (МИ) и ИМ. Однако, при вычислении коэффициента корреляции между приростом в показателях заболеваемости АГ и ИМ за десятилетний период (1993–2003гг) была обнаружена чрезвычайно низкая взаимосвязь этих показателей ($r=0,11$ $p<0,05$). Таким образом, возникает вопрос: не противоречат ли полученные данные общепринятому мнению о том, что АГ является ФР ИМ? Можно предположить, что АГ диагностировали во всех случаях, а ИМ в силу ряда причин «недодиагностировали», однако не до такой же степени. Прирост АГ за 10 лет в Санкт-Петербурге составил 1486%, а прирост ИМ — 22%; в Брянской области прирост АГ составил 120%, а заболеваемость ИМ снизилась на 22%. Для того, чтобы ответить на вопрос необходимо провести хорошо организованные эпидемиологические исследования.

По данным отечественных и зарубежных ученых в популяции лица с несколькими ФР встречаются более часто, чем с одним ФР. Наличие трех и более ФР — АГ, курение, НФА, прямо коррелирует с низкими доходом, уровнем образования, отсутствием постоянной работы и дома [20]. В целом, по мнению [26,27] в странах США и Европы людей с низким риском сердечно-сосудистых событий и сердечной смерти не так много — от 3% до 10%;

Таблица 4

Структура БСК по нозологическим группам

БСК	1993	2003
1 АГ	18,5%	30,6%
2 ИБС	30,6%	25,9%
Другие формы оИБС	0,6%	0,2%
стенокардия	9,7%	10,7%
Стенокардия впервые выявленная	0,6%	0,8%
оИМ	1,1%	0,7%
3 Ревматические болезни	3,1%	1,3%
Ревматические пороки сердца	1,8%	1,0%
4 ВПС взр	0,5%	0,4
5 Другие нозологические группы	47,3%	41,9%

Примечание: оИБС — определенная ИБС, оИМ — определенный ИМ.

при этом *низким риском* считается: ОХС < 200 мг/дл, АД = 120/80 мм рт.ст., ИМТ < 25 кг/м², отсутствие курения, СД, клинических проявлений БСК. Наступившая в экономически развитых странах стагнация в снижении ФР становится критическим фактором, влияющим на сердечно-сосудистые события [18].

Таким образом, в США и в РФ распространенность ФР зависит от особенностей изучаемой популяции:

культурных традиций, возраста, пола, социально-обусловленных привычек, и используемых в исследовании критериев оценки — уровень избыточной МТ, содержание ХС, величина АД и т.д. Несмотря на то, что в странах ЕС и США доля лиц с низким риском сердечно-сосудистых событий небольшая, показатели смертности от ССЗ в этих странах почти в 3 раза ниже, чем в России. Это подтверждает мнение о том, что роль стандартных ФР ССЗ в высокой смертности от БСК в России небольшая; большую роль играют социально-экономические изменения в обществе и кризисное состояние системы здравоохранения [8].

Структура заболеваемости по классу БСК за прошедшие 10 лет изменилась незначительно, за исключением ИБС и АГ: доля АГ в структуре БСК возросла с 18% в 1993г до 30% в 2003г; доля ИБС уменьшилась с 30% в 1993г до 26% в 2003 (таблица 4, рисунок 1).

В таблице курсивом представлена доля отдельных болезней в классе БСК, но входящих в состав нозологической группы (ИБС, ревматические болезни). В 2003г более 80% случаев заболеваний из класса БСК составляли 3 нозологические группы АГ(30,6%), ИБС (25,9%), и ЦВБ (24,7%). На остальные нозологические группы приходится 18%.

При рассмотрении структуры ИБС (согласно классификации МКБ) обращает внимание тот факт, что за 10 лет показатель заболеваемости ИМ — одной из наиболее тяжелых форм ИБС — увеличился на 16% (со 122,6 до 146,5 на 100 тыс. населения), т.е. в меньшей степени по сравнению с ростом всех форм ИБС. Причем в ряде регионов отмечено снижение заболеваемости ИМ: в Московской области на 18%, в Москве на 0,5%, Новосибирской, Кировской, Саратовской, Курганской, Свердловской, Еврейской, Магаданской областях, Дагестане, Кабардино-Балкарии, Краснодарском крае, Удмуртии, Тыве, Чукотском округе. В Москве, несмотря на более напряженный жизненный ритм и лучшие диагностические возможности, показатели заболеваемости ИМ ниже — 140,0 на 100 тыс. населения,

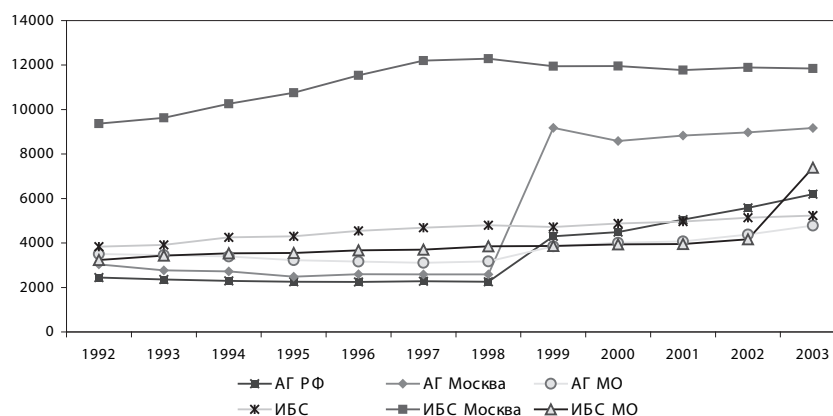


Рис. 1 Заболеваемость АГ и ИБС в РФ, г. Москве и Московской области (1992-2003гг)

чем в среднем по РФ (146,5), а в Московской области, несмотря на снижение показателя за указанный период, заболеваемость ИМ остается выше, чем в РФ (155,2). Парадокс в том, что снижение заболеваемости ИМ в большинстве регионов сопровождалось ростом заболеваемости ИБС и АГ, которые, как известно, увеличивают вероятность развития ИМ.

В целом структура заболеваемости нозологической группы ИБС, претерпела определенные изменения: снизилась доля острых форм ИБС (ИМ, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия), увеличилась доля больных стабильной стенокардией и, по-прежнему, > 50% остается доля «других форм» ИБС (таблица 5).

Безусловно, такая большая подгруппа заболеваний не может и дальше оставаться «неопознанной». Это препятствует проведению анализа, планированию организации помощи при ССЗ. Если учесть данные зарубежных исследователей, мнение отечественных ученых и врачей-практиков в эту группу входят в основном пожилые пациенты с малосимптомным или асимптомным атеросклеротическим поражением коронарного русла и нуждающиеся в хорошо организованной не только медицинской, но и социальной помощи.

Подходы к оценке заболеваемости класса БСК и входящих в этот класс нозологических групп на фоне значительных достижений в диагностике доклинических состояний, пересмотра критериев

Таблица 5

Структура заболеваемости ИБС по данным обращаемости в 1993г и 2003г

Нозология из группы ИБС	1993	2003г
1 ОИМ	3,5%	2,8%
2 Другие формы ОИБС	2,0%	0,8%
3 Стабильная стенокардия	31,7%	41,4%
4 Стенокардия впервые возникшая	1,9%	3,0%
5 Другие формы ИБС	60,9%	52%

диагностики требуют внимания ведущих отечественных клиницистов. Точка разделения, на которой заканчивается норма и начинается патология, часто условна [13]. И вероятно именно факт условности объясняет столь выраженные различия в показателях заболеваемости ИБС и АГ в Москве и Московской области, а также эпидемический рост АГ в 1998 г (рисунок 1). Маловероятно, чтобы почти троекратные различия в заболеваемости ИБС в Москве и Московской области были связаны с различиями в распространенности ФР, возрастной структуре населения и качестве диагностического процесса.

Ответ на вопросы, чем можно объяснить столь выраженные различия в показателях заболеваемости, и существуют ли они на самом деле, можно получить только в хорошо организованном, методически корректном исследовании, не только эпидемиологическом в смысле оценки распространенности патологии в соответствии с установленными критериями, но и оценивающим реальную текущую врачебную практику — пути установления диагноза, способы регистрации и учета заболеваний.

Выводы

- Распространенность ФР ССЗ зависит от особенностей изучаемой популяции — культурных традиций, возраста, пола, социально-обуслов-

ленных привычек, и используемых исследователями критериев их оценки — уровни избыточной МТ и ХС, величина АД и т.д. Рост ССЗ в РФ последние десятилетия связан не столько с «традиционными» ФР, сколько с происходящими взаимообусловленными социально-экономическими изменениями в обществе.

- Структура заболеваемости за 10 лет в классе БСК изменилась незначительно — 80% болезней относятся к трем нозологическим группам: ИБС, АГ и ЦВБ. Доля АГ в структуре БСК возросла до 30,6%, а доля ИБС уменьшилась до 25,9%. В структуре нозологической группы «ИБС» доля острых форм ИБС (ИМ, острый коронарный синдром, впервые возникшая стенокардия) не превышает 5%, но сохраняется высокой доля заболеваний (> 50%) плохо поддающихся интерпретации («другие формы ИБС»).
- Нельзя исключить, что значительные колебания показателей заболеваемости в регионах РФ в отношении отдельных ССЗ можно объяснить не только различной их распространенностью, но и используемыми врачами диагностическими критериями, что, бесспорно, требует проведения качественных, эпидемиологических исследований и работ, оценивающих реальную клиническую практику.

Литература

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. РМЖ 2001; 1: 9-35.
2. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В., Борисов Г.В. Вопросы организации специализированной помощи детям с ВПСиС. Здравоохранение 2001; 7: 25-30.
3. Бугаенко В.В., Дорогой А.П. Ошибки в посмертном диагнозе сердечно-сосудистых заболеваний. Врачеб дело 1989; 3: 16-8.
4. Васильева Т.П., Голухов Г.Н., Мушников Д.Л. и др. Медико-социальный и профессиональный портрет врачебного персонала многопрофильной больницы. Социология 2003; 2: 33-5.
5. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Профилактика острых нарушений мозгового кровообращения: теория и реальность. Ж неврол и психиат им. Корсакова 1996; 5: 5-9.
6. Кукушкин С.К., Мартынич Е.А., Манюшкина Е.М. и др. Распространенность АГ среди лиц, подвергшихся радиационному облучению. Тезисы докладов «Человек и лекарство». Москва 2004; 538.
7. Лисицын Ю.П. Экономика и управления здравоохранения. Мож полиграф комб 1993.
8. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине 20 столетия: тенденции, возможные причины, перспективы. Кардиология 2000; 6: 4-8.
9. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый док экспер Науч общ по изучению артериал гиперт, ВНОК и Межведомств совета по серд-сосуд забол. Москва 2003.
10. Смирнова М.А. Брагина Г.И. Стремоухов А.А. О целесообразности проведения образовательных программ для лиц с факторами риска ИБС. Тезисы докладов «Человек и лекарство». Москва 2004; 750.
11. Титорова Ю.Ю., Фитилев С.Б., Левин А.М. и др. Распространенность ФР ИБС среди пациентов Московского кардиодиспансера, перенесших ИМ. Тезисы докладов «Человек и лекарство». Москва 2004; 583.
12. Широкова Е.Н. Современные подходы к лечению ожирения. Диагностика и терапия в клинике внутренних болезней. Москва 2004; 260-9.
13. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Москва «Медиа Сфера» 1998; 347с.
14. Фуфаев Е.Н. Организация кардиохирургической помощи взрослому населению района крупного города. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2003.
15. Эльгаров А.А., Сабанчиева Х.А., Мидова М.М. и др. АГ у водителей автотранспорта. Тезисы докладов «Человек и лекарство». Москва 2004; 599.
16. American Heart Association. 1998 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 1998.
17. Alderman MH. Barriers to blood pressure control. Am J Hypertens 1999; 12: 1268-9.
18. Bone LR, Hill MN, Stallings R, et al. Community health survey in an urban African-American neighborhood: distribution and correlates of elevated blood pressure. Ethn Dis 2000; 10: 87-95.
19. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. Circulation 2000; 102: 3137-47.
20. Diez-Roux AV, Northridge ME, Morabia A, et al. Prevalence and social correlates of cardiovascular disease risk factors in Harlem. Am J Publ Health 1999; 89: 302-7.

21. Fletcher GF, Balady GJ, Vogel RA. 33rd Bethesda Conference: Preventive Cardiology: How Can We Do Better? JACC 2002; 40(4): 579-651.
22. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. Int J Obes Relat Metab Disord 1998; 22: 39-47.
23. Minino AM, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2000. Natl Vital Stat Rep 2001; 49: 1-40.
24. Muller JE, Kaufmann PG, Luepker RV, et al. Mechanisms precipitating acute cardiac events: review and recommendations of an NHLBI workshop. National Heart, Lung, and Blood Institute. Mechanisms Precipitating Acute Cardiac Events Participants. Circulation 1997; 96: 3233-9.
25. Shopland DR, Burns DM, Garfinkel L, Samet JM, and National Cancer Institute (U.S.) Smoking and Tobacco Control Program. Monograph 8: Changes in Cigarette-Related Disease Risks and Their Implication for Prevention and Control 97-4213. Bethesda, MD: National Institutes of Health National Cancer Institute Smoking and Tobacco Control, 1997.
26. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. JAMA 1999; 282: 2012-8.
27. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. N Engl J Med 2000; 343: 16-22.
28. BO3 – www.who.int.
29. BO3 – <http://europa.eu.int>

Поступила 15/07-2004

Информационное письмо

ВНИМАНИЕ:

КОНГРЕСС Ассоциации кардиологов стран СНГ и Ассоциации кардиологов Узбекистана

«Научные достижения на службу здоровью народа»

С целью улучшения расписания кардиологических мероприятий в сентябре 2005г дата проведения очередного КОНГРЕССА Ассоциации кардиологов стран СНГ и Ассоциации кардиологов Узбекистана переносится на 26-28 сентября 2005г.

По вопросам участия в конгрессе обращаться:

Контактные телефоны: 8-998-(71)-1360816, 8-998-(71)-1339967, E-mail: cardio@sarkor.com, адрес Оргкомитета: 700052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Муртазаева, д. 4, Республиканский специализированный центр кардиологии, Директору — проф. Курбанову Р.Д.

Современные представления об эректильной дисфункции и новые методы ее лечения

А.А. Верткин, Д.Ю. Пушкар, Д.З. Долаберидзе, Ю.С. Полупанова

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Modern views on erectile dysfunction and new methods for its treatment

A.L. Vertkin, D.Yu. Pushkar, D.Z. Dolaberidze, Yu.S. Polupanova

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Около 150 млн. мужчин в мире страдают эректильной дисфункцией (ЭД), и в ближайшие 25 лет это число может удвоиться. Широкая распространенность ЭД связана не только с возрастными проблемами, но и увеличением заболеваемости, применением лекарственных препаратов, индуцирующих нарушения сексуальной функции. Поэтому ЭД – не только фактор, определяющий качество жизни мужчин, но и один из существенных социальных показателей здравоохранения в целом.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, этиология и патогенез, сердечно-сосудистые заболевания, лечение

About 150 million men worldwide suffer from erectile dysfunction (ED). In the next 25 years, this figure could double. High ED prevalence is explained not only by ageing problems, but also by increased prevalence of diseases and taking medications, causing sexual dysfunction. Therefore, ED is not only a factor determining male quality of life, but also one of the principal social parameters of the health care system in general.

Key words: Erectile dysfunction, ethiology and pathogenesis, cardiovascular disease, treatment.

Эректильную дисфункцию (ЭД) определяют как «неспособность достигать и (или) поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворения сексуальной активности» (Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence, 1993) в том случае, если эти расстройства наблюдаются, по крайней мере, в течение 3 месяцев.

По данным ВОЗ, после 21 года расстройства эрекции можно обнаружить у каждого десятого, а после 60 лет каждый третий мужчина вообще не способен выполнить половой акт. У мужчин в возрасте 40-70 лет частота ЭД составляет в Бразилии – 15%, в Италии – 17%, в Малайзии – 22%, в Японии – 34%. Эпидемиологических данных о распространенности ЭД в России нет, однако высокий травматизм среди мужского населения, значительная распространенность алкоголизма и курения низкосортных сортов табака позволяют предполагать большую распространенность ЭД в нашей стране по сравнению с индустриально развитыми странами мира.

По современным представлениям при сексуальной стимуляции происходит активация парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Высвобождение нейротрансмиттеров, в частности, оксида азота из эндотелия сосудов кавернозных

тел приводит к накоплению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в кавернозной ткани и расслаблению гладкомышечных клеток (ГМК) в стенках приносящих артерий и кавернозных тел. Заполнение артериальной кровью лакун сдавливает вены и блокирует отток крови из полового члена (рисунок 1). ГМК сосудов метаболизируют цГМФ с помощью фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5); сокращение ГМК, уменьшение притока крови по артериям и увеличение венозного оттока приводит к расслаблению (детумесценции).

ЭД может быть обусловлена недостаточной вазодилатацией из-за дефицита цГМФ, недостаточной восприимчивостью сосудов к цГМФ, недостатком компрессии пенильных вен вследствие разрастания соединительной ткани или комбинацией этих причин [1].

ЭД в 80% случаев имеет органическую природу (таблица 1) и возникает как осложнение различных соматических заболеваний (NIH Consensus Conference on Impotence, 1993).

Возраст, безусловно, оказывает влияние на полноценность и длительность эрекции у мужчин. У пожилых людей снижается скорость кровотока, уровень тестостерона, чувствительность нервной

Причины эректильной дисфункции [2]

Психогенные	Депрессия, беспокойство
Нейрогенные	Нейромедиаторные нарушения на уровне спинного или головного мозга Травма Миелодисплазия позвоночника Повреждение межпозвоночных дисков Рассеянный склероз Диабет (периферическая нейропатия) Злоупотребление алкоголем Операции на органах таза Гормональный дефицит – низкий уровень тестостерона
Артериальные	Гипертония (АГ) Курение Диабет (СД) Дислипидемия (ДЛП)
Венозные	Функциональное повреждение веноокклюзивного механизма
Лекарственные	Прием антигипертензивных препаратов, антидепрессантов, лютеинизирующего гормона и его аналогов
Болезнь Пейрони	
Мультифакторные (смешанные)	

системы и эластичность сосудистых стенок, что соответствующим образом влияет на эрекцию. Однако такие «естественные» изменения сами по себе редко приводят к настоящей ЭД; люди, не страдающие хроническими заболеваниями, вполне способны неопределенно долго жить полноценной половой жизнью.

Во всех эпидемиологических исследованиях, посвященных ЭД, выявлена связь ее возникновения с АГ, СД и атеросклерозом. По мнению некоторых авторов, ЭД может свидетельствовать о наличии у пациента следующих заболеваний: СД, АГ, ишемической болезни сердца (ИБС) в скрытой форме [3].

Атеросклероз и СД. При атеросклерозе стенки кровеносных сосудов утрачивают эластичность, просвет сосуда сужается за счет атеросклеротических бляшек, что приводит к развитию инфарктов и инсультов. Вследствие атеросклеротического поражения сосудов полового члена происходит не только механическое нарушение кровотока, но также изменяется выработка нейромедиаторов, уменьшается эластичность сосудов. С этим заболеванием связывают приблизительно 40% случаев ЭД у мужчин в возрасте >50 лет. Нередко различные проявления атеросклероза, например ИБС и ЭД, развиваются параллельно, поскольку факторы риска (ФР) эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, поражающего пенильные кровеносные сосуды, те же, что и ФР ИБС: курение, ДЛП, СД [4]. Неслучайно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) достоверно чаще встречаются у гипертоников

с ЭД, чем у больных АГ без нарушений сексуальной функции [5]. По официальным данным среди 174 пациентов, обследованных по поводу ЭД, ДЛП была диагностирована у 37% мужчин, неконтролируемая АГ – у 17%, стенокардия напряжения – у 6%. Предполагают, что ЭД может служить маркером ССЗ, а по степени ее тяжести можно судить о прогрессировании ИБС [6-8]. При значительном снижении пенильного кровотока по данным ультразвуковой доплерографии некоторые авторы рекомендуют выполнять нагрузочные электрокардиографические пробы перед началом лечения ЭД [9].

Артериальная гипертензия и ЭД. АГ может вызывать ЭД независимо от того, страдает человек атеро-

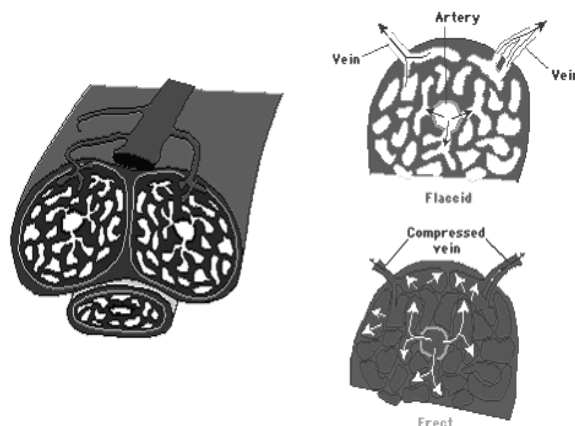


Рис. 1 Кровоток во время эрекции: повышение давления в кавернозных телах приводит к сдавлению вен

склерозом или нет. Если длительное время не лечить АГ, стенки сосудов, постоянно подвергаясь воздействию повышенного давления, становятся плотными и неэластичными, и сосуды оказываются не способны снабжать органы необходимым количеством крови. В целом ряде исследований показано, что на фоне АГ ЭД встречается чаще, чем в общей популяции. По данным, полученным при анкетировании 512 пациентов в возрасте 30-86 лет (средний возраст 63,4), ЭД встречается у 46,5% пациентов с АГ. В исследовании среди 476 пациентов в возрасте 34-75 лет (в среднем — 62,2) 84,8% были сексуально активны, и 68,3% имели ЭД различной степени выраженности: 7,7% — умеренную, 15,4% — выраженную и 45,2% — тяжелую, что существенно превышает популяционный уровень. Частота ЭД среди больных АГ составляет 46%.

В патогенезе ЭД при АГ имеют значение усиление периферической симпатической активности и связанные с этим: нарушение регуляции тонуса кровеносных сосудов [10]; увеличение вазоконстрикции и снижение эндотелий-зависимой вазодилатации артерий [11]; ремоделирование и снижение эластичности кровеносных сосудов, обеспечивающих кровоток во время эрекции; возможно, изменение архитектоники кавернозной ткани; усиление свободнорадикального процесса и перекисного окисления в тканях полового члена [5]; снижение уровня тестостерона и др. На Европейской конференции по АГ в 2003 г в Милане было подчеркнуто, что АГ способствует пролиферации мышечной ткани в кавернозных телах и кровеносных сосудах, фиброзу кавернозной ткани и увеличению в ней количество коллагена III. При этом выраженность этих изменений прямо пропорциональна степени повышения систолического артериального давления (САД).

Сахарный диабет и ЭД. При СД ЭД развивается втрое чаще и на 10-15 лет раньше, чем в здоровой мужской популяции, она имеет место у 50-75% мужчин-диабетиков. Согласно результатам обследования 1460 пациентов с СД 2 типа, ЭД была обнаружена у 34% больных, периодические расстройства сексуальной функции — у 24%, и только у 42% мужчин не было проблем в сексуальной жизни. При обследовании 1010 мужчин, страдающих СД, наблюдавшихся в течение 2,8 лет, распространенность ЭД составила 68 случаев на 1 тыс. пациентов в год [12]. Среди причин ЭД при СД главными являются диабетическая полинейропатия, макро- и микроангиопатии. ЭД у мужчин с СД коррелирует, помимо возраста, с уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), наличием периферической и вегетативной нейропатии, ретинопатией, продолжительностью СД. Определенную роль могут играть изменения гормонального уровня: у 32-35 % мужчин с ЭД зафиксирован сниженный уровень тестостерона, что можно объяснить гипогонадизмом, ожирением, другими метаболическими расстройствами.

Лекарственно-индуцированная ЭД. В 25% случаев возникновение ЭД, так или иначе, связано с приемом лекарственных средств [13]. В MMAS (Массачусетском исследовании по изучению проблем старения мужчины) 1994 установлено, что частота ЭД составляет 28% среди пациентов, лечившихся по поводу СД, 39% среди кардиологических пациентов, и 15% среди мужчин гипертоников, получающих лекарственную терапию: диуретики, β -адреноблокаторы (ББ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). О возможности влияния лекарств на сексуальную функцию у мужчин пожилого возраста знают 64%, опрошенных в Испании, 51% во Франции, 38% в Великобритании. Имеются сообщения о развитии ЭД на фоне терапии сердечными гликозидами, блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов, теофиллином, антидепрессантами и др., однако чаще возникновение ЭД связывают с приемом антигипертензивных средств, особенно тиазидных диуретиков и β -адреноблокаторов [14]. Несколько исследований, в совокупности занявших более 30 лет, показали, что от 2,4% до 58% мужчин с АГ имеют один или более симптомов нарушения половой функции той или иной степени тяжести на протяжении лечения антигипертензивными препаратами (таблица 2). Клиническими признаками медикаментозной ЭД считают относительно быстрое начало, временная связь с приемом препарата, отрицательно влияющего на различные звенья полового акта, и уменьшение выраженности расстройства или полное его исчезновение после отмены препарата.

Следует констатировать, что, несмотря на очевидность связи АГ, ее лечения и ЭД в Рекомендациях по ведению больных АГ Европейского общества по гипертензии и Европейского кардиологического общества 2003г нигде не рассматриваются вопросы нарушения эректильной функции ни в результате самой болезни, ни как следствие медикаментозной терапии.

Существует связь нарушений половой функции с ухудшением качества жизни (КЖ) у больных АГ, лечившихся диуретиками, ББ или метилдопой [33]. Последний препарат уже практически не используется в связи с высокой частотой побочных эффектов. У большинства больных со снижением КЖ (по оценке их супругов) наблюдалось уменьшение или отсутствие сексуального интереса.

Сегодня имеется масса сообщений о возникновении ЭД на фоне терапии ББ. В мета-анализе [26] дана оценка безопасности применения ББ при АГ и ИБС. Показано, что применение препаратов этой группы связано с небольшим, но статистически значимым риском возникновения сексуальной дисфункции; 1 дополнительный случай на каждые 199 пациентов, принимавших ББ в течение года. ББ первых поколений чаще вызывают ЭД, чем совре-

Таблица 2

Частота ЭД у больных АГ на фоне терапии различными антигипертензивными средствами

Авторы	Число больных	Лекарственные средства	ЭД (%)
Balpitt, Dolleri, 1973	373	Диуретики	31,8
		Метилдопа+диуретик	35,7
		Гуанетидин +диуретик	54,5
		Резерпин+диуретик	33,3
Hogan et al., 1980	861	Метилдопа+диуретик	13
		Клонидин +диуретик	15
		Пропранолол+гидралазин+диуретик	23
Sharf, Maileben, 1989	12	Гидрохлортиазид	67
		Празозин	42
Wassertheil-Smoller, 1991	697	Атенолол	11
		Хлортадидон	28
Chang, 1991	176	Диуретики	14
Grimm, 1997	557	Амлодипин	8,3
		Доксазозин	5,6
		Эналаприл	9,7
Fogari R, 2001	148	Лизиноприл	3
		Атенолол	17,3
Prizant, 1999	1251	Эналаприл	2,9
		Амлодипин	3,9
		Бисопролол	1,8
Fogari R, 1998	90	Карведиол	13,5
		Валсартан	0,9
Burchardo, 2000	476	Тиазидные диуретики	27,9
		β -адреноблокаторы	31,7
		ИАПФ	26,9
		Калий-сберегающие диуретики	23,1
		α -адреноблокаторы	13,5
Listeri, 2001	82	ИАПФ	40,2
		β -адреноблокаторы	15,9
		Диуретики	13,4

менные препараты, и эта их способность не зависит от степени липофильности.

Сочетанное назначение бисопролола в дозе 2,5-10 мг/сут и гидрохлортиазида в дозе 6,25 мг/сут. не провоцирует развитие ЭД [27]. Проведено исследование по сравнительной оценке влияния монотерапии атенололом и бисопрололом на эректильную функцию у больных АГ. В исследование включены 144 пациента с АГ в возрасте от 25 до 50 лет (средний возраст 39,2). Бисопролол в значительно меньшей степени, чем атенолол влиял на эректильную составляющую шкалы МКФ, увеличивал линейную скорость кровотока по данным доплерографии и кровенаполнение полового члена по данным радиоизотопной фаллографии. Если бы снижение АД само по себе способствовало возникновению ЭД,

то она развивалась бы на фоне любой антигипертензивной терапии. Доказано, однако, что многие антигипертензивные средства не вызывают ЭД. В рандомизированном, двойном слепом с перекрестным дизайном исследовании на фоне приема ингибитора ангиотензиновых рецепторов валсартана отмечена тенденция к повышению сексуальной активности мужчин [28].

Аналогичные данные получены относительно лозартана в исследовании, которое показало его эффективность и безопасность у 82 мужчины с половой дисфункцией [29]. На фоне терапии этим препаратом в дозе 50 мг/сут. на протяжении 12 недель отмечено заметное и статистически достоверное увеличение половой удовлетворенности: 7,3% пациентов исходно, 58,5% после лечения ($p < 0,001$). При-

менение этого препарата увеличило долю пациентов с высокой частотой половых сношений (62,3% vs 40,5% соответственно), улучшило КЖ у 73% пациентов и снизило число больных, жалующихся на ЭД (75,3% vs 11,8% соответственно).

Многоцентровое контролируемое исследование «LIFE» (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension) с участием 10 тыс. больных в возрасте 50-80 лет, также не выявило негативного влияния лозартана на сексуальную функцию мужчин. Предполагают, что учащение полового удовлетворения может быть обусловлено действием лозартана на центральную нервную систему, поскольку препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и улучшает когнитивные функции.

АК также, по-видимому, не ухудшают мужскую половую функцию. Во всяком случае, в исследовании переносимости длительно действующего нифедипина (20 мг 2 раза в сутки) через 4 недели после начала терапии частота ЭД снизилась в группе больных, лечившихся ранее ББ и мочегонными средствами, и в группе пациентов, ранее не получавших лечения [30].

ЭД, связанная непосредственно с АГ или ее лечением может не только понизить КЖ этих больных, но и влиять на их приверженность терапии. В пятилетнем исследовании MRC (Medical Research Council) с участием 17354 больных АГ показано, что преждевременное прекращение лечения по причине ЭД имело место значительно чаще у пациентов, принимавших тиазидный диуретик ($p < 0,001$), или ББ ($p < 0,001$), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (12,6%, 6,3% и 1,3% на 1 тыс. чел/лет,

соответственно).

Таким образом, практический врач должен помнить о возможности влияния антигипертензивной терапии на половую сферу мужчин и обсуждать эту проблему со своими пациентами [14]. Во многих случаях отмена или изменение режима приема того или иного препарата может помочь больному преодолеть негативные изменения в сексуальной сфере.

Диагностика ЭД. Для облегчения диагностики и лечения ЭД экспертами разработаны Guidelines on erectile dysfunction [34], UK management guidelines for erectile dysfunction [31]. Согласно этим рекомендациям, обследование при ЭД начинают со сбора анамнеза с целью выявления предрасполагающих заболеваний и оценки медикаментозной терапии (таблица 3).

Сбор информации облегчает использование адаптированных опросников для больных с ЭД. Наиболее широко применяют IIEF (The International Index of Erectile Function – Международный индекс эректильной функции, приложение 1), SEP (Sexual Encounter Profile – Профиль Половых Отношений, приложение 2), GAQ (Global Assessment Question – Вопрос Общего Впечатления). В клинических исследованиях анкетирование проводят лишь при наличии у мужчины постоянной половой партнерши, доброжелательных отношений с ней и приемлемых условий сексуальной жизни.

Диагностическая ценность данных, получаемых в процессе физикального обследования, представлена в таблице 4.

Рутинное лабораторное обследование включает: оценка содержания тестостерона и глюкозы

Таблица 3

Диагностическая ценность анамнестических данных у пациентов с ЭД

Параметры	Диагностическая ценность
История развития ЭД	Уточняют скорость развития ЭД, ее продолжительность, особенности развития и течения, причины, стимулы, по мнению пациента необходимые для развития достаточной эрекции; используют опросники (анкеты).
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Обращают внимание на наличие АГ, гиперлипидемии, СД, атеросклероза, заболеваний периферических сосудов, курение.
Нейрогенные расстройства	Обращают внимание на наличие СД, церебро-вакулярных заболеваний, болезни Паркинсона, рассеянного склероза.
Эндокринные нарушения	Обследуют на предмет гипогонадизма, гиперпролактинемии, гипо- и гипертиреоза.
Заболевания полового члена	Болезнь Пейрони, приапизм
Травмы	Играют роль травмы промежности, таза или нейротравмы, а также лучевая терапия на органах таза и забрюшинного пространства.
Психогенные факторы	Расспрашивают пациента о стрессах, проблемах с близкими, аффективных расстройствах.
Применение различных лекарств	Антигипертензивные, антидепрессанты, теофиллин, H ₂ -блокаторы гистамина, дигоксин и др.
Злоупотребление различными веществами	Алкоголь, табак, психотропные препараты, вещества, такие, как кокаин, опиаты, марихуана

Таблица 4

Диагностическая ценность данных, получаемых при осмотре пациента с ЭД

Параметры	Диагностическая ценность
Рост и вес	Помогает в диагностике конгенитальных заболеваний, которые могут сопутствовать ЭД
АД	АГ является фактором риска поражения сосудов
Обследование сосудов	Пальпация пульса на бедренной артерии и на тыльной артерии стопы для выявления заболеваний сосудов
Неврологическое обследование	Исследование чувствительности на промежности и гениталиях и бульбокавернозных рефлексов
Исследование эндокринного статуса	Включает обследование щитовидной железы на предмет наличия уплотнений и другой патологии, обследование груди на предмет выявления гинекомастии, общего развития мужских половых признаков, типа оволосения.
Обследование половых органов	Изменения полового члена (микропенис, болезненная эрекция, болезнь Пейрони – фиброзные бляшки в кавернозных телах). Обследование органов мошонки – расположение, размеры и консистенция яичек.
Исследование простаты	Исследование размеров, консистенции, наличия узлов и уплотнений.

крови; по показаниям определяют уровень липидов, пролактина, PSA (prostataspecific Ag – простат-специфический антиген). Диагностическая ценность различных лабораторных тестов представлена в таблице 5.

Следующим скрининговым исследованием может быть мониторинг ночных спонтанных эрекций. Он позволяет количественно и качественно оценить эректильную функцию мужчин лучше, чем какой либо другой метод [15].

Наряду с мониторингом ночных спонтанных эрекций, для диагностики ЭД в клинической практике широко применяют: ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) артерий полового члена; «Виагра»-тест в сочетании с визуальной стимуляцией на фоне эректильного монитринга и оценки пенильной гемодинамики; тест с интракавернозным введением вазоактивных препаратов,

обычно альпростатила, аналога простагландина Е; кавернозометрию – определение объемной скорости нагнетаемого в кавернозные тела физиологического раствора, необходимой для возникновения эрекции; кавернозографию с демонстрацией венозных сосудов, по которым преимущественно происходит сброс крови из кавернозных тел; радиоизотопную фаллосцинтиграфию, позволяющую оценить качественные и количественные показатели регионарной гемодинамики в кавернозных телах полового члена; нейрофизиологические исследования, в частности определение бульбокавернозного рефлекса у больных СД, с повреждением спинного мозга [1].

ЭД – фактор риска. Среди пациентов и врачей широко распространено мнение о высоком риске внезапной смерти (ВС) больных ССЗ во время полового акта, и далеко не всем нравится перспектива

Таблица 5

Диагностическая ценность лабораторного обследования пациентов с ЭД

Тест	Диагностическая ценность
Анализ сыворотки крови	Позволяет выявить некоторые хронические заболевания – СД, почечную и печеночную недостаточность
Развернутый анализ крови	Используют для выявления хронических заболеваний
Тестостерон (общий)	Анализ утреннего тестостерона (на голодный желудок) используют для скрининга андрогенного статуса; при снижении уровня тестостерона измеряют свободный тестостерон, пролактин и лютеинизирующий гормон.
Исследование функции щитовидной железы	Нарушения функции щитовидной железы могут лежать в основе ЭД
Липидный профиль	Определение липидного профиля важно для выявления сердечно-сосудистых заболеваний
PSA	Используют для выявления заболеваний простаты, развитие которых может стимулироваться экзогенно вводимым тестостероном.
Анализ мочи	Глюкозурия может быть проявлением сахарного диабета.

Таблица 6

Преимущества и недостатки различных методов терапии ЭД

Метод лечения / препарат	Преимущества	Недостатки
Ингибиторы ФДЭ	Высокая эффективность, простота применения	Противопоказаны пациентам, получающим нитраты; отсроченное начало и кратковременность эффекта, взаимодействие с пищей/лекарствами*
Интракавернозный альпростадил	Высоко эффективна (70-80%), незначительные системные побочные эффекты	Требуется специальный тренинг, вызывает боль в пенисе
Вакуумные устройства	Самый дешевый; нет системных побочных эффектов	Ненатуральная эрекция, вызывает мелкие кровоизлияния, отек, нарушение эякуляции
Протезирование	Высокоэффективный	Ненатуральная эрекция, полужесткая в обычном состоянии, возможна инфекция, требует операции, необходимо замещение каждые 5-10 лет, в случае неудачного исхода операции применение других методов лечения ЭД невозможно

Примечание: * - некоторые препараты.

«уйти на дно, не опуская флаг». Секс и смерть — есть ли связь?

Во-первых, физическая нагрузка во время сексуальной активности не так уж велика — в среднем она сопоставима с прогулкой на 1 милю (1,6 км) за 20 мин или подъемом на 2 пролета лестницы (20 ступеней) за 10 сек. Максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) во время коитуса статистически достоверно не отличается от ЧСС при повседневной активности и значительно меньше, чем ЧСС во время нагрузочных тестов [32]. При мониторинговании ЭКГ в условиях «реальной жизни», у супружеских пар во время секса в их собственных спальнях, средняя ЧСС во время оргазма была 117 уд/мин. и не превышала ЧСС во время нормальной дневной активности (120 уд/в мин.).

Во-вторых, результаты эпидемиологических исследований показывают, что при отсутствии ИМ в анамнезе абсолютный риск его развития во время сексуальной активности составляет только 2 случая на 1 млн мужчин; ежегодный риск развития ИМ во время коитуса у 50-летнего мужчины составляет 1%, во время сексуальной активности — 1,01%. Что касается мужчин с постинфарктным кардиосклерозом, то согласно результатам анкетирования 1774 пациента, перенесших ИМ, в т.ч. 858 сексуально активных, абсолютное увеличение риска развития ИМ после или во время секса выявлено всего у 0,9% больных [16]. Относительный риск ИМ в течение 2 часов после сексуального контакта составил 2,5% и не увеличивался после этого временного периода. Этот риск был ниже у больных, занимающихся регулярными физическими тренировками, и не зависел от наличия или отсутствия ИБС в анамнезе. Следует отметить, что риск ВС во время коитуса повышается в случае внебрачной связи [17].

Таким образом, сексуальная активность зна-

чительно не увеличивает риск развития ИМ. Наоборот, снижение или отсутствие сексуальной функции может влиять не только на КЖ мужчины, но и, по-видимому, на ее продолжительность. В 25-летнем исследовании с участием 270 мужчин и женщин в возрасте 60-94 года, показано, что частота половых актов коррелирует с продолжительностью жизни мужчин. В шведском исследовании в течение 5 лет наблюдались 128 женатых мужчин; согласно полученным результатам, более высокая летальность ассоциировалась с ранним прекращением сексуальной жизни [18]. В исследовании из Уэльса, в котором приняли участие 918 мужчин в возрасте 45-59 лет, летальность за 10 лет наблюдения была статистически выше среди мужчин с низкой сексуальной активностью (секс менее 1 раза в месяц) по сравнению с мужчинами, имевшими оргазм 2 раза в неделю и чаще [19,23].

Лечение ЭД. Терапия ЭД (таблица 6) включает неинвазивные — медикаменты, применение вакуум-констрикторных устройств, и инвазивные методы — интракавернозные инъекции вазоактивных веществ, оперативное лечение.

Наиболее эффективны и удобны для лечения психогенной и органической ЭД ингибиторы ФДЭ-5. При сексуальной стимуляции посредством активации нервной системы и высвобождения оксида азота (NO) в ГМК сосудов накапливается цГМФ. В норме его концентрация снижается при прекращении сексуальной стимуляции вследствие разрушения ФДЭ-5. При ЭД имеет место дефицит цГМФ, обусловленный различными патогенетическими факторами, и его разрушение ФДЭ-5 приводит к недостаточной эрекции или отсутствию таковой. Ингибиторы ФДЭ-5 не оказывают прямого расслабляющего влияния на кавернозные тела, но усиливают релаксирующий эффект NO путем

ингибирования ФДЭ5 и повышения концентрации цГМФ при сексуальном возбуждении (рисунок 2).

Появление нового препарата из группы ингибиторов ФДЭ-5 – тадалафила (Сиалис, Lilly/ICOS – Эли Лилли/Айкос, США), отличающегося от силденафила (Виагра) по химической структуре, селективности, фармакокинетическому профилю и, соответственно, по клиническому действию открывает новые перспективы в лечении ЭД.

Селективность ингибиторов ФДЭ в отношении различных ее изоформ, всего их известно 11, во многом определяет эффективность и безопасность этих лекарственных средств, например, блокада ФДЭ-6 нарушает цветовое зрение. Активность силденафила в отношении ФДЭ-5 превышает активность для ФДЭ-6 в 6-8 раз, для тадалафила этот показатель составляет 780, поэтому тадалафил практически не вызывает побочных эффектов со стороны органов зрения.

Фармакокинетические профили силденафила и тадалафила существенно различаются: период полувыведения тадалафила значительно превышает соответствующий показатель силденафила. Клинический эффект тадалафила развивается у трети пациентов уже через 16 мин и сохраняется у подавляющего большинства пациентов (79%) в течение 36 часов после приема. Длительное действие препарата позволяет партнерам более свободно выбирать время интимной близости; после приема таблетки вечером в пятницу, сексуальные отношения возможны в любое время до утра воскресенья, что освобождает от необходимости четко планировать интимную жизнь. Одновременный прием жирной пищи и алкоголя не влияет на концентрацию препарата в сыворотке крови. Это важно, поскольку позволяет не менять привычный для пациента образ жизни.

Для оценки клинической эффективности и безопасности тадалафила провели интегративный анализ 5 рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследований с параллельными группами [20,24]. Эти исследования были выполнены в 1999-2001гг в 74 медицинских центрах; они включали 1112 мужчин в возрасте от 22 до 82 лет, страдавших выраженной или тяжелой ЭД: в 61% случаев – органической, в 9% – психогенной и в 31% – смешанной. Пациенты использовали тадалафил в суточной дозе 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг

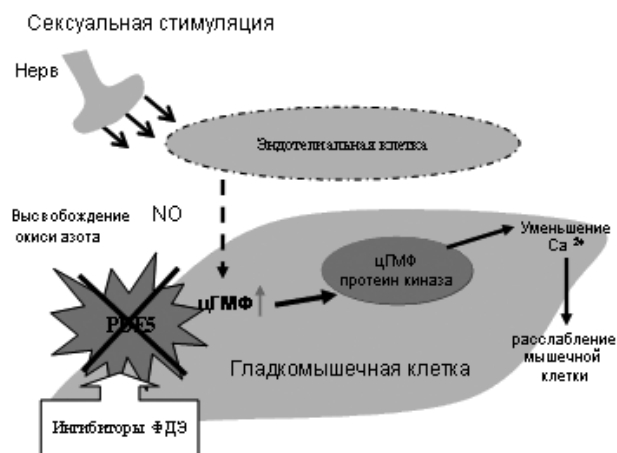


Рис. 2 Механизм действия ингибиторов ФДЭ

или плацебо без ограничений потребления пищи и алкогольных напитков. Продолжительность исследования составила в 4 исследованиях 12 недель, в одном – 24 недели. Эффективность препарата оценена по опросникам IIEF, SEP и GAQ (таблица 7).

Эффективность препарата была одинаковой у молодых пациентов и лиц старше 65 лет, она не зависела от этиологии ЭД. При оценке по опроснику SEP влияния тадалафила на успешность завершения полового акта в зависимости от времени после приема 20 мг препарата оказалось, что в общей сложности от 73% до 80% попыток полового

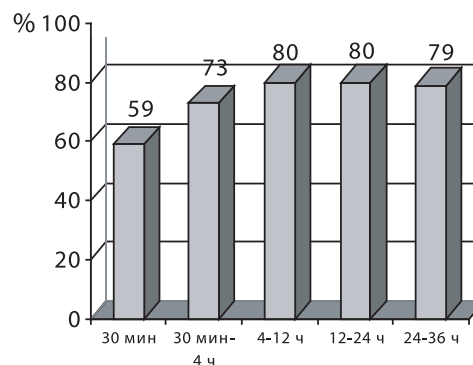


Рис. 3 Процент успешных попыток полового акта в зависимости от времени после приема 20 мг тадалафила

Таблица 7

Эффективность тадалафила [20]

Показатель	Препарат/плацебо	%
IIEF : нормализация сексуальной функции	Тадалафил 20 мг	59%
	Плацебо	11%
SEP: успешно проведенный половой акт	Тадалафил 20 мг	75%
	Плацебо	32%
GAO: помогло ли лечение улучшить Вашу эректильную функцию?	Тадалафил 20 мг	81%
	Плацебо	35%

акта в интервале между 30 мин и 36 часами оказались успешными (рисунок 3).

Учитывая высокую распространенность ЭД среди больных СД, эффективность и безопасность тадалафила в дозе 10 мг и 20 мг была изучена в 12-недельном, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании с участием 216 больных СД 1 или 2 типа и ЭД [21]. По данным опросника ПЕФ, прирост средней суммы баллов, отражающих эректильную функцию на фоне терапии тадалафилом в дозах 10 мг и 20 мг, составил через 12 недель 6,4 и 7,3 соответственно, по сравнению 0,1 в группе плацебо. Процент пациентов, сообщивших об успехе в достижении и удержании эрекции по опроснику SEP и отметивших улучшение эрекции, согласно результатам опроса по GAQ, также был достоверно выше на фоне терапии тадалафилом, чем в группе плацебо.

Среди нежелательных эффектов тадалафила наиболее часто отмечали головную боль и диспепсию, реже — боль в спине, заложенность носа, миалгию и приливы крови к лицу; клинически значимые расстройства зрения отсутствовали. Побочные явления, как правило, были легкими и уменьшались при продолжении лечения; частота отмены препарата в связи с нежелательными действиями составила 1,6% на фоне терапии тадалафилом в дозе 10 мг/сут., 3,1% при дозе 20 мг/сут. и 1,3% в группе плацебо. Таким образом, ежедневный прием тадалафила в дозе 10 мг или 20 мг/сут. в течение 6 месяцев не оказал отрицательного влияния на сперматогенез человека.

Основные опасения, связанные с применением ингибиторов ФДЭ-5, обусловлены их потенциальным сосудорасширяющим действием, поэтому в ряде клинических исследований прицельно изучались сердечно-сосудистые эффекты тадалафила у здоровых добровольцев, а также у больных стенокардией напряжения и АГ. У здоровых лиц прием тадалафила в дозе 10 мг и 20 мг вызывал статистически недостоверное снижение АД в положении стоя, и в целом влияние препарата на показатели гемодинамики не отличалось от эффекта плацебо.

Тадалафил не удлиняет интервал QT, не вызывает нарушений атриовентрикулярной проводимости и сердечного ритма. Частота побочных сердечно-сосудистых эффектов тадалафила сопоставима с соответствующими показателями в группе

плацебо; его применение безопасно у пациентов, получающих антигипертензивную терапию. У более чем 1200 лиц частота развития ИМ на фоне терапии тадалафилом составила 0,39 на 100 чел./лет vs 1,1 у получавших плацебо и была сопоставима с соответствующим показателем в стандартизированной по возрасту популяции мужчин — 0,6.

При анализе 26 исследований, посвященных оценке неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов тадалафила, показано, что их частота была низкой и достоверно не отличалась от таковой в группах плацебо [22].

Сообщается о безопасности сочетания тадалафила с амлодипином в дозе 5 мг/сут., метопрололом 25-200 мг/сут., эналаприлом 10-20 мг/сут., индапамидом 2,5 мг/сут., лозартаном 25-50 мг/сут. Однако, как и силденафил, тадалафил нельзя сочетать с приемом нитратов, поскольку у определенной группы пациентов комбинированный прием этих лекарственных средств приводит к развитию выраженной артериальной гипотензии.

Противопоказаниями к назначению ингибиторов ФДЭ-5 служит одновременный прием нитратов. Их можно применять не ранее чем через 24 часа после приема силденафила и через 48 после тадалафила.

Сущность вакуум-констрикторного метода заключается в создании отрицательного давления в пещеристых телах полового члена с помощью вакуумного эректора и насоса, что вызывает приток крови и эрекцию. Состояние эрекции сохраняется с помощью наложения у основания члена специального сжимающего кольца, ограничивающего венозный отток. Эффективность метода — 40-50%, частота осложнений (подкожные кровоизлияния, болевой синдром) — 5%.

Метод интракавернозных инъекций вазоактивных препаратов стал наиболее распространенным и эффективным среди консервативных способов восстановления половой функции. В зоне инъекции происходит активация эндотелиальных релаксирующих факторов (NO, простагландинов), увеличение релаксации ГМК и увеличение потока крови.

Если пациент желает использовать инвазивные методики, он должен сам выбрать оптимальный для себя способ лечения ЭД. Задача врача — контролировать и направлять выбор пациентом патогенетически обоснованных методов лечения.

Приложение 1

ПЕФ — The International Index Of Erectile Function (Международный Индекс Эректильной Функции) [35]

Отметьте только одну клеточку при ответе на каждый вопрос:

1. В течение последних 4 недель, как часто Вы могли достигать эрекции при сексуальной активности?
2. В течение последних 4 недель, когда Вы достигали эрекции при сексуальной стимуляции, как часто Ваша эрекция была достаточной для введения полового члена во влагалище?

- [0] Не было сексуальной активности
- [1] Почти никогда или никогда
- [2] Несколько раз (гораздо меньше, чем в половине случаев)
- [3] Иногда (около половины)
- [4] В большинстве случаев (гораздо больше, чем в половине случаев)
- [5] Почти всегда или всегда

3. В течение последних 4 недель, когда Вы предпринимали попытки проведения полового акта, как часто Вы были в состоянии ввести половой член (войти) во влагалище партнерши?
- [0] Не было попыток проведения полового акта
 - [1] Почти никогда или никогда
 - [2] Некоторое время (гораздо меньше, чем в половине случаев)
 - [3] Иногда (около половины)
 - [4] В большинстве случаев (гораздо больше, чем в половине случаев)
 - [5] Почти всегда или всегда
4. В течение последних 4 недель, сколько раз Вы предпринимали попытку проведения полового акта?
- [0] Не было попыток проведения полового акта
 - [1] Исключительно трудно
 - [2] Очень трудно
 - [3] Трудно
 - [4] Не очень трудно
 - [5] Совсем не трудно
5. В течение последних 4 недель, сколько раз Вы предпринимали попытку проведения полового акта?
- [0] Не было попыток
 - [1] Одну - две попытки
 - [2] Три - четыре попытки
 - [3] Пять - шесть попыток
 - [4] Семь - десять попыток
 - [5] Одиннадцать или более
6. В течение последних 4 недель, когда Вы предпринимали попытку проведения полового акта, как часто Вы были удовлетворены?
- [0] Не было попыток проведения полового акта
 - [1] Почти никогда или никогда
 - [2] Несколько раз (гораздо меньше, чем половину)
 - [3] Иногда (около половины)
 - [4] В большинстве случаев (гораздо больше, чем в половине)
 - [5] Почти всегда или всегда
7. В течение последних 4 недель, насколько Вы были удовлетворены половым актом?
- [0] Не было попыток проведения полового акта
 - [1] Не получил удовлетворения
 - [2] Не очень большое удовлетворение
 - [3] Достаточное удовлетворение
 - [4] Большое удовлетворение
 - [5] Очень сильное удовлетворение
8. В течение последних 4 недель, при проведении сексуальной стимуляции или половом акте, как часто у Вас происходила эякуляция?
9. В течение последних 4 недель, при проведении сексуальной стимуляции или половом акте, как часто Вы испытывали оргазм (с или без эякуляции)?
- [0] Не было попыток проведения сексуальной стимуляции или полового акта
 - [1] Почти никогда или никогда
 - [2] Несколько раз (гораздо меньше, чем в половине случаев)
 - [3] Иногда (около половины)
 - [4] В большинстве случаев (гораздо больше, чем в половине)
 - [5] Почти всегда или всегда
10. В течение последних 4 недель, как часто Вы испытывали сексуальное желание?
- [1] Почти никогда или никогда
 - [2] Несколько раз (гораздо меньше, чем в половине случаев)
 - [3] Иногда (около половины)
 - [4] В большинстве случаев (гораздо больше, чем в половине)
 - [5] Почти всегда или всегда
11. В течение последних 4 недель, какова Ваша оценка уровня Вашего сексуального желания?
- [1] Очень низкий или совсем отсутствует
 - [2] Низкий
 - [3] Средний
 - [4] Высокий
 - [5] Очень высокий
12. В течение последних 4 недель, насколько Вы в целом удовлетворены сексуальной жизнью?
13. В течение последних 4 недель, насколько Вы удовлетворены Вашими сексуальными отношениями с партнершей?
- [1] Очень недоволен
 - [2] Недоволен
 - [3] В равной степени удовлетворен и не удовлетворен
 - [4] Достаточно удовлетворен
 - [5] Сильно удовлетворен

14. В течение последних 4 недель, как Вы оцениваете свою уверенность в возможности достигать и сохранять эрекцию?

- [1] Очень низко
- [2] Низко
- [3] Средне
- [4] Высоко
- [5] Очень высоко

Оценка результатов анкетирования*.

Домен	Эректильная функция	Удовлетворенность половым актом	Оргазмическая функция	Либи́до	Общая удовлетворенность
Вопросы	1	6	9	11	13
	2	7	10	12	154
	3	8			
	4				
	5				
	15				
Сумма баллов	(1-30)	(0-15)	(0-10)	(2-10)	(2-10)

*Сумма баллов, полученных при ответе на 1-5 и 14 вопросы характеризует эректильную функцию мужчины, если она составляет < 26 баллов, диагностируют ЭД

Приложение 2

SEP - SEXUAL ENCOUNTER PROFILE

Дневник пациента - Дополнительные вопросы

Дата последнего приема препарата исследования ____/____/____ (месяц/день/год)

Время последнего приема препарата исследования

Профиль Половых Отношений (ППО)

Дата полового акта ____/____/____ (месяц/день/год)

Время полового акта _____

1. Удалось ли Вам достичь хотя бы минимальной эрекции (некоторого увеличения размеров полового члена)? Если Ваш ответ на вопрос 1 - да, поставьте в квадратике цифру 1 и ПРОДОЛЖАЙТЕ заполнение. Если - нет, поставьте в квадратике цифру 0 и ПРЕКРАТИТЕ заполнение. ☐

2. Удалось ли Вам ввести половой член во влагалище партнерши? Если да, поставьте в квадратике цифру 1. Если нет, поставьте в квадратике цифру 0. ☐

3. Сохранялась ли эрекция достаточно долго для того, чтобы считать половой акт удовлетворительным? Если да, поставьте в квадратике цифру 1. Если нет, поставьте в квадратике цифру 0. ☐

4. Были ли Вы удовлетворены силой эрекции (напряжения полового члена)? Если да, поставьте в квадратике цифру 1. Если нет, поставьте в квадратике цифру 0. ☐

5. Были ли Вы удовлетворены половым актом в целом? Если да, поставьте в квадратике цифру 1. Если нет, поставьте в квадратике цифру 0. ☐

Литература

- Пушкарь Д.Ю., Тевлин К.П., Сидоров Д.В. Эректильная дисфункция: принципы диагностики и новое в медикаментозном лечении. Фарматека 2002; 10: 61-8.
- Лоран О.Б., Щеплев П.А., Нестеров С.Н. и др. Современные методы диагностики и лечения эректильной дисфункции. РМЖ 2000; 8: 130-4.
- Nusbaum MR. Erectile dysfunction: prevalence, etiology, and major risk factors. J Am Osteopath Assoc 2002; 102(12Suppl 4): S1-6.
- Kroner BA, Mulligan T, Briggs GC. Effect of frequently prescribed cardiovascular medications on sexual function: a pilot study. Ann Pharmacother 1993; 27: 1329-32.
- Burchardt M, Burchardt T, Baer L, et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. J Urol 2000; 164: 1188-91.
- Greenstein A, Chen J, Miller H, et al. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? Int J Impot Res 1997; 9: 123-6.
- Kloner RA, Watkins VS, Costigan TM, et al. Cardiovascular profile of tadalafil, a new PDE5 inhibitor. J Urol 2002; 167(4): 176.
- Solomon H, Man JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. Heart 2003; 89(3): 251-3.
- Kocher MS, Mazur LI, Patel A. What is causing your patient's

- sexual dysfunction? Uncovering a connection with hypertension and antihypertensive therapy. *Postgrad Med* 1999; 106(2): 149-52, 155-7.
10. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study. *Am J Hypertens* 2002; 1244-7.
 11. Jackson G. Sexual intercourse and stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 86(2A): 35F-7.
 12. Kung CF, Luscher TF. Different mechanisms of endothelial dysfunction with aging and hypertension in rat aorta. *Hypertension* 1995; 25: 194-200.
 13. Bedell SE, Duperval M, Goldberg R. Cardiologists' discussions about sexuality with patients with chronic coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144(2): 239-42.
 14. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et al. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA* 1983; 249: 1736-40.
 15. Fogari R, Zoppi A, Poletti L, et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001; 14: 27-31.
 16. Rosen RC, Kostis JB, Jekelis A, et al. Sexual sequelae of antihypertensive drugs: treatment effects on self-report and physiological measures in middle-aged male hypertensives. *Arch Sex Behav* 1994; 23(2): 135-52.
 17. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et al. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA* 1983; 249: 1736-40.
 18. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000; 86(2A): 62F-8.
 19. Muller JE, Mittleman A, Maclure M, et al. Triggering myocardial infarction by sexual activity: low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *JAMA* 1996; 275: 415-34.
 20. Muller JE, Mittleman A, Maclure M, et al. Triggering myocardial infarction by sexual activity: low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *JAMA* 1996; 275: 1405-9.
 21. Krauland W. Unterwarteter Tod: Herzinfarkt und Sexualität aus der Sicht des Rechtsmediziners [Myocardial infarction and sexuality from the coroner's point of view]. *Sexualmedizin* 1976; 10: 20-3.
 22. Persson G. Five – year mortality in a 70 – year – old urban population in relation to psychiatric diagnosis, personality, sexuality and early parental death. *Acta Psychiatr. Scand* 1981; 64: 244-53.
 23. Smith DG, Frankel S, Yamell J. Sex and death: are they related? Findings from the Caerphilly Cohort Study. *BMJ* 1997; 315: 1641-4.
 24. Brock G, McMahon C, Chen K, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002; 168(4, pt 1): 1332-6.
 25. Padma-Nathan H, Rosen R, Shabsigh R, et al. Tadalafil (IC351) provides prompt response and extended period of responsiveness for the treatment of men with erectile dysfunction (ED). *Int J Impot Res* 2001; 3(Suppl 4): S33.
 26. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288(3): 351-7.
 27. Prisant LM. Fixed low-dose combination in first-line treatment of hypertension. *J Hypertens* 2002; 20(Suppl 1): S11-9.
 28. Fogari R, Corradi I, Poletti L, et al. Sexual activity in hypertensive males treated with valsartan or carvedilol. A cross-over study. *J of Hypertens* 1999; 17(Suppl. 3): S 65.
 29. Llisterri JL, Lozano Vidal JV, Vicente AJ, et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *Am J Med Sci* 2001; 321(5): 336-41.
 30. Marley JE. Safety and efficacy of nifedipine 20 mg tablets in hypertension using electronic data collection in general practice. *J R Soc Med* 1989; 82(5): 272-5.
 31. Ralph D, McNicholas T. UK management guidelines for erectile dysfunction. *BMJ* 2000; 321(19): 499-503.
 32. Drory Y, Shapira I, Fisman EZ, Pines A. Myocardial ischemia during sexual activity in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 835-7.
 33. Jachuck SJ, Brierley H, Jachuck S, Willcox PM. The effect of hypertensive drugs on quality of life. *J R Coll Gen Pract* 1982; 32(235): 103-5.
 34. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, et al. Guidelines on erectile dysfunction. *Eur Urol* 2002; 42(1): 1-5.
 35. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49(6): 822-30.

Поступила 18/11-2003