

Всероссийское научное общество кардиологов

Государственный научно-исследовательский
центр профилактической медицины



КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

№ 5, 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;
тел./факс: (095) 921 00 93; (095) 921 93 02;
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: 42434

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

Издатель:

ООО «Силиция-Полиграф»

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;
тел. (095) 323 53 88; факс (095) 324 22 34;
e-mail: 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 5'2005

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
Ю.И. Бузиашвили (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. Катальническая (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.А. Суханов (Москва)

Содержание

Передовая статья

Боке́рия Л.А., Бузиа́швили Ю.И., Лапанашвили Л.В., Кассирский Г.И., Мацкеплишвили С.Т., Лобжанидзе Т.Г., Иошина В.И., Камардинов Д.Х.

Возможности использования оригинального метода наружной мышечной контрпульсации у больных ишемической болезнью сердца в условиях кардиохирургического стационара

Оригинальные работы

Артериальная гипертензия

Кондрахин А.П., Гороховская Г.Н., Мартынов А.И.
Применение рилменидина в лечении больных артериальной гипертензией, осложненной транзиторными ишемическими атаками головного мозга

Ишемическая болезнь сердца

Курбанов Р.Д., Алимукхамедова Н.Р., Умаров Р.Т., Пулатова З.А., Мухамедова Д.А., Митропольская И.О.
Роль наследственной отягощенности в распространении ишемической болезни сердца

Бусленко Н.С., Бузиа́швили Ю.И., Кокшенева И.В., Асымбекова Э.У., Шерстянникова О.М.
Ремоделирование правых отделов сердца у больных ишемической болезнью сердца: клинико-патофизиологические корреляции

Желихажева М.В., Мамаев Х.К., Мерзляков В.Ю., Захаров А.А.
Минимально инвазивная реваскуляризация миокарда при поражении ствола левой коронарной артерии: безопасность, эффективность и клинический результат

Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У., Аязян Э.А., Гулямова Д.Д., Кавтиашвили Т.В.
Возможности топической диагностики поражения коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца при помощи контрастной стресс-эхокардиографии с дипиридамолом

Коряков А.И.
Ангиографические эквиваленты стабильной стенокардии, обусловленной атеросклеротическим поражением коронарных артерий у больных после инфаркта миокарда

Латфуллин И.А., Билалов И.В., Билалова Р.Р.
Клинико-функциональное обоснование метода новокаиновых блокад внутригрудных артерий на стационарном этапе комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца

Contents

Leading article

- 4 Bokeriya L.A., Buziasbvilu Yu.I., Lapanashvili L.V., Kassirsky G.I., Matskeplishvili S.T., Lobzhanidze T.G., Iosbina V.I., Kamardinov D.Kb.
Original method of external muscular counter-pulsation in coronary heart disease patients at cardiosurgery clinic

Original articles

Arterial hypertension

- 12 Kondrakhin A.P., Gorokhovskaya G.N., Martynov A.I.
Rilmenidine treatment in hypertensive patients with cerebrovascular transient ischemic attacks

Ishemic heart disease

- 18 Kurbanov R.D., Alimukhamedova N.R., Umarov R.T., Pulatova Z.A., Mukhamedova D.A., Mitropolskaya I.O.
Family history and coronary heart disease prevalence

- 23 Buslenko N.S., Buziasbvilu Yu.I., Koksheneva I.V., Asymbekova E.U., Sherstyannikova O.M.
Right heart remodeling in coronary heart disease: clinico-pathophysiological correlations.

- 32 Zbelikbazbeva M.V., Mamaev Kh.K., Merzlyakov V.Yu., Zakbarov A.A.
Minimally invasive myocardial revascularization in left coronary artery trunk pathology: safety, efficacy, and clinical results

- 37 Matskeplishvili S.T., Asymbekova E.U., Ayazyan E.A., Iosbina V.I., Kavtiashvili T.V.
Topic diagnostics of coronary pathology in coronary heart disease patients by contrast stress echocardiography with dipyridamole

- 44 Koryakov A.I.
Angiographic equivalents of stable angina in patients with coronary atherosclerosis and myocardial infarction

- 50 Latfullin I.A., Bilalov I.V., Bilalova R.R.
Clinical and functional reasons for internal thoracic artery Novocain blocks during in-patient coronary heart disease treatment.

Хроническая сердечная недостаточность

Стаценко М.Е., Спорова О.Е.

Влияние триметазидина на функциональное состояние сердца, почек и качество жизни в комплексной длительной терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста

Аритмии

Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Ветлужский А.В., Абрамова А.А.

Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» — открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации (часть II)

Обзоры литературы

Маколкин В.И.

Новые возможности лечения сердечно-сосудистых заболеваний ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента

Аронов Д.М., Луфанов В.П.

Роль нитратов в комплексном лечении стенокардии в эпоху «агрессивной» терапии коронарного атеросклероза

Бузиашивили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Камардинов Д.Х., Ушерзон М.Б., Григорян М.Р., Бокерия Л.А.

Возможности использования аутологичных клеток костного мозга у пациентов с сердечной недостаточностью

Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В.

Применение моксонидина для коррекции артериальной гипертензии у женщин с климактерическим синдромом

Разное

Н.Л. Дочкина, Н.А. Барбараш

Взаимосвязь групповой принадлежности крови и факторов риска сердечно-сосудистой патологии

Мнение по проблеме

Арипов М.А., Камардинов Д.Х., Мадоян С.В.

Изменения метаболизма жирных кислот и углеводов при острой ишемии миокарда

Клиническое наблюдение

Фрейдлина М.С., Харламов А.Н., Габинский Я.А., Рождественская Е.Д., Новоселова О.С., Алтухов В.В., Найданова Т.А., Шардина Л.А., Чернышев С.Д.

Результаты двухлетнего наблюдения за молодой женщиной с повторным инфарктом миокарда

Chronic heart failure

57 Statsenko M.E., Sporova O.E.

Trimetazidine effects on heart and kidney functional status, and quality of life in long-term complex treatment of chronic heart failure in elderly patients

Cardiac arrhythmia

63 Fomina I.G., Tarzimanova A.I., Vetluzbsky A.V., Abramova A.A.

Propafenone in restoring sinus rhythm among patients with persistent atrial fibrillation. PROMETHEY — an open, multicenter, pilot study performed in the Russian Federation (part II).

Review articles

66 Makolkin V.I.

ACE inhibitors: new perspectives in cardiovascular disease treatment

71 D.M. Aronov, V.P. Luфанov

Nitrates in complex angina management during the age of aggressive coronary atherosclerosis treatment

79 Buziashvili Yu. I., Matskeplishvili S.T., Kamardinov D.Kb., Usherzon M.B., Grigoryan M.R., Bokeriya L.A.

Bone marrow stem cell treatment in heart failure patients

83 Podzolkov V.I., Mozbarova L.G., Khomitskaya Yu.V.

Arterial hypertension in women with climacteric syndrome

Miscellaneous

89 Dochkina N.L., Barbarash N.A.

Intercommunication of blood group with cardiovascular disease risk factors

Opinion upon problem

95 Aripov M.A., Kamardinov D.Kb., Madoyan S.V.

Fatty acid and carbohydrate metabolism in acute myocardial ischemia

Clinical case

99 Freydina M.S., Kharlamov A.N., Gabinsky Ya.L., Rozhdestvenskaya E.D., Novoselova O.S., Altukhov V.V., Naydanova T.A., Shardina L.A., Chernyshev S.D.

Two-year observation of a young woman with recurrent myocardial infarction

Возможности использования оригинального метода наружной мышечной контрпульсации у больных ишемической болезнью сердца в условиях кардиохирургического стационара

А.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, А.В. Лапанашвили¹, Г.И. Кассирский, С.Т. Мацкеплишвили, Т.Г. Лобжанидзе, В.И. Иошина, Д.Х. Камардинов

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. Москва, Россия;

¹ Научный центр медико-биологических исследований АМН Грузии. Тбилиси, Грузия

Original method of external muscular counter-pulsation in coronary heart disease patients at cardiosurgery clinic

L.A. Bokeriya, Yu.I. Buziashvili, L.V. Lapanashvili*, G.I. Kassirsky, S.T. Matskeplishvili, T.G. Lobzhanidze, V.I. Ioshina, D.Kh. Kamardinov

A.N. Bakoulev Research Center for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Science. Moscow, Russia;

*Research Center for Medical and Biological Research, Georgian Academy of Medical Science. Tbilisi, Georgia.

Цель. Оценить влияние метода наружной мышечной контрпульсации (МКП) на течение раннего послеоперационного периода у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ).

Материал и методы. 47 больных ИБС (все мужчины, средний функциональный класс стенокардии $3,4 \pm 0,08$), которым выполнена операция АКШ в условиях искусственного кровообращения, были разделены на 2 группы. В основной группе ($n=29$), начиная с 1-2 суток после вмешательства, традиционную терапию дополняли курсом МКП при помощи аппарата фирмы «КардиоЛа» (Швейцария); в контрольной группе ($n=18$) осуществлялось стандартное наблюдение. Работа базировалась на данных эхокардиографии (ЭхоКГ) и тетраполярной грудной импедансметрии в покое.

Результаты. МКП способствует более быстрому восстановлению параметров центральной и периферической гемодинамики, нарушение которых связано с применением искусственного кровообращения. Доказательством этому служат более высокие значения ударного объема ($p<0,002$), ударного индекса ($p<0,003$), минутного объема ($p<0,0001$), сердечного индекса ($p<0,0001$) и общей фракции выброса ($p<0,0001$) по данным ЭхоКГ в покое, а также более низкие значения общего периферического сопротивления ($p<0,0001$) по результатам тетраполярной грудной импедансметрии у пациентов, прошедших курс МКП по сравнению с группой контроля. Количество послеоперационных койко-дней существенно ($p<0,0001$) снизилось в основной группе больных в отличие от контрольной.

Заключение. МКП является высокоэффективным методом для стабилизации и улучшения показателей центральной и периферической гемодинамики в раннем периоде после АКШ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, наружная мышечная контрпульсация.

Aim. To assess the effects of external muscular counter-pulsation (MCP) in early post-operation period among coronary heart disease (CHD) patients, who underwent coronary aortic bypass graft (CABG) surgery.

Material and methods. 47 CHD patients (all males, functional class of angina 3.4 ± 0.08), after on-pump CABG, were divided into two groups. In the main group ($n=29$), starting at Day 1-2 after CABG, standard therapy was combined with MCP course (CardioLa device, Switzerland). Control group ($n=18$) was observed according to standard protocol. The methods used included echocardiography (EchoCG) and tetrapolar thoracic impedancemetry at rest.

Results. MCP facilitated normalization of central and peripheral hemodynamics, disturbed due to on-pump intervention. In main group, stroke volume ($p<0.002$), stroke index ($p<0.003$), minute volume ($p<0.0001$), cardiac index ($p<0.0001$) and total ejection fraction ($p<0.0001$) increased, according to EchoCG at rest, and total peripheral resistance decreased, according to tetrapolar thoracic impedancemetry results, comparing to control group. The number

of post-operation days at the hospital was significantly lower in main group, comparing with controls ($p < 0.0001$).

Conclusion. MCP is highly effective for stabilization and improvement of central and peripheral hemodynamics in early post-CABG period.

Key words: Coronary heart disease, coronary aortic bypass graft surgery, external muscular counter-pulsation.

За последние 10-15 лет стремительного развития сердечно-сосудистой хирургии подходы к оказанию хирургической помощи больным ишемической болезнью сердца (ИБС) принципиально изменились. Общие тенденции мировой практики отчетливо проявляют себя и в России. Методы прямой реваскуляризации миокарда – шунтирующие операции и коронарная ангиопластика, применяются широко и давно завоевали всемирное признание. Вряд ли случаев успех произведенного вмешательства зависит от использования различного рода систем вспомогательного кровообращения. Одним из таких методов является усиленная наружная контрпульсация (УНКП) [1,7,10,12,28].

Сегодня многочисленные исследования подтверждают уменьшение клинических проявлений болезни, улучшение переносимости физических нагрузок (ФН) у пациентов с рефрактерной стенокардией, имеются данные об ослаблении признаков ишемии миокарда при использовании этого вида терапии [8,17,19,27]. Менее детально изучены гемодинамические эффекты УНКП [3,20,27].

Необходимо отметить, что это единственный в своем роде неинвазивный метод, который по мнению некоторых исследователей рассматривается даже как альтернатива баллонной контрпульсации. Несмотря на активное внедрение его за рубежом особенно в последние годы для лечения пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью (СН), в России он практически не используется [1].

Наиболее широкое поле деятельности для применения систем вспомогательного кровообращения представляют ситуации, связанные с операциями на открытом сердце, особенно в условиях искусственного кровообращения. Существует достаточное количество работ, изучавших изменение центральной и периферической гемодинамики в ближайшем периоде после хирургических вмешательств и возможные методы их коррекции [3-6,13,16]. Однако в имеющихся литературных источниках отсутствуют сведения относительно влияния УНКП на течение раннего периода после коронарного

шунтирования (КШ), что в свою очередь может существенно облегчить задачи, поставленные перед сердечно-сосудистой хирургией. В связи с этим, целью данного исследования явилась оценка влияния оригинального метода наружной контрпульсации с помощью кардиосинхронизированной электростимуляции скелетных мышц нижних конечностей – мышечной контрпульсации (МКП), на течение раннего послеоперационного периода у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ).

Материал и методы

В исследование включены 47 больных ИБС мужского пола; функциональный класс (ФК) стенокардии, согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, в среднем составлял $3,4 \pm 0,08$. Всем пациентам была выполнена операция АКШ в условиях искусственного кровообращения – среднее количество шунтов $2,8 \pm 0,15$ на пациента. Методом случайной выборки все больные разделены на 2 группы. Основную (первую) группу составили 29 пациентов (средний возраст $55,2 \pm 1,6$ лет), которым проводили курс наружной МКП в раннем послеоперационном периоде при помощи аппарата фирмы «КардиоЛа» (Швейцария); в контрольную (вторую) группу вошли 18 больных (средний возраст $50,9 \pm 1,7$ лет), лечение и реабилитация которых соответствовали стандартной схеме послеоперационного наблюдения. По всем исходным параметрам группы были статистически сопоставимы.

Технические характеристики прибора и протокол проведения МКП описаны в более ранних публикациях [2].

Работа базировалась на результатах, полученных при эхокардиографии (ЭхоКГ) и тетраполярной грудной импедансметрии в покое. Инструментальная диагностика в основной группе выполнялась до КШ, сразу после перевода пациентов из отделения реанимации (1-2 сутки) и по окончании курса МКП; в контрольной группе – в аналогичные для основной группы временные интервалы.

Сеансы МКП в основной группе начинали со 2-3 суток после прямой реваскуляризации миокарда и выполнялись ежедневно в течение 7-8 дней, в одно и то же время суток продолжительностью 25-30 мин. Осложнений при использовании нового метода терапии не наблюдали. Один больной отказался от процедур в связи с непереносимостью малых токов.

Результаты и обсуждение

Наиболее простыми и доступными являются значения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), которые можно измерять без каких-либо ограничений.

Сразу после хирургического вмешательства (1-2 сутки) зафиксировано достоверное увеличение ЧСС в обеих группах по сравнению с исходными данными: с $65,1 \pm 1,6$ до $89,4 \pm 1,9$ уд/мин ($p < 0,001$) в основной группе; с $65,7 \pm 2,1$ до $88,2 \pm 1,9$ уд/мин ($p < 0,0001$) в группе контроля. На фоне проведенного лечения значения ЧСС имели положительную тенденцию к снижению — $75,1 \pm 2,1$ и $82,1 \pm 2,4$ уд/мин в 1 и 2 группах, соответственно.

Сравнение полученных результатов выявило достоверное урежение ЧСС для пациентов после курса МКП ($p < 0,0001$); в группе контроля статистически значимые различия отсутствовали ($p < 0,06$). Необходимо отметить, что если до операции и сразу после нее группы существенно не различались по этому показателю, то при контрольном сроке наблюдения среди основной группы больных имелись достоверно более низкие его значения по сравнению с контрольной ($p < 0,04$). Графическое изображение динамики этих показателей представлено на рисунке 1.

Анализ результатов, полученных при измерении АД в каждой из групп в установленные временные интервалы, не показал значимых изменений для систолического (САД) и диастолического АД (ДАД). Что касается показателей среднего АД (AD_{cp}), то они незначительно снизились в 1-2 сутки после КШ с $94,6 \pm 1,8$ и $95,7 \pm 2,2$ мм рт.ст. исходно до $91,1 \pm 1,7$ и $92,7 \pm 1,6$ мм рт.ст. в основной и контрольной группах, соответственно. При этом значимые расхождения между группами отсутствовали.

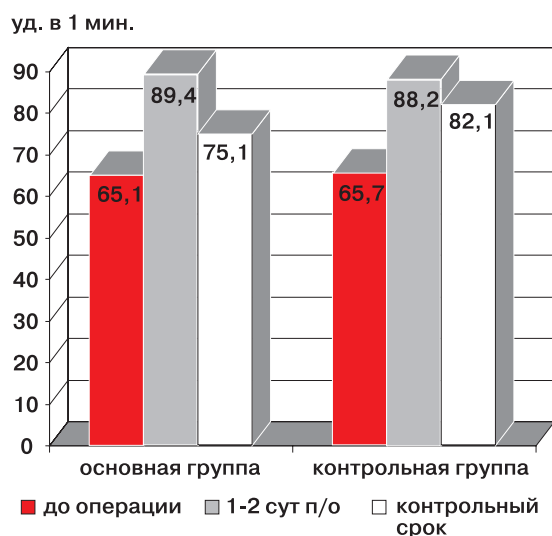


Рис. 1 Динамика ЧСС до и после АКШ в основной и контрольной группах.

На фоне лечения отмечена тенденция к более выраженному снижению AD_{cp} у пациентов 1 группы (до $87,9 \pm 2,1$ мм рт.ст.), которое хотя и мало отличалось от такового в изначальном послеоперационном сроке, но стало достоверно ниже дооперационного показателя ($p < 0,02$). Значение аналогичного параметра во 2 группе составило $94,8 \pm 2,3$ мм рт.ст., и при разноплановом анализе всех имеющихся результатов в пределах этой группы статистически значимых изменений не получено. Планомерное снижение AD_{cp} в основной группе и незначительные колебания его величины в контрольной привели в итоге к четкой, статистически достоверной разнице в сравнении между группами ($p < 0,04$).

По всем исходным параметрам ЭхоКГ, а также по результатам, полученным сразу после перевода пациентов из отделения реанимации, группы между собой статистически не различались (таблица 1).

Объемные показатели левого желудочка (ЛЖ) — конечный диастолический и систолический объемы (КДО и КСО), незначительно колебались в пределах допустимых норм без существенных различий как между группами, так и при сопоставлении их между всеми диагностическими периодами. Что касается сократительной способности миокарда ЛЖ, то общая фракция выброса (ОФВ) в 1-2 сутки после КШ достоверно снизилась по отношению к исходной с $54,2 \pm 1,0$ до $50,9 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$) в основной группе и с $55,1 \pm 2,0$ до $49,9 \pm 1,1\%$ в контрольной ($p < 0,03$). По окончании курса МКП, средняя величина ОФВ вернулась к дооперационному уровню, даже несколько превышая его — $55,1 \pm 0,8\%$, ($p < 0,0001$) по сравнению с результатом 1-2 суток после операции. В контрольной группе полученное значение — $50,4 \pm 1,1\%$ мало отличалось от показателя первых дней после АКШ, оставаясь существенно ниже исходного ($p < 0,05$). Важным моментом является достижение достоверно более высокого конечного результата у пациентов основной группы по сравнению с контрольной ($p < 0,0001$), связанное, по всей видимости, с различными терапевтическими подходами (таблица 2).

Сводные данные, отражающие состояние гемодинамики при ЭхоКГ в покое, представлены на рисунке 2.

Средние значения ударного объема (УО) в группах до операции составили $76,6 \pm 1,8$ и $77,7 \pm 2,4$ мл соответственно. В 1-2 сутки после

Таблица 1

Влияние МКП на динамику показателей АД_{ср}

АД _{ср}	исходно	1-2 сут. п/о АКШ	Контрольный срок
Основная группа (n=29)	94,6±1,8	91,1±1,7	87,9±2,1
Контрольная группа (n=18)	95,7±2,2	92,7±1,6	94,8±2,3
p (сравнение между группами)	< 0,8	< 0,6	< 0,04

Таблица 2

Влияние МКП на динамику КСО, КДО и ОФВ

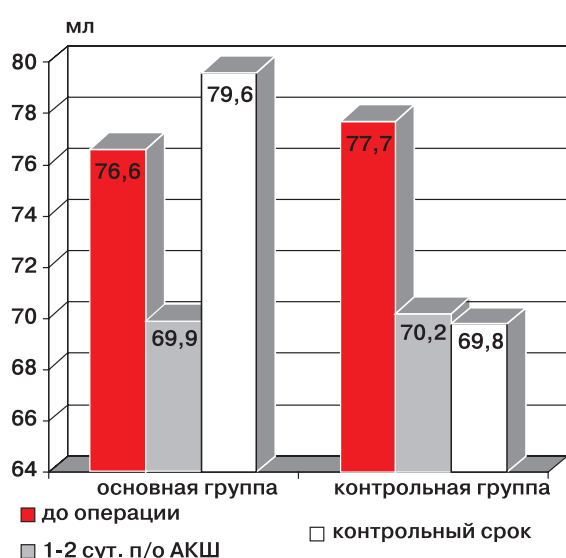
	Исходно	1-2 сут. п/о АКШ	Контрольный срок
	КДО (мл)		
Основная группа (n=29)	147,5±5,7	150,2±5,7	145,6±5,4
Контрольная группа (n=18)	151,6±9,1	147,8±6,5	148,3±5,6
	КСО (мл)		
Основная группа (n=29)	68,5±3,9	74,2±3,6	66,1±3,6
Контрольная группа (n=18)	70,2±6,6	74,9±4,1	73,9±3,9
	ОФВ (%)		
Основная группа (n=29)	54,2±1,0	50,9±0,7	55,1±0,8
Контрольная группа (n=18)	55,1±2,0	49,9±1,1	50,4±1,1

хирургического лечения произошло существенное его снижение по сравнению с исходными данными: $p < 0,02$ и $p < 0,04$ соответственно. На фоне МКП этот показатель достоверно вырос и составил $79,6 \pm 1,7$ мл ($p < 0,0001$) в отличие от контрольной группы – $69,8 \pm 2,3$ мл, где он остался приблизительно на том же уровне и был значимо ниже результата основной группы ($p < 0,002$).

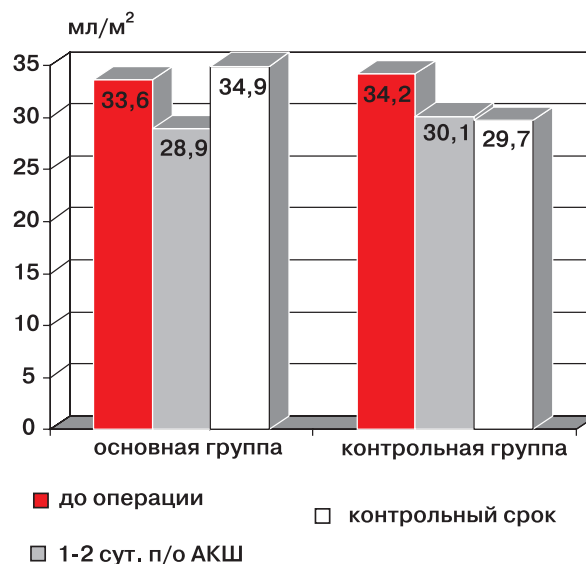
Аналогичные изменения были у значений ударного индекса (УИ). В 1-2 сутки после операции он снизился с базового $33,6 \pm 0,9$ до $28,9 \pm 0,9$ мл/м² в основной группе ($p < 0,0001$) и с $34,2 \pm 0,9$ до $30,1 \pm 1,4$ мл/м² в контрольной

($p < 0,02$). Проведенные лечебные мероприятия в 1 группе способствовали восстановлению этого показателя до исходного уровня $34,9 \pm 1,0$ мл/м² ($p < 0,0001$) по сравнению с более ранним послеоперационным обследованием. В группе традиционного лечения его значение мало изменилось и составило $29,7 \pm 1,2$ мл/м² ($p < 0,006$ по отношению к исходным данным). Аналогично УО, УИ в основной группе достоверно превышали величины в контрольной группе в этот же временной период ($p < 0,003$).

Динамика минутного объема (МО) проявилась снижением его значений с исходного $5,1 \pm 0,2$ до $4,2 \pm 0,2$ л/мин в 1-2 сутки после АКШ



Ударный объем



Ударный индекс

Рис. 2 Влияние МКП на показатели центральной гемодинамики при ЭхоКГ в покое.

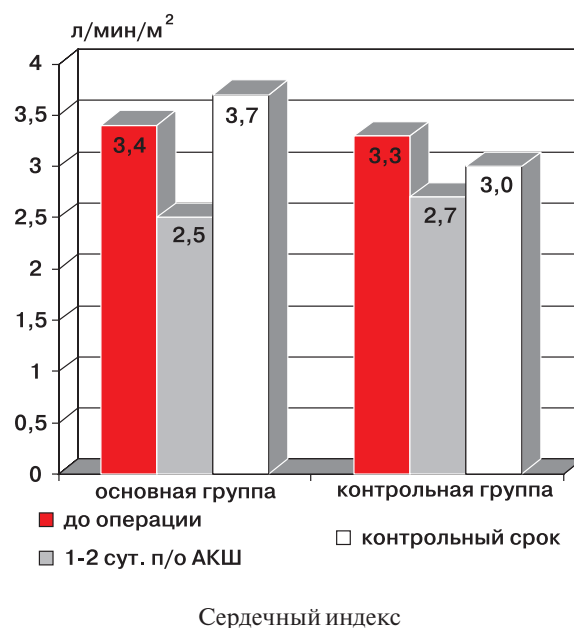
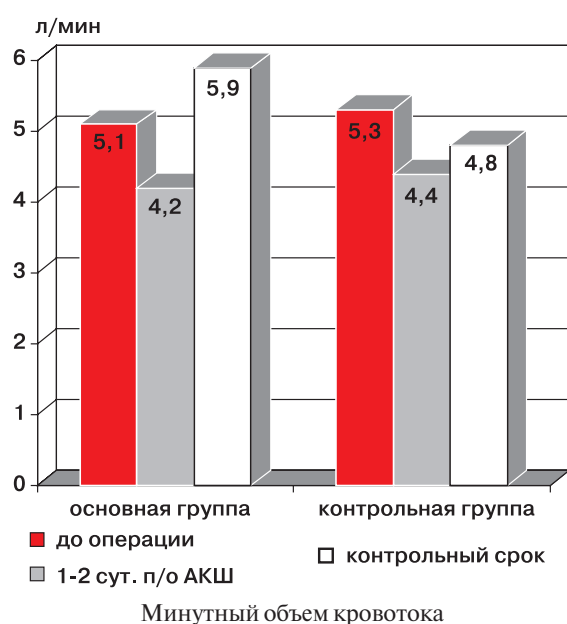


Рис. 2 Влияние МКП на показатели центральной гемодинамики при ЭхоКГ в покое (продолжение).

($p < 0,003$) и с $5,3 \pm 0,2$ до $4,4 \pm 0,3$ л/мин ($p < 0,02$) в основной и контрольной группах, соответственно. Проведенное лечение сопровождалось увеличением этого показателя в группе МКП – $5,9 \pm 0,2$ л/мин; выраженные изменения были определены как при сравнении с более ранним послеоперационным исследованием ($p < 0,0001$), так и с результатом, полученным до операции ($p < 0,007$). В контрольной группе также наблюдалось некоторое увеличение значения МО кровотока, которое составило $4,8 \pm 0,2$ л/мин, но без существенных различий по сравнению с предыдущими диагностическими этапами. Конечный результат основной группы существенно превышал величину, полученную в контрольной группе ($p < 0,0001$).

Имело место снижение величины сердечного индекса (СИ) после АКШ с $3,4 \pm 0,1$ исходно до $2,5 \pm 0,1$ л/мин/м² в 1-2 сутки ($p < 0,0001$) и с $3,3 \pm 0,1$ до $2,7 \pm 0,1$ л/мин/м² ($p < 0,0001$) по группам, соответственно. По окончании срока назначенной терапии СИ увеличился в обеих группах по сравнению с предыдущим сроком обследования: до $3,7 \pm 0,1$ л/мин/м² после курса МКП ($p < 0,009$) и до $3,0 \pm 0,1$ л/мин/м² после традиционной послеоперационной реабилитации ($p < 0,05$). Сопоставление полученных данных с результатами дооперационного обследования продемонстрировало выраженную положительную динамику у пациентов, прошедших курс МКП. В этой группе анализируемая величина достоверно превышала исходное значение

($p < 0,003$) в отличие от контрольной группы, где она оставалась существенно ниже ($p < 0,05$).

Учитывая уже имеющийся мировой опыт использования УНКП, существенная роль была отведена анализу динамики показателей общего периферического сопротивления (ОПС), которая проявилась явной тенденцией к понижению в основной группе с $2107,6 \pm 108,8$ дин/сек/см⁻⁵ исходно до $1572,4 \pm 88,3$ дин/сек/см⁻⁵ по окончании курса лечения ($p < 0,0001$); в контрольной группе этот показатель несколько увеличился с $2043,7 \pm 170,7$ дин/сек/см⁻⁵ исходно до $2406,1 \pm 192,9$ дин/сек/см⁻⁵ на 7-8 день после КШ ($p = \text{НД}$ по сравнению с базовыми величинами). Изначально группы существенно не различались между собой по этому параметру, а при контрольном обследовании были получены статистически значимые изменения ($p < 0,0001$) между пациентами, прошедшими курс МКП и теми, которым она не выполнялась (рисунок 3).

Таким образом, по состоянию центральной и периферической гемодинамик больные, которым был выполнен курс МКП в раннем периоде после операции АКШ, обладали явными преимуществами по сравнению с группой больных, у которых послеоперационная реабилитация базировалась на традиционных методах лечения.

Субъективное улучшение самочувствия больных, начиная уже с первых сеансов, свидетельствует об общем положительном эффекте проводимой терапии. В связи с этим, опре-

деленное значение приобретают изменения в количестве послеоперационных койко-дней: в основной группе оно значительно меньше по сравнению с контрольной и составило $12,0 \pm 0,9$ и $16,8 \pm 1,0$ ($p < 0,0001$) по группам, соответственно (таблица 3).

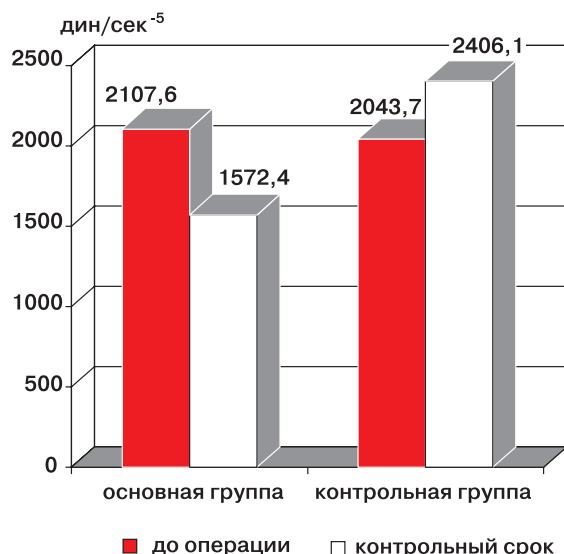


Рис. 3 Влияние МКП на показатели ОПС при тетраполярной грудной импедансметрии

Таблица 3

Влияние МКП на показатель послеоперационного койко-дня

	Значение послеоперационного койко-дня
Основная группа (n=29)	$12,0 \pm 0,9$
Контрольная группа (n=18)	$16,8 \pm 1,0$
p (сравнение между группами)	$< 0,0001$

Концепция УНКП появилась более сорока лет назад, но, несмотря на давно известные теоретические предпосылки и экспериментальные исследования, она является новым, активно развивающимся, вспомогательным методом лечения больных ИБС и СН [1]. В настоящее время все исследователи единодушно признают, что данная неинвазивная методика безопасна, хорошо переносима и высоко эффективна в большинстве случаев [1,2,8,14,17,19,24,27].

Раньше использование УНКП (в англоязычной литературе — enhanced external counterpulsation) ограничивалось в основном лечением пациентов со стабильной стенокардией [20], но в последние годы изучаются вопросы расширения показаний и объективизации условий ее

применения у пациентов с СН [9,15], с резко сниженной сократительной способностью миокарда [21,23], с острым коронарным синдромом [20], с сопутствующим сахарным диабетом [18].

Начиная с первых публикаций, при проведении клинических испытаний круг интересов исследователей по вполне понятным соображениям делится по двум глобальным направлениям научного поиска:

- оценка выраженности симптоматики стенокардии, увеличения физической активности, уменьшения эпизодов ишемии миокарда, динамики перфузии, благоприятного психологического воздействия и улучшения качества жизни [8,14,17,19,24,27];
- дальнейшее изучение механизмов положительного действия нового метода [20,22,27].

Согласно литературным данным гемодинамические характеристики в основном представляются высокоинформативными, но инвазивными методами контроля: коронарной ангиографией и вентрикулографией, внутрикоронарной доплерографией. Базовыми методами для настоящей работы послужили неинвазивные и доступные методы диагностики — ЭхоКГ и тетраполярная грудная импедансметрия в покое. Тем не менее, можно проследить общие направления и тенденции.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне УНКП (общая длительность процедур достигает 35 часов) особого влияния на объемные показатели ЛЖ не выявлено [27]. Такое положение вполне согласуется с результатами выполненной работы, в которой также не определены выраженные колебания КСО и КДО. Отсутствует существенная динамика общей сократительной способности миокарда ЛЖ при анализе больных со стабильным течением стенокардии, а также в острой стадии инфаркта миокарда (ИМ) [25-27]. Одновременно при выраженных проявлениях СН и резко сниженной ОФВ новый терапевтический подход способствует значимому ($p < 0,01$) повышению этого показателя [15].

Известно, что после операций с искусственным кровообращением ОФВ может значительно снижаться; это нашло свое отражение и в настоящей работе: при практически одинаковых дооперационных значениях — $54,2 \pm 1,0$ и $55,1 \pm 2,0\%$ в основной и контрольной группах, соответственно, она понизилась до $50,9 \pm 0,7\%$ в 1 группе ($p < 0,01$) и до $49,9 \pm 1,1\%$ во 2 группе ($p < 0,03$). На этом фоне вполне закономерно заинтересовал

вопрос о возможности увеличения сократительной способности миокарда ЛЖ при использовании МКП. Положительным ответом на него послужил итоговый анализ результатов. С очень высокой степенью достоверности показатель ОФВ изменился в группе пациентов, прошедших, в целом, достаточно кратковременный курс специального лечения — 7-8 сеансов МКП длительностью до 30 мин. В этой группе больных величина ОФВ вернулась к дооперационному уровню ($55,1 \pm 0,8\%$), существенно превышая показатели 1-2 суток после операции ($p < 0,0001$), а также результат контрольной группы ($p < 0,0001$).

Угнетение сократительной способности миокарда ЛЖ в 1-2 сутки после операции влечет за собой снижение и остальных, связанных с ней, показателей — УО, УИ, МО и СИ. Аналогичные результаты были описаны в более ранних работах, вышедших из НЦ ССХ [5,6].

Снижение постнагрузки и увеличение венозного возврата к сердцу в результате воздействия МКП приводит к достаточно быстрому восстановлению этих параметров у основной группы пациентов. В контрольной группе подобного рода тенденции отсутствовали. Похожая динамика описывается в работах других авторов, которые отмечали, достоверное увеличение МО до 25% от исходного [11,22] и СИ ($p < 0,01$) [25].

Таким образом, при анализе всех конечных точек исследования группа пациентов, у которых в реабилитационную программу был включен курс МКП, с позиции центральной

гемодинамики обладала несравнимо большими преимуществами по отношению к группе с традиционным послеоперационным ведением. С момента внедрения УНКП в клиническую практику были опубликованы результаты нескольких важных клинических испытаний, но к настоящему времени проведено только одно рандомизированное исследование. Точные механизмы положительного воздействия на пациентов этого вида терапии остаются неясными. Поэтому необходимо продолжение клинических исследований, направленных на уточнение показаний и поиск новых возможностей реализации данного метода [8,9].

Выводы

МКП является эффективным методом в комплексном лечении больных ИБС в раннем периоде после операции АКШ.

Проведение курса МКП (7-8 сеансов) сопровождается быстрым восстановлением параметров центральной и периферической гемодинамики, нарушение которых связано с применением искусственного кровообращения: увеличение УО ($p < 0,0001$), УИ ($p < 0,0001$), МО ($p < 0,0001$), СИ ($p < 0,009$), снижение ОПС ($p < 0,0001$) по данным ЭхоКГ и тетраполярной грудной импедансметрии.

Положительное влияние МКП на показатели центральной гемодинамики способствует более быстрому восстановлению сократительной способности миокарда ЛЖ в раннем периоде после АКШ ($p < 0,0001$).

Литература

- Беленков Ю.Н. Применение метода усиленной наружной контрпульсации в медицинской практике. В сб. Усиленная наружная контрпульсация 2003; 1: 4-6.
- Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Лапанашвили Л.В. и др. Применение мышечной контрпульсации в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца в раннем периоде после операции аортокоронарного шунтирования. Бюлл НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН 2004; 5(9): 30-7.
- Бокерия Л.А., Шаталов К.В., Свободов А.А. Системы вспомогательного и заместительного кровообращения. Москва «НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН» 2000; 196с.
- Зуева И.Б., Бродская И.С., Беркович О.А. и др. Сердечная недостаточность у больных, перенесших операцию прямой реваскуляризации миокарда. Сердечная недостаточность 2002; 6: 286-8.
- Керцман В.П. Острая сердечная недостаточность после операций в условиях искусственного кровообращения (новый подход к диагностике, анализу и выбору направления лечебного воздействия). Автореф дисс докт мед наук. Москва 1989.
- Сигаев И.Ю. Влияние постнагрузки на функцию, метаболизм и ультраструктуру ишемически поврежденного сердца (экспериментальное исследование). Автореф дисс канд мед наук. Москва 1989.
- Almeda F, Parrillo J, Klein L. Alternative therapeutic strategies for patients with severe end-stage coronary artery disease not amenable to conventional revascularization. Catheter Cardiovasc Interv 2003; 60(1): 57-66.
- Arora R, Chou T, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. JACC 1999; 33(7): 1833-40.
- Beller G. A review of enhanced external counterpulsation clinical trials. Clin Cardiol 2002; 25(12) Suppl. 2: I16-10.
- Blot E, Delastre O, Levesque H. Modulation of angiogenesis. A new therapeutic tool for vascular diseases. J Mal Vasc 1999; 24(3): 189-93.
- Cohen L, Mullins C, Mitcel J, Alsobrook H. Sequenced external counterpulsation and intraaortic balloon pumping in cardio-genic shock. Am J Cardiol 1973; 32(5): 656-61.
- Cooley D, Frazier O. The past 50 years of cardiovascular surgery. Circulation 2000; 102(20) Suppl. 4: IV87-9.
- Elefteriades J, Kron I. CABG in advanced left ventricular dysfunction. Cardiol Clin 1995; 13(1): 35-42.

14. Fricchione G, Jaghab K, Lawson W, et al. Psychosocial effects of enhanced external counterpulsation in the angina patient. *Psychosomatics* 1995; 36(5): 494-7.
15. Gorosan J-III, Crawford L, Soran O, et al. Improvement of left ventricular performance by enhanced external counterpulsation in patients with heart failure. *JACC* 2000; 35(Suppl.): 230A.
16. Grossi E, Chinitz A. Endoventricular remodeling of left ventricular aneurysm: Function, clinical and electrophysiological result. *Circulation* 1995; 92(9 Suppl.): II 98-100.
17. Lawson W, Hui J, Soroff H, et al. Efficacy of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992; 70(9): 859-62.
18. Linnemeier G, Rutter M, Barsness G, et al. Enhanced External Counterpulsation for the relief of angina in patients with diabetes: safety, efficacy and 1-year clinical outcomes. *Am Heart J* 2003; 146(3): 453-8.
19. Masuda D, Nohara R, Hirai T, et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina; evaluation by (13)N-ammonia positron emission tomography. *Eur Heart J* 2001; 22(16): 1451-8.
20. Michaels A, Accad M, Ports T, Grossman W. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. *Circulation* 2002; 106(10): 1237-42.
21. Mielniczuk L, da Silva L, Haddad H. Enhanced external counterpulsation in ischemic heart disease and congestive heart failure. *CMAJ* 2004; 170(8): 1223-4.
22. Singh M, Holmes D-Jr, Tajik A, Barsness G. Noninvasive revascularization by enhanced external counterpulsation: a case study and literature review. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(9): 961-5.
23. Soran O, Kennard E, Holubkov R, et al. Two month outcome of patients with left ventricular dysfunction treated with enhanced external counterpulsation for chronic angina. *Eur Heart J* 2000; 21(Suppl.): 598.
24. Springer S, Fife A, Lawson W, et al. Psychosocial effects of enhanced external counterpulsation in the angina patient: a second study. *Psychosomatics* 2001; 42(2): 124-32.
25. Taguchi I, Ogawa K, Kanaya T, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on hemodynamics and its mechanism. *Circulation* 2004; 68(11): 1030-4.
26. Taguchi I, Ogawa K, Oida A, et al. Comparison of hemodynamic effects of enhanced external counterpulsation and intra-aortic balloon pumping in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 86(10): 1139-41.
27. Urano H, Ikeda H, Ueno T, et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance, reduces exercise-induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease. *JACC* 2001; 37(1): 93-9.
28. Wollert K, Drexler H. Clinical applications of stem cells for the heart. *Circ Res* 2005; 96(2): 151-63.

Поступила 11/07-2005

Применение рилменидина в лечении больных артериальной гипертензией, осложненной транзиторными ишемическими атаками головного мозга

А.П. Кондрахин, Г.Н. Гороховская, А.И. Мартынов

Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. Москва, Россия

Rilmenidine treatment in hypertensive patients with cerebrovascular transient ischemic attacks

A.P. Kondrakhin, G.N. Gorokhovskaya, A.I. Martynov

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Оценить эффективность лечения рилменидином больных артериальной гипертензией (АГ) с транзиторными ишемическими атаками головного мозга (ТИА).

Материал и методы. В исследование включены 39 больных АГ I-III степеней (ст.) в сочетании с ТИА, из них 6 мужчин и 33 женщины. Средний возраст $47 \pm 2,7$ лет. До лечения и после 4 недель монотерапии рилменидином в дозе 1 мг/сут. проводили: суточное мониторирование артериального давления (СМАД); оценивали β -адренорецепцию мембран эритроцитов (β -АРМ); определяли психологический статус и качество жизни (КЖ) больных с помощью шкалы DISS (Disability Scale — шкала недееспособности).

Результаты. По данным СМАД в результате терапии рилменидином отмечался статистически значимый ($p < 0,01$) антигипертензивный эффект у больных АГ III ст. У больных АГ I-II ст. нормализовался суточный профиль (СП) АД без статистически значимого снижения АД. До лечения у всех больных выявлено увеличение β -АРМ, что указывает на повышение активности симпатoadреналовой системы (САС). Рилменидин в дозе 1 мг/сут. достоверно снижает гиперсимпатикотонию, о чем свидетельствует уменьшение β -АРМ в процессе лечения. Показатели КЖ после лечения рилменидином достоверно улучшились ($p < 0,01$).

Заключение. Рилменидин снижает АД, улучшает СП АД, снижает активность САС и улучшает КЖ больных АГ с ТИА.

Ключевые слова: артериальная гипертония, транзиторные ишемические атаки, гиперсимпатикотония, качество жизни, рилменидин.

Aim. To assess effectiveness of rilmenidine treatment in arterial hypertensive (AH) patients with cerebrovascular transient ischemic attacks (TIA).

Material and methods. The study included 39 patients with Stage I-III AH, combined with TIA: 6 males and 33 females; mean age 47 ± 2.7 years. At baseline and after 4 weeks of rilmenidine monotherapy (1 mg/d), 24-hour blood pressure monitoring (BPM) was performed; beta-adrenoreceptivity of red cell membranes (b-ARM) was measured; psychological status and quality of life (QoL) by DISS (Disability Scale) were assessed.

Results. According to 24-hour BPM results, rilmenidine therapy was associated with statistically significant ($p < 0.01$) antihypertensive effect in Stage III AH patients. In participants with Stage I-II AH, circadian BP profile (BP CP) was normalized without statistically significant BP decline. At baseline, b-ARM was increased in all patients, that could be regarded as a sign of enhanced sympatho-adrenal activity. Rilmenidine (1 mg/d) substantially reduces hypersympathicotony, manifested in b-ARM decrease during the therapy. QoL also significantly improved during rilmenidine therapy ($p < 0.01$).

Conclusion. Rilmenidine reduced BP level, benefited BP CP, decreased sympathicoadrenal system activity, and improved QoL in AH patients with TIA.

Key words: arterial hypertension, transient ischemic attacks, hypersympathicotony, quality of life, rilmenidine.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 686-32-21

Факс: (095) 686-52-16

e-mail: watson74@mail.ru

Артериальная гипертония (АГ) — одна из важнейших причин развития острой и хронической форм недостаточности кровоснабжения головного мозга, нарушений когнитивной функции, ишемического и геморрагического инсультов (первичных и повторных). Неконтролируемое высокое артериальное давление (АД) является причиной развития более чем половины инсультов. Существует взаимосвязь между риском развития инсульта и уровнем АД [1]. Всем типам ишемического инсульта (ИИ) одинаково часто предшествует транзиторные ишемические атаки (ТИА). В 95% случаев ИИ и ТИА связаны с эмболическими или тромбоэмболическими последствиями атеросклероза артерий большого и среднего калибра, с заболеванием внутренних сосудов малого диаметра или с кардиогенной эмболией [2]. ТИА служат предиктором развития, как инсульта, так и инфаркта миокарда [3–5].

Надлежащий контроль системного АД у пациентов с длительным анамнезом АГ улучшает церебральное кровоснабжение. Однако в настоящее время есть мнение, что избыточное снижение АД нежелательно у больных с сосудистой деменцией, поскольку это может ухудшить функции мозга. Согласно сообщениям [2,6] считают нецелесообразным снижение систолического АД (САД) < 160 мм рт.ст. у больных с отчетливой цереброваскулярной патологией и длительной АГ с высокими показателями АД (САД > 200 мм рт.ст.). В этих случаях достижение современного целевого САД (≤ 140 мм рт.ст.) требует комбинации высоких доз препаратов и сопровождается ухудшением мозгового кровообращения (по данным современных инструментальных методов исследования). Достижение целевого АД у этой категории больных имеет особое значение, т.к. пациенты, перенесшие инсульт или ТИА, относятся к группе повышенного риска развития повторных мозговых и/или сердечно-сосудистых осложнений. Однако информация о преимуществах строгого контроля АД у таких больных недостаточно убедительна и не оправдывает длительного повседневного использования антигипертензивной терапии у каждого больного с инсультом или ТИА. Решение о назначении антигипертензивной терапии должно основываться не на уровне АД, а на индивидуальном, абсолютном риске серьезной сосудистой патологии, как кардиальной, так и церебральной. В целом, больные с САД 150–170 мм рт.ст., или

диастолическим АД (ДАД) 90–100 мм рт.ст., или с высокими обоими показателями должны получать антигипертензивное лечение, если риск серьезной сосудистой патологии в последующие десять лет составляет >20% [7]. При этом степень риска прямо пропорциональна величине АД.

Лечение больных АГ с ТИА должно быть комплексными и включать мероприятия, направленные на коррекцию основного сосудистого заболевания, профилактику повторных ТИА, восстановление количественных и качественных показателей мозгового кровотока и нормализацию нарушенных функций головного мозга.

Рилменидин — первый препарат из нового класса антигипертензивных средств, селективно действующих на имидазолиновые рецепторы ствола мозга и проксимальных канальцев почек. Этот препарат уникален по механизму действия, обеспечивает долговременный контроль АД и практически не имеет побочных эффектов. Эффективность распространяется на все группы больных независимо от сопутствующих заболеваний и возраста. Имеются данные о нейропротективном действии рилменидина.

Применение антигипертензивных препаратов приводит к контролируемому снижению АД, к значительному уменьшению риска развития мозговой и сердечно-сосудистой патологии [8]. Восстановление кровообращения в ишемизированной зоне имеет два пути — инвазивное вмешательство (что не всегда возможно) и неинвазивный метод применения фармакологических препаратов [9]. В специальном исследовании на животных с очаговой церебральной ишемией после перевязки средней мозговой артерии рилменидин на 33% уменьшал площадь церебрального инфаркта при неизменном уровне АД. Нейропротективное действие рилменидина обусловлено его влиянием на имидазолиновые рецепторы и не зависит от действия препарата на местный мозговой кровоток и АД [10].

Было проведено открытое, проспективное 4-недельное исследование с участием 39 больных гипертонической болезнью III стадии I–III степенями (ст.) повышения АД (ВОЗ/МОАГ 1999) с ТИА. Цель исследования — оценить эффективность рилменидина (Альбарел®, ЭГИС АО, Венгрия) в дозе 1 мг/сут. на фоне проводимой метаболической терапии в лечении больных АГ с ТИА.

Материал и методы

Характеристика обследованных больных отражена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных
больных АГ с ТИА

Показатели	Группы		Всего (n=39)
	I, II степень (n=19)	III степень (n=20)	
Мужчины / женщины	3/14	3/19	6/33
Возраст, годы	43,2±3,7	52,7±2,8	47,0±2,7
Длительность АГ, годы	3,2±0,5	1,2±0,1	1,9±0,3
Длительность ТИА мес.	29,3±7,3	50,8±23,1	41,4±13,4
Перенесенные эпизо- ды ТИА	2,2±0,5	1,2±0,1	1,4±1,7
САД (офисное) мм рт.ст.	152,5±7,3	176,7±5,0	165,6±4,6
ДАД (офисное), мм рт.ст.	70,5±1,8	83,8±2,2	79,0±1,8
ЧСС ударов в минуту	78,2±1,9	75,6±2,6	76,7±1,7
ОХС, ммоль/л	5,8±0,4	6,5±0,4	6,0±0,3
ТГ, ммоль/л	1,42±0,1	2,0±0,1	1,7±0,1
Глюкоза ммоль/л	5,8±0,4	6,5±0,4	6,0±0,3

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды.

Пациенты представлены двумя группами: одна группа больные АГ с II ст. повышения АД, вторая группа — больные АГ с III ст. повышения АД.

Перед началом лечения больным отменяли антигипертензивную терапию в течение 2 недель.

Изучали суточный профиль (СП) АД; суточное мониторирование АД (СМАД) проводили всем больным с использованием неинвазивного портативного автоматического комплекса ABPS фирмы CIRCADIAN (США) с математической обработкой и распечаткой результатов в табличной и графической формах; выполняли компьютерную томографию головного мозга, оценивали β-адрено-

рецепцию мембран эритроцитов (β-АРМ). Метод β-АРМ основан на факте торможения гемолиза эритроцитов, помещенных в гипотоническую среду, в присутствии β-адреноблокатора. Эритроциты человека в гипотонической среде подвергаются гемолизу, степень которого определяют по величине оптической плотности надосадочной жидкости при 540 нм (контроль). В опытную пробу с аналогичным раствором гипотонического буфера добавляют раствор β-адреноблокатора, который связывается с β-рецепторами клеточной мембраны, снижая степень гемолиза. Величину оптической плотности надосадочной жидкости опытной пробы при 540 нм выражают в процентах от величины оптической плотности контрольной пробы и единицы процентов принимают за условные единицы β-АРМ (у.е.); нормальные показатели для здоровых лиц находятся в пределах 2–20 у.е. Высокие индивидуальные величины β-АРМ, сочетающиеся со сниженной резистентностью эритроцитов, отражают повышенную активность симпатoadреналовой системы (САС) [11].

Психологический статус и качество жизни (КЖ) пациентов определялись с помощью шкалы DISS (Disability Scale) — шкалы недееспособности.

В шкалу DISS входили 3 отдельных подраздела: работа, социальная (общественная) и семейная (личная) жизнь. DISS — это VAS, имеющая 10-балльную систему оценки: 0 — означает «нет нарушений», 1–3 балла — «минимальные нарушения», 4–6 балла — «умеренные», 7–9 баллов — «тяжелые нарушения» и 10 баллов — «несостоятельность». Клинически значимым улучшением считалось уменьшением баллов на 50% [12,13].

Результаты исследования

Результаты СМАД на фоне лечения Альбарелом® больных АГ с ТИА представлены в таблице 2.

По данным СМАД в результате терапии Альбарелом® в дозе 1 мг/сут. наблюдался антигипертензивный эффект со статистически значимым снижением средних значений САД и ДАД у больных АГ с III ст. повышения АД.

До лечения Альбарелом® у больных АГ с I–II ст. повышения АД превалировал тип СП САД и ДАД «non-dipper». На фоне терапии СП

Таблица 2

Изменения АД в результате лечения по данным СМАД

Средние показатели СМАД	Группы			
	АГ I–II ст.		АГ III ст.	
	До лечения (n=19)	После лечения (n=19)	До лечения (n=20)	После лечения (n=20)
САДсут, мм рт.ст.	114,5±2,1	112,1±1,7	143,7±3,6	132,0±2,2*
САДд, мм рт.ст.	116,4±2,1	113,6±1,7	143,1±4,36	135,1±2,3
САДн, мм рт.ст.	100±4,0	98,3±4,3	129,5±4,2	126,7±4,2
ДАДсут, мм рт.ст.	70,5±1,8	66,6±1,5	83,8±2,2	75,4±1,7*
ДАДд, мм рт.ст.	72,2±2,0	68,0±1,5	81,5±2,7	77,7±1,6
ДАДн, мм рт.ст.	60,7±2,1	57,0±1,8	73,7±2,7	70,4±2,8

Примечание: * - p>0,01 по сравнению с показателями до лечения; САДд,н — САД днем, ночью; ДАДд,н — ДАД днем, ночью.

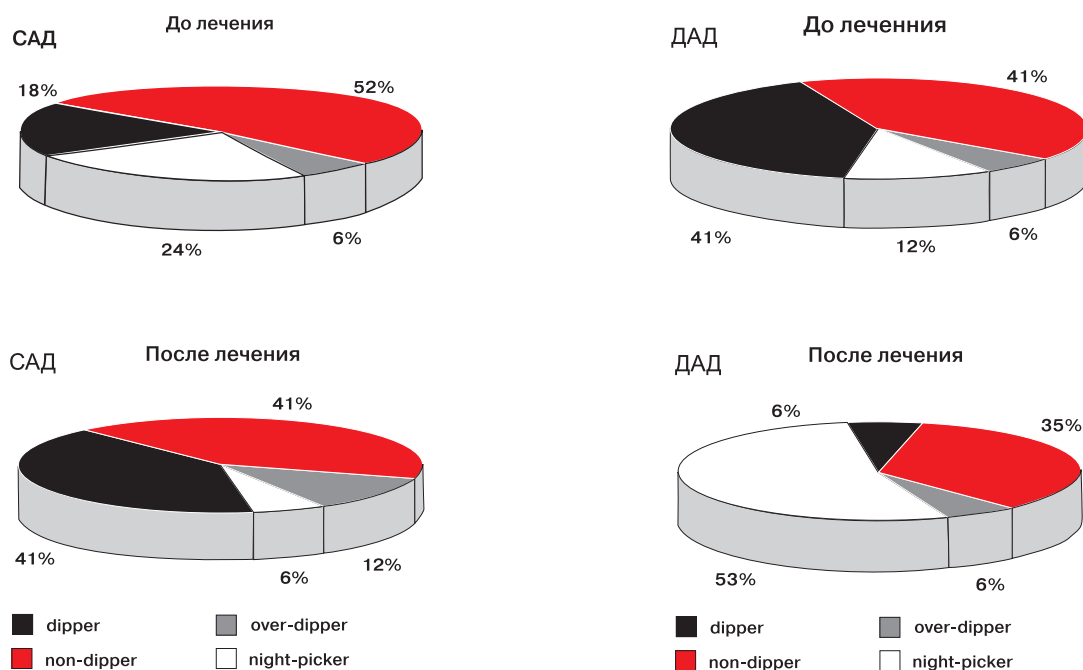


Рис. 1 Динамика СП САД и ДАД в результате лечения рилменидином у больных АГ I-II ст.

САД и ДАД у всех больных нормализовался и стал «dipper» (рисунок 1).

До лечения Альбарелом® у больных АГ с III ст. повышения АД СП САД был «non-dipper», ДАД превалировал «non-dipper». На фоне терапии, несмотря на снижение среднесуточного АД, СП сохранился прежним (рисунок 2). Назначение Альбарела® у больных АГ III ст. также обусловило положительную динамику СП АД. Показатели β-АРМ представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели β-АРМ до и после лечения рилменидином (M±m)

АГ I-II ст.		АГ III ст.	
До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
45,1±4,5	25,6±2,1*	50,1±4,0	33,8±2,2*

Примечание: * - p<0,01 по сравнению с показателями до лечения.

У всех больных, по сравнению с практически здоровыми лицами, выявлено снижение резистентности эритроцитов, определяемое по увеличению показателя β-АРМ, что свидетельствует о повышении активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Применение Альбарела® позитивно влияет и достоверно снижает активность САС,

о чем свидетельствует уменьшение в процессе лечения показателей на 19,5 у.е. у больных АГ I-II ст. и на 35,8 у.е. у больных АГ III ст.

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что лечение Альбарелом® направлено не только на снижение и стабилизацию АД, но и на активацию мозгового кровообращения, улучшение состояния сосудов, в т.ч. капиллярного русла. Полученные данные свидетельствуют, что Альбарел® снижает гиперсимпатикотонию за счет селективного воздействия на I₁-имидазолиновые рецепторы. С терапевтической точки зрения это означает, что целью антигипертензивной терапии должно быть не только снижение АД, но и уменьшение активности симпатического звена ВНС.

Показатели КЖ до и на фоне лечения Альбарелом® приведены в таблице 4.

В процессе лечения Альбарелом® показатели КЖ у больных АГ I-II ст. по шкале DISS «работа» повысились на 60,8%, «социальная жизнь» — на 68%, «личная жизнь» — на 69,3%, а у больных АГ III ст. на 55%, 61,5% и 78,2% соответственно. Среднее количество баллов всех трех показателей по шкале DISS до лечения было достоверно выше, а после лечения среднее количество баллов достоверно ниже, значит, соответственно, и КЖ у этих больных улучшилось. На первой неделе назначения Альбарела® 40% больных жаловались на су-

Таблица 4

Показатели КЖ у больных АГ с ТИА в результате лечения рилменидином ($M \pm m$)

Шкалы	АГ I-II ст.		АГ III ст.	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Работа	5,6 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,2*	6,0 $\pm$ 0,2	2,7 $\pm$ 0,2*
Социальная жизнь	5,3 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,3*	5,7 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,3*
Личная жизнь	5,2 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,2*	5,5 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,2*

Примечание: * - $p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения.

хость во рту, сонливость. Эти симптомы самостоятельно купировались и не требовали отмены препарата.

Обсуждение

Цель антигипертензивной терапии — оптимальное снижение АД, предупреждение поражения органов-мишеней, улучшение КЖ пациентов. С точки зрения влияния на СП АД антигипертензивный препарат должен отвечать таким требованиям, как отсутствие влияния на нормальный двухфазный ритм АД и улучшение измененного СП, обеспечение контроля АД в ранние утренние часы.

У больных АГ с ТИА использовали селективный агонист имидазолиновых рецепторов Альбарел®, и по результатам СМАД наблюдали благоприятную динамику перечисленных выше показателей.

Внимание кардиологов зачастую сфокусировано лишь на соматическом состоянии больного. Между тем известно, что сердечно-

сосудистая патология тесно связана с аффективными расстройствами, особенно при АГ с ТИА.

Особый интерес представляет психоэмоциональные характеристики в сопоставлении с клинической оценкой соматического статуса пациента в процессе лечения.

В настоящем исследовании на фоне улучшения соматического состояния выявлено достоверное повышение КЖ больных, улучшение их самочувствия. Отмечена тенденция к снижению уровня личностной тревоги, депрессии, повышению ответственности за свое здоровье. Возможно, это связано не только со снижением АД и улучшением его СП, но и с прямым уменьшением гиперактивности симпатического отдела ВНС под влиянием Альбарела®. Роль гиперсимпатикотонии в развитии тревоги и эмоциональных расстройств обсуждается в литературе [14]. За счет симпатолитического действия Альбарел® повышает стресс-устойчивость больных АГ, что также субъективно повышает КЖ [15].

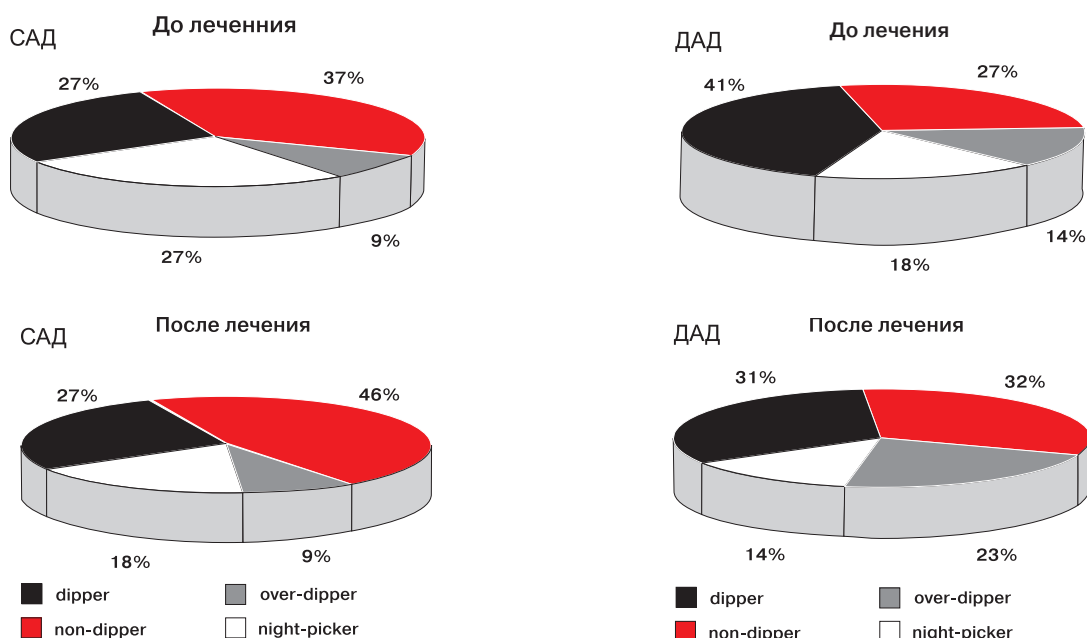


Рис. 2 Динамика СП САД и ДАД в результате лечения рилменидином у больных АГ III ст.

Выводы

- АГ с ТИА головного мозга характеризуется измененным СП АД у большинства обследованных больных с повышением и недостаточным его снижением в ночное время.
- Для лечения больных АГ с ТИА головного мозга может быть использован Альбарел® у больных АГ с I-II ст. повышения АД, у больных АГ III ст. — в составе комбинированной терапии.
- Альбарел® в качестве антигипертензивного препарата у пациентов с АГ и ТИА головного мозга положительно влияет на СП АД.
- β-АРМ свидетельствует о повышении активности симпатического отдела ВНС; она снижается в результате лечения Альбарелом®.
- Комплексное лечение антигипертензивными, метаболическими средствами обеспечивает улучшение психосоматического статуса больных АГ с ТИА головного мозга.

Литература

1. Кобалава Ж.Д. Современные проблемы артериальной гипертонии. Выпуск 6; 48 с.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. Москва 1997; 228.
3. Парфёнов В.А. Транзиторные ишемические атаки. www.medlinks.ru/article.php/sid-2573.
4. Arnal JF, Michel JB, Harrison DG. Nitric oxide in the pathogenesis of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4 (2): 182-8.
5. Mark J, Alberts MD. Forming stroke centers. Update on Guidelines: United States. Fifth annual advances in stroke management symposium. Bermuda 2000; 18.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М «Медицина» 2001; 328 с.
7. Jackson R, Barhame P, Bills J, et al. Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document. *Br Med J* 1993; 307: 107-10.
8. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишеский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференциальный подход. Санкт-Петербург. ВМА 2002; 77 с.
9. Asaka N, Muranaka Y, Hayashi Y, et al. Cardioprotective profile of MET-88 in isolated perfused rat heart. *Eur Heart J* 1994; 15(Suppl. 595): 93.
10. Maiese K, Pek L, Berger SB, Reis DJ. Reduction in focal cerebral ischemia by agents acting at imidazole receptors. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 53-63.
11. Длусская И.Г., Стрюк Р.И., Бобровницкий И.П. Показатель адренорецепции клеточных мембран: референтные величины и информативность в оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы. *Авиакосмич экол мед* 1996; 30(4): 46-51.
12. Эпидемиологические и биостатистические термины, используемые для представления результатов исследований. *МЖ МП* 1997; 1: 6.
13. Tanum L, Malt UF. A new pharmacologic treatment at functional gastrointestinal disorder *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 318-25.
14. Zigmond MJ. Neurochemical studies of central noradrenergic responses to acute and chronic stress: Implications for normal and abnormal behavior. *Neurobiological and clinical consequences of stress: from normal adaptation to PTSD*. Philadelphia 1995: 45-60.
15. Esler M. Rilmenidine sympatholytic activity preserves mental stress, orthostatic sympathetic responses and adrenaline secretion. *J Hypertens* 2004; 22: 1529-34.

Поступила 29/09-2005

Роль наследственной отягощенности в распространении ишемической болезни сердца

Р.Д. Курбанов, Н.Р. Алимухамедова, Р.Т. Умаров, З.А. Пулатова, Д.А. Мухамедова,
И. О. Митропольская

Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз. Ташкент, Республика Узбекистан

Family history and coronary heart disease prevalence

R.D. Kurbanov, N.R. Alimukhamedova, R.T. Umarov, Z.A. Pulatova, D.A. Mukhamedova,
I.O. Mitropolskaya

Republic Cardiology Center, Ministry of Health, Uzbek Republic. Tashkent, Uzbek Republic.

Цель. Изучить роль неблагоприятного в отношении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) семейного анамнеза в распространенности ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 1131 мужчина и 1015 женщин 40-59 лет из неорганизованного населения г. Ташкента с информативными родословными. В работе использованы стандартизованные методы обследования и унифицированные критерии оценки результатов для эпидемиологических исследований.

Результаты. Выявлена статистически достоверная большая частота распространенности ИБС у мужчин (10,6%) и женщин (12,3%) с отягощенной по ССЗ наследственностью (ОН), по сравнению с мужчинами (5,6%) и женщинами (7,3%) того же возраста без ОН. Среди лиц с ОН средние значения артериального давления статистически достоверно превышали аналогичные показатели у лиц соответствующего возраста и пола без ОН. Среди обследованных с ОН статистически достоверно больше обнаружено лиц с 3 и более факторами риска и/или поражением органов-мишеней, сопутствующими заболеваниями, чем среди лиц аналогичного возраста и пола без ОН.

Заключение. В обследованной популяции лица с неблагоприятным в отношении ССЗ семейным анамнезом, представляют собой группу повышенного риска в отношении ИБС.

Ключевые слова: эпидемиология, ишемическая болезнь сердца, семейный анамнез, популяционные исследования.

Aim. To study the role of cardiovascular disease (CVD) in family history regarding coronary heart disease (CHD) prevalence.

Material and methods. In total, 1131 males and 1015 females aged 40-59 years, selected from non-organized Tashkent population, were examined. All participants had informative family history. The authors used standard survey methods and unified criteria for epidemiology data assessment.

Results. CHD was significantly more prevalent in males (10.6%) and females (12.3%) with CVD in family history, comparing to their peers with no CVD in family anamnesis (5.6% and 7.3%, respectively). In the former, mean blood pressure levels were significantly higher, as well as the prevalence of 3 and more risk factors and/or target organ pathology, than in their peers with no CVD-affected relatives.

Conclusion. In the population studied, people with CVD in family history could be regarded as a CHD risk group.

Key words: Epidemiology, coronary heart disease, family history, population studies.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является в настоящее время одной из основных причин инвалидизации и смертности населения трудоспособного возраста [7]. ИБС относится к группе мультифакториальных заболеваний, при которых по наследству передаются признаки, определяющие предрасположенность к болез-

ни. Подразумевается, что для развития самой болезни необходимо воздействие на организм неблагоприятных факторов внешней среды. В результате взаимодействия наследственных и средовых факторов, которые могут варьировать по числу, силе и длительности действия, формируется болезнь. Факторы наследственности

обуславливают возникновение болезни в определенный период жизнедеятельности человека, однако под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды заболевание может проявиться раньше или позже. Такая вариабельность в развитии болезни может обусловить межпопуляционные различия в распространенности заболевания. Данные эпидемиологических исследований выявили межпопуляционные различия в распространенности ИБС, факторов риска (ФР) и степени неблагоприятного эпидемиологического положения в отношении заболеваемости ИБС и смертности от нее [1-5]. Они свидетельствуют о том, что результаты, полученные в одной популяции, нельзя полностью переносить на другие. Изучать роль наследственных факторов в распространенности ИБС необходимо в конкретной популяции.

Цель исследования – оценить роль наследственной предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) в распространенности ИБС в популяции г.Ташкента.

Материал и методы

Материалом исследования послужили результаты скринирующего обследования мужчин и женщин в возрасте 40-59 лет Сабир-Рахимовского района г.Ташкента. Исследование проведено в рамках Всесоюзной кооперативной программы «Эпидемиология ИБС и атеросклероза в различных регионах страны». Для скрининга на основе избирательных списков с помощью таблиц случайных чисел были сформированы независимые репрезентативные выборки неорганизованного населения района обследования. Из 2024 обследованных мужчин и 1494 женщин были отобраны для анализа лица с информативными родословными: 1131 мужчина и 1015 женщин.

Обследование выполнено стандартизованными методами, принятыми в эпидемиологии ССЗ: заполнение карты профилактического обследования, сбор личного и семейного анамнезов, выявление вредных привычек; двукратное измерение артериального давления (АД), антропометрия; регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в покое в 12 стандартных отведениях с последующим кодированием по Миннесотскому коду двумя независимыми кодировщиками; опрос по Вопроснику Дж.Роуз для выявления стенокардии напряжения (СН); исследование липидного профиля крови на автоанализаторе «Техникон-АА».

Выделены следующие формы ИБС: «определенная ИБС» (ОИБС) – определенный инфаркт миокарда (ИМ) (категории 1-1 – 1-2-7 МК) или документированный ИМ; СН – при положительном алгоритме Вопросника Дж.Роуз; безболевая ИБС (БИБС) (категории МК 4-1,2, 5-1,2 без 3-1,3); «возможная ИБС» (ВИБС) – категории МК 1-2-8; 1-3; 4-1,2, 5-1,2 с 3-1,3; 4-3; 5-3; 6-1; 7-1; 8-3. Диагноз артериальной гипертензии (АГ) выставляли при систолическом АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическом АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. [10]. В группу обследованных с АГ включали также лиц, принимавших антигипертензивные препараты в течение последних двух недель.

Наследственность обследуемого характеризовали как неотягощенную (H^-) и отягощенную (H^+) по ССЗ при указании в анамнезе на заболевание родственников 1-ой степени родства ИМ, мозговым инсультом (МИ), стенокардией, АГ с проявлением болезни в возрасте <55 лет у мужчин и <65 лет у женщин, или смерть от вышеуказанных болезней.

При статистической обработке материала использовался критерий Стьюдента для доли и средних величин: достоверность различий оценивали по t-распределению для уровней значимости $<0,05$. Критерий соответствия χ^2 оценивали по t-распределению для уровней значимости $<0,01$.

Результаты

Данные о распространенности различных форм ИБС среди обследованных мужчин представлены в таблице 1. Распространенность ИБС у мужчин с H^+ по ССЗ составила 10,6%, а среди мужчин с H^- 5,6%. Частота распространения ИМ, СН и БИБС у лиц с H^+ превышала частоту этих форм ИБС у лиц с H^- в 2,7; 5,5 и 2,5 раза, соответственно. Распространенность ИБС с возрастом увеличилась с 3,5% до 9,0% ($p=0,02$) среди мужчин с H^- .

В таблице 2 приведены данные о распространенности различных форм ИБС среди обследованных женщин. Распространенность ИБС у женщин с H^+ составила 12,3%, а среди женщин с H^- 7,3%. Частота распространения СН и БИБС у женщин с H^+ превышала таковую у лиц с H^- в 2,8 и 2,2 раза, соответственно. Распространенность ИБС с возрастом увеличивалась с 7,0% до 20,1% ($p=0,0001$) у женщин с H^+ , причем увеличивалась распространенность и ОИБС ($p=0,04$), и ВИБС ($p=0,0001$). У женщин с H^- заболеваемость ИБС также увеличивалась с возрастом с 4,9% до 12,1% ($p=0,04$), в основном за счет ВИБС ($p=0,04$).

Анализ стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений обнаружил (таблица 3), что у мужчин и у женщин с H^+ лица с 3 ФР и более и/или поражениями органов-мишеней (ПОМ), сопутствующими заболеваниями встречались в 1,6 раза чаще, чем среди обследованных с H^- . Анализ присутствия ФР и ПОМ у выявленных в ходе обследования больных ИБС, показал, что 82,3% мужчин и 82,0% женщин с H^+ имели 3 и более ФР и ПОМ. Среди выявленных больных ИБС с H^- 3 и более ФР и ПОМ имели 33,3% мужчин и 21,7% женщин. Одним из главных ФР ИБС является АГ. Среди 71 больного с диагнозом ИБС 27 (38,0%) относились к группе с H^+ , но без АГ; остальные 44 больных ИБС (62,0%) составили группу с H^+ , но с АГ. Из 26 больных ИБС, обнаруженных среди лиц с H^- 21

Таблица 1

Распространенность ИБС среди мужчин с Н⁺ и Н⁻ по ССЗ

Возраст, лет	Показатель	Обследовано, чел.	Формы ИБС										Всего ИБС	
			ИМ		СН		БИБС		ОИБС		ВИБС			
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
40-49	H ⁺	418	8	1,9	15	3,6	6	1,4	29	6,9	16	3,8	45	10,8
	H ⁻	284		-	2	0,7**	1	0,3	3	1,1***	7	2,5	10	3,5***
50-59	H ⁺	251	8	3,2	7	2,8	4	1,6	19	7,6	7	2,8	26	10,4
	H ⁻	178	4	2,2	1	0,6	2	1,1	7	3,9	9	5,1	16	9,0
40-59	H ⁺	669	16	2,4	22	3,3	10	1,5	48	7,2	23	3,4	71	10,6
	H ⁻	462	4	0,9*	3	0,6***	3	0,6	10	2,2***	16	3,5	26	5,6***

Примечание: * - достоверность различий у лиц с Н⁺ и Н⁻: * - p=0,04; ** - p=0,005; *** - p=0,0001.

Таблица 2

Распространенность ИБС среди женщин с Н⁺ и Н⁻

Возраст, лет	Показатель	Обследовано, чел	Формы ИБС										Всего ИБС	
			ИМ		СН		БИБС		ОИБС		ВИБС			
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
40-49	H ⁺	427	1	0,2	4	0,9	7	1,6	12	2,8	20	4,7	32	7,5
	H ⁻	223	1	0,4	-	4	1,8	5	2,2	6	2,7	11	4,9**	
50-59	H ⁺	258	1	0,4	8	3,1	11	4,3	20	7,7	32	12,4	52	20,1
	H ⁻	107	-	2	1,9	-	2	1,9*	11	10,3	13	12,1*		
40-59	H ⁺	685	2	0,3	12	1,7	18	2,6	32	4,7	52	7,6	84	12,3
	H ⁻	330	1	0,3	2	0,6	4	1,2	7	2,1*	17	5,1	24	7,3*

Примечание: * - достоверность различий у лиц с Н⁺ и Н⁻: * - p=0,04; ** - p=0,0003.

Таблица 3

Стратификация риска развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц с Н⁺ и Н⁻ по ССЗ

Возраст, лет	Показатель	Лица с АГ	Риск развития сердечно-сосудистых осложнений														Лица с АГ		
			низкий		средний		высокий		очень высокий		низ- кий		средний		высокий			очень высокий	
			мужчины								женщины								
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
40-49	H ⁺	220	-		31	14,1	149	67,7	40	18,2			30	16,4	127	69,4	28	15,3	183
	H ⁻	93	3	3,2	38	40,9***	45	48,4**	7	7,5**	-		27	52,9***	18	35,3***	6	11,8	51
50-59	H ⁺	154	-			12,3	97	63,0	38	24,7-			14	10,1	91	65,5	34	24,5	139
	H ⁻	74	2	2,7	32	43,2***	26	35,1***	14	18,9	-		15	36,6**	22	53,7	4	9,8**	41
40-59	H ⁺	374	-		50	13,4	246	65,8	78	20,9			44	13,7	218	67,7	62	19,2	322
	H ⁻	167	5	3,0	70	41,9***	71	42,5***	21	12,6*	-		42	45,6***	40	43,5***	10	10,9*	92

Примечание: * - достоверность различий у лиц с Н⁺ и Н⁻: * - p=0,02; 0,01; ** - p=0,003-0,001; *** - p=0,0001.

(80,8%) был с АГ, а 5 (19,2%) без АГ. Среди женщин с Н⁺ были обнаружены 84 больных ИБС, из которых 51 (60,7%) имели АГ, а 33 (39,3%) без АГ. Среди женщин с благоприятным семейным анамнезом у 24 диагностирована ИБС: 15 из них имели АГ (62,5%), а 9 (37,5%) – нет.

В таблице 4 представлены данные о средних значениях АД и липидного спектра сыворотки крови у мужчин. Средние величины САД и ДАД

у мужчин с Н⁺ во всех возрастных группах достоверно превышали соответствующие показатели у мужчин с Н⁻. Среди показателей липидного спектра средние значения общего холестерина (ОХС) у мужчин с Н⁺ были выше, чем у мужчин с Н⁻, но статистически значимые показатели были получены в возрастной категории 40-59 лет. Триглицериды (ТГ) крови у мужчин с Н⁺ во всех возрастных группах достоверно превышали по-

Таблица 4

Средние уровни АД, ОХС, ТГ и α -ХС у мужчин с H^+ и H^- по ССЗ ($X \pm m$)

Возраст, лет	Показатель	Обследовано	САД	ДАД	ОХС	ТГ	α -ХС
40-49	H^+	418	132,94 $\pm$ 0,93	90,75 $\pm$ 0,58	5,29 $\pm$ 0,80	1,41 $\pm$ 0,06	1,23 $\pm$ 0,03
	H^-	284	125,87 $\pm$ 0,85***	85,81 $\pm$ 0,61***	5,10 $\pm$ 0,10	1,10 $\pm$ 0,04***	1,29 $\pm$ 0,04
50-59	H^+	251	140,00 $\pm$ 1,29	91,48 $\pm$ 0,75	5,35 $\pm$ 0,11	1,39 $\pm$ 0,06	1,32 $\pm$ 0,04
	H^-	178	134,67 $\pm$ 1,51**	87,11 $\pm$ 0,80***	5,03 $\pm$ 0,12	1,25 $\pm$ 0,01*	1,25 $\pm$ 0,06
40-59	H^+	669	135,47 $\pm$ 0,80	91,03 $\pm$ 0,46	5,32 $\pm$ 0,06	1,40 $\pm$ 0,03	1,26 $\pm$ 0,03
	H^-	462	129,28 $\pm$ 0,80***	86,31 $\pm$ 0,40***	5,07 $\pm$ 0,07**	1,16 $\pm$ 0,03***	1,27 $\pm$ 0,03

Примечание: * - достоверность различий у лиц с H^+ и H^- : * - $p=0,02$; ** - $p=0,001$; *** - $p=0,0001$.

казатели у мужчин с H^- . Средние значения альфа-холестерина (α -ХС) с H^+ и H^- у мужчин не различались. Данные о средних уровнях АД и параметрах липидного спектра крови у женщин (таблица 5) свидетельствуют, что у женщин с H^+ показатели САД и ДАД были достоверно выше во всех возрастных группах, чем у женщин с H^- . Содержание ОХС и ТГ крови у женщин с H^+ и H^- не различалось между собой. Средний уровень α -ХС у женщин с H^+ был выше, чем у женщин с H^- .

Обсуждение

В настоящем исследовании средний возраст обследованных мужчин составил 48,25 $\pm$ 0,19 лет, женщин — 48,27 $\pm$ 0,18 лет с H^+ по ССЗ; он достоверно ($p>0,05$) не отличался от среднего возраста мужчин (48,35 $\pm$ 0,22 лет) и женщин (47,74 $\pm$ 0,26 лет) с H^- . Распространенность ИБС среди мужчин и женщин с H^+ в 1,9 и 1,7 раза превышала частоту ее среди мужчин и женщин с H^- . У мужчин это было связано с ОИБС, а у женщин дополнительно и ВИБС. Эти результаты свидетельствуют о том, что позитивный семейный анамнез в отношении ССЗ вносит самостоятельный и определяющий вклад в предрасположенность к ИБС, что согласуется с данными литературы [6,9].

Заболеваемость ИБС у мужчин 40-49 лет с H^+ в 3,1 раза превышала ее у мужчин этой воз-

растной категории, но с H^- . В следующей возрастной группе различия в распространенности ИБС у мужчин с H^+ и H^- отсутствовали. Частота ИБС у мужчин с H^+ не увеличивалась с возрастом, а у мужчин с H^- она выросла в 2,6 раза. Заболеваемость ИБС у женщин с H^+ достоверно превышала таковую у женщин с H^- в обеих возрастных группах. С возрастом частота распространенности ИБС у женщин с H^+ увеличилась в 2,7 раза, а у женщин с H^- в 2,5 раза. Отсутствие возрастной динамики в распространенности ИБС у мужчин с H^+ скорее можно объяснить выбыванием мужчин из популяции из-за высокой смертности среди них.

Полученные результаты показывают, что у мужчин и женщин с возрастом увеличивается значимость H^+ , но одновременно растет влияние неблагоприятных факторов внешней среды. Согласно данным литературы значимость наследственных факторов увеличивается к возрасту 55-64 лет [6,8].

Эпидемиологические исследования показали, что с увеличением присутствия и количества ФР растет риск возникновения ИБС. В исследованной популяции лица с 3 и более ФР и/или ПОМ, сопутствующими заболеваниями достоверно чаще встречались среди лиц с H^+ . Выявленные в ходе обследования боль-

Таблица 5

Средние уровни АД, ОХС, ТГ и α -ХС у женщин с H^+ и H^- по ССЗ ($X \pm m$)

Возраст, лет	Показатель	Обследовано	САД	ДАД	ОХС	ТГ	α -ХС
40-49	H^+	427	131,99 $\pm$ 1,01	87,21 $\pm$ 0,57	5,11 $\pm$ 0,08	1,13 $\pm$ 0,04	1,29 $\pm$ 0,03
	H^-	223	123,21 $\pm$ 1,18***	82,21 $\pm$ 0,66***	5,02 $\pm$ 0,12	1,06 $\pm$ 0,06	1,23 $\pm$ 0,04
50-59	H^+	258	141,43 $\pm$ 1,47	90,15 $\pm$ 0,78	5,53 $\pm$ 0,09	1,24 $\pm$ 0,06	1,39 $\pm$ 0,04
	H^-	107	132,42 $\pm$ 1,83**	85,35 $\pm$ 1,13**	5,49 $\pm$ 0,14	1,17 $\pm$ 0,08	1,30 $\pm$ 0,05
40-59	H^+	685	135,39 $\pm$ 1,12	88,23 $\pm$ 0,48	5,27 $\pm$ 0,06	1,17 $\pm$ 0,03	1,33 $\pm$ 0,02
	H^-	330	126,16 $\pm$ 1,02***	83,22 $\pm$ 0,58***	5,17 $\pm$ 0,08	1,10 $\pm$ 0,05	1,25 $\pm$ 0,03*

Примечание: * - достоверность различий у лиц с H^+ и H^- : * - $p=0,04$; ** - $p=0,001$; *** - $p=0,0001$.

ные ИБС с H^+ имели 3 и более ФР и ПОМ в 2,5 (мужчины) и 3,7 (женщины) раза чаще, чем больные ИБС с H^- . Эти данные свидетельствуют, что H^+ по ССЗ проявляется у мужчин и женщин не только достоверно большей заболеваемостью ИБС, но и достоверно большим количеством ФР и ПОМ.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что более высокие значения САД и ДАД, уровни ОХС и ТГ в сыворотке крови, более низкие концентрации α -ХС наблюдались в популяциях с высокой степенью неблагополучия эпидемиологической ситуации в отношении риска смерти от ИБС [1,3]. В исследуемой популяции достоверно более высокие уровни САД и ДАД наблюдались у лиц с H^+ по ССЗ, а более высокие концентрации ОХС и ТГ сыворотке крови у мужчин с H^+ по ССЗ.

Чтобы подтвердить или опровергнуть, что наблюдаемые в настоящем исследовании различия по распространенности ИБС между лицами с H^+ и H^- в значительной мере обусловлены наследственными факторами, были произведены расчеты с использованием нулевой гипотезы. Установлено, что обнаруженные различия между показателями у мужчин и женщин с H^+ и H^- по ССЗ в значительной степени связаны с наследственными факторами: $\chi^2=9,12$ при $p<0,01$ для мужчин, и $\chi^2=5,72$ при $p<0,02$ для женщин.

Литература

1. Алексеев В.П., Иванов К.И., Константинов В.В. и др. Эпидемиология ишемической болезни сердца и особенности атеросклероза у мужчин Якутска. Тер архив 2001; 1: 12-8.
2. Блужас Й., Реклайтене Р., Тамошюнас А. и др. Распространенность ишемической болезни сердца и показатели смертности у населения Каунаса 35-64 лет по данным проспективного исследования. Кардиология 2002; 2: 72-5.
3. Жуковский Г.С., Варламова Т.А., Константинов В.В. и др. Закономерности формирования динамики и территориальных различий эпидемиологической ситуации в отношении ишемической болезни сердца. Кардиология 1996; 3: 8-17.
4. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Оганов Р.Г. и др. Сравнительная характеристика распространенности ишемической болезни сердца у мужчин 40-54 лет в различных городах Советского Союза (эпидемиологическое кооперативное исследование). Тер архив 1989; 3: 101-5.
5. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Шестов Д.Б. и др. Эпидемиология ишемической болезни сердца и ее связь с основными факторами риска среди мужского населения в некоторых городах СССР (кооперативное исследование). Тер архив 1991; 1: 11-6.
6. Никитин Ю.П., Воевода М.М., Максимов В.Н. и др. Распространенность наследственной отягощенности по ишемической болезни сердца в неорганизованной популяции Новосибирска и ее связь с этим заболеванием. Кардиология 2001; 4: 20-2.
7. Оганов Р.Г. Первичная профилактика ишемической болезни сердца. Москва «Медицина» 1990.
8. Чурина С.К. Особенности патогенеза ишемической болезни сердца у женщин молодого и среднего возраста. Ленинград «Наука» 1983.
9. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur Heart J 1994; 15: 1300-31.
10. World Health Organization International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension 1999; 171: 151-83.

H^+ по ССЗ является ФР ИБС, что согласуется с данными литературы [6,9].

Таким образом, наследственная предрасположенность к ССЗ в обследованной популяции является достоверной; она проявляется более высокой распространенностью различных форм ИБС, большим количеством ≥ 3 ФР и ПОМ, более высокими уровнями САД и ДАД по сравнению с лицами, имеющими благоприятный семейный анамнез в отношении ССЗ.

Выводы

- Распространенность ИБС у мужчин и женщин 40-59 лет с H^+ по ССЗ составляет 10,6% и 12,3% соответственно, распространенность ее у мужчин и женщин того же возраста с H^- — 5,6% и 7,3% соответственно.
- Средние уровни САД и ДАД у мужчин и женщин с H^+ достоверно превышали аналогичные показатели у лиц соответствующего возраста и пола с H^- .
- Среди мужчин и женщин с H^+ по ССЗ лица с 3 и более ФР и/или ПОМ, сопутствующими заболеваниями встречались в 1,6 раза чаще, чем лица с H^- .
- Лица с H^+ по ССЗ представляют собой группу повышенного риска развития ИБС и поэтому, в первую очередь, нуждаются в первичной профилактике.

Поступила 16/11-2004

Ремоделирование правых отделов сердца у больных ишемической болезнью сердца: клинико-патофизиологические корреляции

Н.С. Бусленко, Ю.И. Бузиашвили, И.В. Кокшенева, Э.У. Асымбекова, О.М. Шерстянникова

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН. Москва, Россия

Right heart remodeling in coronary heart disease: clinico-pathophysiological correlations.

N.S. Buslenko, Yu.I. Buziashvili, I.V. Koksheneva, E.U. Asymbekova, O.M. Sherstyannikova

A.N. Bakoulev Research Center for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Science. Moscow, Russia

Цель. Изучить особенности геометрии правого желудочка (ПЖ), а также проанализировать клинико-патофизиологические процессы, связанные с ремоделированием правых отделов сердца у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 184 больных ИБС, которым была выполнена стресс-эхокардиография с добутамином.

Результаты. У больных ИБС наблюдаются структурно-функциональные изменения правых отделов сердца, которые выражаются: в развитии дилатации полости ПЖ, изменении его конфигурации (увеличение соотношения поперечных размеров к продольному размеру ПЖ), дилатации полости правого предсердия и фиброзного кольца трикуспидального клапана, что сопровождается появлением трикуспидальной недостаточности, снижении индексов систолической функции ПЖ. Патогенетическое значение в развитии ремоделирования правых отделов сердца имеют: функциональное состояние левых отделов сердца и наличие митральной недостаточности, ишемическая дисфункция миокарда ПЖ, функциональное состояние межжелудочковой перегородки.

Заключение. Детерминанты функции ПЖ и механизмы структурной перестройки правых отделов, лежащие в основе процессов ремоделирования сердца при коронарной болезни, сложны и многофакторны. В данном исследовании были проанализированы особенности регионарной геометрии ПЖ у различных категорий больных ИБС, рассмотрены закономерности развития, связанные с ремоделированием правых отделов.

Ключевые слова: правый желудочек, ишемическая болезнь сердца, ишемическая дисфункция миокарда правого желудочка, ремоделирование сердца, стресс-эхокардиография с добутамином.

Aim. To study right ventricular (RV) geometry and analyze clinico-pathophysiological processes, associated with right heart remodeling in coronary heart disease (CHD) patients.

Material and methods. The study included 184 CHD patients, who underwent dobutamine stress echocardiography (EchoCG).

Results. In CHD patients, structural and functional abnormalities of right heart chambers were registered: RV dilatation, dysconfiguration (increased ratio of RV transversal to longitudinal size), right atrium (RA) dilatation, tricuspidal valve fibrotic annulus distention, associated with tricuspidal insufficiency, and RV systolic function decrease. Among pathogenetic factors of right heart remodeling, there were: left heart function, mitral insufficiency, RV ischemic myocardial dysfunction, interventricular septum function.

Conclusion. RV function determinants and right heart remodeling mechanisms are complex and multifactorial. This study analyzed regional RV geometry in various categories of CHD patients, and pathogenesis of right heart remodeling.

Key words: Right ventricle, coronary heart disease, right ventricular ischemic dysfunction, heart remodeling, dobutamine stress echocardiography.

В настоящее время дисфункция желудочков у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) рассматривается как следствие их структурно-функциональных изменений: дилатации, гипертрофии, трансформации геометрических параметров, клапанной дисфункции, что в со-

турно-функциональных изменений: дилатации, гипертрофии, трансформации геометрических параметров, клапанной дисфункции, что в со-

вокупности составляет сущность процессов ремоделирования сердца [1]. Ремоделирование сердца у больных ИБС является бивентрикулярным процессом, однако патофизиология структурных изменений правых отделов сердца изучена недостаточно.

Цель этого исследования — изучить особенности геометрии правого желудочка (ПЖ), а также проанализировать клинко-патофизиологические процессы, связанные с ремоделированием правых отделов сердца у больных ИБС.

Материал и методы

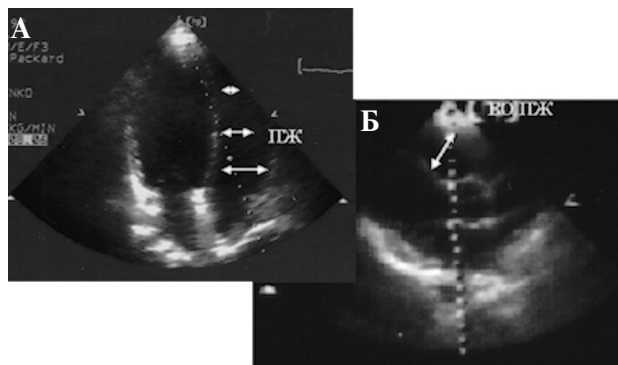
Клиническая характеристика больных. Были обследованы 184 больных ИБС, все мужчины, находившиеся на обследовании в Клинико-диагностическом отделении Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН, средний возраст больных — $52,71 \pm 1,12$ лет. У большинства пациентов был диагностирован тяжелый функциональный класс (ФК) стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов: 84% — III и IV ФК, у 8% — нестабильная стенокардия. 91% пациентов перенесли инфаркт миокарда (ИМ), недостаточность кровообращения (НК) наблюдалась у 29%: 13% — I стадии, 9% — IIА, 7% — IIБ стадии согласно классификации Н.Д.Стражеско, В.Х.Василенко.

Эхокардиография (ЭхоКГ). Ультразвуковое исследование выполнялось на аппаратах «Sonos 2500-5000» фирмы «Hewlett-Packard» секторальным датчиком (2,7–3,5 МГц). Для визуализации левого желудочка (ЛЖ) и ПЖ регистрировались 6 проекций: парастеральные по длинной оси, по короткой оси на 3 уровнях (базальный, средний и апикальный), апикальные 4-камерная и 2-камерная. Сегментарная сократительная функция ПЖ оценивалась по 5 сегментам: передняя стенка (стен.), боковая, нижняя, выводной отдел (ВОПЖ), верхушка. Для количественной оценки нарушений локальной сократимости ПЖ рассчитывался индекс нарушения сегментарной сократимости ПЖ (ИНСС): сегментам с нормальной сократимостью присваивалось значение 1, гипокинетичным — 2, акинетичным — 3, дискинетичным — 4; сумма значений всех сегментов делилась на количество сегментов — 5.

Анализировались следующие геометрические параметры ПЖ (рисунки 1,2):

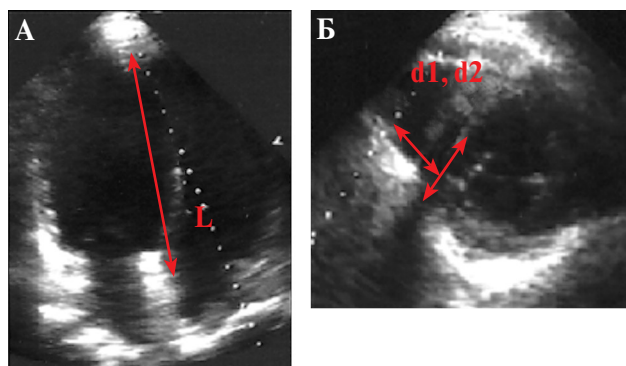
- диастолические размеры ПЖ от межжелудочковой перегородки (МЖП) до свободной стен. ПЖ, вычисленные в апикальной 4-камерной позиции, на базальном — конечный диастолический размер (КДР) ПЖ_{б/3}, среднем — КДР ПЖ_{с/3} и верхушечном — КДР ПЖ_{в/3} уровнях;
- систолические размеры ПЖ от МЖП до свободной стен. ПЖ, вычисленные в апикальной 4-камерной позиции, на базальном — конечный систолический размер (КСР) ПЖ_{б/3}, среднем — КСР ПЖ_{с/3} и верхушечном — КСР ПЖ_{в/3} уровнях;
- систолическое укорочение поперечных размеров ПЖ на базальном (СУк_{б/3}, среднем (СУк_{с/3}) и верхушечном (СУк_{в/3}) уровнях, рассчитываемое по формуле: $[(\text{КДР ПЖ} - \text{КСР ПЖ}) / \text{КДР ПЖ}] \times 100\%$;
- площадь ПЖ, вычисленная в апикальной 4-камерной позиции в диастолу (S_d ПЖ в 4-камерн. пр.) и в систолу (S_s ПЖ в 4-камерн. пр.);
- фракционное изменение площади ПЖ в апикальной 4-камерной позиции (ФИП ПЖ в 4-камерн. пр.), вычисляемое по формуле: $[(S_d \text{ ПЖ} - S_s \text{ ПЖ}) / S_d \text{ ПЖ}] \times 100\%$;

- длинная ось ПЖ (L), рассчитывается как расстояние от верхушки ПЖ до середины фиброзного кольца (ФК) трикуспидального клапана в апикальной 4-камерной позиции, определяемая в диастолу;



А — апикальная 4-камерная позиция; Б — парастеральная позиция по длинной оси ЛЖ.

Рис. 1 Вычисление размеров ПЖ: МЖП — боковая стенка в апикальной 4-камерной позиции.



А — L — длинная ось ПЖ; Б — d1, d2 — взаимно перпендикулярные оси ПЖ.

Рис. 2 Вычисление длинной и коротких осей ПЖ.

- взаимно перпендикулярные короткие оси ПЖ, определяемые в парастеральной короткоаксиальной позиции на срединном уровне: переднезадний размер ПЖ (d_1), размер МЖП — боковая стен. ПЖ (d_2) в диастолу и систолу соответственно;
- систолическое укорочение коротких осей ПЖ — СУк d_1 и СУк d_2 , вычисляется по формуле: $[(d_d - d_s) / d_d] \times 100\%$;
- площадь ПЖ, вычисленная в парастеральной короткоаксиальной позиции на срединном уровне, в диастолу (S_d ПЖ по корот.оси) и в систолу (S_s по корот.оси);
- фракционное изменение площади ПЖ парастеральной короткоаксиальной позиции (ФИП ПЖ по корот.оси), определяемое по формуле: $[(S_d \text{ ПЖ} - S_s \text{ ПЖ}) / S_d \text{ ПЖ}] \times 100\%$;
- отношение поперечных размеров ПЖ к длинной оси ПЖ КДР ПЖ_{б/3}/L, КДР ПЖ_{с/3}/L, КДР ПЖ_{в/3}/L;
- отношение коротких осей ПЖ к длинной оси ПЖ — $d_1/L, d_2/L$;
- абсолютная толщина стен. ПЖ — передней, боковой, нижней, ВОПЖ и МЖП, определяемая в парастеральной короткоаксиальной и длинноаксиальной позициях;
- систолическое утолщение стен. ПЖ (СУт), вычисляемое по формуле:

$$\left[\frac{(\text{Толщина стен.}_d - \text{Толщина стен.}_s)}{\text{Толщина стен.}_d} \right] \times 100\%$$

Конечно-систолический (КСО), конечно-диастолический (КДО) объемы и фракция выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывались по формуле: площадь – длина ЛЖ в модификации Simpson J A из апикальной 4-камерной позиции.

Стресс-ЭхоКГ с добутамином выполнялась по стандартной методике: инфузия осуществлялась в нарастающих дозах 5, 10, 15, 20, 30, 40 мкг/кг/мин, в течение 3 минут каждая доза, до развития клинических, электрокардиографических (ЭКГ) или ЭхоКГ признаков ишемии. Показатели ЛЖ и ПЖ оценивались исходно, на малых дозах, когда наблюдалось максимальное улучшение функции ПЖ и ЛЖ, и на стресс-дозах добутина.

Статистический анализ. При статистической обработке результатов использовали методы параметрической статистики. Вычисляли средние арифметические значения (М), среднюю частоту признаков (р) и ошибки средних величин (m). Для суждения о достоверности различий применяли критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений [2]:

$$t = \frac{X_1 - X_2}{\sqrt{(s^2_{\text{вну}}/n_1) + (s^2_{\text{вну}}/n_2)}}$$

где $s^2_{\text{вну}}$ – внутригрупповая дисперсия, X_1, X_2 – выборочные средние, n_1, n_2 – объемы выборок. Данные считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Частота и характер дисфункции миокарда ПЖ у больных ИБС

Проанализированы 920 сегментов ПЖ (по 5 сегментов у каждого больного). Нарушения локальной сократимости ПЖ обнаружены в состоянии покоя в 41% сегментов ПЖ, при инфузии стресс-доз добутина – в 48%. По результатам качественного анализа сегментарной сократимости в 7% сегментов ПЖ выявлен рубец, в 25% – обратимая дисфункция, в 30%: развилась ишемия на стресс-дозах добутина. ИНСС ПЖ в состоянии покоя составил $1,45 \pm 0,03$, на малых дозах добутина – $1,1 \pm 0,02$ ($p < 0,001$ по сравнению с покоем), на стресс-дозах добутина – $1,59 \pm 0,04$ ($p < 0,001$ по сравнению с малыми дозами).

Геометрические параметры ПЖ в зависимости от выраженности дисфункции миокарда ЛЖ

Для определения влияния функционального состояния ЛЖ на процессы ремоделирования правых отделов сердца все обследованные пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа ($n=59$) – с выраженным снижением сократительной функции ЛЖ – ФВ ЛЖ $< 40\%$; 2 группа ($n=80$) – с умеренной дисфункцией ЛЖ – ФВ ЛЖ = $40-50\%$, 3 группа ($n=44$) – с сохранной сократительной функцией ЛЖ – ФВ ЛЖ $> 50\%$.

Были выявлены значительные различия по геометрическим показателям ПЖ между груп-

пами: в 1 группе определялась более выраженная дилатация полости ПЖ по сравнению со 2 и 3 группами. Частота обнаружения дилатации ПЖ составила в 1 группе 64% vs 38% и 20% во 2 и 3 группах, соответственно. Поперечные размеры ПЖ в диастолу – КДР ПЖ, были достоверно больше в 1 группе по сравнению со 2 и 3 группами на базальном: в 1 группе – $4,38 \pm 0,11$ см, во 2 – $4,02 \pm 0,08$ см, в 3 – $3,96 \pm 0,13$ см ($p < 0,001$); среднем: в 1 группе – $3,64 \pm 0,1$ см, во 2 – $3,41 \pm 0,07$ см, в 3 – $3,52 \pm 0,1$ см ($p < 0,001$); верхушечном: в 1 группе – $1,51 \pm 0,06$, 2 группе – $1,28 \pm 0,04$, в 3 группе – $1,75 \pm 0,02$ см ($p < 0,001$) уровнях. S_d ПЖ в 4 камерной позиции в 1 группе составила $23,9 \pm 1,15$ см², 2 группе – $19,0 \pm 0,77$ см², в 3 – $15,2 \pm 0,95$ см² ($p < 0,001$); по короткой оси в 1 группе составила $12,9 \pm 0,71$ см², во 2 – $11,5 \pm 0,43$ см², 3 группе – $4,7 \pm 0,8$ см², и была достоверно больше в 1 группе по сравнению со 2 ($p < 0,05$) и 3 ($p < 0,001$) группами; в 3 группе этот показатель был наименьшим.

Зафиксированы изменения формы ПЖ: увеличение d_1/L_v в 1 и 2 группах: в 1 группе – $0,77 \pm 0,03$, во 2 – $0,67 \pm 0,01$, в 3 – $0,49 \pm 0,01$ ($p < 0,001$).

В 1 группе наблюдалось увеличение размеров ПП: в 1 группе – $4,37 \pm 0,11$ см, во 2 – $3,7 \pm 0,1$ см, в 3 – $3,66 \pm 0,1$ см ($p < 0,001$) и ФК трикуспидального клапана: в 1 группе – $34,1 \pm 0,65$ см, во 2 – $28,6 \pm 0,74$ см, в 3 – $25,0 \pm 0,46$ см ($p < 0,001$); во 2 и 3 группах эти показатели оставались в пределах нормы. Также отмечена значительно большая частота распространения трикуспидальной недостаточности в 1 группе: 68% vs 30% и 27% во 2 и 3 группах, соответственно. Частота гемодинамически значимой трикуспидальной недостаточности (II и III степени) в 1 группе составила 32% , тогда как во 2 и 3 группах преобладала I степень недостаточности трехстворчатого клапана.

Диагностировано более выраженное нарушение систолической функции ПЖ в 1 группе ($28,1 \pm 1,45\%$) по сравнению со 2 ($32,9 \pm 1,52\%$) и 3 ($36,5 \pm 1,45\%$); ФИП ПЖ в 4-камерной позиции – ($p < 0,02$) со 2 группой и ($p < 0,001$) с 3, и по короткой оси: в 1 группе – $32,7 \pm 1,99\%$, во 2 – $31,2 \pm 0,93\%$, в 3 – $47,6 \pm 1,83\%$ ($p < 0,5$ со 2 и $p < 0,001$ с 3 группами), было наименьшим в 1 группе. Значительно снижены оказались СУк d_1 : в 1 группе – $16,26 \pm 1,2\%$, во 2 – $21,1 \pm 0,9\%$, в 3 – $25,3 \pm 1,28\%$ ($p < 0,5$ со 2 группой и $p < 0,002$ с 3); d_2 : в 1 группе – $21,8 \pm 1,49\%$, во 2 – $25,6 \pm 1,34\%$, в 3 – $27,7 \pm 2,01\%$ ($p < 0,05$ со 2 и $p < 0,001$ с 3 группами); также СУк поперечных размеров ПЖ на базальном ($p < 0,5$ со 2 группой и $p < 0,001$ с 3), среднем ($p < 0,2$ со 2

группой и $p < 0,001$ с 3) и верхушечном ($p < 0,5$ со 2 группой и $p < 0,001$ с 3) уровнях в 1 группе.

Следует отметить, что в 1 группе выявлена значительно большая частота распространения митральной недостаточности: 87% vs 41% и 25% во 2 и 3 группах, соответственно; частота гемодинамически значимой митральной недостаточности (II–IV степеней) также была существенно выше в 1 группе: 70% vs 15% и 5% во 2 и 3 группах, соответственно; обнаружена более выраженная дилатация полости ЛП ($p < 0,001$) и ФК митрального клапана ($p < 0,001$) в 1 группе.

Геометрические показатели ПЖ в зависимости от характера дисфункции миокарда ПЖ

С целью определения влияния дисфункции миокарда ПЖ на изменение его геометрических показателей пациенты были разделены на следующие 3 группы: I группа ($n=47$) – с необратимой дисфункцией (рубцовыми изменениями) миокарда ПЖ; II группа ($n=89$) – с обратимой дисфункцией (гибернацией) миокарда ПЖ; III группа ($n=21$) – с сохранной сократительной функцией ПЖ в покое и развитием ишемии миокарда ПЖ на стресс-дозах добутамина.

В I группе пациентов выявлены наиболее значительные изменения геометрических показателей ПЖ. У пациентов II группы также имели место изменения геометрических характеристик ПЖ, но менее выраженные. У больных III группы показатели геометрии ПЖ в состоянии покоя были существенно не нарушены. Изменения геометрических показателей ПЖ в I и II группах характеризовались: наличием дилатации полости ПЖ – частота определения дилатации ПЖ составила в I группе 62%, во II – 39%, в III – 29%; увеличением КДР ПЖ: на базальном – в I группе – $4,43 \pm 0,12$ см, II – $4,34 \pm 0,1$ см, III – $3,27 \pm 0,1$ см; среднем – в I группе – $3,64 \pm 0,1$ см, II – $3,47 \pm 0,1$ см, III – $3,19 \pm 0,12$ см; верхушечном – в I группе – $1,51 \pm 0,06$ см, II – $1,45 \pm 0,95$ см, III – $1,04 \pm 0,04$ см ($p < 0,2$) уровнях; увеличением S_d ПЖ в 4 камерной позиции – в I группе – $24,3 \pm 1,19$ см², II – $19,4 \pm 0,8$ см², III – $15,5 \pm 0,7$ см² ($p < 0,001$) и по короткой оси – в I группе – $12,01 \pm 0,7$ см², II группе – $12,2 \pm 0,52$ см², III – $6,63 \pm 0,7$ см² ($p < 0,001$), наиболее выраженные в I группе.

Показатели d_1/L , КДР ПЖ/ L на базальном, среднем и верхушечном уровнях были несколько увеличены в I и II группах, но различия не достоверны ($p < 0,1$).

Показатели систолической функции ПЖ

были нарушены в I и II группах; наиболее выраженные нарушения в I группе: СУк КДР ПЖ на трех уровнях ($p < 0,5$ со II группой и $p < 0,001$ с III группой), ФИП ПЖ в 4-камерной позиции – в I группе – $30,8 \pm 1,97\%$, II – $32,2 \pm 1,3\%$, III – $37,16 \pm 2,83\%$ ($p < 0,005$) были достоверно ниже в I группе.

Существенные различия между группами обнаружены по частоте трикуспидальной недостаточности, значительно чаще она имела место у пациентов I группы – 66% vs 34% и 10% во II и III группах, соответственно. Значительно чаще диагностировалась гемодинамически значимая трикуспидальная регургитация (II–III степеней) у пациентов с рубцовыми изменениями миокарда ПЖ – 20% vs 8% во II группе; в III группе пациенты с трикуспидальной недостаточностью > I степени отсутствовали. В I группе размеры ПП: в I группе – $4,18 \pm 0,13$ см, II – $3,82 \pm 0,1$ см, III – $3,59 \pm 0,12$ см ($p < 0,005$) и ФК трикуспидального клапана: в I группе – $34,83 \pm 0,61$ см, II – $3,45 \pm 0,1$ см, III – $28,0 \pm 1,9$ см ($p < 0,001$) были достоверно больше, чем во II и III группах.

Геометрические показатели ПЖ в зависимости от локализации рубцовых изменений миокарда ПЖ.

Для определения как локализация рубцовых изменений миокарда ПЖ влияет на функционально-геометрические характеристики правых отделов сердца, больные были разделены на 2 группы: 1 группа ($n=21$) – с рубцовыми изменениями передней стенки ПЖ, 2 группа ($n=26$) – с рубцовыми изменениями нижней стенки ПЖ.

При анализе геометрических характеристик ПЖ в зависимости от локализации рубцовых изменений ПЖ, обнаружено, что во 2 группе определяются более выраженные нарушения геометрии ПЖ, которые заключаются: в более значительной дилатации полости ПЖ; частота дилатации ПЖ у больных с рубцом ПЖ нижней локализации составила 65%, тогда как у больных с передней локализацией рубца ПЖ – 57%. У пациентов с нижним рубцом ПЖ наблюдались: большие размеры КДР ПЖ на базальном – в I группе – $4,1 \pm 0,15$ см, во 2 – $4,6 \pm 0,17$ см ($p < 0,001$); среднем – в I группе – $3,5 \pm 0,13$ см, во 2 – $3,8 \pm 0,14$ см ($p < 0,001$); верхушечном – в I группе – $1,41 \pm 0,08$ см, во 2 – $1,55 \pm 0,08$ см ($p < 0,001$) уровнях; более выраженное увеличение S_d ПЖ в 4 камерной позиции: в I группе – $23,0 \pm 1,1$ см², во 2 – $25,2 \pm 1,94$ см² ($p < 0,001$) и по короткой оси: в I группе – $11,3 \pm 1,36$ см², во 2 – $12,6 \pm 0,73$ см² ($p < 0,005$); более выраженное

снижение индексов систолической функции ПЖ: достоверно меньше СУк КДР ПЖ на базальном — в 1 группе — $19,9 \pm 2,17\%$, во 2 — $17,0 \pm 1,46\%$ ($p < 0,001$) и среднем — в 1 группе — $27,1 \pm 2,89\%$, во 2 — $19,9 \pm 2,12\%$ ($p < 0,001$) уровнях, тогда как на верхушечном уровне СУк КДР ПЖ между группами статистически не различалось: в 1 группе — $20,7 \pm 3,95\%$, во 2 — $20,48 \pm 2,94\%$ ($p > 0,5$); ФИП ПЖ в 4-камерной позиции было меньше у пациентов с нижней локализацией рубца ПЖ: в 1 группе $33,7 \pm 3,57\%$, во 2 — $29,0 \pm 2,32\%$ ($p < 0,001$). По соотношению поперечных размеров ПЖ к продольному, существенные различия между группами отсутствовали.

Выраженные различия между группами обнаружены по частоте (у 70% больных с рубцовыми изменениями нижней стенки ПЖ и у 67% пациентов с рубцовыми изменениями передней стенки ПЖ) и выраженности трикуспидальной недостаточности. II-III степеней трикуспидальной регургитации отмечены у 39% больных с рубцовыми изменениями ПЖ нижней локализации и у 20% больных с передней локализацией. Более значительная дилатация полости ПП: в 1 группе $4,03 \pm 0,14$ см, во 2 — $4,28 \pm 0,21$ см ($p < 0,001$) и ФК трикуспидального клапана: в 1 группе $32,5 \pm 1,22$ см, во 2 — $36,38 \pm 1,47$ см ($p < 0,001$) обнаружены у пациентов с рубцом нижней стенки ПЖ.

Характеристика поражения коронарных артерий (КА) представлена в таблице 1. У подавляющего большинства пациентов было выявлено множественное тяжелое поражение КА.

Корреляционные взаимосвязи

Получены корреляционные взаимосвязи ИНСС ПЖ с КДР ПЖ на базальном ($r = 0,65$,

$p < 0,001$), среднем ($r = 0,4$, $p < 0,001$) и верхушечном ($r = 0,32$, $p < 0,001$) уровнях; с S_d ПЖ в 4 камерной позиции ($r = 0,46$, $p < 0,001$), с КДР ПЖ/Л на базальном ($r = 0,33$, $p < 0,001$), среднем ($r = 0,06$, $p < 0,5$) и верхушечном ($r = 0,16$, $p < 0,05$) уровнях. Это может свидетельствовать о зависимости геометрических характеристик ПЖ от степени выраженности дисфункции миокарда ПЖ. Корреляционные взаимосвязи ФВ ЛЖ с S_d ПЖ в 4 камерной позиции ($r = -0,41$, $p < 0,001$) и с d_1/L ($r = -0,54$, $p < 0,001$), а также ИНСС ЛЖ с S_d ПЖ в 4 камерной позиции ($r = 0,4$, $p < 0,001$) и с d_1/L ($r = 0,54$, $p < 0,001$), могут подтверждать значимое влияние функционального состояния ЛЖ на изменение геометрических параметров ПЖ. Полученные корреляционные взаимосвязи СУт МЖП с S_d ПЖ в 4 камерной позиции ($r = 0,2$, $p < 0,01$) и с d_1/L ($r = -0,22$, $p < 0,005$), а также СУт МЖП на малых дозах добутамина с d_1/L ($r = -0,5$, $p < 0,001$), d_2/L ($r = -0,31$, $p < 0,001$), с КДР ПЖ/Л на базальном ($r = -0,22$, $p < 0,005$), среднем ($r = -0,29$, $p < 0,001$) и верхушечном ($r = -0,5$, $p < 0,001$) уровнях, свидетельствуют о взаимозависимости процессов ремоделирования правых отделов сердца с функциональным состоянием МЖП.

Таким образом, полученные корреляционные взаимосвязи, могут доказывать, что процессы ремоделирования правых отделов сердца находятся под влиянием: выраженности дисфункции миокарда ПЖ, функционального состояния левых отделов сердца и МЖП.

Обсуждение

Наиболее важными результатами настоящего исследования являются следующие:

- у больных ИБС наблюдаются структурно-функциональные изменения правых от-

Таблица 1

Характеристика поражения КА.

Параметр	Количество больных n	% больных	
Тип коронарного кровообращения			
Правый	88	88%	
Левый	10	10%	
Сбалансированный	3	3%	
Поражение КА			
Ствол ЛКА	Стенозы	22	22%
Система ПМЖВ	Стенозы	54	54%
	Окклюзии	42	42%
	ВСЕГО	96	96%
	Стенозы	62	62%
Система ОВ	Окклюзии	12	12%
	ВСЕГО	74	74%
	Стенозы	57	57%
ПКА	Окклюзии	30	30%
	ВСЕГО	87	87%

Примечание: ЛКА — левая КА, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ОВ — огибающая ветвь.

делов сердца, которые состоят в развитии дилатации полости ПЖ, изменении его конфигурации — увеличение соотношения поперечных размеров к продольному, дилатации полости ПП и ФК трикуспидального клапана, что сопровождается появлением трикуспидальной недостаточности, снижении индексов систолической функции ПЖ;

- патогенетическое значение в развитии ремоделирования правых отделов сердца играют функциональное состояние левых отделов и наличие митральной недостаточности, ишемическая дисфункция миокарда ПЖ, функциональное состояние МЖП.

Влияние функционального состояния левых отделов сердца на функцию и геометрические характеристики ПЖ у больных ИБС

В серии исследований было показано, что в течение первого года после Q-образующего инфаркта миокарда (ИМ) наблюдается прогрессирующее увеличение объемов ЛЖ и ПЖ независимо от локализации ИМ. Однако более выраженная дилатация полостей желудочков наблюдается после переднего ИМ, что указывает на то, что процесс постинфарктного ремоделирования сердца бивентрикулярный. Продолжая наблюдать больных в отдаленные сроки после ИМ (4-5 лет) обнаружили, что в отдаленном периоде имеет место дальнейшее увеличение длины свободной стенки ПЖ и МЖП, свидетельствующее о прогрессирующей дилатации объемов ЛЖ и ПЖ, которая происходит параллельно в обоих желудочках, отражая бивентрикулярное ремоделирование сердца после ИМ [3-5].

В ранних клинических исследованиях [6-8] дисфункция ПЖ и его дилатация рассматривались как результат повышенной постнагрузки вследствие тяжелой дисфункции ЛЖ. Используя радиоизотопную вентрикулографию, было показано, что ФВ ПЖ коррелирует с ФВ ЛЖ у пациентов с передним ИМ; интерпретация этих результатов основывалась на том, что дисфункция ПЖ при переднем ИМ вызвана повышенной постнагрузкой ПЖ, т.е. легочной гипертензией (ЛГ) вследствие дисфункции ЛЖ [9]. Сниженный резерв ПЖ при физической нагрузке (ФН) у пациентов с коронарной болезнью сердца (КБС) — напрямую связан с ЛГ, сочетающейся с дисфункцией ЛЖ [10].

ПЖ представляет собой тонкостенную, легко растяжимую камеру с низким давлением изнутри, поэтому он хорошо адаптирует-

ся к выбросу крови большего объема и плохо приспособлен к повышению постнагрузки, т.к. способность ПЖ увеличивать сократимость ограничена двухслойным строением его стенки [11]. При повышении постнагрузки ПЖ отвечает снижением ФВ, при этом развивается отрицательная зависимость между ударным выбросом ПЖ и постнагрузкой [12].

По результатам исследования, у пациентов с тяжелой дисфункцией миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ < 40%) наблюдаются более выраженные процессы ремоделирования правых отделов по сравнению с пациентами с умеренно сниженной (ФВ ЛЖ = 40-50%) или сохранной (ФВ ЛЖ > 50%) сократительной функцией ЛЖ. На степень выраженности геометрических изменений в правых отделах влияет наличие митральной недостаточности, которая, по-видимому, за счет повышения давления в легочной артерии, создает повышенную постнагрузку для ПЖ.

Были выявлены корреляционные взаимосвязи ФВ ЛЖ с S_d ПЖ в 4 камерной позиции ($r = -0,41$, $p < 0,001$) и с d_1/L ($r = -0,54$, $p < 0,001$), а также ИНСС ЛЖ с S_d ПЖ в 4 камерной позиции ($r = 0,4$, $p < 0,001$) и с d_1/L ($r = 0,54$, $p < 0,001$), которые возможно свидетельствуют о влиянии функционального состояния ЛЖ на изменение геометрических параметров ПЖ. Все вышесказанное подтверждает, что функциональное состояние левых отделов сердца и постнагрузка ПЖ служат важными патогенетическим факторами, ответственными за ремоделирование правых отделов сердца у больных ИБС.

Влияние ишемической дисфункции миокарда ПЖ на ремоделирование правых отделов у больных ИБС

В ранних клинических исследованиях сообщалось о нарушении объема и функции ПЖ, вследствие развития ИМ ПЖ, сочетающегося с нижним ИМ ЛЖ [13-14] и передним ИМ ЛЖ [15]. О поражении ПЖ при ИМ докладывали и в ранних аутопсийных исследованиях. Частота вовлечения ПЖ при ИМ варьировала по данным различных источников: 14% [16], 6,8% [17], 43% [18], 36,8% [19], 84% [20]. Было показано, что поражение задней стенки ПЖ сочетается с задне-диафрагмальным ИМ ЛЖ, поражение передней стенки ПЖ — с передне-перегородочно-верхушечным ИМ ЛЖ.

В ряде исследований отмечено, что к нарушению функции ПЖ может приводить ишемия его миокарда: у больных ИБС ФВ ПЖ не увели-

чивается во время нагрузки [21]; присутствует снижение ФВ ПЖ во время нагрузки у пациентов с поражением КА [22]. В работах для оценки функции ПЖ использовали радиоизотопную вентрикулографию; индуцировали регионарную дисфункцию ПЖ при навязанной тахикардии у 95% пациентов со стенозом правой КА (ПКА) [23]; используя стресс-тест с добутамином с регистрацией на ЭКГ правых грудных отведений, наблюдали смещение сегмента ST в правых прекардиальных отведениях у 48% пациентов после перенесенного ИМ [24]; индуцировали нарушения сегментарной сократимости различных сегментов ПЖ при стресс-ЭхоКГ с добутамином у пациентов с поражением ПКА [25]; регистрировали развитие дисфункции ПЖ при стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом у больных КБС [26].

В настоящем исследовании дисфункция миокарда ПЖ в группе пациентов с ИБС с множественным поражением КА была обнаружена у 69% больных в состоянии покоя и у 90% больных при инфузии стресс-доз добутамина. В 25% всех изученных сегментов ПЖ обнаружена обратимая дисфункция миокарда ПЖ (гибернация), в 7% — рубец, в 30% сегментов ПЖ развилась ишемия на стресс-дозах добутамина. Наиболее значительные изменения структурно-функциональных показателей ПЖ были выявлены у пациентов с необратимой дисфункцией миокарда ПЖ, у них регистрируются существенно большая частота и выраженность трикуспидальной недостаточности. У больных с сохранной сократительной функцией ПЖ в покое и развитием ишемии миокарда ПЖ на стресс-дозах добутамина показатели геометрии ПЖ в состоянии покоя существенно не изменены, однако наблюдаются их нарушения в виде увеличения соотношения поперечных размеров ПЖ к его продольному размеру, снижения индексов систолической функции ПЖ при развитии ишемии миокарда ПЖ на стресс-дозах добутамина.

Были получены корреляционные взаимосвязи ИНСС ПЖ: с КДР ПЖ на базальном ($r=0,65$, $p<0,001$), среднем ($r=0,4$, $p<0,001$) и верхушечном ($r=0,32$, $p<0,001$) уровнях; с S_d ПЖ в 4 камерной позиции ($r=0,46$, $p<0,001$); с КДР ПЖ/L на базальном ($r=0,33$, $p<0,001$), среднем ($r=0,06$, $p<0,5$) и верхушечном ($r=0,16$, $p<0,05$) уровнях, которые вероятно свидетельствуют о существовании зависимости геометрических характеристик ПЖ от степени выраженности дисфункции миокарда ПЖ. Таким образом,

ишемическую дисфункцию миокарда ПЖ можно рассматривать как один из патогенетических факторов, играющих роль в развитии ремоделирования правых отделов сердца у больных ИБС.

Влияние локализации рубцовых изменений миокарда ПЖ на геометрические характеристики ПЖ

По результатам исследования, при анализе геометрических характеристик правых отделов сердца в зависимости от локализации рубцовых изменений ПЖ, обнаружено, что у пациентов с рубцовыми изменениями нижней стенки ПЖ наблюдаются более значительные нарушения функционально-геометрических параметров по сравнению с больными при передней локализации рубцовых изменений миокарда ПЖ. Они заключаются в развитии более выраженной дилатации полости ПЖ, более значительном снижении индексов систолической функции ПЖ. У пациентов с нижней локализацией рубцовых изменений ПЖ нарушения геометрических характеристик ПЖ значительнее выражены в области базальных и срединных сегментов ПЖ, тогда как у пациентов с рубцовыми изменениями передней стенки ПЖ — в области верхушечных сегментов ПЖ. У больных с рубцовыми изменениями нижней стенки ПЖ регистрируются большая частота и выраженность трикуспидальной недостаточности, а также большая дилатация полости ПП и ФК трикуспидального клапана, чем у пациентов с передней локализацией рубцовых изменений ПЖ.

По данным большинства клинических [13–15] и аутопсийных [18–20] исследований, ИМ задней стенки ПЖ обычно обширнее по размерам и глубине, площадь поражения ПЖ при переднем ИМ небольшая. Этот факт объясняется особенностями коронарного кровоснабжения ПЖ. Большая часть ПЖ, за исключением передней стенки, кровоснабжается ПКА, и ПКА является доминирующим сосудом в кровоснабжении ПЖ. Этим объясняется тот факт, что ИМ задней стенки ПЖ обычно значительно больше по размерам, поражают преимущественно базальную и срединную часть ПЖ, передние ИМ ПЖ обычно меньше по размерам и локализируются в верхушечной части ПЖ.

Таким образом, особенностями коронарного кровоснабжения и топографии поражения ПЖ при ИМ объясняются большие структурные и функциональные нарушения правых отделов у пациентов с рубцовыми изменениями нижней стенки ПЖ.

Влияние межжелудочковой перегородки на функцию и ремоделирование правых отделов у больных ИБС

МЖП — важная структурная часть сердца, она участвует в функции как ЛЖ, так и ПЖ. Дисфункция МЖП может привести к уменьшению насосной функции ПЖ, даже при отсутствии нарушения сократимости его стенок. В экспериментальных исследованиях, в которых инактивировалась МЖП путем перевязки первой септальной ветви [27–29], или с помощью глютаральдегида [30], или электрокоагуляции [31] было показано, что выключение МЖП значительно снижает насосную функцию ПЖ. В исследовании [32] с участием 50 пациентов после перенесенного ИМ было показано, что пациенты с поражением МЖП имели более низкую ФВ ПЖ во время ФН, чем пациенты с интактной МЖП. Была установлена обратная корреляционная взаимосвязь ФВ ПЖ с КДО ЛЖ в покое и при ФН у пациентов с поражением МЖП; такая взаимосвязь отсутствовала у пациентов с интактной МЖП. Таким образом, наличие или отсутствие поражения МЖП является важной определяющей реакцией ПЖ на ФН у пациентов с ИБС.

В ранее опубликованном исследовании 2002г [33] было показано, что функция ПЖ зависит не только от его свободной стенки, но и МЖП. Рубцовое поражение МЖП нарушает систолическую и диастолическую функции ПЖ; наиболее выраженные нарушения показателей систолической и диастолической функции ПЖ имеют место у пациентов с сочетанием рубцового поражения МЖП и нарушением сократимости сегментов ПЖ.

С другой стороны, массивное повреждение свободной стенки ПЖ не всегда приводит к расстройствам гемодинамики. На сердцах собак было продемонстрировано, что абляция свободной стенки ПЖ, а также перевязка ПКА не изменяют системного венозного давления [34]. При разрушении свободной стенки ПЖ у собак и последующей нагрузке не происходило снижения толерантности к ФН [35].

При отсутствии сократимости свободной стенки ПЖ, систолическое давление ПЖ генерируется, и транспульмональный выброс поддерживается благодаря сократимости МЖП; появляется характерная парадоксальная моторика МЖП: в раннюю изоволюметрическую систолу МЖП парадоксально выпячивается в полость ПЖ, и движение МЖП сочетается с первым пи-

ком давления в ПЖ; второй пик кривой давления в ПЖ совпадает с движением задней части МЖП, с пиком давления в ЛЖ и максимальным утолщением МЖП. Парадоксальная моторика МЖП является компенсаторной реакцией на сниженную сократимость ПЖ. Приведенные исследования свидетельствуют о том, что МЖП является важной определяющей функцией ПЖ.

В настоящем исследовании были получены корреляционные взаимозависимости СУТ МЖП с S_d ПЖ в 4 камерной позиции ($r = 0,2$, $p < 0,01$) и с d_1/L ($r = -0,22$, $p < 0,005$), а также взаимосвязи СУТ МЖП на малых дозах добутина с d_1/L ($r = -0,5$, $p < 0,001$), d_2/L ($r = -0,31$, $p < 0,001$), с КДР ПЖ/L на базальном ($r = -0,22$, $p < 0,005$), среднем ($r = -0,29$, $p < 0,001$) и верхушечном ($r = -0,5$, $p < 0,001$) уровнях, которые могут свидетельствовать о взаимосвязи процессов ремоделирования правых отделов сердца с функциональным состоянием МЖП.

Выводы

- У больных ИБС наблюдаются структурно-функциональные изменения правых отделов сердца, которые заключаются: в развитии дилатации ПЖ; изменении его конфигурации — увеличение соотношения поперечных размеров к продольному; дилатации полости ПП и ФК трикуспидального клапана, что сопровождается развитием трикуспидальной недостаточности; снижении индексов систолической функции ПЖ.
- Патогенетическое значение в развитии ремоделирования правых отделов сердца имеют: функциональное состояние левых отделов сердца и наличие митральной недостаточности; ишемическая дисфункция миокарда ПЖ; функциональное состояние МЖП.
- У пациентов с тяжелой дисфункцией миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 40\%$) наблюдаются более значительные процессы ремоделирования правых отделов по сравнению с пациентами с умеренно сниженной (ФВ ЛЖ = 40–50%) или сохранной (ФВ ЛЖ $> 50\%$) сократительной функцией ЛЖ.
- Необратимая дисфункция миокарда ПЖ (рубцовые изменения) оказывает более выраженное негативное влияние на структурно-функциональные параметры правых отделов по сравнению с больными имеющими обратимую дисфункцию миокарда ПЖ. У больных с сохранной сократительной

функцией ПЖ показатели его геометрии в состоянии покоя существенно не изменены; наблюдается их нарушение при развитии ишемии миокарда ПЖ на стресс-дозах добутина.

- У пациентов с рубцовыми изменениями нижней стенки ПЖ наблюдаются более значительные нарушения функционально-геометрических показателей ПЖ по сравнению

с пациентами с передней локализацией рубцовых изменений миокарда ПЖ. У пациентов с нижней локализацией рубцовых изменений ПЖ нарушения геометрических характеристик ПЖ значительно выражены в области базальных и срединных сегментов ПЖ, тогда как у пациентов с рубцовыми изменениями передней стенки ПЖ – в области верхушечных сегментов ПЖ.

Литература

1. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling- concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. JACC 2000; 35: 569-82.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва 1999.
3. Hirose K, Reed JE, Rumberger JA. Serial changes in left and right ventricular systolic and diastolic dynamics during the first year after an index left ventricular Q-wave myocardial infarction. JACC 1995; 25: 1097-104.
4. Hirose K, Reed JE, Rumberger JA. Serial changes in regional right ventricular free wall and left ventricular septal wall lengths during the first 4 to 5 years after index anterior wall myocardial infarction. JACC 1995; 26: 394- 400.
5. Hirose K, Shu NH, Reed JE, et al. Right ventricular dilatation and remodeling the first year after an initial transmural wall left ventricular myocardial infarction. Am J Cardiol 1993; 72: 1126-30.
6. Marmor A, Gelman EN, Biello DR, et al. Functional response of the right ventricle to myocardial infarction: dependence on the site of left ventricular infarction. Circulation 1981; 64: 1005-11.
7. Shah PD, Maddahi J, Berman DS, et al. Scintigraphically detected predominant right ventricular dysfunction in acute myocardial infarction: clinical and hemodynamic correlates and implications for therapy and prognosis. Am J Cardiol 1985; 6: 1264-72.
8. Cabin HS, Clubb KS, Wackers FJT. Right ventricular myocardial infarction with anterior wall left ventricular infarction. An autopsy study. Am Heart J 1987; 113: 16-23.
9. Hirsowitz GS, Lakier JB, Goldstein S. Right ventricular function evaluated by radionuclide angiography in acute myocardial infarction. Am Heart J 1984; 108: 949- 54.
10. Berger HJ, Johnstone DE, Sands JM, et al. Response of right ventricular ejection fraction during exercise in patients with coronary artery disease. Circulation 1979; 60: 1292-300.
11. Галанкин В.Н. Архитектоника миокарда желудочков сердца и ее изменения при гипертрофии. Кардиология 1973; 7: 5-12.
12. Dell'Italia L. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. Curr Prob Cardiol 1991; 16: 658-720.
13. Gewirtz H, Gold HK, Fallon JT, et al. Role of right ventricular infarction in cardiogenic shock associated with inferior myocardial infarction. Br Heart J 1979; 42: 719-25.
14. Dell'Italia LJ, Starling MR, O'Rourke RA. Physical examination for exclusion of hemodynamically important right ventricular infarction. Ann Intern Med 1983; 99: 608- 11.
15. Nemerovski M, Shah PK, Pichler M, et al. Radionuclide assessment of sequential changes in left and right ventricular function following first acute transmural myocardial infarction. Am Heart J 1982; 104: 709-17.
16. Lisa JR, Ring A. Myocardial infarction or gross fibrosis: analysis of one hundred necropsies. Arch Intern Med 1932; 50: 131-41.
17. Applebaum E, Nicolson GHB. Occlusive diseases of the coronary arteries: an analysis of the pathological anatomy in one hundred sixty- eight cases, with electrocardiographic correlation in thirty-six of these. Am Heart J 1934; 10: 662- 79.
18. Erhardt LR. Clinical and pathological observations in different types of acute myocardial infarction: a study of 84 patients deceased after treatment in a coronary care unit. Acta Med Scand 1974; 26(Suppl.): 7-78.
19. Денисенко Б.А. Сочетанный инфаркт миокарда правого и левого желудочков. Автореф дисс докт мед наук. Новокузнецк 1986.
20. Andersen HR, Falk E, Nielsen D. Right ventricular infarction: size and topography in coronary heart disease: a prospective study comprising 107 consecutive autopsies from a coronary care unit. JACC 1987; 10: 1223-32.
21. Maddahi J, Berman DS, Matsuoka DT, et al. Right ventricular ejection fraction during exercise in normal subjects in coronary artery disease patients: assessment by multiple- gated equilibrium scintigraphy. Circulation 1980; 62: 133-40.
22. Slutsky R, Hooper W, Gerber K, et al. Assessment of right ventricular function at rest and during exercise in patients with coronary heart disease: A new approach using equilibrium radionuclide angiography. Am J Cardiol 1980; 45: 63.
23. Parodi O, Neglia D, Marcassa C, et al. Right coronary artery disease. Pathophysiology, clinical relevance, and methods for recognition. Circulation 1991; 83(Suppl. 5): III54- 61.
24. Coma-Canella MD. Stress- induced ST segment shift in leads V3R and V4R after acute myocardial infarction. Am Heart J 1992; 123: 362-8.
25. San-Roman JA, Vilacosta I, Rollan MJ, et al. Right ventricular asynergy during dobutamine- atropine echocardiography. JACC 1997; 30: 2: 430-5.
26. Pavlovic M, Tomasevic M, HadziPecic L, et al. Regional right ventricular wall motion disorders during dipyridamol stress echocardiography. (abstr.). III-th Congress of the European Society of Cardiology. August 24- 28, 1997, Stockholm, Sweden, Abstract N 4019.
27. Fixler D.E., Monroe G.A., Wheeler J.M. Hemodynamic alterations during septal or right ventricular ischemia in dogs. Am Heart J 1977; 73: 210-15.
28. Argawal JB, Yamazaki H, Bodenheimer MM, et al. Effects of isolated interventricular septal ischemia on global and segmental function of the canine right and left ventricle. Am Heart J 1981; 102: 654-8.
29. Molaug M, Geiran O, Kil F. Compensatory mechanisms evoked by septal ischemia in dogs. Am J Cardiol 1983; 51: 201-6.
30. Li KS, Santamore WP. Contribution of each wall to biventricular function. Cardiovasc Res 1993; 27: 792-800.
31. Klima U, Guerrero JL, Vlahakes GJ. Contribution of the interventricular septum to maximal right ventricular function. Eur J Cardio-Thorac Surg 1998; 14: 250-5.
32. Nakamura S, Iwasaka T, Kimura Y, et al. Right ventricular ejection fraction during exercise in patients with recent myocardial infarction: effect of the interventricular septum. Am Heart J 1994; 127: 49-55.
33. Бусленко Н.С., Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Асымбекова Э.У. Роль межжелудочковой перегородки как важной определяющей функции правого желудочка. Кардиоваск тер профил 2002; 4: 54-62.
34. Starr I, Jettors WT, Merse RH. The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with discussion of the relation between clinical and congestive heart failure and heart disease. Am Heart J 1943; 20: 291-301.
35. Donald DE, Essex HE. Studies on chronic effects of ligation of the canine right coronary artery. Am J Physiol 1954; 176: 431-8.

Поступила 11/07-2005

Минимально инвазивная реваскуляризация миокарда при поражении ствола левой коронарной артерии: безопасность, эффективность и клинический результат

М.В. Желихажева, Х.К. Мамаев, В.Ю. Мерзляков, А.А. Захаров

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН. Москва, Россия

Minimally invasive myocardial revascularization in left coronary artery trunk pathology: safety, efficacy, and clinical results

M.V. Zhelikhazheva, Kh.K. Mamaev, V.Yu. Merzlyakov, A.A. Zakharov

A.N. Bakoulev Research Center for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Science. Moscow, Russia

Цель. Определить безопасность и эффективность применения минимально инвазивной реваскуляризации миокарда (МИРМ) при поражении ствола левой коронарной артерии (ЛКА) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 46 больных (мужчин — 41 и женщин — 5) ИБС с поражением основного ствола ЛКА, которым была проведена операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) на работающем сердце, средний возраст — $58,7 \pm 2,5$ года, длительность заболевания ИБС — $53,9 \pm 11,3$ месяцев.

Результаты. Операции Off-Pump Coronary Artery Bypass эффективны у больных ИБС с поражением ствола ЛКА и на госпитальном этапе позволяют добиться хороших клинических результатов, сопряжены с низким интраоперационным риском.

Заключение. Больные ИБС с поражением ствола ЛКА по прежнему остаются группой, требующей повышенного внимания на всех этапах лечения. МИРМ эффективный и безопасный метод лечения таких больных. Снижение травматичности операций АКШ при использовании МИРМ является перспективной и привлекательной для пациентов и хирургов.

Ключевые слова: минимально инвазивная реваскуляризация миокарда, поражение ствола левой коронарной артерии, ишемическая болезнь сердца.

Aim. To assess safety and efficacy of minimally invasive myocardial revascularization (MIMR) in coronary heart disease (CHD) patients with left coronary artery (LCA) trunk pathology.

Material and methods. Forty-six CHD patients (41 males, 5 females) with LCA trunk pathology, who underwent off-pump coronary aortic bypass graft (CABG) surgery, were examined. Mean age of the patients was 58.7 ± 2.5 years, mean CHD duration — 53.9 ± 11.3 months.

Results. Off-Pump Coronary Artery Bypass surgery is effective in CHD patients with LCA trunk pathology. It provides good results during in-hospital treatment, and is associated with low intra-operational risks.

Conclusion. CHD patients with LCA trunk pathology require special attention at all levels of treatment. MIMR is effective and safe in this category of patients. It gives an opportunity to decrease CABG traumatic effects and is prospective for both patients and surgeons.

Key words: Minimally invasive myocardial revascularization, left coronary artery trunk pathology, coronary heart disease.

Кардиохирургия в настоящее время является стремительно развивающейся отраслью медицины. Большим разделом ее остаются различные методики реваскуляризации миокарда

у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). В коронарной хирургии акцент смещается в сторону малоинвазивных методов, наиболее привлекательных для пациентов и хирургов.

Основные цели малоинвазивных коронарных вмешательств — уменьшение числа прогнозируемых осложнений и ускорение выздоровления больного при условиях сохранения эффективности операций и длительности лечебного эффекта [1,4,11].

Off-Pump Coronary Artery Bypass (ОРСАВ) наиболее распространенный вид минимально инвазивной реваскуляризации миокарда (МИРМ). Операция выполняется через стандартную, срединную стернотомию, что обеспечивает свободный доступ ко всем магистральным сосудам грудной клетки и всем коронарным артериям (КА). Коронарное шунтирование выполняется без использования аппарата искусственного кровообращения (ИК) и без кардиоплегии. Современные системы стабилизации и вертикализации миокарда позволяют обеспечить достаточную неподвижность участка миокарда в области анастомоза, а также дают возможность работать с любой КА без существенного влияния на гемодинамику. Единственным противопоказанием для операций ОРСАВ служит необходимость выполнения КШ со вскрытием полости левого желудочка (ЛЖ), что требуется при коррекции клапанного аппарата, либо при наличии аневризмы ЛЖ. К очевидным преимуществам малоинвазивного КШ относится значительное снижение кровопотери в периоперационном периоде, а также необходимости трансфузии препаратов крови [1,3,5].

В последние годы резко возросла доля малоинвазивных вмешательств в структуре операций КШ. В некоторых клиниках до 97% операций выполняется на работающем сердце. Однако, до недавнего времени, поражение ствола левой КА (ЛКА) являлось относительным противопоказанием к операциям без ИК, что связано с резким изменением гемодинамики при вывихивании сердца у данной категории больных. Но усовершенствование методов экспозиции миокарда (вакуумные стабилизаторы и вертикализаторы), усовершенствование анестезиологического пособия (использование перидуральной анестезии) привели к появлению ряда работ об успешном выполнении операций ОРСАВ у больных со стенозом ствола ЛКА [7,9,14,15].

Стеноз ствола ЛКА является наиболее ярким примером коронарного атеросклероза со смертельным исходом у 5% пациентов со стабильной стенокардией и у 7% пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) [13,16].

Известно, что стеноз ствола ЛКА является прогностически неблагоприятным признаком. Анализ различных подгрупп пациентов с поражением ствола ЛКА показал, что прогноз при медикаментозном лечении не всегда неблагоприятен и зависит от различных клинических и ангиографических критериев [2,3,8,10,12]. При коронароангиографии (КАГ) исследовании гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА отмечается в 3-5% случаев. Известно, что гемодинамически значимым считается сужение ствола ЛКА $\geq 50\%$, в то время как для других КА значимым является уменьшение диаметра сосуда на 70% (Society of Thoracic Surgeons National Database). Хроническая окклюзия ствола ЛКА наблюдается довольно редко в 0,01-0,7% случаев [9], а острая окклюзия ствола в подавляющем большинстве случаев приводит к летальному исходу. С момента описания данной патологии многими исследователями было доказано, что наличие гемодинамически значимого сужения ствола ЛКА снижает выживаемость больных и увеличивает риск внезапной смерти (ВС) [7,9,12,14,15]. Поражение ствола ЛКА ассоциируется с плохим клиническим прогнозом и высокой ранней летальностью при медикаментозном лечении.

На основании всего вышеизложенного была поставлена задача — оценить возможность использования малоинвазивной хирургической техники для лечения больных ИБС с поражением основного ствола ЛКА.

Материал и методы

В исследовании участвовали 46 больных ИБС с поражением основного ствола ЛКА, которым была выполнена операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) на работающем сердце. Из них мужчин — 41, женщин — 5; средний возраст — $58,7 \pm 2,5$ года; длительность заболевания ИБС — $53,9 \pm 11,3$ месяцев. ИБС была диагностирована на основании клинической картины, анамнеза, данных объективного обследования, а также клинико-инструментальных методов исследования. В исследование не были включены пациенты с аневризмой ЛЖ и поражением клапанов сердца.

У большинства больных имела место выраженная стенокардия: III функциональный класс (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов отмечен у 23 (50%) пациентов, IV ФК — у 14 (30,4%), неСС выявлена у 3 (6,5%) больных, безболевого форма ишемии (ББИМ) — у 2 (4,3%). ИМ в анамнезе отмечен у 32 (69,6%) пациентов, из них 9 (19,6%) перенесли повторный ИМ. Краткая клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Из сопутствующей патологии сахарный диабет определен у 4 (18,7%) пациентов, артериальная гипертензия — у 29 (63%), хроническая обструктивная болезнь легких — у 3

(6,5%), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки — у 16 (34,8%), мультифокальный атеросклероз у 9 (19,6%), у 2 (4,3%) больных имелись указания на перенесенный в анамнезе инсульт. Функция ЛЖ была сохранена у 87% пациентов. Общая фракция выброса ЛЖ (ОФВ ЛЖ) составляла в среднем $49,3 \pm 9,4\%$; у 6 (13,04%) пациентов этот показатель был $< 50\%$, из них у 1 (16,6%) ФВ = 39%.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов		
Общее количество больных	46	100%
Средний возраст	$58,7 \pm 2,5$	
Длительность ИБС, мес.	$53,9 \pm 11,3$	
Стенокардия напряжения III ФК	23	50%
Стенокардия напряжения и покоя IV ФК	14	30,4%
НСС	3	6,5%
ББИМ	2	4,3%
ИМ в анамнезе	32	69,6%
Повторный ИМ в анамнезе	9	19,6%

Для уточнения характера поражения коронарного русла всем пациентам проводилась КАГ, по результатам которой у всех больных зафиксировано поражение ствола ЛКА $> 50\%$.

План обследования включал в себя общеклинические методы, электрокардиографию (ЭКГ) — прекардиальное картирование, Холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ), стресс-ЭхоКГ с дозированной физической нагрузкой (ФН), стресс-ЭхоКГ с нитроглицерином КАГ. При всех видах ЭхоКГ-диагностики использовали количественный анализ сегментарной сократимости ЛЖ с компьютерной обработкой данных. Всем пациентам выполняли операцию АКШ на работающем сердце.

При статистической обработке результатов использовали компьютерную программу INSTANT. Достоверность различий определяли по критерию t Стьюдента. Данные считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты хирургического лечения оценивали по двум параметрам: клинические проявления заболевания в субъективных ощущениях пациента, анализ течения болезни при помощи объективных методов инструментального обследования.

До операции у подавляющего большинства больных присутствовал высокий ФК стенокардии: III ФК — у 23 (50%) пациентов, IV ФК — у 14 (30,4%), НСС — у 3 (6,5%) и ББИМ — у 2 (4,3%). Исходно функциональное состояние ЛЖ в среднем было удовлетворительным, средняя ФВ ЛЖ = $49,3 \pm 9,4\%$. При качественном анализе сегментарной сократимости обнаружено 68,34%

нормокинетичных сегментов, гипокинетичных сегментов — 25,8% и акинетичных сегментов — 1,4%. Индекс нарушения сегментарной сократимости (ИНСС) составил $1,5 \pm 0,2$. Таким образом, у части пациентов исходно имело место нарушение общей и сегментарной сократимости.

Стресс-ЭхоКГ с дозированной ФН была выполнена у 9 (19,6%) больных, у 17 пациентов использована стресс-ЭхоКГ с нитроглицерином с целью определения степени коронарной недостаточности и зон жизнеспособного миокарда.

В результате КГ у всех обследованных пациентов было диагностировано многососудистое поражение КА (≥ 3), а также практически у всех пациентов имело место гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА ($\geq 50\%$).

Всем пациентам была осуществлена ОРСАВ; наиболее часто выполнялось множественное шунтирование: шести КА — у 2 (4,3%) пациентов, пяти — у 4 (8,7%), четырех — у 17 (36,9%), трех — у 12 (26,1%), двух — у 9 (19,6%) и одной КА — у 2 (4,3%) больных. У всех пациентов выполненная реваскуляризация была адекватной. Индекс реваскуляризации (ИР) составил 3,5. Количество шунтированных артерий представлено на рисунке 1.

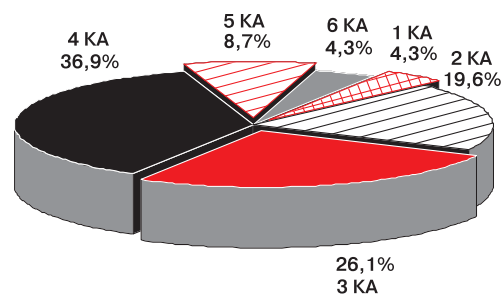


Рис. 1 Количество шунтированных КА.

Одномоментная МИРМ с эндартерэктомией из сонных артерий была выполнена 3 (6,5%) пациентам, МИРМ с трансмиокардиальной реваскуляризацией 2 (4,3%). Переход на искусственное кровообращение имел место в 2 (4,3%) случаях; госпитальная летальность составила 2,2% (1 пациент). В раннем послеоперационном периоде нарушения ритма наблюдались у 4 (8,69%) больных, из них у 2 (4,3%) тахиформы фибрилляции предсердий (ФП) и у 2 (4,35) — ФП. Результаты операции отражены в таблице 2.

В послеоперационном периоде не были зафиксированы неврологические осложнения, отмечалось мало гемотрансфузий, случаев использования кардиотоников, а также непродол-

жительное время искусственной вентиляции легких и кратковременное пребывание больных в отделении реанимации и в стационаре после операции.

Таблица 2

Результаты операции АКШ на работающем сердце у больных ИБС с поражением ствола ЛКА

Переход на ИК	2 (4,3%)
Летальность	1 (2,2%)
Периоперационный ИМ	0%
ВАБК	0%
ОНМК	0%
П/о аритмия	4 (8,7%)
Эксудативный плеврит	2 (4,3%)
Среднее время ИВЛ	5 ч
Ср. гемотрансфузия (СЗП)	229 мл
Средняя кровопотеря	520 мл
Время пребывания в ОРИТ	15 ч
Ср. п/о койко-день	11,5

В раннем послеоперационном периоде на госпитальном этапе у всех пациентов отсутствовала ангинальная клиника. ЭхоКГ в покое было выполнено всем пациентам после перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии. Конечный систолический и конечный диастолический размеры (КСР и КДР) и объемы (КСО и КДО) ЛЖ существенно не менялись по сравнению с исходными данными. Присутствовал безусловно положительный момент – увеличение ОФВ ЛЖ, которая после операции достоверно возросла и в среднем составила $54,5 \pm 5,3\%$ ($p < 0,03$). Наибольший интерес представляла локальная сократимость ЛЖ при ЭхоКГ в покое (таблица 3). Отмечено уменьшение количества гипокинетичных сегментов с 25,8% до 9,5%. При этом индекс нарушения сегментарной сократимости достоверно снизился с $1,5 \pm 0,2$ до $1,1 \pm 0,03$ по сравнению с исходным ($p < 0,05$).

Отдаленные результаты МИРМ представлены в таблице 4. Повторно, через $18,7 \pm 2,3$ месяца были обследованы 27 (58,7%) больных. При контрольном исследовании через 24 месяца после операции ($n=27$) средняя выживаемость в группе составила $96,8 \pm 1,4\%$, что сопоставимо с данными, полученными Бристольским Институтом Сердца (БИС) в 2001г. Неблагоприятное событие за указанный промежуток времени возникло у 1 (3,7%) из 27 обследованных пациентов; оно проявилось в возврате клиники

стенокардии. Летальные случаи в отдаленном периоде не зарегистрированы. Стенокардия в отдаленном периоде отсутствовала у 26 (96,3%).

Таблица 3

Динамика показателей при ЭхоКГ в покое

Показатели	Исходно	После операции
КСР, мм	$37,7 \pm 1,1$	$35,9 \pm 1,4^{***}$
КДР, мм	$53,8 \pm 1,0$	$52,5 \pm 1,3^{***}$
КСО, мл	$70,5 \pm 4,0$	$68,2 \pm 3,6^{***}$
КДО, мл	$142,4 \pm 5,7$	$138,3 \pm 5,6^{***}$
ОФВ, %	$49,3 \pm 9,4\%$	$54,5 \pm 5,3^{**}$
ИНСС	$1,5 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,03^*$

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,03$; *** – Нд

Таблица №4

Отдаленные результаты МИРМ у больных ИБС при поражении ствола ЛКА

Показатели	Значение
Средний срок наблюдения, мес.	$18,7 \pm 2,3$
Неблагоприятные события (смерть, ИМ, клиника стенокардии)	1 (3,7%)
Отсутствие стенокардии	26 (96,3%)

Для оценки сократимости миокарда ЛЖ после операции всем пациентам повторно выполнена ЭхоКГ. Показатели размеров, объемов полостей ЛЖ и ОФВ в отдаленные сроки после вмешательства изменялись недостоверно (рисунок 2).

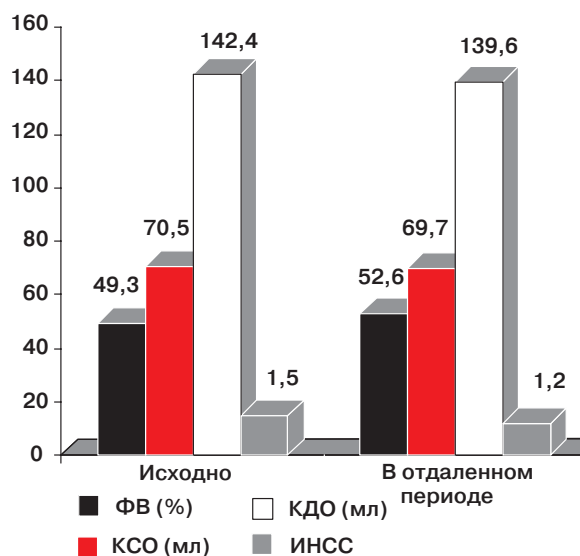


Рис. 2 Показатели ЭхоКГ в отдаленном периоде.

Таким образом, анализируя полученные данные, можно заключить, что операции ОРСАВ у больных ИБС с поражением ствола ЛКА безопасны и эффективны. Стратегия лечения стено-

зов ствола ЛКА значительно прогрессировала за последние несколько лет. Все пациенты, подвергшиеся первоначальному вмешательству на ЛКА, имели объективные показатели ишемии миокарда $>70\%$, визуально определяемый стеноз ЛКА. Несмотря на небольшую выборку в этом исследовании, можно судить об определенной пользе. Полученные данные сопоставимы с результатами других авторов. В 2001 г. опубликована статья группы авторов под руководством Yeatman M [17] из БИС, в которой были представлены результаты операций на работающем сердце у больных с поражением ствола ЛКА. Индекс реваскуляризации составил $2,6 \pm 0,76$; летальность — $1,3\%$. Через 24 месяца после операции по результатам БИС средняя выживаемость составила $97,7 \pm 2,3\%$. Авторами было отмечено меньшее использование инотропных препаратов, временной стимуляции сердца, а также гемотрансфузий, что также сопоставимо с данными, полученными в настоящем исследовании [6, 17].

В заключение следует отметить, что больные с поражением ствола ЛКА по-прежнему остаются группой, требующей повышенного внимания на всех этапах лечения. Необходимо дальнейшее изучение безопасности и эффективности опера-

ций на работающем сердце, однако уже сейчас ясно, что становится все меньше противопоказаний для данного вида вмешательств.

Выводы

- МИРМ — безопасный и эффективный метод лечения больных ИБС с поражением ствола ЛКА. Проведение операций без ИК позволяет существенно снизить число послеоперационных осложнений и способствует скорейшей активизации больного.
- У больных ИБС с гемодинамически значимым поражением ствола ЛКА операции КШ на работающем сердце улучшают клиническое течение болезни, снижают ФК стенокардии, увеличивают общую и сегментарную сократимость сразу после выполненных вмешательств.
- В анализируемой группе пациентов положительные результаты КШ, выполненного на работающем сердце, сохраняются при наблюдении в сроки до 1,5 лет ($18,7 \pm 2,3$ месяца).
- Снижение травматичности операций КШ при использовании малоинвазивной методики является перспективной и привлекательной для пациентов и хирургов.

Литература

1. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Сигаев И.Ю. Минимально инвазивная реваскуляризация миокарда. Москва 2001; 187-204.
2. Бокерия Л.А., Алексан Б.Г., Коломбо А., Бузиашвили Ю.И. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца. Москва 2002; 181с.
3. Вищипанов С.А. Хирургическое лечение больных с поражением ствола левой коронарной артерии. Автореф дисс докт мед наук. Москва 1990.
4. Михеев А.А., Залесов В.Е., Пайвин А.А. и др. Оценка опыта 139 операций аортокоронарного шунтирования на работающем сердце без использования аппарата искусственного кровообращения. Груд и серд-сосуд хир 1997; 4: 12-4.
5. Сабистон Д. Развитие коронарной хирургии. История развития развития сердечно-сосудистой хирургии. Под ред. Л.А. Бокерия. Москва «Изд-во НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН» 1997; 87.
6. Ascione R, Narayan P, Rogers CA, et al. Early and midterm clinical outcome in patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery surgery. Ann Thorac Surg 2003; 76: 793-9.
7. Ascione R, Caputo M, Calori G, et al. Predictors of atrial fibrillation after conventional and beating heart coronary surgery: a prospective, randomized study. Circulation 2000; 102 (13): 1530-5.
8. Bittner HB, Savitt MA. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases morbidity and mortality in selected group of high-risk patients. Ann Thorac Surg 2002; 74: 115-8.
9. Dacosta A, Tardy B, Favre JP, et al. Left main coronary artery disease. Arch Mal Coeur Vaiss 1994; 87(9): 1225-32.
10. Chamberlain MH, Ascione R, Reeves BC, Angelini GD. Evaluation of the effectiveness of off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients: an observational study. Ann Thorac Surg 2002; 73: 1866-73.
11. Chauhan A, Ricci DR, Buller CE, et al. Clinical outcome in left main coronary artery PTCA and stenting. J Invas Cardiol 1996; 8(1): 41-9.
12. Kirklin JK, Westaby S, Blakstone EH, et al. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86: 845-57.
13. Laruelle CJ, Brueren JB. Stenting of "Unprotected" left main coronary artery stenosis: early and late results. JACC 1997; 37: 77-80.
14. Louagie YA, Gonzalez ME, Schroder E. Off-pump myocardial revascularization for left main stem disease in a high-risk patient. Acta Chir Belg 1999; 99(6): 309-11.
15. Mehra RV, Mishra YK, Kohli V, et al. Off-pump multivessel coronary artery surgery in high-risk patients. Ann Thorac Surg 2002; 74: S1353-7.
16. Mishra M, Malhotra R, Mishra A, et al. Hemodynamic changes during displacement of the beating heart using epicardial stabilization for off-pump coronary artery bypass graft surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2002; 16: 685-90.
17. Yeatman M, Caputo M, Ascione R, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery for clinical left main stem disease: safety, efficacy and outcome. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 19: 239-44.

Поступила 11/07-2005

Возможности топической диагностики поражения коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца при помощи контрастной стресс-эхокардиографии с дипиридамолом

С.Т. Мацкеплишвили, Э.У. Асымбекова, Э.А. Аязян, Д.Д. Гулямова, Т.В. Кавтиашвили

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН. Москва, Россия

Topic diagnostics of coronary pathology in coronary heart disease patients by contrast stress echocardiography with dipyridamole

S.T. Matskeplishvili, E.U. Asymbekova, E.A. Ayazyan, V.I. Ioshina, T.V. Kavtiashvili

A.N. Bakoulev Research Center for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Science. Moscow, Russia

Цель. Исследование посвящено определению диагностических возможностей контрастной стресс-эхокардиографии (КС-ЭхоКГ) с дипиридамолом у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 22 пациента с типичными клиническими проявлениями стенокардии, средний возраст $56,04 \pm 1,8$ лет. В сравнительном аспекте рассматриваются результаты традиционной стресс-ЭхоКГ (С-ЭхоКГ) с дипиридамолом и КС-ЭхоКГ по отношению к данным коронароангиографии (КАГ).

Результаты. Продemonстрировано, что оба метода ЭхоКГ визуализации высокоинформативны в плане топической диагностики коронарного атеросклероза — 91% по отношению к результатам КАГ. Выполнение КС-ЭхоКГ имеет ряд существенных преимуществ. Чувствительность, специфичность и диагностическая ценность КС-ЭхоКГ по сравнению с традиционной С-ЭхоКГ составляют 95% и 75%, 95% и 86%, 50% и 91%, соответственно. В отличие от стандартной С-ЭхоКГ с дипиридамолом при КС-ЭхоКГ важное значение имеет факт появления нарушений перфузии на малых дозах дипиридамола, что позволяет визуализировать угнетение коронарного кровообращения раньше, чем могут появиться зоны асинергии.

Заключение. КС-ЭхоКГ с дипиридамолом обладает высокой диагностической ценностью в определении коронарной недостаточности с различной степенью поражения коронарного русла. Результаты КС-ЭхоКГ с дипиридамолом сопоставимы с результатами КАГ.

Ключевые слова: стресс-эхокардиография, дипиридамолом, ишемическая болезнь сердца, коронароангиография, контрастная стресс-эхокардиография.

Aim. To assess diagnostic potential of contrast stress echocardiography (CS-EchoCG) with dipyridamole in coronary heart disease (CHD) patients.

Material and methods. The study included 22 patients (mean age 56.04 ± 1.8 years) with typical CHD clinics. The results of traditional S-EchoCG and CS-EchoCG with dipyridamole were compared with coronaroangiography (CAG) data.

Results. Both methods of EchoCG visualization were highly informative for topic diagnostics of coronary atherosclerosis — 91%, comparing with CAG results. CS-EchoCG had a number of benefits: sensitivity, specificity, and prognostic value, comparing to traditional S-EchoCG, were 95% and 75%, 95% and 86%, 50% and 91%, respectively. In CS-EchoCG, perfusion abnormalities were registered even with low dipyridamole doses. This allows to diagnose coronary blood flow disturbance before asynergic zones appear.

Conclusion. CS-EchoCG with dipyridamole was highly predictive in coronary insufficiency diagnostics. The results of CS-EchoCG and CAG were comparable.

Key words: Stress echocardiography, dipyridamole, coronary heart disease, coronaroangiography, contrast stress echocardiography.

Известно, что нарушение перфузии является первым звеном ишемического каскада у пациентов с коронарной недостаточностью, поэтому наличие методов диагностики нарушения перфузии в покое и при нагрузках позволяет провести раннее выявление ишемической болезни сердца

(ИБС) [4]. До настоящего времени наиболее распространенным методом оценки перфузии миокарда является сцинтиграфия — дорогостоящая процедура, связанная с ионизирующей радиацией, требующая специального оборудования и помещения. Это, естественно, ограничивает

возможность обследования у постели больного, в реанимационных и интраоперационных условиях. Были предприняты попытки использования новых методов оценки перфузии, одним из которых является контрастная эхокардиография (К-ЭхоКГ) в покое и в сочетании с нагрузочными пробами. К-ЭхоКГ позволяет неинвазивно оценить состояние перфузии миокарда в различных условиях, преимуществами которой служат безопасность, доступность и относительная дешевизна процедуры. К-ЭхоКГ позволяет проводить диагностические мероприятия на первичном уровне лечебно-профилактической помощи населению. Актуальность последнего резко возрастает, если учитывать, что заболеваемость ИБС в среднем на популяционном уровне в России не снижается, а увеличивается [1,2].

Цель исследования – оценить возможность контрастной стресс-ЭхоКГ (КС-ЭхоКГ) с дипиридамолом у больных ИБС для определения локализации и степени распространенности поражения коронарного русла.

Материал и методы

В исследование были включены 22 пациента, находившихся на стационарном лечении в клинко-диагностическом отделении НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева. Большинство больных были мужского пола (86%), средний возраст по группе составил $56,04 \pm 1,8$ лет. Основные показатели клинко-anamnestической характеристики обследованных лиц представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинко-anamnestическая характеристика обследованных больных

Показатели	$M \pm m - \% \text{ к общему числу больных}$
Возраст, лет	$56,0 \pm 1,8$
Сердечная недостаточность	13%
Стенокардия напряжения	95,7%
Средний ФК	$3,7 \pm 0,2$
ФК II	30,4%
ФК III	30,4%
ФК IV	34,9%
ИМ в анамнезе	56,5%
Поражение др. бассейнов	82,6%
АГ	73,9%
ГХС	39%
Курение	43,5%
СД	17%
Наследственность (ИБС, ИМ)	52%

У 95,6% больных болевой синдром носил типичный для стенокардии характер. Средний функциональный класс (ФК) стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов составил $3,7 \pm 0,2$, у большинства ФК стенокардии был высокий (III-IV ФК). Больные с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда (ОИМ)

были исключены из исследования. ИМ перенесли 56,5% всех обследованных. Из факторов риска (ФР) наиболее часто встречались курение, гиперхолестеринемия (ГХС), артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет.

Все больные прошли клинко-инструментальное обследование в полном объеме, включая неинвазивные и инвазивные методы, необходимые для диагностики ИБС. Для выполнения поставленной задачи всем больным, проводилась стресс-ЭхоКГ (С-ЭхоКГ) с дипиридамолом. На следующий день дипиридамоловая С-ЭхоКГ повторялась с дополнительной регистрацией перфузии миокарда при введении контрастного вещества. На третий день выполнялась коронароангиография (КАГ).

Для С-ЭхоКГ использовалась стандартная методика с введением дипиридамола в дозе 0,58 мг/кг препарата (малые дозы – МД) в течении 4 мин., и 0,28 мг/кг (стресс дозы – СД) в течении 2 мин. После окончания введения дипиридамола, через 4 мин. вводился эуфиллин 2,4% 10 мл. Перед исследованием и во время дипиридамоловой пробы, регулярно регистрировались электрокардиограмма (ЭКГ), ЭхоКГ, артериальное давление (АД). Критериями прекращения пробы являлись развитие ишемии миокарда, нарушение ритма сердца и другие побочные изменения. ЭхоКГ контроль проводился в 4 общепринятых позициях. Нарушение сократимости, провоцируемое развитием синдрома «обкрадывания», регистрировалось на ЭхоКГ. Сократительная функция анализировалась исходно (в состоянии покоя), на МД дипиридамола и на СД препарата. Для К-ЭхоКГ использовалось контрастное вещество SonoVue фирмы «Врассо», которое является промежуточным, ультразвуковым, контрастным агентом второго поколения и состоит из фосфолипид-устойчивых микропузырьков серного гексафторида, плохо растворимого и абсолютно безопасного газа с отличной стабильностью и устойчивостью к давлению.

Для исследования применялась ультразвуковая система HDI 5000 (Phillips), оснащенная специальными программами стресс-теста и оценки перфузии миокарда в реальном масштабе времени (Real Time Perfusion Imaging) с применением режима второй тканевой гармоники. Регистрация изображения начиналась за 10 секунд до начала введения контраста и продолжалась 1-2 мин. Изображение записывалось на магнитно-оптический или жесткий диск системы и затем в режиме «off-line» на специализированной рабочей станции «QLAB» (рисунок 1).

Перфузия и сократимость полуколичественно оценивались по 4-балльной системе. При оценке сегментарной сократимости 1 балл соответствовал нормальному движению стенки левого желудочка (ЛЖ) или нормокинезу, 2 – гипокинезу, 3 – акинезу и 4 – дискинезу. Рассчитывался индекс нарушения сегментарной сократимости (ИНСС), равный отношению суммы асинергии к сумме анализируемых сегментов. Аналогично этому перфузия миокарда также оценивалась по 4-балльной системе: за 1 балл принималась нормальная перфузия; за 2 балла – позднее, неполное и неравномерное контрастирование или относительное снижение перфузии миокарда; за 3 балла – резкое снижение перфузии миокарда; за 4 балла – дефект перфузии миокарда ЛЖ. При анализе ультразвуковых изображений подсчитывался индекс нарушения сегментарной перфузии миокарда (ИНСП), равный отношению суммы баллов качества перфузии миокарда к сумме анализируемых сегментов.

КАГ выполняли по стандартной методике.

При статистической обработке результатов использовался пакет программ «Statistica» В.6.0.



Рис. 1 Перфузия миокарда в покое, на малых и на стресс-дозах дипиридамола.

Результаты

В состоянии покоя исходно в среднем по группе была снижена общая фракция выброса (ФВ) ЛЖ — $53,7 \pm 1,61\%$, среднее число гипокинетических сегментов составило $4,8 \pm 0,5$, акинетических сегментов — $2,7 \pm 0,1$ и ИНСС >1 ($1,24 \pm 0,05$) соответственно. МД дипиридамола в среднем по группе составили $0,56 \pm 0,01$ мг/кг, СД — $0,83 \pm 0,01$ мг/кг веса тела. Проба была положительная у 19 пациентов, т.е. коронарная недостаточность выявлена в 86% случаев. У 3 больных (14%) проба была отрицательная. Изменения основных ЭхоКГ параметров на разных стадиях дипиридамоловой пробы представлены в таблице 2.

Существенных изменений конечного диастолического объема (КДО) не наблюдалось на всех стадиях исследования. Конечный систолический объем (КСО) на МД несколько уменьшился и достоверно увеличился на СД ($p=0,01$), за счет чего ФВ ЛЖ на СД снизилась до 49,2%. Следует отметить, что исходно сниженная ФВ ЛЖ на МД увеличилась до 58%. Часть асинергичных сегментов восстановила свою функцию до нормокинеза и ИНСС составил $1,1 \pm 0,5$ vs $1,21 \pm 0,05$ ($P=0,828$)

исходно. СД дипиридамола сопровождалась появлением новых сегментов с асинергией и углублением имеющихся гипокинезов. Среднее число гипокинетических сегментов увеличилось с $3,8 \pm 0,3$ на МД до $7,45 \pm 0,83$ на СД дипиридамола ($P=0,0001$). Число акинетических сегментов в среднем по группе также увеличилось с 2 ± 0 до $6,14 \pm 0,95$ на СД ($P=0,0001$), и появились дискинетические сегменты в среднем по группе $4 \pm 0,44$.

Таким образом, у 86% больных при С-ЭхоКГ с дипиридамолом, была документирована коронарная недостаточность по тем или иным бассейнам кровоснабжения миокарда. По результатам пробы предполагалось наличие стенозирующего атеросклероза в передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) в 86% случаев, правой коронарной артерии (ПКА) в 77% случаев и огибающей ветви (ОВ) в 68% случаев. У трех пациентов с отрицательной пробой предполагалось отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарных сосудов.

На следующий день всем 22 больным повторяли пробу с дипиридамолом вместе с К-ЭхоКГ. Средние дозы (МД и СД) оставались прежними. Воспроизводимость первой пробы отмечена во

Таблица 2

Результаты С-ЭхоКГ с дипиридамолом

	Исходно	МД	СД	$P_{\text{исх-МД}}$	$P_{\text{МД-СД}}$
КДО (мл)	$135 \pm 8,24$	$136 \pm 5,5$	$142 \pm 7,63$	0,92	0,5
КСО (мл)	$63 \pm 5,12$	59 ± 3	$75,5 \pm 5,7$	0,62	0,01
ФВ (%)	$53,7 \pm 1,61$	$58,2 \pm 1,44$	$49,2 \pm 2,46$	0,043	0,0024
ИНСС	$1,21 \pm 0,05$	$1,1 \pm 0,5$	$1,65 \pm 0,1$	0,828	0,287
Нормокинетические сегменты	$14,59 \pm 0,7$	$17,2 \pm 0,4$	$9,75 \pm 0,9$	0,002	0,0001
Гипокинетические сегменты	$4,8 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,3$	$7,45 \pm 0,83$	0,0758	0,0001
Акинетические сегменты	$2,7 \pm 0,1$	2 ± 0	$6,14 \pm 0,95$	0,0095	0,0001
Дискинетические сегменты	0	0	$4 \pm 0,44$		
Доза дипиридамола (мг/кг)		$0,56 \pm 0,01$	$0,83 \pm 0,01$		0,0001
ЧСС	$74,95 \pm 2,67$	$86,33 \pm 3,68$	$106,14 \pm 3,97$	0,0004	0,0001
САД (мм рт.ст.)	$131 \pm 3,1$		$157 \pm 5,5$		
ДАД (мм рт.ст.)	$78 \pm 2,2$		$92 \pm 2,8$		

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД

Таблица 3

Результаты КС-ЭхоКГ с дипиридамолом

	Исходно	МД	СД	$P_{исх}-МД$	$P_{мд}-СД$
ИНСП	1,4±0,1	1,47±0,1	1,81±0,13	0,623	0,044
Общее число сегментов			396 – 100%		
Нормальная перфузия	73,7% 13,2±0,9	71,5% 12,86±0,9	51% 9,62±1,01	0,791	0,021
Гипоперфузия	18% 4,7±0,5	16,9% 4,47±0,57	29,8% 6,2±0,7	0,763	0,028
Резкое снижение	1,8% 3,5±0,8	4,8% 3,17±0,3	9,09% 4,5±1,06	0,739	0,275
Дефект перфузии	6,8% 4,5±0,85	6,8% 3±0,46	10,6% 5,25±0,7	0,128	0,010

всех случаях (100%). Результаты КС-ЭхоКГ с дипиридамолом представлены в таблице 3.

Были проанализированы 396 сегментов. ИНСП в покое составил 1,4±0,1, на МД дипиридамола ИНСП – 1,47±0,1 ($P_{исх}-МД=0,623$), а на СД дипиридамола 1,81±0,1 ($P_{мд}-СД=0,044$). В среднем по группе исходно нормальная перфузия миокарда отмечалась в 13,2±0,9 (73,7%) сегментах; на МД дипиридамола количество сегментов с нормальной перфузией снизилось 12,86±0,9 (71,5%), а на СД – 9,62±1,01 (51%) сегментах. Умеренное нарушение перфузии миокарда (позднее и неравномерное заполнение сегмента контрастом) в покое отмечается в 4,7±0,5 (18%) сегментах; на МД дипиридамола – 4,47±0,57 (16,9%), на СД – 6,2±0,7 (29,8%). Выраженная гипоперфузия (позднее, неравномерное и неполное контрастирование) в покое, была выявлена в 3,5±0,8 (1,8%) сегментах; на МД – 3,17±0,3 (4,8%), а на СД – 4,5±1,06 (9,09%). Дефект перфузии (полное отсутствие контрастирования сегмента) в покое был обнаружен в среднем в 4,5±0,85 (6,8%) сегментах; на МД дипиридамола – 3,0±0,46 (6,8%) и на СД – 5,25±0,7 (10,6%).

На следующий день после КС-ЭхоКГ всем больным была выполнена КАГ, по результатам которой у 3 (13,6%) пациентов нашли наличие интактных коронарных артерий (КА), у 19 больных имело место гемодинамически значимое поражение. Левый тип кровоснабжения был отмечен у 2 (9%), у 20 (90,9%) больных был правый тип кровоснабжения миокарда. Среднее ко-

личество пораженных КА составило по группе 3,36±0,47, среднее число стенозов – 3,36±0,48 и окклюзий – 1,4±0,2 (таблица 4). Поражение основного ствола левой КА (ЛКА) (стеноз) имело место в 13,6% из 22 больных, стенозы ПМЖВ – у 59% больных и у 22,7% – окклюзии ПМЖВ. Стеноз диагональной ветви (ДВ) обнаружен у 40,9% больных, окклюзия – у 4,5%. Стеноз ОВ отмечали у 31,8%, окклюзия – у 9%. Стеноз ветви тупого края (ВТК) был диагностирован у 22,7% пациентов, окклюзия – в 13,6% случаев. Стеноз ПКА имел место у 72,7% из всех обследованных больных, окклюзия – у 18,2% пациентов.

Наиболее часто наблюдалось поражение ПМЖВ и ПКА; во всех случаях, среднее значение стенозов было достаточно высокое.

Таким образом, результаты неинвазивной диагностики – С-ЭхоКГ с дипиридамолом и КС-ЭхоКГ с дипиридамолом, практически совпали с результатами КАГ. Для выполнения сравнительного анализа между результатами КС-ЭхоКГ и КАГ, стенки ЛЖ условно были разделены на 3 больших отдела: передние сегменты, кровоснабжаемые ПМЖВ, боковые сегменты – бассейн ОВ, и задние сегменты – бассейн ПКА.

По результатам С-ЭхоКГ и КС-ЭхоКГ у 13,6% пациентов предполагалось отсутствие гемодинамически значимого поражения КА, что было подтверждено при КАГ. Поражение ПМЖВ предполагали у 18 (81%) больных, при КАГ было диагностировано у 77%; поражение

Таблица 4

Результаты КАГ

	Ствол	ПМЖВ	ДВ	ОВ	ВТК	ПКА
Окклюзия (%больных)	-	22,7%	4,5%	9%	13,6%	18,2%
Стеноз (% больных)	13,6%	59%	40,9%	31,8%	22,7%	72,7%
Ср.значение поражений КА	76±2,4	88,9±2,8	76,7±3,5	78,6±4,2	83,4±3,8	83,1±3,5

ОВ предполагали у 14 (63,6%) пациентов, при КАГ выявлено у 50%. Поражение ПКА предполагали у 19 (86%) больных, при КАГ диагностировали у 77% (рисунок 2).

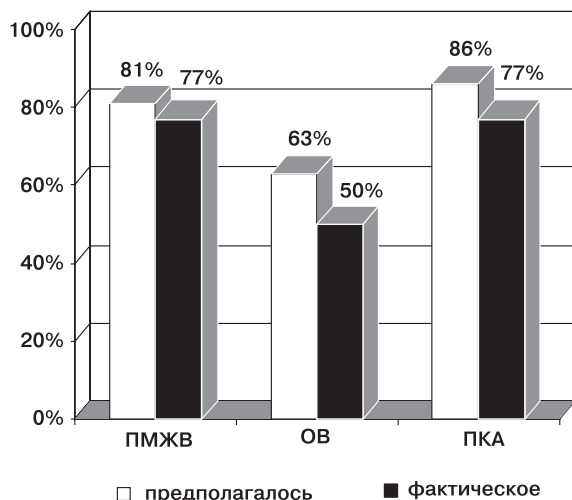


Рис. 2 Соотношение предполагаемого поражения КА по результатам С-ЭхоКГ и КС-ЭхоКГ и фактического их поражения по результатам КАГ.

При общем анализе выяснилось, что результаты неинвазивной диагностики сопоставимы с результатами КАГ. При С-ЭхоКГ с дипиридамолом из 22 пациентов однососудистое поражение предполагали у 1 (4,5%) больного, при КАГ было диагностировано у 2 (9%) больных. Двухсосудистое поражение КА допускали у 4 (18%), оно было выявлено у 3 (13,6%) больных. Поражение трех и более сосудов подозревали у 14 (63,6%) больных, оно имело место у 14 (63,65%) (таблица 5).

При сравнительном анализе результатов С-ЭхоКГ с дипиридамолом и КС-ЭхоКГ с результатами КАГ, установлено совпадение результатов в большинстве (91%) случаев. Корреляционный анализ показал высокую статистически достоверную прямую связь между предполагаемым на основе данных неинвазивного исследования поражением КА и реальным ее поражением по данным КАГ ($r=0,74$; $p<0,05$).

На основании полученных данных были рассчитаны чувствительность и специфичность

КС-ЭхоКГ с дипиридамолом на СД препарата: чувствительность метода составила 95%, специфичность — 75%, диагностическая точность — 95%, тогда как чувствительность стандартной С-ЭхоКГ с дипиридамолом составила 86%, 50% и 91% соответственно.

При сравнении результатов стандартного С-ЭхоКГ и КС-ЭхоКГ на МД ($0,56\pm0,01$) дипиридамола, отмечено ухудшение перфузии у 12 (54,5%) больных, тогда как при С-ЭхоКГ с дипиридамолом на таких же дозах препарата, ухудшение кинетики миокарда ЛЖ отсутствовало. Следует подчеркнуть, что на СД ($0,85\pm0,01$) дипиридамола результаты С-ЭхоКГ и КС-ЭхоКГ полностью совпали 19 (86%) (рисунок 3).

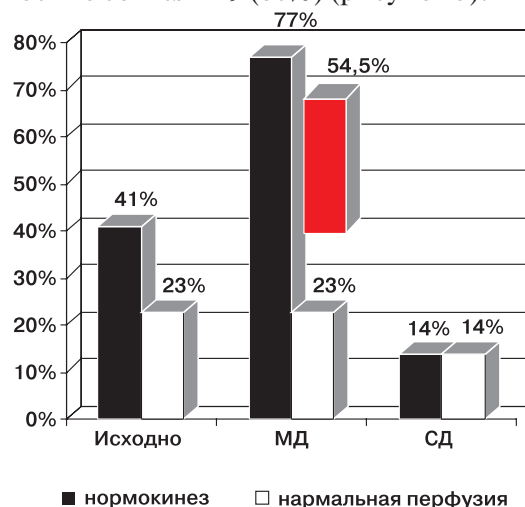


Рис. 3 Сравнительный анализ сократительной способности и перфузии миокарда исходно, на МД и на СД дипиридамола.

Таким образом, было выявлено, что нарушение перфузии у больных ИБС появляется раньше чем нарушение сократительной функции миокарда, что свидетельствует о возможности получения необходимой информации о состоянии миокарда и КА уже при субмаксимальных дозах, что особенно важно для пациентов, у которых невозможно довести нагрузочные пробы до общепризнанных диагностических критериев.

В заключение необходимо отметить, что КС-ЭхоК с дипиридамолом является важным

Таблица 5

Соотношение результатов КАГ, С-ЭхоКГ и КС-ЭхоКГ

	КАГ	С-ЭхоКГ	КС-ЭхоКГ
Интактные КА	3(13,6%)	3(13,6%)	3(13,63%)
1-сосудистое	2(9%)	2(9%)	1(4,5%)
2-х сосудистое	3(13,6%)	2(9%)	4(18%)
3-х и больше	14(63,6%)	15(68%)	14(63,6%)

диагностическим методом, позволяющим исследовать перфузию миокарда наряду с сегментарной и общей сократительной функцией сердца, что дает возможность эффективно диагностировать ишемию миокарда, предсказывать локализацию поражений коронарного русла, и в дополнение к КАГ, оценивать функциональную значимость стенозов КА, а также определять прогноз течения ИБС и риск развития осложнений.

Обсуждение

К-ЭхоКГ является новейшим достижением в ультразвуковой диагностике состояния миокарда ЛЖ при ИБС в плане улучшения качества визуализации изображения миокарда и эндокардиальных границ сердца и для оценки перфузии миокарда ЛЖ в покое и при повышенной потребности в кислороде. Технологии К-ЭхоКГ стремительно развивались в течение последнего десятилетия, метод уже апробирован и внедрен в клиническую практику ведущих клиник стран Запада. Возможность одновременной оценки перфузии миокарда и характера движения стенок ЛЖ является существенным преимуществом данного метода, значительно повышающим его диагностическую значимость, что отражено в многочисленных работах [5,9-11,14,23,24]. Сообщается о высокой корреляции размера дефекта перфузии с протяженностью нарушений движения стенки ЛЖ и результатами посмертного определения зоны риска [7].

По результатам настоящего исследования большинство пациентов имели нарушение перфузии миокарда в покое. При сравнительном анализе распределения сегментов с различной перфузией миокарда и различным характером движения стенки ЛЖ степень изменения перфузии миокарда была выше, чем выраженность нарушения движения стенок ЛЖ. Если в состоянии покоя нарушения кинетики были представлены только гипокинезией, то изменения перфузии характеризовались нарушением от умеренно выраженного до дефекта перфузии в отдельных сегментах. При сравнении количества нормокинетичных сегментов и сегментов с нормальной перфузией достоверные различия отсутствовали.

Результаты КС-ЭхоКГ значительно увеличивают диагностические возможности стандартной дипиридамовой пробы, т.к. происходит улучшение визуализации стенок и границ мио-

карда; значительно растет диагностическая возможность обнаружения ишемии миокарда, т.к. нарушение локальной сократимости появляется позже, чем изменение перфузии. По результатам стандартной стресс-пробы предполагалось поражение ПМЖВ в 86% случаев, ПКА — в 77% случаев и ОВ — в 68% случаев. При КС-ЭхоКГ гемодинамически значимое поражение ПМЖВ предполагалось в 81% случаев, ПКА — в 86%, ОВ — в 63,6%.

Результаты неинвазивной диагностики (С-ЭхоКГ и КС-ЭхоКГ с дипиридамолом) практически совпали с результатами КАГ: у 86% больных была документированная коронарная недостаточность по тем или иным бассейнам КА, у 13,6% больных по результатам С-ЭхоКГ и КС-ЭхоКГ предполагалось отсутствие гемодинамически значимого поражения КА, что было подтверждено при КАГ.

При сравнительном анализе результатов С-ЭхоКГ с дипиридамолом и КС-ЭхоКГ с результатами КАГ, установлено совпадение результатов в большинстве (91%) случаев. Корреляционный анализ показал высокую статистически достоверную прямую связь между предполагаемым на основе данных неинвазивного исследования поражением КА и реальным ее поражением по данным КАГ.

По сообщениям разных авторов можно говорить о достоверных возможностях КС-ЭхоКГ в установлении клинко-зависимой артерии [3,8,12,13,17,18,21]. В исследовании [18] при сравнительном анализе результатов КС-ЭхоКГ и позитронно-эмиссионной томографии при дипиридамовой нагрузке, обнаружена высокая корреляция в выявлении клинко-зависимой артерии и доказано, что анализ перфузии миокарда в комбинации с сегментарной сократимостью значительно увеличивает возможность неинвазивной диагностики ИБС.

При сравнении результатов стандартного С-ЭхоКГ и КС-ЭхоКГ на МД дипиридамола, было выявлено, что нарушение перфузии при КС-ЭхоКГ с дипиридамолом развивается раньше, чем изменения сократительной функции, поэтому необходимая диагностическая информация может быть получена на МД препаратов без необходимости индуцирования потенциально опасной ишемии миокарда.

Чувствительность и специфичность КС-ЭхоКГ с дипиридамолом составили 95% и 75%, а диагностическая точность 95%; при традиционной С-ЭхоКГ с дипиридамолом — 86%,

50%, 91%, соответственно. Было продемонстрировано, что при КС-ЭхоКГ с дипиридамолом чувствительность метода составила 91%, а диагностическая точность — 87%. Вышесказанное еще раз доказывает, что при КС-ЭхоКГ с дипиридамолом улучшается диагностика ишемии миокарда и становится возможной оптимальная детерминация степени поражения КА. По мнению ряда авторов перспективна и значимость использования КС-ЭхоКГ с дипиридамолом для диагностики коронарной недостаточности и для оценки состояния коронарного резерва в отдельных сегментах миокарда и в целом не вызывают сомнения. Результаты, полученные при КС-ЭхоКГ, сопоставимы по точности, а в некоторых случаях превосходят результаты перфузионной сцинтиграфии миокарда; была

продемонстрирована высокая корреляция между результатами этих двух методов в состоянии покоя и при нагрузке [3,6,15,16,18-20,22].

Заключение

КС-ЭхоКГ с дипиридамолом обладает высокой диагностической ценностью в определении коронарной недостаточности с различной степенью поражения коронарного русла. Сочетание результатов традиционной С-ЭхоКГ, КС-ЭхоКГ и КАГ позволяет наиболее полно оценить степень нарушения кровоснабжения миокарда, что имеет огромное значение в определении дальнейшей тактики терапии больных ИБС и дает особое преимущество в планировании хирургического лечения и оценки его результатов после операции.

Литература

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Здоровье населения Российской Федерации и хирургическое лечение болезней сердца и сосудов в 1999 году. Выпуск IV. Москва «Изд-во НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН» 2000; 56с.
2. Бокерия Л.А., Работников В.С., Бузиашвили Ю.И. и др. Ишемическая болезнь сердца у больных с низкой сократительной способностью миокарда левого желудочка (диагностика и лечение). Москва «Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН» 2001.
3. Astarita C, Palinkas A, Nicolai E, et al. Dipyridamole-atropine stress echocardiography versus exercise SPECT scintigraphy for detection of coronary artery disease in hypertensives with positive exercise test. J Hypertens 2001; 19(3): 495-502.
4. Becher H, Burns PN. Contrast Agents for Echocardiography: Principles and Instrumentation. In Handbook of Contrast Echocardiography: Left Ventricular Function and Myocardial Perfusion. Berlin: Springer 2000; 2-45.
5. Bin JP, Pelberg RA, Wei K, et al. Dobutamine versus dipyridamole for inducing reversible perfusion defects in chronic multivessel coronary artery stenosis. JACC 2002; 40: 167-74.
6. De Bello V, Bellina CR, Molea N, et al. Simultaneous dobutamine stress echocardiography and dobutamine scintigraphy (99mTc-MIBI-SPET) for assessment of coronary artery disease. Int J Card Imaging 1996; 12(3): 185-90.
7. Dittrich HC, Bales GL, Kuvelas T, et al. Myocardial Contrast Echocardiography in Experimental Coronary Artery Occlusion With a New Intravenously Administered Contrast Agent. J Am Soc Echocardiogr 1995; 8: 465.
8. Finkelhor RS, Pajouh M, Kett A, et al. Clinical impact of second harmonic imaging and left heart contrast in echocardiographic stress testing. Am J Cardiol 2000; 85(6): 740-3.
9. Galiuto L, May-Newman K, del Balzo, et al. Assessment of coronary stenoses of graded severity by myocardial contrast echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15: 197-205.
10. Masugata H, Peters B, Lafitte S, et al. Comparison of open- and closed-chest canine model for quantification of coronary stenosis severity by myocardial contrast echocardiography. Invest Radiol 2003; 38: 44-50.
11. Masugata H, Peters B, Lafitte S, et al. Quantitative assessment of myocardial perfusion during grade coronary stenosis by real-time myocardial contrast echo refilling curves. JACC 2001; 37: 262-9.
12. Monaghan MJ. Stress myocardial contrast echocardiography. Heart 2003; 89: 1391-3.
13. Mor-Avi V, Caiani EG, Collins KA, et al. Combined assessment of myocardial perfusion and regional left ventricular function by analysis of contrast-enhanced power modulation images. Circulation 2001; 104: 352-7.
14. Mulvagh SL. Myocardial perfusion by contrast echocardiography: diagnosis of coronary artery disease using contrast-enhanced stress echocardiography and assessment of coronary anatomy and flow reserve. Coron Artery Dis 2000; 11(3): 243-51.
15. Olszowska M, Kostkiewicz M, Tracz W, Przewlocki T. Assessment of myocardial perfusion in patients with coronary artery disease. Comparison of myocardial contrast echocardiography and 99mTc MIBI single photon emission computed tomography. Int J Cardiol 2003; 90(1): 49-55.
16. Oraby MA, Hays J, Maklady FA, et al. Comparison of real-time coherent contrast imaging to dipyridamole thallium-201 single-photon emission computed tomography for assessment of myocardial perfusion and left ventricular wall motion. Am J Cardiol 2002; 90(5): 449-54.
17. Oraby MA, Hays J, Maklady FA, et al. Assessment of myocardial perfusion during pharmacologic contrast stress echocardiography. Am J Cardiol 2002; 89(5): 640-4.
18. Oraby MA, Hays J, Maklady FA, et al. Comparison of real-time coherent contrast imaging to dipyridamole thallium-201 single-photon emission computed tomography for assessment of myocardial perfusion and left ventricular wall motion. Am J Cardiol 2002; 90(5): 449-54.
19. Senior R, Lepper W, Pasquet A. Myocardial perfusion assessment in patients with medium probability of coronary artery disease and no prior myocardial infarction: comparison of myocardial contrast echocardiography with 99mTc single-photon emission computed tomography. Am Heart J 2004; 147(6): 1100-5.
20. Sieswerda GT, Kamp O, Visser CA. Myocardial Contrast Echocardiography: Clinical Benefits and Practical Issues. Echocardiography 2000; 17(Suppl.): S25-36.
21. Stuart M, Brian AH, Carly J, et al. Incremental Benefit of Myocardial Contrast to Combined Dipyridamole-Exercise Stress Echocardiography for the Assessment of Coronary Artery Disease. Circulation 2004; 110: 1108-13.
22. Wei K, Crouse L, Weiss J, et al. Comparison of usefulness of dipyridamole stress myocardial contrast echocardiography to technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography for detection of coronary artery disease (PBI27 Multicenter Phase 2 Trial results). Am J Cardiol 2003; 91(11): 1293-8.
23. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, et al. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a continuous venous infusion. Circulation 1998; 97: 473-83.
24. Wei K, Skyba DM, Firsche C, et al. Interactions between microbubbles and ultrasound: in vitro and in vivo observations. JACC 1997; 29: 1081-8.

Поступила 11/07-2005

Ангиографические эквиваленты стабильной стенокардии, обусловленной атеросклеротическим поражением коронарных артерий у больных после инфаркта миокарда

А.И. Коряков

Уральская государственная медицинская академия. Екатеринбург, Россия

Angiographic equivalents of stable angina in patients with coronary atherosclerosis and myocardial infarction

A.I. Koryakov

Ural State Medical Academy. Yekaterinburg, Russia

Цель. Создать эффективные ангиографические критерии стабильной стенокардии напряжения (ССН), обусловленной атеросклеротическим поражением коронарных артерий (КА) у пациентов после инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. В исследовании участвовали 49 пациентов с несомненными признаками перенесенного ИМ. У 29 пациентов ССН была исключена с помощью максимального нагрузочного тестирования (НТ). У 20 пациентов при НТ получено доказательство ССН, связанной с преходящей ишемией миокарда – ангинозная боль в сочетании с депрессией сегмента ST не < 200 мкВ. Всем пациентам выполнена селективная коронароангиография (КАГ).

Результаты. Разработаны два комплексных ангиографических критерия ССН, обусловленной атеросклеротическим поражением КА. Диагностические характеристики первого критерия: специфичность $82,8 \pm 7,1\%$, чувствительность не < 95,5%. Диагностические характеристики второго критерия: специфичность не < 96,8%, чувствительность $90,0 \pm 6,9\%$.

Заключение. Предложена система КАГ критериев, позволяющая у пациентов с несомненными признаками перенесенного ИМ распознавать ССН, обусловленную атеросклеротическим поражением КА, с диагностической эффективностью $95,9 \pm 2,9\%$.

Ключевые слова: СС напряжения, атеросклероз коронарных артерий, коронароангиография, постинфарктный кардиосклероз.

Aim. To develop effective angiographic criteria for stable effort angina (SEA), caused by coronary atherosclerosis (CA), in patients with myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included 49 patients with proven MI in anamnesis. In 29 participants, SEA was not verified by maximal stress testing (ST). In 20 patients, SEA was registered in ST: transitory myocardial ischemia was manifested in anginal pain and ST depression >200 mV. Selective coronary angiography (CAG) was performed in all patients.

Results. Two complex angiographic criteria for SEA, caused by CA, were developed. For the first one, specificity was $82.8 \pm 7.1\%$, sensitivity - no less than 95.5%: for the second one, specificity was at least 96.8%, sensitivity – $90.0 \pm 6.9\%$.

Conclusion. A system of CAG criteria was created, to diagnose CEA, caused by CA, in patients with MI in anamnesis. The diagnostic efficacy of the system was as high as $95.9 \pm 2.9\%$.

Key words: Stable effort angina, coronary atherosclerosis, coronary angiography, post-infarction cardiosclerosis.

Стабильная стенокардия напряжения (ССН) — клинический синдром, встречающийся не только при ишемической болезни сердца (ИБС), но и у пациентов с другими заболеваниями — синдром «Х», аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия и др. Клиническая диагностика ССН основана на данных детального опроса больного и не является сложной задачей. Для установления диагноза стенокардии достаточно выявить не менее двух из трех основных характеристик ангинозной боли [1]. С практической точки зрения очень важно выделить тех больных, у кого ССН обусловлена атеросклеротическим поражением коронарных артерий (КА). Другими словами, важно дифференцировать ССН как форму ИБС от ССН, не являющейся проявлением ИБС. Для этого чаще всего используют различные функциональные тесты, задачей которых является установление связи болевого синдрома с объективными признаками преходящей ишемии миокарда. Поскольку результаты функциональных тестов не всегда являются однозначными, иногда для верификации ССН, связанной с атеросклеротическим поражением КА, приходится прибегать к селективной коронароангиографии (КАГ), которую рассматривают как «золотой стандарт» диагностики ИБС [2-4]. Но при КАГ не всегда возможно определить функциональную значимость коронарных стенозов [5]. В доступной литературе отсутствуют ангиографические критерии, позволяющие дифференцировать «болевою форму ИБС» — стенокардию, обусловленную атеросклеротическим поражением КА, от безболевых форм ИБС. Особенно сложно оценить функциональную значимость коронарных стенозов у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), т.к. гемодинамически значимое поражение КА, кровоснабжающей участок миокарда с рубцовыми изменениями, часто не сопровождается синдромом стенокардии.

Целью настоящей работы явилось создание эффективных ангиографических критериев ССН, обусловленной атеросклеротическим поражением КА у пациентов после ИМ.

Материал и методы

На первом этапе выполнено скрининговое обследование пациентов в возрасте 35-70 лет, включающее опрос, физикальное обследование, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в покое, эхокардиографию (ЭхоКГ). В исследование включали пациентов, имеющих не менее двух признаков перенесенного ИМ из следующих четы-

рех: анамнестические сведения, патологический зубец Q (комплекс QS) на ЭКГ покоя, документированный, диагностически значимый уровень сердечного тропонина (миоглобина), локальные нарушения сократимости левого желудочка (ЛЖ) по данным ЭхоКГ. Критериями исключения служили: невозможность отмены медикаментозной терапии, острый коронарный синдром, отсутствие добровольного информированного согласия пациента, противопоказание к нагрузочному тесту (НТ) или плановой КАГ, порок сердца, кардиомиопатия, гипертрофия ЛЖ с нарушениями реполяризации на ЭКГ покоя, блокада ножек пучка Гиса, синдром WPW, ритм электрокардиостимулятора, прием сердечных гликозидов в течение последнего месяца. На первом этапе были отобраны 275 пациентов.

На втором этапе исследования выполняли максимальный НТ под контролем ЭКГ на чистом фоне; НТ был использован в качестве референтного метода диагностики. Применяли стресс-систему, включающую велоэргометр EM 840, осциллоскоп Sicard 460 S и электрокардиограф Sicard 460 (Siemens, Германия). Учитывая возможность суточных колебаний коронарного резерва [6], время проведения НТ для каждого пациента подбирали таким образом, чтобы оно совпадало со временем наиболее частого возникновения болевых приступов. Использовали непрерывную ступенеобразно возрастающую физическую нагрузку (ФН). Запись ЭКГ во время НТ осуществляли по Небу. Выраженность болевого синдрома оценивали по 4-уровневой шкале Allred EN, et al. 1989 [7]. Пользовались критериями прекращения НТ, рекомендованными Fletcher GF, et al. 2001 [8]. По итогам НТ проведен окончательный отбор пациентов с формированием основной и контрольной групп.

Контрольную группу (пациенты без ССН) составили 29 мужчин (средний возраст $47,2 \pm 8,7$ года) без болевого синдрома или с несердечной болью, достигших во время НТ максимальной возрастной частоты сердечных сокращений (ЧСС). Средняя мощность нагрузки составила $124,1 \pm 20,8$ Вт. Во время выполнения НТ и в восстановительном периоде у всех пациентов контрольной группы отсутствовали жалобы на ангинозоподобный дискомфорт. У 6 пациентов на высоте ФН выявлена депрессия сегмента ST не < 200 мкВ. Медиана продолжительности ИБС — 2 года, интерквартильный размах от 1 года до 3 лет. 20 больных перенесли один ИМ, 9 пациентов — два ИМ. 20 пациентов перенесли ИМ передней локализации. Медиана времени от последнего ИМ — в среднем один год, интерквартильный размах от 6 месяцев до 2 лет. Патологический зубец Q (комплекс QS) на ЭКГ обнаружен у 20 пациентов. Локальные нарушения сократимости ЛЖ при ЭхоКГ зафиксированы у 23 больных, при этом гипокинезия и/или отсутствие систолического утолщения наблюдались у 15 пациентов, акинезия — у 5, дискинезия — у 3. 24 пациента страдали артериальной гипертензией (АГ), 17 — ожирением, 1 — сахарным диабетом (СД); курили 12 больных.

В основную группу (больные ССН, связанной с преходящей ишемией миокарда) включены 20 мужчин (средний возраст $57,0 \pm 9,8$ года) с типичной ($n=17$) или атипичной стенокардией ($n=3$), имеющих на пике ФН депрессию сегмента ST не < 200 мкВ. Распределение больных по функциональным классам (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов: II ФК — 12 (60%), III — 8 (40%). У 17 пациентов НТ был прекращен из-за появления сильной боли — 3-4 балла по шкале [7]. 3 пациента с типичной стенокардией на высоте ФН жаловались на

дискомфорт выраженностью 1-2 балла, при этом НТ был прекращен из-за крайней усталости. Средняя достигнутая мощность ФН составила $60,1 \pm 21,9$ Вт. Медиана продолжительности ИБС — 6 лет, интерквартильный размах от 12 месяцев до 11,3 года. 14 больных перенесли один ИМ, 6 пациентов — два ИМ. У 6 пациентов развился ИМ передней локализации. Медиана времени от последнего ИМ — 1,4 года, интерквартильный размах от 6 месяцев до 7,8 лет. Патологический зубец Q (комплекс QS) на ЭКГ обнаружен у 16 пациентов. Локальные нарушения сократимости ЛЖ при ЭхоКГ выявлены у 16 больных, при этом гипокинезия и/или отсутствие систолического утолщения наблюдались у 12 пациентов, акинезия — у 3, дискинезия — у одного. 25 больных страдали АГ, 10 — ожирением, 1 — СД; курили 7 пациентов.

На третьем этапе исследования всем 49 больных выполнена селективная КАГ по методике Judkins MP 1967 [9] на аппарате Coroscor-Nicor Siemens (Германия), не позднее чем через 3 недели после НТ. Рентгенохирург, производящий КАГ и оценивающий ее результаты, не знал, к какой группе относится пациент. Определялась степень облитерации просвета КА в процентах и отмечалась локализация стеноза относительно сегментов трех магистральных КА системы кровоснабжения миокарда [10]. Гемодинамически значимым считали сужение просвета магистральной КА не < 50% диаметра. При наличии гемодинамически значимого стенозирующего процесса больных классифицировали по количеству пораженных магистральных КА.

На четвертом этапе исследования сопоставлялись результаты КАГ и референтного НТ диагностики ССН, связанной с преходящей ишемией миокарда. Выбирали наиболее информативные ангиографические точки разделения больных с и без ССН. Для каждой точки разделения по формулам рассчитывали чувствительность, специфичность и диагностическую эффективность:

$$Ч(\%) = \frac{ИП}{ИП+ЛО} \cdot 100, С(\%) = \frac{ИО}{ИП+ЛО} \cdot 100, ДЭ(\%) = \frac{ИП+ИО}{ИП+ЛП+ИО+ЛО} \cdot 100$$

где Ч — чувствительность, С — специфичность, ДЭ — диагностическая эффективность, ИП — число лиц с истинно положительным результатом, ЛО — лица с ложноотрицательным результатом, ЛП — число лиц с ложноположительным результатом, ИО — лица с истинно отрицательным результатом. Для наиболее информативных критериев вычисляли также прогностическую ценность положительного или отрицательного результатов диагностики [11]. Для точек разделения со стопроцентным значением выборочной диагностической характеристики дополнительно рассчитывалась данная диагностическая характеристика с поправкой Ван-дер-Вардена [11].

Статистическая обработка результатов исследования включала: анализ вида распределения количественных признаков, оценку центральной тенденции и степени рассеяния значений признака в изучаемых выборках, расчет ошибок согласия сравниваемых методов диагностики, анализ достоверности различий с помощью точного метода Фишера [11-13]. Центральная тенденция и рассеяние количественных признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение выборки, а SD — стандартное отклонение. Центральная тенденция и дисперсия количественных признаков, не имеющих приближенно нормального распределения, представлены в виде Me (от k_1 до k_2), где Me — медиана, k_1 — 1-й квартиль, k_2 — 3-й квартиль [13]. Значения диагностических характеристик

точек разделения отражены в виде $P_1 \pm s$, если $P_1 < 100\%$, или в виде $P_1 (P_2)$, если $P_1 = 100\%$, где P_1 — соответствующая диагностическая характеристика, рассчитанная по выборке; s — ошибка диагностической характеристики P_1 ; P_2 — соответствующая диагностическая характеристика, вычисленная по формуле Ван-дер-Вардена.

Протокол исследования был одобрен комиссией по этике научных исследований.

Результаты

Гемодинамически значимое поражение коронарного русла обнаружено у 82,8 % больных контрольной группы и у 100 % больных основной группы (таблица 1). При этом у пациентов без ССН преобладало однососудистое поражение, у больных ССН — трехсосудистое. Выявленные различия в состоянии КА между основной и контрольной группами являются статистически достоверными ($p=0,000005$).

Таблица 1

Результаты КАГ (в процентах к общему количеству пациентов в группе)

Характеристика состояния субэпикардальных КА по данным КАГ	Контрольная группа (n=29)	Основная группа (n=20)
Нормальные и малоизмененные артерии, % пациентов	17,2	0,0
Однососудистое поражение, % пациентов	51,7	5,0
Двухсосудистое поражение, % пациентов	20,7	30,0
Трехсосудистое поражение, % пациентов	10,4	65,0

Тщательный анализ различий в КАГ карти-не между пациентами основной и контрольной групп позволил сформулировать два комплексных ангиографических критерия ССН, связанной с преходящей ишемией миокарда и обусловленной атеросклеротическим поражением КА (таблицы 2, 3). Каждый критерий включает по 4 признака. Отсутствие всех 4 признаков критерия «Z» с высокой степенью надежности исключает ССН, обусловленную атеросклерозом КА. Наличие любого из 4 признаков критерия «I» позволяет доказать связь ССН с преходящей ишемией миокарда и атеросклеротическим поражением КА. Критерий «I» наилучшим образом выражает различия в КАГ картине между основной и контрольной группами пациентов ($p=1,6 \cdot 10^{-11}$). Система ангиографических критериев «ZI» позволяет надежно подтвердить или исключить ССН, обусловленную атеросклеро-

Таблица 2

Высококчувствительный КАГ критерий диагностики ССН, обусловленной атеросклерозом КА у пациентов с достоверными признаками перенесенного ИМ (критерий «Z»)

	Диагностические признаки	Условия	ДХ
1	Поражение СЛКА не < 50% диаметра.	обструкция другой магистральной КА не < 45% или сужение крупной ветви любой магистральной КА не < 90%.	Ч = 100%
2	Стеноз ПНА в первом сегменте не < 70%.	поражение другой магистральной КА не < 50% в первом сегменте или не < 75% во 2-3 сегментах, либо следующие изменения в системах двух других магистральных КА: стеноз в 1-3 сегментах не < 50% или обструкция крупной ветви не < 90%.	(95,5%).
3	Облитерация любой магистральной КА не < 95%.	следующие изменения в системах двух других магистральных КА: облитерация не < 50% в 1-2-м сегменте или не < 75% в 3-м сегменте, либо поражение крупной ветви не < 90%.	С = 82,8±7,1%.
4	Сужение любой магистральной КА не < 85%.		ДЭ = 89,8±4,4%.

Примечание: ДХ — диагностические характеристики.

Таблица 3

Высокоспецифичный КАГ критерий диагностики ССН, обусловленной атеросклерозом КА у пациентов с достоверными признаками перенесенного ИМ (критерий «I»)

	Диагностические признаки	Условия	ДХ
1	Поражение СЛКА не < 70% диаметра.	следующие изменения в системе другой магистральной КА: обструкция не < 50% в 1-3 сегментах или сужение крупной ветви не < 90%.	Ч = 90,0±6,9%.
2	Стеноз ПНА в первом сегменте не < 85% диаметра.	поражение другой магистральной КА не < 70% в 1 сегменте или не < 80% во 2 сегменте, или не < 95% в 3 сегменте, либо следующие изменения в системах двух других магистральных КА: обструкция не < 55% в 1-2 сегментах или не < 85% в 3 сегменте, либо сужение крупной ветви не < 90%.	С = 100%
3	Облитерация любой магистральной КА в 1-2 сегментах не < 95% или стеноз ПНА в 3 сегменте не < 95%.	следующие изменения в системах двух других магистральных КА: стеноз не < 80% в 1-2 сегментах или не < 85% в 3 сегменте, либо обструкция крупной ветви не < 90%.	(96,8%).
4	Поражение любой магистральной КА не < 85%.		ДЭ = 95,9±2,9%.

Примечание: ДХ — диагностические характеристики.

зом КА, у 85,7±5,1% пациентов с достоверными признаками перенесенного ИМ.

Обсуждение

Отличительной особенностью настоящей работы является тщательный отбор пациентов: для исключения ССН применялся максимальный уровень ФН; для подтверждения ССН, связанной с преходящей ишемией миокарда, использовалась выраженная (не < 200 мкВ) депрессия сегмента ST, выявленная на высоте ФН в сочетании с приступом стенокардии. Это позволяет надеяться на достоверность полученных результатов.

Гемодинамически значимые изменения в КА не удалось обнаружить у 10,2% пациентов с несомненной ИБС в форме постинфарктного кардиосклероза, что можно объяснить частичной или полной реканализацией просвета инфаркт-связанной КА. У 24 из 44 больных с гемодинамически значимым поражением коронарного русла

не было стенокардического синдрома; ангинозная боль отсутствовала даже при максимальной ФН. Следовательно, обнаружение гемодинамически значимого коронарного стеноза у пациента с жалобами на ангинозную боль, и имеющего достоверные признаки перенесенного ИМ, не может служить надежным доказательством связи ССН с атеросклеротическим поражением КА. Анализ различий результатов КАГ между основной и контрольной группами показал, что отсутствие ССН у пациентов контрольной группы объясняется недостаточной выраженностью атеросклеротической коронарной обструкции: признаки ангиографического критерия «Z» обнаружены только у 5 больных контрольной группы, а признаки критерия «I» не выявлены ни у одного из 29 пациентов.

Полученные данные можно объяснить с помощью представлений об «ишемическом каскаде», согласно которым проявления транзиторной ишемии миокарда зависят от ее выра-

женности [14]. При небольшой выраженности ишемии может проявляться лишь нарушениями перфузии и метаболизма миокарда. Преходящие нарушения локальной сократимости ЛЖ и изменения электрических свойств миокарда появляются при более значительной ишемии. И, наконец, ангинозная боль служит проявлением наиболее тяжелой ишемии миокарда. При атеросклеротическом поражении КА, не достигающем по степени выраженности критерия «Z», даже при максимальной ФН не развивается выраженного несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой коронарным кровотоком, что и объясняет отсутствие ССН, связанной с преходящей ишемией миокарда. При атеросклерозе КА, достигающем по степени выраженности критерия «I», у больных достоверными признаками перенесенного ИМ в соответствующих условиях (например, ФН достаточной интенсивности и длительности) обязательно развивается тяжелая ишемия миокарда, проявляющаяся ангинозным дискомфортом. Если стенозирующий коронарный атеросклероз достигает уровня «Z», но не достигает уровня «I», то наличие или отсутствие у пациента ССН, обусловленной атеросклеротическим поражением КА, определяется распространенностью рубцовых изменений и состоянием компенсаторно-приспособительных механизмов, которыми организм реагирует на появление миокардиальной ишемии: коллатеральный кровоток, прекодиционирование, гибернирующий миокард.

Чем важнее с точки зрения участия в кровоснабжении ЛЖ сегмент коронарной системы, тем большая степень ишемии развивается при одинаковом сужении сосуда и тем сложнее компенсировать этот стеноз с помощью приспособительных механизмов. На основании полученных результатов, иерархия участков системы кровоснабжения миокарда, в порядке снижения значимости для развития критической ишемии, выглядит следующим образом: ствол левой КА (СЛКА), первый сегмент передней нисходящей артерии (ПНА), первый-второй сегменты правой КА (ПКА) или левой огибающей КА (ЛОА) и второй сегмент ПНА, третий сегмент ПНА, третьи сегменты ПКА или ЛОА, крупные ветви магистральных КА. Примечательно, что стенозы СЛКА и первого сегмента ПНА являются наиболее неблагоприятными и с точки зрения прогноза [5].

Таким образом, функциональная значимость стенозирующего коронарного атеросклероза зависит не только от степени облитерации КА и распространенности поражения, но и в значительной мере определяется локализацией стеноза. Наиболее важным участком коронарной системы является СЛКА, сужение которого $\geq 70\%$ может считаться патогномичным признаком ССН, обусловленной атеросклерозом КА. В отличие от стволового поражения, изолированная облитерация в любом другом участке коронарного русла, в т.ч. с полным закрытием просвета сосуда, не гарантирует стенокардического синдрома.

ССН, обусловленная коронарным атеросклерозом КА, может быть не только явной, когда при расспросе пациента удастся выявить характерные признаки ангинозного дискомфорта, но и скрытой. Последняя встречается у пациентов, ведущих малоактивный образ жизни. Скрытая ССН может быть диагностирована при НТ, при этом у ряда пациентов для появления ангинозного дискомфорта требуется ФН, близкая к максимальной. Поскольку при рутинных функциональных исследованиях используется субмаксимальный уровень ФН, определенная доля ССН, связанной с атеросклеротическим поражением КА, остается нераспознанной даже после НТ. Используя ангиографический критерий «I» в качестве «золотого стандарта», можно оценить истинную чувствительность неинвазивных методов в диагностике ССН, связанной с атеросклерозом КА у больных после ИМ.

При выборе тактики лечения больного ИБС большое значение имеют результаты НТ. Выполнение реваскуляризации миокарда более желательно тем пациентам, у которых НТ лимитируется приступом стенокардии. Но встречаются ситуации, когда КАГ выполняется без предшествующих стресс-тестов, например, при остром ИМ. КАГ оценка функциональной значимости коронарной обструкции важна не только у больных с противопоказаниями к НТ, но и у больных с сомнительными результатами функциональных проб. В этих случаях наличие у пациента любого из ангиографических признаков критерия «I» имеет приблизительно такое же значение, что и симптом-лимитированный НТ: свидетельствует о высоком коронарном риске и целесообразности выбора хирургической тактики лечения ИБС. Разработанные критерии КАГ позволяют подтвердить или ис-

ключить предполагаемую при анализе болевого синдрома связь имеющейся ССН с атеросклеротическим поражением КА и, следовательно, прогнозировать влияние процедуры реваскуляризации на качество жизни пациента. Наличие любого из признаков критерия «I» доказывает связь болевого синдрома с обнаруженными изменениями в КА и гарантирует исчезновение ССН после успешной коронарной ангиопластики или коронарного шунтирования. Отсутствие ангиографических признаков критерия «Z» с высокой степенью вероятности отвергает связь жалоб больного с поражением КА и не позволяет ожидать существенного улучшения самочувствия пациента после реваскуляризации.

При оценке функциональной значимости коронарного атеросклероза у больных после ИМ целесообразно придерживаться следующего алгоритма действий. Сначала данные КАГ конкретного пациента сопоставляют с критерием «Z», и при отсутствии всех четырех КАГ признаков исключают ССН, обусловленную атеросклерозом КА – прогностическая ценность отрицательного результата не $<96,2\%$. И только при наличии у пациента любого из четырех признаков критерия «Z» используют критерий «I». Если КАГ картина больного не соответствует ни

одному из четырех признаков критерия «I», вероятность ССН, связанной атеросклеротическим поражением КА, составляет $28,6 \pm 18,5\%$. При обнаружении любого КАГ признака критерия «I» верифицируют ССН, вызванную коронарным атеросклерозом КА – прогностическая ценность положительного результата не $<95\%$. Диагностическая эффективность предложенного алгоритма распознавания ССН, обусловленной атеросклеротическим поражением КА у пациентов с достоверными признаками перенесенного ИМ составляет $95,9 \pm 2,9\%$.

Выводы

- Разработана система КАГ критериев, позволяющая у пациентов с достоверными признаками перенесенного ИМ распознавать ССН, обусловленную атеросклеротическим поражением КА, с диагностической эффективностью $95,9 \pm 2,9\%$.
- Предложенные КАГ критерии рекомендуют использовать при оценке функциональной значимости стенозирующего коронарного атеросклероза и целесообразности хирургической тактики лечения ИБС у пациентов после ИМ, имеющих сомнительные результаты НТ либо противопоказания к их выполнению.

Литература

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кардиоваск тер профил 2004; (Приложение): 27 с.
2. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва «МЕДпресс-информ» 2002; 296 с.
3. Козлов К.Л., Шанин В.Ю. Ишемическая болезнь сердца (Клиническая физиология, фармакотерапия, хирургическое лечение). СПб «ЭЛБИ-СПб» 2002; 351 с.
4. Гоулдман Л. (Goldman L.) Боли в грудной клетке атипичные. В кн.: Тейлор Р.Б. Трудный диагноз. В 2т. Москва «Медицина» 1992; 1: 126-42.
5. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. JACC 1999; 33(7): 2092-8.
6. Тихоненко В. М., Кулешова Э. В., Костромина Н. В. Подбор антиангинальной терапии у больных стабильной стенокардией напряжения на основе суточного мониторирования ЭКГ. Методические рекомендации. СПб «ИНКАРТ» 2002; 16 с.
7. Allred EN, Bleeker ER, Chaitman BR, et al. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. N Eng J Med 1989; 321: 1426-32.
8. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2001; 104: 1694-740.
9. Judkins MP. Selective coronary arteriography, a percutaneous transfemoral technic. Radiology 1967; 89: 815-22.
10. Алекаян Б.Г., Захаров И.В. Анатомия коронарных артерий. Селективная коронарография, шунтография, левая вентрикулография. В кн.: Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца. Под ред. Л.А. Бокерия, Б.Г. Алекаяна, А. Коломбо, Ю.И. Бузиашвили. Москва, Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева 2002; 22-38.
11. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. Москва «Медицина» 1988; 256 с.
12. Гланц С.А. (Glantz S.A.) Медико-биологическая статистика. Москва «Практика» 1999; 459 с.
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва «Медиа Сфера» 2002; 312 с.
14. Nesto RW, Kowalchuck GJ. The ischemic cascade: Temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. Am J Cardiol 1987; 57: 23C-7.

Поступила 16/11-2004

Клинико-функциональное обоснование метода новокаиновых блокад внутригрудных артерий на стационарном этапе комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца

И.А. Латфуллин, И.В. Билалов, Р.Р. Билалова

Казанский государственный медицинский университет. Казань, Россия

Clinical and functional reasons for internal thoracic artery Novocain blocks during in-patient coronary heart disease treatment.

I.A. Latfullin, I.V. Bilalov, R.R. Bilalova

Kazan State Medical University. Kazan, Russia

Цель. Клинико-функциональное обоснование использования модифицированной новокаиновой блокады внутригрудных артерий на стационарном этапе комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. 117 больных ИБС, обоего пола в возрасте 32-78 лет были распределены на две группы. Первую группу составили 50 больных ИБС, получавших общепринятую антиангинальную терапию. Во вторую группу вошли 67 больных ИБС, которым на фоне общепринятой антиангинальной терапии трижды с интервалом 2-3 дня выполняли новокаиновые блокады внутригрудных артерий. Эффективность терапии оценивалась клиническими и инструментальными методами: электрокардиограмма, регистрация поздних потенциалов желудочков (ППЖ), холтеровское мониторирование, эхокардиография (ЭхоКГ), цветная тканевая доплер-ЭхоКГ (ТДЭ).

Результаты. Блокада внутригрудных артерий улучшает самочувствие больных: прекращаются приступы стенокардии или уменьшается интенсивность болевого приступа, увеличивается толерантность к физической нагрузке, нормализуется сон, исчезает или снижается депрессия сегмента ST, улучшается вегетативная регуляция сердечной деятельности, укорачивается Q-T интервал, уменьшается количество экстрасистол, исчезают или уменьшаются ППЖ, что ведет к снижению риска фатальных нарушений. Использование метода улучшает показатели скорости движения базальных сегментов левого желудочка по результатам ТДЭ. При небольших материальных затратах включение новокаиновой блокады внутригрудных артерий в комплексную терапию больных ИБС позволяет сократить в среднем на 7 дней пребывание пациентов в стационаре.

Заключение. Новокаиновая блокада внутригрудных артерий является методом выбора в комплексной терапии больных резистентной стенокардией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, резистентная стенокардия, новокаиновая блокада.

Aim. Clinical and functional prove for using of modified Novocain block of internal thoracic arteries during in-patient coronary heart disease (CHD) treatment.

Material and methods. In total, 117 CHD patients, males and females of 32-78 years, were divided into two groups. Group I consisted of 50 CHD patients receiving antianginal therapy. Group II consisted of 67 CHD patients, who received not only standard antianginal treatment, but also Novocain blocks of internal thoracic arteries (3 procedures with 2-3-day intervals).

Treatment effectiveness was assessed by clinical and instrumental methods: electrocardiogram (ECG), late ventricular potential (LVP) registration, Holter monitoring, echocardiography (EchoCG), and color tissue Doppler EchoCG (TDE).

Results. Internal thoracic artery block improved patients' status: angina episodes' number and / or intensity decreased, workload tolerance increased, night sleep normalized. Besides, ST depression and LVP disappeared or reduced, autonomous cardiac regulation improved, QT interval and extrasystole number decreased, that cut the risk of fatal arrhythmias.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (8432) 30-06-52

Факс: (8432) 36-03-93

The method improved the velocity of basal LV segment movement, according to TDE. This inexpensive method, included into complex CHD management, reduced mean hospitalization time by 7 days.

Conclusion. Novocain internal thoracic artery block might be a method of choice in complex treatment of resistant angina.

Key words: Coronary heart disease, resistant angina, Novocain block.

Главной причиной смертности взрослого населения в большинстве развитых стран, в т.ч. в России, являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) с преобладанием ишемической болезни сердца (ИБС).

Сложной медицинской проблемой считают стабильную стенокардию, рефрактерную к традиционной медикаментозной терапии. Пациенты с хронической, рефрактерной стенокардией требуют особого внимания со стороны близких и врачей. Больные, которым не помогают обычные методы лечения, вызывают у врача чувство беспомощности. В данной ситуации у врача есть два выбора: пересмотреть подходы к терапии или отказаться от лечения больного [7].

Первый консультативный документ, подготовленный в ноябре 1998 г, был одобрен Международным Британским обществом по изучению ССЗ и лег в основу рекомендаций Рабочей группы по изучению рефрактерной стенокардии Европейского кардиологического общества (Mannheimer C, et al. 2002). Возможными этапами лечения больных рефрактерной стенокардией могут быть временная симпатэктомия, блокада звездчатого ганглия [6,9], паравертебральная блокада [8], эпидуральная анестезия на уровне верхних грудных сегментов [5].

В 50-70 годы XX века за груди́нные новокаиновые блокады в разных модификациях получили весьма широкое распространение для снятия и предупреждения приступов стенокардии у больных ИБС. Однако сложность метода и связанные с блокадами осложнения в виде повреждения магистральных сосудов с кровотечениями, развития постблокадных «безболевых» форм инфаркта миокарда (ИМ) привели к тому, что от блокад стали отказываться, несмотря на положительные результаты их применения в лечении больных ИБС. Поэтому разработка простых методов новокаиновых блокад для лечения определенной группы больных ИБС остается актуальной проблемой.

Цель исследования — клинико-функциональное обоснование использования модифицированной новокаиновой блокады внут-

ригрудных артерий на стационарном этапе комплексной терапии больных ИБС.

Материал и методы

Исследование проводилось в течение 2001-2004 гг на базе кардиологического отделения больницы скорой медицинской помощи (БСМП) г. Казани — базы кафедры внутренних болезней № 2 КГМУ (заведующий кафедрой, профессор Латфуллин И.А.) и Казанского центра сердечно-сосудистой хирургии им. Н.П. Медведова — клинической базы кафедры хирургических болезней № 2 КГМУ (заведующий кафедрой, д.м.н. Джорджия Р.К.).

Под наблюдением находились 117 больных ИБС обоего пола в возрасте 32-78 лет, распределенных на две группы,

I группу (группа сравнения) составили 50 больных ИБС с выраженными за груди́нными болями, которые получали стандартную антиангинальную терапию.

II группа (основная) состояла из 67 пациентов ИБС с длительными за груди́нными болями, которым на фоне продолжающегося лечения выполняли новокаиновые блокады внутригрудных артерий трижды с интервалом в 2-3 дня.

Для блокады внутригрудных артерий был использован метод И.В.Билалова с соавт. 1996 [1], в модификации авторов применительно для больных ИБС. Предложено проводить блокаду не во втором, а в третьем межреберье, т.к. это патогенетически более обоснованно. Выполненные исследования показали, что обычно для достижения стойкого клинического эффекта необходимо и достаточно трехкратное проведение блокад, а интервал между ними в 2-3 дня был взят на основе литературных данных: терапевтический эффект новокаиновых блокад длится 2-3 и более суток [1,2].

Эффективность лечебных процедур оценивалась клиническими и инструментальными методами.

Клиническая оценка эффективности блокад учитывала количество употребляемого нитроглицерина в сутки для купирования приступов стенокардии, толерантность к физической нагрузке (ТФН), общее самочувствие, сон. Результаты оценивали как хорошие и удовлетворительные. Хорошим считали результат, если приступы стенокардии прекращались, улучшалось самочувствие, нормализовывался сон, исчезало чувство страха, особенно в ночное время, больные становились активными, свободно ходили по лестнице в пределах 3-4 этажей. Удовлетворительным рассматривали лечебный эффект, если приступы стенокардии у больных полностью не исчезали, но уменьшились их частота и продолжительность, улучшался сон, сокращалось количество принимаемых таблеток нитроглицерина.

Инструментальные исследования, проводимые до и после блокад, включали современные неинвазивные методы: электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях; холтеровское мониторирование (ХМ) на аппарате АОЗТ «Инкарт» комплекс «Кардиотехника»; обнаружение

поздних потенциалов желудочков (ППЖ) до и после каждой новокаиновой блокады; эхокардиография (ЭхоКГ); цветная тканевая доплер-ЭхоКГ (ТДЭ).

Результаты и обсуждение

Положительный клинический эффект во II группе наблюдался у всех 67 больных; из них у 58 (86,6%) эффект был хороший, у 9 (13,4%) — удовлетворительный.

Удовлетворительный клинический эффект был достигнут у 9 (13,4%) больных: 6 из них страдали сахарным диабетом 2 типа (СД-2), 3 — возвратной стенокардией в отдаленные сроки после маммарокоронарного шунтирования (МКШ). Приступы стенокардии у них полностью не исчезали. У больных СД удовлетворительный эффект можно объяснить диабетической микроангиопатией и нейропатией, сопровождающейся снижением висцеро-висцеральных рефлексов. У больных после МКШ ранее выполненная операция нарушила рефлекторные взаимосвязи внутригрудной артерии, что и обусловило более низкую лечебную эффективность новокаиновых блокад внутригрудных артерий.

Больным с удовлетворительным клиническим эффектом, для достижения лучшего результата, были предприняты попытки увеличить кратность проведения новокаиновых блокад внутригрудных артерий до 4-5. Однако увеличение кратности блокад >3 не улучшало клинический результат. У такой группы больных имеет место мультифокальное поражение артерий сердца с резким ограничением резервных возможностей коронарного русла. В таких случаях все методы непрямой реваскуляризации миокарда не имеют большого клинического эффекта.

Максимально положительный результат от лечения новокаиновыми блокадами внутригрудных артерий достигался на 2-4 день после третьей блокады.

В основе механизма действия новокаиновой блокады внутригрудных артерий на сердце, по-видимому, лежат висцеро-висцеральные рефлексы. Блокада воздействует на нервные волокна, проходящие в составе сосудисто-нервных пучков внутригрудных артерий (основных сосудисто-нервных пучков передней грудной стенки), а также нервных волокон, идущих по II-III межреберью — сегментов вегетативных ганглиев, иннервирующих сердце.

Новокаиновая блокада внутригрудных артерий по лечебному эффекту значительно отли-

чается от заградной новокаиновой блокады по В.И. Казанцеву. После выполнения заградной новокаиновой блокады парааортального сплетения у больных были описаны случаи развития безболевых форм ИМ (ББИМ). Это объясняется тем, что при такой блокаде раствор новокаина вводится в парааортальное пространство, что приводит к блокаде нервных окончаний, отвечающих за «болевою» реакцию сердца при ишемии; при увеличении ФН, больной уже не ощущал болей (в данном случае боль рассматривалась как защитная реакция) и развивался ББИМ, что послужило главной причиной отказа кардиологов от такого вида блокады. При новокаиновой блокаде внутригрудных артерий механизм химической невротомии парааортального сплетения с исключением болевой импульсации отсутствует, соответственно, вероятность развития ББИМ минимальна, т.к. воздействие на сердце происходит через висцеро-висцеральные рефлексы, а прямого влияния на «болевы» нервные окончания не происходит.

В I группе на фоне общепринятой терапии — нитроглицерин, глюкозо-инсулино-калиевая смесь, прямые антикоагулянты (гепарин), монотинкве (40 мг/сут.), аспирин (125 мг/сут.), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (атенолол), к 7 дню лечения в стационаре наблюдался незначительный, положительный эффект. У 42 (87%) больных сохранялись более редкие, чем при поступлении, приступы заградных болей; у 32 (64%) из них приступы стенокардии возникали по ночам, что нарушало сон и ухудшало общее самочувствие. Более отчетливая стабилизация состояния: уменьшение числа приступов и снижение количества принимаемого нитроглицерина, наступала к концу 2-3 недели лечения в стационаре. У 28 пациентов (56%) при выписке на фоне пролонгированных нитратов и β -адреноблокаторов сохранялась низкая ТФН: заградные боли возникали при ходьбе по ровной поверхности, для купирования которых необходим был прием нитроглицерина.

ХМ с анализом вариабельности ритма сердца (ВРС), депрессии ST сегмента, нарушениями ритма сердца до и после лечения выполнено у 23 больных I группы и у 28 пациентов II группы.

Спектральный анализ средних значений ВРС в I группе больных показал, что параметры мощности в диапазонах ультранизких (ULF), низких (LF), высоких (HF) частот после лече-

Таблица 1

Параметры частотного анализа ВРС по ХМ у больных I группы до и после лечения ($M \pm m$)

	До лечения		После лечения		p	
	M (n=12)	Ж (n=11)	M (n=12)	Ж (n=11)	M	Ж
Ln ULF	8,58±0,19	8,16±0,14	7,84±0,24	7,81±0,08	p<0,05	p<0,05
Ln LF	7,4±0,21	7,24±0,12	6,66±0,25	6,89±0,11	p<0,05	p<0,05
Ln Hf	6,23±0,2	6,18±0,19	5,55±0,24	5,64±0,16	p<0,05	p<0,05

ния достоверно снижаются по сравнению с исходными ($p<0,05$) (таблица 1). Уменьшение показателей ВРС на фоне общепринятой терапии свидетельствует о понижении вегетативной регуляции сердечной деятельности, обусловленной выраженным и мультифокальным поражением коронарного русла, что вызывает резистентную стенокардию. У этих больных ИБС снижение показателей ВРС и низкая фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) могут быть предикторами высокого риска сердечной смерти.

При спектральном анализе средних значений ВРС у больных II группы наблюдается достоверное увеличение показателей ULF, LF, HF (таблица 2) и индекса Баевского ($p<0,05$).

Изучение индивидуальных показателей ВРС у 28 больных II группы показало, что у 16 (57,14%) из них наблюдалось достоверное увеличение параметров ВРС и индекса Баевского ($p<0,05$) за счет большего увеличения LF, т.е. у этих больных повышалось симпатическое влияние. У 10 (35,71%) пациентов на фоне увеличения показателей ВРС отмечено незначительное снижение индекса Баевского, что указывает на большее увеличение вагусного влияния; в основном это были больные с ишемией передней стенки ЛЖ. Учитывая, что уже после 30 лет нарастают возрастные явления десимпатизации, снижающие процессы нервной регуляции деятельности сердца [4], повышение тонуса вегетативной нервной системы – симпатического или парасимпатического отделов, поскольку они находятся в динамическом равновесии, приводит к увеличению адаптационных воз-

можностей организма, в частности деятельности сердечно-сосудистой системы.

У 2 больных II группы на фоне клинического улучшения и положительной динамики ЭКГ, показатели ВРС существенно не изменились. Оба пациента страдали СД-2. Отсутствие положительной динамики параметров ВРС после комплексного лечения с использованием новокаиновых блокад внутригрудных артерий, по-видимому, связано с диабетической микроангионейропатией, что ведет к снижению реактивности микроциркуляторного русла.

Анализ результатов ВРС больных II группы показал, что увеличение показателей ULF, LF, HF после комплексного лечения с использованием новокаиновых блокад внутригрудных артерий достоверно зависит от возраста ($p<0,05$). У больных < 50 лет увеличение параметров ULF, LF, HF более выражено, чем у лиц старшего возраста. При этом у молодых снижался индекс Баевского, что указывало на рост вагусного влияния на вегетативную регуляцию сердечной деятельности. У больных > 50 лет увеличение показателей ULF, LF, HF менее выражено, при этом индекс Баевского увеличивался, что указывало на повышение симпатического тонуса в вегетативной регуляции сердечной деятельности. Отсюда, рост показателей ВРС у больных II группы можно оценить как улучшение вегетативной регуляции сердечной деятельности.

Таким образом, использование модифицированной, новокаиновой блокады внутригрудных артерий в комплексном лечении больных ИБС приводит к нормализации вегетативной

Таблица 2

Параметры частотного анализа ВРС при ХМ у больных II группы до и после лечения ($M \pm m$)

	До лечения		После лечения		p	
	M (n=17)	Ж (n=11)	M (n=17)	Ж (n=11)	p<0,05	p<0,05
Ln ULF	7,66±0,17	7,84±0,13	8,22±0,21	8,37±0,19	p<0,05	p<0,05
Ln Lf	6,14±0,09	6,32±0,07	6,54±0,16	6,68±0,12	p<0,05	p<0,05
Ln Hf	5,05±0,05	4,99±0,11	5,35±0,09	5,6±0,13	p<0,05	p<0,05

регуляции деятельности сердца, особенно у лиц пожилого возраста, у которых имеется тенденция к общему снижению вегетативной регуляции.

Одним из показателей количества пораженных атеросклерозом коронарных сосудов и степени выраженности этого поражения с ишемией миокарда является депрессия сегмента ST.

При госпитализации и в последующие дни всем больным регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях и выполняли ХМ — 23 больным I группы и 28 II группы.

У больных I группы исходно депрессия сегмента ST зарегистрирована у 24 пациентов. Выраженный болевой синдром не всегда сочетался с изменениями сегмента ST. После 2-недельного общепринятого лечения у больных I группы депрессия сегмента ST сохранялась у 21 пациента, при этом продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST у этих пациентов по ХМ изменилась незначительно.

Во II группе депрессия сегмента ST исходно зарегистрирована у 28 больных. После комплексного лечения с использованием новокаиновых блокад внутригрудных артерий депрессия сегмента ST была зарегистрирована у 14 пациентов, при этом продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST по ХМ уменьшилась, из них у 5 пациентов депрессия сегмента ST зафиксирована при ХМ во время ФН — ходьбы по лестнице.

Среди больных, у которых на фоне клинического улучшения после лечения с использованием новокаиновых блокад была зарегистрирована и сохранилась депрессия сегмента ST, 7 пациентов имели возвратную стенокардию после МКШ и аортокоронарного шунтирования. Вероятно ранее выполненная операция МКШ, как указывалось выше, нарушила рефлекторные взаимосвязи внутригрудной артерии.

Анализ результатов обследования больных ИБС с использованием ЭКГ, ХМ, ППЖ, ТДЭ, позволил сделать вывод об улучшении коронарного кровотока после комплексного лечения с применением модифицированной новокаиновой блокады внутригрудных артерий, что послужило основанием для включения блокады в тактику лечения больных острым ИМ (ОИМ), у которых на фоне общепринятой терапии сохранялся стойкий болевой синдром.

Новокаиновая блокада внутригрудных артерий была выполнена 31 больному ОИМ — 48,3% от общего количества пациентов II группы. Де-

прессия сегмента ST исходно была зарегистрирована у 16 больных — 51,6% от количества больных ОИМ. После комплексного лечения с использованием новокаиновых блокад внутригрудных артерий депрессия сегмента ST сохранилась у 9 больных — 29% от количества больных ОИМ.

У 2 больных трансмуральным ОИМ передней стенки ЛЖ (первая — вторая неделя заболевания) после комплексного лечения с использованием новокаиновых блокад внутригрудных артерий на ЭКГ наблюдалось нарастание амплитуды зубца R. У этих больных, вероятно, происходило раннее восстановление электрической активности ишемизированного участка миокарда, что косвенно свидетельствует об улучшении микроциркуляции миокарда в зоне гибернации.

Исчезновение депрессии сегмента ST и уменьшение степени ее выраженности является критерием присутствия антиишемического эффекта метода.

Это действие подтверждается результатами ТДЭ. ТДЭ была проведена у 7 больных II группы до и после курса комплексного лечения с использованием новокаиновых блокад внутригрудных артерий. Ранее у этих пациентов была выполнена коронароангиография (КАГ). Проводилось доплеровское картирование межжелудочковой перегородки (МЖП), боковой, нижней и передней стенок ЛЖ, с регистрацией трех основных волн: систолической (S), ранней (E) и поздней (A) диастолических, а также соотношения E/A. Обнаружено достоверное увеличение показателей этих трех основных волн разных стенок ЛЖ с уменьшением E/A (таблица 3).

Сравнение величин ТДЭ с результатами КАГ показало, что улучшение параметров ТДЭ зависит от степени окклюзионного поражения коронарных сосудов. В зонах с сохраненным коронарным кровотоком наблюдается большая положительная динамика. Увеличение показателей ТДЭ указывает на усиление кровообращения в миокарде.

Таким образом, комплексное лечение с использованием модифицированной, новокаиновой блокады внутригрудных артерий оказывает положительное лечебное действие, улучшая кровообращение сердца.

Нарушение ритма в виде предсердных и желудочковых экстрасистол при ХМ зарегистрировано у 16 больных I группы и у 17 пациентов из II. Среднее количество предсердных

Таблица 3

Показатели средних величин ТДЭ до и после лечения с использованием новокаиновых блокад внутригрудных артерий

	1S	1E	1A	1E/A	2S	2E	2A	2E/A
До лечения	4,88	6,46	6,32	1,07	4,98	7,72	3,52	2,88
После лечения	5,21	5,53	6,86	0,84	5,19	8,8	4,63	2,06

	3S	3E	3A	3E/A	4S	4E	4A	4E/A
До лечения	5,29	6,29	7,05	0,96	5,09	5,55	4,24	1,41
После лечения	5,48	5,15	7,43	0,73	5	5,82	5,4	1,26

экстрасистол в течение суток у больных I группы до и после общепринятого лечения достоверно уменьшилось ($p < 0,05$) в 1,5 раза, однако при этом отмечалось увеличение желудочковых экстрасистол ($p < 0,05$) почти в 2 раза, что свидетельствует о сохраняющейся нестабильности миокарда желудочков.

Во II группе среднее количество зарегистрированных предсердных экстрасистол в течение суток до и после комплексного лечения с использованием новокаиновых блокад внутригрудных артерий, сократилось ($p < 0,05$) в 2 раза, а желудочковых – в 1,5 раза ($p < 0,05$). Уменьшение предсердных и желудочковых экстрасистол у больных II группы указывает на стабилизацию миокарда предсердий и желудочков и подчеркивает положительный лечебный эффект метода.

У пациентов I и II групп исследовали показатели скорректированного интервала QT (QTc) и дисперсии QT (dQTc). QTc считается удлиненным, если его продолжительность > 440 мс. Каждая группа больных была разделена на две подгруппы. В одну подгруппу вошли пациенты с QTc < 440 мс, а в другую – больные с QTc ≥ 440 мс. Распределение больных по подгруппам представлено в таблице 4.

В I группе удлиненный QTc исходно наблюдали у 15 больных. После общепринятого лечения у 4 пациентов продолжительность QTc не изменилась (это были больные, относящиеся к I подгруппе), а у остальных отмечалось статистически достоверное удлинение QTc от исходного

($p < 0,05$). Поэтому количество больных с удлиненным QTc > 440 мс в I группе увеличилось до 18 (таблица 4).

Во II группе исходно удлиненный QTc был выявлен у 28 больных. У 2 (2,98%) больных, относящихся ко 2 подгруппе, сохранялось незначительное удлинение QTc, несмотря на положительный клинический эффект. У 65 (97,12%) пациентов обнаружено статистически достоверное укорочение QTc ($p < 0,05$). Комплексное лечение с использованием новокаиновых блокад внутригрудных артерий уменьшило количество больных с удлиненным QTc до 24 (таблица 4), что свидетельствует об электрической стабилизации миокарда, снижении риска развития фатальных аритмий и внезапной кардиальной смерти.

Достоверного изменения dQTc до и после лечения в I и во II группах не отмечено.

Проведенные ранее на кафедре исследования ППЖ у больных нестабильной стенокардией показали, что при обострении ИБС и поступлении в стационар ППЖ зарегистрированы у 43,48% обследованных пациентов с депрессией сегмента ST. На фоне медикаментозного лечения и стабилизации состояния частота регистрации ППЖ уменьшилась до 34,78% к 7 суткам и 21,74% – к 14 суткам госпитализации. Частота ППЖ динамична и уменьшается на фоне медикаментозной терапии и восстановления однородности электрофизиологических свойств миокарда [3]. Исходя из этих данных, была прослежена динамика распространения ППЖ у больных ИБС на фоне комплексного лечения

Таблица 4

Распределение больных до и после лечения в зависимости от продолжительности QTc

Мс	I группа		II группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
QTc < 440	35 (70%)	32 (64%)	39 (58,2%)	43 (64,2 %)
QTc > 440	15 (30%)	18 (36%)	28 (41,8%)	24 (35,8 %)

с использованием новокаиновых блокад внутригрудных артерий.

Исследованы ППЖ у 32 больных ИБС II группы с выраженным болевым синдромом. В ходе исследования ППЖ в основном имели место у больных ИБС с депрессией сегмента ST (n=8). У 8 пациентов до проведения новокаиновых блокад внутригрудных артерий диагностированы ППЖ с нормальным и релеевским типами распределения. Подобные типы ППЖ отражают наличие большого количества гетерогенных очагов в миокарде, несвязанных между собой, т.е. свидетельствуют об электрофизиологической неоднородности миокарда. После второй новокаиновой блокады ППЖ были зафиксированы у 4 больных (12,5%) с релеевским и пуасоновским типами распределения, что указывает на уменьшение гетерогенных очагов возбуждения в миокарде. После третьей блокады ППЖ с пуасоновским типом распределения наблюдались только у одного больного (3,12%).

Таким образом, комплексное лечение больных ИБС с назначением новокаиновых блокад внутригрудных артерий ведет к уменьшению или полному исчезновению ППЖ, что свидетельствует о стабилизации состояния с восстановлением «адекватного» (адаптированного) коронарного кровотока и метаболизма кардиомиоцитов на более ранних сроках лечения, чем при общепринятой терапии.

Литература

1. Биалов И.В. Клинико-анатомическое обоснование срединной стернотомии и профилактика ее осложнений. Дисс канд мед наук. Казань 1996.
2. Вишневецкий А.В., Вишневецкий А.А. Новокаиновая блокада и маслянно-бальзамические антисептики как особый вид патогенетической терапии. Москва, АМН СССР 1952; 169 с.
3. Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Хромова А.М.. Депрессия сегмента ST у больных нестабильной стенокардией. Казань «Медицина» 2003; 126 с.
4. Швалев В.Н., Сосунов А.Н., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. Москва «Наука» 1992; 368 с.
5. Blomberg SG. Long-term home self-treatment with high thoracic epidural anesthesia in patients with severe coronary artery disease. Anesth Analg 1994; 79: 413-21.
6. Chester M, Hammond C, Leach A. Long-term benefits of stellate ganglion block in severe chronic refractory angina. Pain 2000; 87: 103-5.
7. Chester M.R. Диагностика, распространенность, эпидемиология и лечение рефрактерной стенокардии. Сердце и метаболизм 2003; 11: 6-10.
8. Leach A. Old ideas, new applications. Br J Anaesth 1998; 81: 113-5.
9. Weiner L, McCabe C, Ryan T. Identification of Patients with Left Main and Three Vessel Coronary Disease with Clinical and Exercise Test Variables. Am J Cardiol 1980; 46: 21-7.

Выводы

- Новокаиновая блокада внутригрудных артерий, модифицированная для лечения больных ИБС, может стать методом выбора в комплексной терапии резистентной стенокардии.
- Блокада внутригрудных артерий способствует улучшению самочувствия больных: прекращаются приступы стенокардии или уменьшается интенсивность болевого приступа, увеличивается ТФН — дозированная ходьба, нормализуется сон. При небольших материальных затратах включение модифицированной, новокаиновой блокады внутригрудных артерий в комплексную терапию больных ИБС позволяет сократить в среднем на 7 дней пребывание пациентов в стационаре.
- Модифицированные, новокаиновые блокады внутригрудных артерий в комплексном лечении больных ИБС приводят к исчезновению или снижению депрессии сегмента ST, улучшению вегетативной регуляции сердечной деятельности, укорочению QT интервала, сокращению количества экстрасистол, исчезновению или уменьшению ППЖ, что снижает риск фатальных нарушений.
- Новокаиновая блокада внутригрудных артерий по результатам ТДЭ улучшает скорость движения базальных сегментов ЛЖ.

Поступила 30/11-2004

Влияние триметазида на функциональное состояние сердца, почек и качество жизни в комплексной длительной терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста

М.Е. Стаценко, О.Е. Спорова

Волгоградский государственный медицинский университет на базе МУЗ ГКБ №3. Волгоград, Россия

Trimetazidine effects on heart and kidney functional status, and quality of life in long-term complex treatment of chronic heart failure in elderly patients

М.Е. Statsenko, О.Е. Sporova

Volgograd State Medical University, City Clinical Hospital No. 3. Volgograd, Russia

Цель. Изучить влияние триметазида в комплексной длительной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) на функциональное состояние сердца, почек и качество жизни (КЖ) у пациентов пожилого возраста с ХСН.

Материал и методы. Обследованы 40 пациентов с клинически выраженной ХСН II-III функциональных классов (ФК) по NYHA в постинфарктном периоде. Все больные были рандомизированы на 2 группы: I (n=20) – дополнительно к базисной терапии ХСН получали триметазидин в дозировке 70 мг/сут, и II (n=20) – принимали только базисную терапию. Период наблюдения составил 12 месяцев. Исходно, через 12 недель и по завершении лечения оценивали КЖ с применением Миннесотского опросника, проводили тест шестиминутной ходьбы и определяли ФК ХСН, выполняли эхокардиографию, исследовали функциональное состояние почек.

Результаты. Дополнительный прием триметазида сопровождался достоверным снижением индекса локальной сократимости миокарда (ЛСМ) к концу периода наблюдения в сравнении со II группой ($0,9 \pm 0,34$ vs $2,8 \pm 0,89$, $p < 0,05$). У пациентов I группы отмечалось более выраженное уменьшение ФК ХСН, наблюдалось улучшение КЖ и диастолической функции сердца. Добавление триметазида к базисной терапии ХСН привело к статистически значимому улучшению функции почек.

Заключение. Включение в стандартную схему лечения ХСН триметазида повышает переносимость физической нагрузки, улучшает КЖ пациентов пожилого возраста, диастолическую и систолическую функцию сердца, устраняет нарушения ЛСМ, оказывает дополнительное нефропротективное действие.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, триметазидин, качество жизни, функция левого желудочка, функция почек.

Aim. To study trimetazidine influence, as a part of complex long-term treatment of chronic heart failure (CHF), on functional heart and kidney status, as well as on quality of life (QoL) in elderly CHF patients.

Material and methods. Forty patients with clinically manifested CHF, functional class (FC) II-III, and myocardial infarction (MI) in anamnesis were randomized into two groups. Group I (n=20) received basic CHF therapy and trimetazidine (70 mg/d), Group II (n=20) - basal therapy only. Follow-up period lasted for 12 months. At baseline, 12 weeks later, and after the treatment, QoL was assessed by Minnesota Questionnaire, 6-minute walking test and echocardiography (EchoCG) were performed, CHF FC and functional kidney status were assessed.

Results. Additional trimetazidine therapy was associated with significant decrease in local myocardial contractility (LMC) index by the end of follow-up, comparing with Group II (0.9 ± 0.34 vs 2.8 ± 0.89 , $p < 0.05$). In Group I, CHF FC decreased more substantially, QoL, heart diastolic function and renal function were improved.

Conclusion. Adding trimetazidine to standard CHF therapy improved workload tolerance, QoL, systolic and diastolic heart function, LMC, and demonstrated additional nephroprotective effect in the elderly CHF patients.

Key words: Chronic heart failure, trimetazidine, quality of life, left ventricular fraction, renal function.

Количество больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и дисфункции левого желудочка (ЛЖ), постоянно увеличивается. По мнению многих исследователей ХСН станет основной проблемой кардиологии, с которой придется столкнуться обществу в ближайшие 50 лет [1].

Важную роль в развитии и прогрессировании ХСН играют почки [2-4]. Медикаментозная коррекция остается одним из важных средств предупреждения и замедления поражения почек, развития и прогрессирования ХСН.

Новым и перспективным направлением в лечении пациентов с ХСН является воздействие на метаболизм кардиомиоцитов. Реальная возможность для цитопротективной терапии появилась с созданием триметазидина (Предуктал®, Предуктал® МВ, Лаборатория Сервье, Франция) — первого цитопротективного препарата метаболического действия с доказанной эффективностью [5-7, 27]. Преимуществами этого препарата служат направленность действия на глубинные метаболические механизмы ишемии, миокардиоцитопротекторное действие, почти полное отсутствие побочных эффектов, хорошая переносимость больными всех возрастных групп [6, 8]. В единичных работах сообщается о положительном влиянии триметазидина на функциональное состояние почек у больных с диабетической нефропатией [9].

Целью работы было изучение влияния Предуктала® МВ в составе комплексной длительной терапии на функциональное состояние сердца, почек и качество жизни (КЖ) у пациентов пожилого возраста с ХСН ишемической этиологии.

Материалы и методы

В исследование включены 40 больных с клинически выраженной ХСН II-III функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) в постинфарктном периоде, в возрасте 61-74 лет. Все больные были рандомизированы на 2 группы: I основную (n=20) — дополнительно к базисной терапии ХСН (бисопролол, лизиноприл, статины, аспирин, при необходимости диуретики и нитраты) получали Предуктал® МВ в дозе 70 мг/сут., и II контрольную (n=20) — принимали только базисную терапию. В основной группе было 13 мужчин и 7 женщин, в контрольной — 16 и 7 соответственно. Средний возраст больных основной группы — $68,4 \pm 0,9$ лет, контрольной — $67,5 \pm 0,8$ лет. Инфаркт миокарда с зубцом Q (Q-ИМ) и не Q-ИМ перенесли равное количество больных обеих групп — 8 и 12 пациентов соответственно. Постинфарктный кардиосклероз отмечался в анамнезе у 8

пациентов I группы и у 6 из II. Среди больных I и II групп диагностирован II-III ФК ХСН у 6 и 14 пациентов и у 7 и 13 больных, соответственно. Период наблюдения составил 12 месяцев. Исходно, 3-4 неделя от начала ИМ, через 12 недель и по завершении лечения оценивали КЖ, используя Миннесотский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью» — LWHF (University of Minnesota, 1986) [10], проводили тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) и определяли ФК ХСН.

Параметры эхокардиографии (ЭхоКГ) изучали на аппарате VOLUSON 530-D в соответствии с общепринятыми рекомендациями [24, 25]. Определяли следующие показатели: толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд, мм), толщину задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСд, мм), переднезадний размер левого предсердия (ЛП, мм), конечный диастолический и конечный систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР, мм), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, массу миокарда (ММ, г) ЛЖ по формуле Devereux RB, et al. 1986 [11] и ее индекс — отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ИММЛЖ, г/м²).

Диастолические свойства ЛЖ оценивали, изучая спектр трансмитрального диастолического потока (ТМДП) в режиме импульсного доплера. Рассчитывали следующие параметры: максимальную скорость ТМДП в период раннего диастолического наполнения ЛЖ (V_e , м/с), максимальную скорость ТМДП в период позднего наполнения ЛЖ (V_a , м/с), E/A — отношение максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения, время изоволюмического расслабления (IVRT, мс), время замедления трансмитрального потока (DT, мс). Нарушением диастолической функции ЛЖ рассматривали изменение следующих показателей: IVRT >105 мс, E/A <0,5 мс и DT >280 мс [12].

Разрешающая способность ЭхоКГ аппарата позволяла оценивать локальную (сегментарную) сократимость миокарда. Рассчитывали ее интегративный показатель — индекс локальной сократимости миокарда (ИЛСМ) [26].

Для изучения состояния почек исследовали скорость клубочковой фильтрации (СКФ), канальцевую реабсорбцию (КР), функциональный почечный резерв (ФПР), клиренс натрия [13, 14]. Микроальбуминурию (МАУ) оценивали с помощью количественного метода определения суточной экскреции альбумина с мочой (набор реактивов фирмы «Olvex Diagnosticum») и полуколичественного метода (диагностические тест-полоски, фирма «Roche»).

При статистической обработке результатов исследования использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Применяли программу статистической обработки данных «АРКАДА» и встроенный пакет статистического анализа Microsoft Excel, реализованные на PC IBM Pentium 166 MMX. За статистическую достоверность различий принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам настоящего исследования на фоне лечения через 12 недель и в конце периода наблюдения — через 12 месяцев, в обеих группах отмечалось статистически значимое уменьшение ФК ХСН, более выраженное в I — 29,6% и —37% vs —14,8% и —33,3% во II соответственно. На фоне терапии Предукталом® МВ наблюдалась тенденция к улучшению КЖ

по данным Миннесотского опросника — снижение показателя на 19,2% vs 6,8% у пациентов контрольной группы. Толерантность к физическим нагрузкам (ТФН) по результатам ТШХ у пациентов I группы увеличилась на 37,6% ($p<0,05$), во II — на 35,9% ($p<0,05$) к концу исследования. Уже через 12 недель лечения у больных в обеих группах достоверно уменьшилось количество приступов стенокардии в неделю, и сократилась потребность в нитроглицерине. К концу года эти показатели составили -68,4%, -77,8% в основной группе и -56,1%, -60,4% в контрольной, соответственно. По-видимому, более выраженное антиишемическое действие Предуктала® МВ у больных ИБС обусловлено длительной, устойчивой перестройкой энергетического метаболизма, что позволяет сердцу лучше переносить хронический дефицит кислорода [15]. Полученные результаты соответствуют данным клинических исследований, в которых триметазидин зарекомендовал себя как эффективный и безопасный антиангинальный препарат [16-20,28].

В двух группах по окончании курса терапии отмечали рост ФВ ЛЖ и снижение ИЛСМ. Лучшая динамика изученных параметров наблюдалась у больных, принимавших Предуктал® МВ. Через 12 недель ФВ ЛЖ в основной группе увеличилась на 4,4% ($p<0,1$), в контрольной — на 4,0%. Через год прирост данного показателя составил 15,2% ($p<0,05$) и 8,4% ($p<0,05$) соответственно. Дополнительный прием Предуктала® МВ сопровождался снижением ИЛСМ на 28,6% ($p<0,05$) через 12 недель и на 57,1% ($p<0,05$) через 1 год (таблица 1). Данный результат может свидетельствовать о восстановлении сократимости сегментов со «спящим» (гибернирующим) миокардом. В двух группах в динамике наблюдения отмечались недостоверное снижение ИММЛЖ, КДР и КСР, уменьшение размеров ЛП.

По результатам исследования наиболее информативным показателем, отражающим исходно нарушенную диастолическую функцию ЛЖ, оказалось IVRT. У всех пациентов на момент включения в исследование была диагностирована диастолическая дисфункция (ДД). У пациентов основной группы степень выраженности ДД в конце лечения уменьшалась в большей степени в отличие от больных контрольной группы (таблица 1).

Медикаментозная коррекция ХСН сопровождалась положительным влиянием на

функциональное состояние почек (таблица 2). Добавление Предуктала® МВ к базисной терапии ХСН статистически значительно улучшило клубочковый аппарат почек: СКФ выросла на 24,9% ($p<0,1$) на 12 неделе и на 33,5% ($p<0,05$) по завершении курса лечения; достоверно увеличился процент больных с сохранным ФПР на 50% уже на 12 неделе терапии. При этом к концу периода наблюдения в обеих группах уменьшилось количество больных с истощенным ФПР, но достоверно лишь в I группе — на 77,8% ($p=0,026$) по сравнению со II группой — на 20%. Исследование ФПР отражает, в какой степени почка в состоянии увеличить СКФ в ответ на стимуляцию. Уменьшение или отсутствие прироста СКФ наблюдается у больных с нарушенной функцией почек и отражает состояние гиперфильтрации в функционирующих нефронах.

Обнаружено положительное влияние сочетанного назначения базисной терапии и Предуктала® МВ на функциональное состояние канальцев, о чем свидетельствует статистически достоверное увеличение КР к концу года лечения, в отличие от пациентов контрольной группы. Добавление Предуктала® МВ к базисной терапии ХСН сопровождалось уже на 12 неделе увеличением клиренса натрия, а через 12 месяцев прирост данного показателя составил 27,9% ($p<0,05$). В контрольной группе по завершении исследования наблюдалось недостоверное снижение (-8,7%) клиренса натрия.

Информативным маркером повреждения клубочков нефронов является МАУ. В последние годы установлена прогностическая ценность МАУ в отношении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции, преимущественно атеросклеротического генеза, и особенно в популяции пожилых людей [21-23]. Поэтому выявление и своевременное устранение МАУ должны стать неотъемлемой частью комплексного целенаправленного лечения. Уже через 12 недель терапии в I группе статистически значительно уменьшилось число больных с диагностируемой МАУ ($p=0,009$), в то время как во II наметилась лишь тенденция к снижению ее уровня ($p=0,116$). Через 12 месяцев лечения уровень МАУ в основной группе снизился на 83,4%, а в контрольной — на 46,2%; различия между группами статистически значимы.

Таблица 1

Влияние раздельной и сочетанной с Предукталом® МВ базисной терапии ХСН на показатели кардиогемодинамики

группа боль- ных	показатель	этап лечения				Δ % в срав-не- нии с ис-ход- ными показате- лями
		исходно	12 недель	Δ %	48 недель	
I	ФВ, ЛЖ%	36,3±1,5	37,9±0,9**	4,4	41,8±1,3*	15,2
	ИММ, г/м ²	163,1±6,3	161,2±5,4	-1,2	152,4±8,9	-6,6
	ИЛСМ	2,1±0,49	1,5±0,5*	-28,6	0,9±0,34*	-57,1
	КДР, мм	54,3±1,4	54,1±0,9	-0,4	53,3±0,9	-1,8
	КСР, мм	38,9±1,2	38,1±0,9	-2,1	37,4±0,9	-3,8
	ЛП, мм	48,6±2,6	48,5±2,4	-0,2	48,0±2,5	-1,2
	Е/А	0,89±0,09	0,9±0,01	1,1	0,88±0,01	-1,1
	IVRT, мс	118,2±5,5	116,8±6,9	-1,2	115,2±7,0	-2,5
	DT, мс	236,7±12,9	225,7±10,8	-4,6	195,4±11,4*	-17,4
II	ФВ, ЛЖ%	41,8±1,3	44,2±1,2	4,0	45,3±1,0*	8,4
	ИММ, г/м ²	165,3±7,8	163,4±8,2	-1,1	155,4±9,7	-5,9
	ИЛСМ	3,7±0,93	3,4±0,89	-8,1	2,8±0,89	-24,3
	КДР, мм	56,2±1,2	55,8±1,1	-0,7	55,1±1,3	-1,9
	КСР, мм	40,3±1,2	40,1±1,4	-0,5	39,1±1,1	-2,9
	ЛП, мм	51,6±2,7	50,9±2,4	-1,4	50,8±2,9	-1,6
	Е/А	0,92±0,08	0,9±0,10	-2,2	0,95±0,07	3,3
	IVRT, мс	118,5±6,6	119,2±5,8	0,6	118,4±6,8	-0,1
	DT, мс	243,3±12,3	232,2±13,1	-4,6	214,1±16,7	-12,0

Примечание: I группа – Предуктал® МВ в составе базисной терапии ХСН; II группа – базисная терапия ХСН; достоверность различий с показателями до лечения: при * - $p < 0,05$; при ** - $p < 0,1$.

Таблица 2

Влияние раздельной и сочетанной с Предукталом® МВ базисной терапии ХСН на функциональное состояние почек

группа боль- ных	показатель	этап лечения				Δ % в сравне- нии с исходны- ми данными
		исходно	12 недель	Δ %	48 недель	
I	ФПРсохр., %	52,6	78,9**	50	89,5*	70,2
	ФПРистош., %	47,4	21,1**	-55,5	10,5*	-77,8
	СКФ	69,8±8,5	87,2±3,5***	24,9	93,2±7,4**	33,5
	КР	97,3±0,5	98,0±0,3	0,7	98,5±0,2**	1,2
	Клиренс Na ⁺	1,11±0,08	1,19±0,09	7,2	1,42±0,12**	27,9
	МАУ, %	63,2	21,1*	-66,7	10,5*	-83,4
II	ФПРсохр., %	65,0	75	15,4	80	23,1
	ФПРистош., %	35	25	-28,6	20	-20
	СКФ	75,6±9,4	79,7±8,8	5,4	83,3±9,8	10,2
	КР	98,1±0,2	98,3±0,3	0,2	98,5±0,2	0,4
	Клиренс Na ⁺	1,26±0,22	1,32±0,18	4,8	1,15±0,14	-8,7
	МАУ, %	61,9	42,9***	-30,7	33,3**	-46,2

Примечание: I группа – Предуктал® МВ (70 мг/сут.) в составе базисной терапии ХСН; II группа – базисная терапия ХСН. Достоверность различий с показателями до лечения: при * - $p < 0,01$; при ** - $p < 0,05$; при *** - $p < 0,1$.

Заключение

Включение в стандартную схему лечения ХСН Предуктала® МВ повышает переносимость ФН и улучшает КЖ больных пожилого возраста.

Добавление Предуктала® МВ к базисной терапии ХСН способствует улучшению диа-

столической и систолической функций сердца, устраняет нарушения локальной сократимости миокарда.

Включение Предуктала® МВ в стандартную схему лечения ХСН оказывает дополнительное нефропротективное действие. Благоприятное

влияние препарата на почки обусловлено увеличением сократительной способности сердца

и непосредственным влиянием препарата на метаболизм почек.

Литература

1. Лекции по сердечной недостаточности. Под ред. JGF Cleland. 4.1. Эпидемиология и патофизиология сердечной недостаточности. Вступительное слово JGF Cleland. Научно-исследовательский центр Julius, Академическая клиника Утрехтского университета, Нидерланды. Science Press Ltd 1999; 21 с.
2. Терещенко С.Н., Демидова И.В. Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. Сердце 2001; 1(5): 251-6.
3. Dratwa M, Senesael J, Taillard F, et al. Почки – мишень сердечно-сосудистых заболеваний. Серд недостат. Информац выпуск 2002; 16: 7 с.
4. Шишкин А.Н., Бирюкова Е.Н. Нефропротекция у больных сердечной недостаточностью. Вестн клин мед 2002; 1: 18-21.
5. Терещенко С.Н., Акимов О.С., Демидова И.В. и др. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности. Кардиология 1999; 9: 48-52.
6. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, et al. Efforts of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1998; 82: 898-901.
7. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, et al. trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. Eur Heart J 2004; 25(20): 1814-21.
8. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, et al. The anti-ischemic effects and tolerance of trimetazidine in coronary diabetic patients: a sub-study from Trimpol-1. Cardiovasc Drug Therapy 1999; 13: 217-22.
9. Сычева Н.Н., Белобородова Т.П., Батюшин М.М. Нефропротективный эффект триметазидина у больных с диабетической нефропатией. «Современный проблемы сердечно-сосудистой патологии». Матер II съезда кардиологов ЮФО. Ростов-на-Дону 2002; 354-5.
10. Rector TS, Kubo SH, Cohn JH. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota living with heart failure questionnaire. Heart Failure 1987; 10: 198-209.
11. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 1986; 57: 450-8.
12. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Серд недостат 2002; 3(6) (16): 261-80.
13. Нефрология: Руководство для врачей. В 2-х томах. Т.1 (под ред. Тареевой И.Е.). Москва «Медицина» 1995; 496 с.
14. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. Санкт-Петербург «Лань» 1997; 304 с.
15. Шахнович Р.М. Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца. РМЖ 2001; 9(15): 622-7.
16. Sellier P, Audouin P, Payen B, et al. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing. Eur J Clin Pharmacol 1987; 33: 205-7.
17. Detry J, Sellier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Br J Clin Pharmacol 1994; 37: 279-88.
18. Michaelides A, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine – propranolol compared with isosorbidedinitrate – propranolol in patients with stable angina. Clin Drug Invest 1997; 13: 116-22.
19. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: double-blind crossover study. Cardiovasc Drugs and Therapy 1990; 4: 853-60.
20. Levy S. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1995; 76: 12-6.
21. Metcalf PA, Scragg RK. Epidemiology of microalbuminuria in the general population. Diabet Complicat 1994; 8: 157-63.
22. Арутюнов Г.П., Чернявская Т.К. Микроальбуминурия как ранний показатель почечной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и ее значение для врача общей практики. Актуал вопр артер гипертенз 2003; 8: 2-3.
23. Литвин А.Ю. Гипертоническая болезнь и микроальбуминурия. Кардиология 1996; 9: 74-80.
24. Мухарлямов Н.М., Беленков Ю.Н. Клиническая ультразвуковая диагностика. Москва «Медицина» 1987; 311 с.
25. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. Москва «Медицина» 1993; 397 с.
26. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. Москва «МИА» 1998; 367 с.
27. Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Рыжкова Д.В., Яковлев А.Н. Метаболизм миокарда при ишемической болезни сердца: возможности фармакологической коррекции. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3) ч. I: 36-48.
28. Горбаченков А.А., Хобот В.В. Триметазидин улучшает функцию левого желудочка и клиническое течение заболевания в постинфарктном периоде. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3) ч. II: 81-9.

Поступила 30/05-2005

Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» — открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации (часть II)

И.Г. Фомина, А.И. Тарзиманова, А.В. Ветлужский, А.А. Абрамова с участием *

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

Propafenone in restoring sinus rhythm among patients with persistent atrial fibrillation. PROMETHEY — an open, multicenter, pilot study performed in the Russian Federation (part II).

I.G. Fomina, A.I. Tarzimanova, A.V. Vetluzhsky, A.A. Abramova, and... *

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

Цель. Изучить эффективность и безопасность перорального приема пропафенона в суточной дозе 450 мг для поддержания синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. В исследование были включены 200 пациентов с персистирующей формой ФП в возрасте 39-68 лет (средний возраст $56,4 \pm 4,2$) из 10 различных регионов РФ. В течение 9 месяцев для профилактики пароксизмов ФП все пациенты получали пропафенон (Пропанорм®) в дозе 450 мг/сут. per os, разделенной на три приема.

Результаты. Синусовый ритм через 1 месяц лечения сохранился у 148 (74%), через 3 месяца — у 122 (61%), через 9 месяцев — у 90 (45%) пациентов. Высокая эффективность пропафенона сочеталась с его хорошей переносимостью; при длительном приеме в течение 9 месяцев лечения у 8 (4%) пациентов возникли диспепсические явления, которые прошли самостоятельно и не потребовали отмены препарата. Аритмогенное действие препарата отсутствовало. У 7 (3,5%) больных при лечении пропафеноном наблюдалось удлинение интервала PQ на 18% от исходного, не превышая нормальных значений. Умеренное расширение комплекса QT на 28% от исходного, не перекрывая значение 460 мс, наблюдалось у 8 (4%) пациентов, леченных пропафеноном, что не потребовало отмены лекарства.

Заключение. По данным открытого, мультицентрового исследования «ПРОМЕТЕЙ» пропафенон в дозе 450 мг/сут. per os является эффективным и безопасным препаратом для сохранения синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП. У больных с нормальной фракцией выброса левого желудочка лечение пропафеноном для профилактики пароксизмов ФП не ухудшает показатели инотропной функции миокарда.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пропафенон, поддержание синусового ритма, мультицентровое исследование.

Aim. To study efficacy and safety of propafenone (450 mg/d per os) in maintaining sinus rhythm among patients with persistent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 200 patients with persistent AF, aged 39-68 (mean age 56.4 ± 4.2 years), from 10 Russian regions. For AF paroxysm prevention, all patients received propafenone (Propanorm, 450 mg per os, 3 times per day) for 9 months.

Results. Propafenone (450 mg/d) restored sinus rhythm in 148 patients (74%) after one month of treatment, in 122 (61%) after 3 months, and in 90 (45%) after 9 months. Propafenone was effective and well tolerated: during 9-month therapy, only 8 patients (4%) complained of dyspepsia, which regressed without additional therapy or treatment discontinuation. Arrhythmogenic effects of propafenone were not registered. In 7 patients (3.5%), PQ interval increased significantly, by 18% comparing to baseline, but the parameter stayed in the normal range. Moderate increase of QT interval (+28%), without being over 460 ms, was observed in 8 patients (4%), and did not require therapy discontinuation.

Conclusion. According to the results of open, multi-center study “PROMETHEY”, propafenone (450 mg/d per os) was effective and safe for maintaining sinus rhythm in patients with persistent AF. In patients with normal left ventricular ejection fraction, propafenone did not affect inotropic myocardial function.

Key words: Atrial fibrillation, propafenone, sinus rhythm maintenance, multicenter study.

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. Наличие у больных ФП ассоциируется с приблизительно двукратным увеличением смертности, в значительной степени обусловленной развитием инсульта и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН). В связи с этим лечение ФП является актуальной задачей. У большинства пациентов пароксизмы ФП снижают толерантность к физической нагрузке и существенно ухудшают качество жизни [7].

Персистирующая форма встречается примерно в 40% всех случаев ФП [4]. Сохранение синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП препятствует прогрессированию ХСН и уменьшает риск развития тромбоэмболических осложнений. Однако эффективность профилактической антиаритмической терапии у больных с персистирующей формой ФП остается достаточно низкой и связана с большим количеством проаритмического действия препаратов. Выбор антиаритмического препарата для профилактики рецидивов ФП базируется на тщательной и индивидуальной оценке факторов риска [3].

Результаты последних исследований показали высокую эффективность пропафенона при восстановлении и удержании синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП [1,2]. Пропафенон относится к IC классу антиаритмических препаратов и обладает свойствами β -адреноблокатора и антагониста кальция [3].

Большинство проведенных исследований посвящено оценке купирующего эффекта пропафенона при наджелудочковых тахикардиях, в т.ч. при назначении нагрузочных доз, тогда как противорецидивное действие препарата у пациентов с персистирующей формой ФП изучалось лишь в единичных работах с участием небольшого количества больных. Цель настоящего исследования — изучить эффективность и безопасность перорального приема пропафенона в суточной дозе 450 мг для поддержания синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП.

Материал и методы

В исследование «ПРОМЕТЕЙ» (ПРОпафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий) были включены 200 пациентов с персистирующей формой ФП в возрасте 39–68 лет (средний возраст $56,4 \pm 4,2$) из 10 различных регионов РФ [1–5]. В течение 9 месяцев для профилак-

ки пароксизмов ФП все пациенты получали пропафенон (Пропанорм®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская республика) в дозе 450 мг/сут. per os, разделенной на три приема.

Критериями включения пациентов в исследование были наличие документированного пароксизма ФП продолжительностью не более 48 часов, подтвержденного при электрокардиографии (ЭКГ) или мониторингировании ЭКГ по Холтеру, и добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Большинство пациентов, включенных в исследование, до назначения пропафенона получали широкий спектр антиаритмических препаратов, в т.ч. 57 (28,5%) больным назначался кордарон в поддерживающей дозе 400 мг/сут., 48 (24%) пациентов для профилактики пароксизмов ФП лечились β -адреноблокаторами, 22 (11%) — верапамилом, 18 (9%) — соталолом, 10 (5%) пациентов принимали этиазин. Все антиаритмические препараты до назначения пропафенона были отменены в связи с их неэффективностью. Частота возникновения пароксизмов ФП составляла от 1 до 8 эпизодов аритмии в течение месяца, длительность существования персистирующей формы ФП — от 6 месяцев до 5 лет (в среднем $3,45 \pm 1,5$ лет). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Клиническая характеристика больных	
Средний возраст, лет	56,4 $\pm$ 4,2
Мужчины	93 (47%)
Женщины	107 (53%)
Частота возникновения пароксизмов ФП, приступы/месяц	1,7 $\pm$ 0,8
Длительность существования ФП, годы	3,45 $\pm$ 1,5
Идиопатическая форма ФП	64 (32%)
ИБС	56 (28%)
АГ	46 (23%)
Алкогольная кардиомиопатия	30 (15%)
ГКМП	4 (2%)

Основными причинами аритмии были ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ); идиопатическая форма ФП была диагностирована у 64 (32%) пациентов. У 30 (15%) больных с алкогольной кардиомиопатией были четкие клинические признаки сформировавшейся алкогольной болезни, большинство из них неоднократно проходили лечение по поводу алкоголизма в наркологических лечебных учреждениях. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) была причиной появления ФП лишь у 4 (2%) пациентов.

Критериями исключения пациентов из исследования служили: синдром слабости синусового узла; атрио-вентрикулярная (АВ) блокада I–III степеней; врожденный или приобретенный синдром удлиненного интервала QT, Вольфа-Паркинсона-Уайта, Бругады; острый инфаркт миокарда, инфекционный эндокардит, перикардиты или миокардиты; ревматические и врожденные пороки сердца; декомпенсированная СН IIБ–III стадий по классификации Н.Д.Стражеско-В.Х.Василенко, IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА); хронические обструктивные заболевания легких; любые нарушения функции щитовидной железы; выраженная патология почек, печени; заболевания крови и онкологическая патология.

Эффективность противорецидивной терапии оценивалась через 1, 3 и 9 месяцев от начала приема препарата при проведении суточного мониторирования (СМ) ЭКГ. В период лечения пациенты вели дневник, в котором отмечали жалобы, частоту пульса и артериальное давление. Каждые 14 дней больные проходили общее клиническое обследование, которое включало сбор жалоб, оценку объективного статуса больного и стандартную ЭКГ 12 отведений. При возникновении эпизода ФП лечение пропafenоном отменялось и больные из исследования исключались.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена на персональном компьютере с помощью программы Statistica 6.0 с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Цифровые результаты описывались с помощью средней арифметической M и ее среднеквадратического отклонения $\pm \sigma$. При статистическом анализе использовали критерий Стьюдента. Достоверными считали результаты исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты и обсуждение

Синусовый ритм через 1 месяц лечения пропafenоном в дозе 450 мг/сут. сохранился у 148 (74%), через 3 месяца антиаритмической терапии у 122 (61%), через 9 месяцев у 90 (45%) пациентов, что представлено на рисунке 1.

Эффект противорецидивной антиаритмической терапии в первые 3 месяца лечения Пропанормом® можно считать хорошим, а через 9 месяцев — удовлетворительным. Результаты исследования показали некоторое снижение эффективности пропafenона при длительном приеме.

Полученные данные подтверждают результаты предшествующих исследований по антиаритмической активности пропafenона при длительном профилактическом приеме. В 2004 г. появилось сообщение об эффективности длительного профилактического лечения пропafenоном в течение 15 месяцев наблюдения у 61% больных в сравнении с 45% в группе плацебо [6]. При сравнении эффективности и безопасности низких доз пропafenона и амиодарона в поддержании синусового ритма рецидив ФП был зарегистрирован в среднем через 9,8 месяцев у 34,7% больных, получавших амиодарон, в сравнении с 44,6% пациентов, лечившихся пропafenоном. Однако полное исчезновение или значительное уменьшение числа эпизодов ФП наблюдалось при лечении пропafenоном от 8 до 30 месяцев в 38–80% случаев [8].

Таким образом, длительное применение пропafenона в дозе 450 мг/сут. является эффективным методом сохранения синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП.

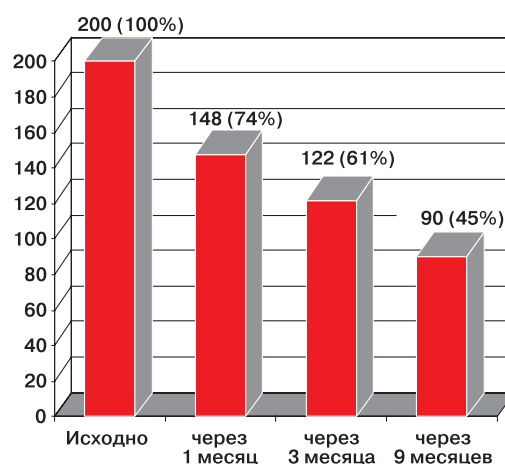


Рис. 1 Сохранение синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП на фоне лечения пропafenоном в дозе 450 мг/сут.

Пропafenон, как и другие антиаритмические препараты IC класса, оказывает отрицательное инотропное действие, поэтому одним из противопоказаний к его назначению является декомпенсированная СН IIБ–III стадий [3]. Для оценки изменений сократительной функции миокарда на фоне терапии пропafenоном были проанализированы показатели эхокардиографии (ЭхоКГ) через 3 месяца лечения, что представлено в таблице 2.

Размеры левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ) до начала терапии пропafenоном находились в пределах нормальных значений. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ у всех пациентов, включенных в исследование, превышала 40% и составила в среднем $61,2 \pm 4,5\%$. Через 3 месяца лечения пропafenоном показатели инотропной функции миокарда достоверно не изменились. Размеры ЛП и ЛЖ находились в пределах нормальных значений, ФВ ЛЖ оставалась высокой.

Таким образом, у больных с ФВ ЛЖ $< 40\%$ терапия пропafenоном в дозе 450 мг/сут. не оказывает отрицательного инотропного эффекта на миокард.

Полученные данные согласуются с результатами других клинических исследований, изучавших влияние пропafenона на инотропную функцию миокарда. Частота развития недостаточности кровообращения при лечении пропafenоном варьирует от 5% до 9% и зависит от состояния сократительной функции ЛЖ [9]. СН развивается у больных с выраженной систолической дисфункцией и ФВ ЛЖ 30–40%. У пациентов с нормальной ФВ ЛЖ назначение

пропафенона в дозе 450 мг/сут. не оказывает отрицательного инотропного действия [9].

Таблица 2

Динамика показателей ЭхоКГ у больных с персистирующей формой ФП через 3 месяца лечения пропафеноном

Показатель	Исходно (n=200)	Через 3 месяца лечения (n=148)
ЛП, мм	36,1±3,1	36,5±3,7
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	49,6±3,2	51,1±3,4
Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	33,4±3,1	35,1±2,9
ФВ ЛЖ, %	61,2±4,5	60,6±4,6

Одним из важных аспектов антиаритмической терапии является ее безопасность. В настоящем исследовании высокая эффективность пропафенона сочеталась с его хорошей переносимостью. В течение 9 месяцев лечения у 8 (4%) пациентов возникли диспепсические явления, которые проходили самостоятельно и не требовали отмены препарата. Аритмогенное действие препарата зарегистрировано не было.

Литература

1. Боровков Н.Н., Мазалков К.В., Советская Е.В. и др. Эффективность пропафенона в купировании пароксизмов фибрилляции предсердий. РЖ 2003; 5(43): 65-7.
2. Захар А., Антонченко И.В., Борисова Е.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность купирования пароксизмов фибрилляции предсердий пропафеноном. РЖ 2003; 4: 59-62.
3. Миллер О.Н., Бондарева З.Г., Пирогова Л.А. Пропафенон в профилактике пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с некоронарогенными заболеваниями миокарда. РЖ 2002; 3(35): 41-5.
4. Татарский Б.А. Протекторный эффект пропафенона при пароксизмальных реципрокных атриовентрикулярных тахикардиях. РЖ 2004; 1(45): 45-53.
5. Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Спирипулос Н.А. Изучение эффективности пропафенона при пароксизмальной фибрилляции предсердий. РЖ 2004; 6: 68-70.
6. Dogan A, Ergene O, Nazli C. Efficacy of propafenone for maintaining sinus rhythm in patients with recent onset or persistent

У 7 (3,5%) больных при лечении пропафеноном наблюдалось удлинение интервала PQ на 18% от исходного, не превышая нормальных значений. Умеренное расширение комплекса QT на 28% от исходного, не превышающее значение 460 мс, наблюдалось у 8 (4%) пациентов, леченных пропафеноном, что не требовало отмены лекарства.

Таким образом, применение пропафенона в суточной дозе 450 мг является безопасным методом сохранения синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП.

Выводы

По результатам открытого, мультицентрового исследования «ПРОМЕТЕЙ» ИБС является причиной развития персистирующей формы ФП у 28%, АГ — у 23% больных, а идиопатическая форма ФП диагностирована у 32% пациентов.

Пропафенон в дозе 450 мг/сут. per os является эффективным и безопасным методом сохранения синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП.

У больных с нормальной ФВ ЛЖ лечение пропафеноном для профилактики пароксизмов ФП не ухудшает показатели инотропной функции миокарда.

- atrial fibrillation after conversion: a randomized, placebo-controlled study. Acta Cardiol 2004; 59(3): 255-61.
7. 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.
8. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos MI, et al. Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation: amiodarone vs propafenone, both in low doses. Chest 2004; 125(2): 377-83.
9. Bryson HM, Palmer KJ. Propafenone: a reappraisal of its pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic use in cardiac arrhythmias. Drugs 1993; 45: 85-130.

Поступила 29/08-2005

* И.В. Антонченко, Е.В. Борисова, А. Захар, И.О. Курлов, С.В. Попов (НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск); О.Л. Барбараш, С.А. Бернс, Е.В. Горбунова, И.А. Кудрявцева, О.М. Поликутина (Кемеровский кардиологический диспансер, Кемерово); В.А. Шульман, М.В. Маринина, Г.В. Матюшин, А.Е. Пичковская (Красноярская медицинская академия, Красноярск); Н.Н. Боровков, О.Е. Вилкова, А.А. Востокова, Т.В. Королева, К.В. Мазалов, Е.Б. Малышева, Е.В. Советская (Нижегородская медицинская академия, Нижний Новгород); В.В. Скибицкий, А.М. Крамская, Е.А. Кудряшов, З.Т. Сокаева, Н.А. Спирипулос (Кубанская государственная медицинская академия, Краснодар); М.В. Архипов, Н.А. Лепехина (Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург); В.П. Терентьев, М.М. Батюшин, В.А. Нешин, А.Н. Соколова (Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону); О.Н. Миллер, З.Г. Бондарева, Л.А. Пирогова (Новосибирская государственная медицинская академия, Новосибирск); Х.Х. Шугушев (Кабардино-Балкарский государственный университет, Нальчик)

Новые возможности лечения сердечно-сосудистых заболеваний ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента

В.И. Маколкин

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

ACE inhibitors: new perspectives in cardiovascular disease treatment

V.I. Makolkin

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

Статья посвящена проблеме применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) при лечении различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Она содержит сведения о результатах, полученных в исследованиях, посвященных эффективности спираприла (Квадроприла®) для снижения артериального давления при артериальной гипертензии (АГ), сравнению эффективности спираприла с другими ИАПФ, а также блокаторами кальциевых каналов. Недавно завершённые крупные отечественные исследования продемонстрировали, что спираприл в дозе 6 мг/сут. может быть рекомендован больным для лечения АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

The article is devoted to ACE inhibitor treatment in various cardiovascular pathology. The results of the trials on spirapril (Quadropril®) efficacy in blood pressure control among arterial hypertension (AH) patients are presented, as well as comparative efficacy of spirapril, other ACE inhibitors, and calcium antagonists. Recent Russian clinical trials have demonstrated that spirapril, in the daily dose of 6 mg, can be recommended for AH treatment.

Key words: Arterial hypertension, treatment, ACE inhibitors.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — эссенциальная гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность (СН), ишемическая болезнь сердца (ИБС) имеют целый ряд общих патогенетических механизмов, которые необходимо учитывать при лечении. Среди них ведущее место занимает активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), центральным звеном которой служит ангиотензин II (АТ II). Известно, что АТ II обуславливает ряд процессов, каждый из которых участвует в патогенезе ССЗ. К этим процессам можно отнести:

- рост (пролиферацию и гипертрофию) гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки;
- миграцию ГМК в очаг атеросклеротического поражения;
- образование супероксидных радикалов;
- активацию молекул адгезии и медиаторов воспаления;
- активацию моноцитов/макрофагов;
- стимуляцию выработки ингибитора активатора плазминогена (ИАП);

- влияние АТ II на тромбоциты.

Повышение активации плазменной и, в особенности, тканевой РААС можно обнаружить уже на ранних стадиях артериальной гипертензии (АГ), атеросклеротического процесса и хронической СН (ХСН). РААС, по существу, играет исключительно важную роль в цепи событий (рисунок 1):

Естественно, что в воздействии на эту патологическую цепь могут иметь существенное значение ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Эти препараты обладают широким спектром действия, потенциально полезным при нарушениях нейрогормональной регуляции не только при АГ и ИБС, но и при ХСН. По современным представлениям ИАПФ не только снижают тканевой и плазменный АПФ, но также активность симпатoadrenalной системы (САС) и увеличивают продукцию брадикинина. Уменьшение деградации брадикинина обуславливает вазодилаторный эффект, повышение активатора продукции NO, простациклина,

тканевого плазмогена. NO, кроме мощной вазодилатации, предупреждает агрегацию тромбоцитов и активацию ряда клеток, особенно моноцитов, способных трансформироваться в липид-содержащие макрофаги, а также тормозит пролиферацию ГМК — неотъемлемых компонентов атеросклеротического поражения артерий.

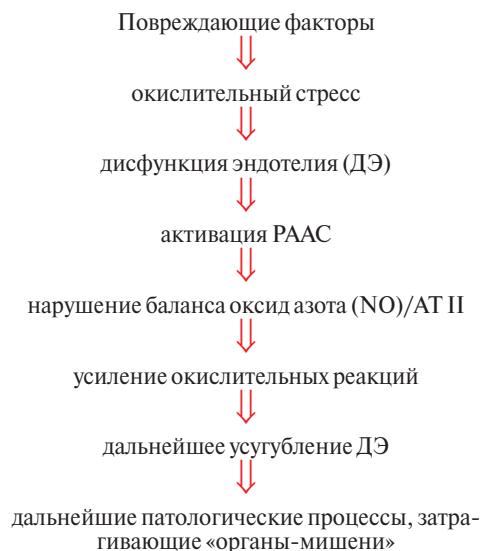


Рис. 1 Участие РААС в цепи патологических событий.

При АГ ИАПФ на органном уровне, прежде всего, влияют на выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), являющейся независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В исследованиях TOMHS (Treatment Of Mild Hypertension Study), CAPPP (Captopril Prevention Project) была убедительно показана способность ИАПФ столь же эффективно, как диуретики и β -адреноблокаторы, предупреждать развитие ССО у больных АГ.

В масштабном исследовании EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) при назначении ИАПФ, периндоприла, больным со стабильными формами ИБС в течение четырех лет помимо основной антиангинальной терапии произошло снижение числа случаев фатального и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 24%, а комбинированная конечная точка — сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ, остановка сердца, снизилась на 20%.

При ХСН назначение ИАПФ является совершенно обязательным. Целый ряд крупных исследований: CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study), NETWORK (Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison), ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival), убедительно продемонстрировал способность ИАПФ значительно улучшать отдаленный прогноз у больных с ХСН, что выражалось в снижении смертности и, в особенности, смертности от прогрессирующей СН, а также в меньшей

необходимости в госпитализации в связи с ухудшением течения ХСН.

В настоящее время существует более тридцати оригинальных ИАПФ и их генериков. Их совершенствование шло по пути создания препаратов с большей специфичностью к тканевым ИАПФ. Одним из таких препаратов является спираприл, зарегистрированный в России под названием Квадроприл® (ПЛИВА, Хорватия — АВД фарма, ГмбХ и Ко.КГ, Германия) — жирорастворимый препарат II класса (по классификации Opie), быстро гидролизующийся в активный диацид спираприлат. Выведение спираприлата носит двухфазный характер; период его конечного полувыведения достигает 30–40 часов, что является наибольшим среди современных антигипертензивных препаратов [1]. В связи с этими особенностями спираприл можно назначать один раз в сутки, что увеличивает приверженность больного лечению. Выводится препарат в равной степени печенью и почками (50/50), что не требует терапевтической коррекции препарата при снижении почечного клиренса; это важно для больных с нарушением функции почек. Максимальный терапевтический эффект обнаруживается через 6 часов и сохраняет достаточный уровень снижения АД в течение суток [2]. При тестировании эффективности различных доз препарата — от 3 мг/сут. до 24 мг/сут., показавшее, что оптимальной является доза 6 мг/сут., дальнейшее увеличение которой не приводит к существенному приросту антигипертензивного эффекта, но увеличивает число нежелательных эффектов.

Целый ряд исследований показал высокую эффективность спираприла при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. При сравнении эффективности спираприла и эналаприла у больных мягкой (МАГ) и умеренной АГ (УАГ) [3] в исследовании участвовал 251 пациент, прошедший 4-недельный период отмывания, в течение которого назначалось только плацебо. Далее 100 больных принимали спираприл в дозе 6 мг/сут., 101 получал эналаприл в дозе 5–20 мг/сут., 50 больных — плацебо. АД измерялось во время визитов в клинику каждые 2 недели. Профили АД при пиковых и самых низких концентрациях препарата в плазме спустя 2–4 часа и 24–36 часов после приема дозы, соответственно, определялись исходно и спустя 4 и 8 недель после начала двойной слепой фазы лечения. По сравнению с плацебо, лечение обоими препаратами — спираприлом и эналаприлом — привело к значительному снижению ($p < 0,001$) диастолического АД (ДАД) и систолического АД (САД). ДАД успешнее снижалось при назначении спираприла, чем при приеме эналаприла как во время пиковой (–17,4 мм рт.ст. vs –14,8 мм рт.ст.), так и при самой низкой (–14,7 мм рт.ст. vs –12,4 мм рт.ст.) плазменной концентрации. Следовательно, хотя соотношение пиковая/самая низкая плазменная концентрация в отношении снижения ДАД для спираприла и эналаприла было почти оди-

наковым —84% по сравнению с 82%, действительное снижение ДАД было различным. Лечение обоими препаратами приводило к снижению САД при пиковой и самой низкой плазменных концентрациях.

Оба препарата хорошо переносились; в ходе исследования было отмечено небольшое количество побочных, нежелательных явлений или изменений в биохимических параметрах. Спиреприл не требовал титрования дозы — 6 мг/сут. были эффективны и хорошо переносятся, тогда как при назначении эналаприла требовалось индивидуальное титрование дозы от 5 до 20 мг/сут.

Сравнение Квадроприла® с другими антигипертензивными препаратами показало сходные результаты по влиянию на повышенное АД, однако амлодипин переносился хуже Квадроприла® [4]. По результатам другой работы монотерапия Квадроприлом® была более эффективна и безопасна, нежели терапия каптоприлом [5]. В отечественном исследовании «КВАДРИГА» (КВАДРоприл И Гипертония Артериальная) в течение 12 недель проводилось лечение Квадроприлом® в дозе 6 мг/сут. 235 больных АГ в виде монотерапии и в комбинации с диуретиком гидрохлортиазидом у 51% больных [6]. Исходно САД было в пределах 140–179 мм рт.ст. и/или ДАД —100–109 мм рт.ст.; антигипертензивная терапия отсутствовала в течение 2 недель. По данным суточного мониторирования (СМ) АД наблюдалось достоверное снижение величин суточного, дневного и ночного АД. Квадроприл® значительно снижал АД — в среднем со 160/98 до 133/83 мм рт.ст. Весьма существенно, что лечение Квадроприлом® обозначило тенденцию к снижению среднесуточного пульсового АД (ПАД) до 6,4 мм рт.ст., что представляется весьма важным. Согласно данным Фремингемского исследования и исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) ПАД является независимым фактором риска (ФР) развития ССЗ. В исследовании КВАДРИГА показано, что Квадроприл® осуществляет адекватный контроль за АД в утренние часы; хорошо известно, что подъем АД в утренние часы повышает риск ССО. В исследовании 5 тыс. амбулаторных больных МАГ и УАГ получали в течение трех месяцев Квадроприл®; был продемонстрирован хороший антигипертензивный эффект в более, чем в 80% случаев, при этом хорошая и очень хорошая переносимость препарата отмечена в 95% случаев [7].

На состоявшемся в апреле 2005г Национальном Конгрессе «Человек и лекарство» были представлены результаты отечественного исследования «ПРОЛОГ» (ПРОфилактика и Лечение Осложнений Гипертонии), посвященного выяснению влияния Квадроприла® на развитие осложнений АГ в сравнении с обычной антигипертензивной терапией, назначаемой в реальной амбулаторной практике больным МАГ и УАГ. В исследование были включены 1742 больных АГ; к моменту завершения 12-месячного исследования оставалось 1522 больных. Контрольную группу составили 888 больных АГ,

получавших плацебо наряду с антигипертензивной терапией иными препаратами. Уже на 3 месяце терапии Квадроприлом® целевые величины АД — 140/90 мм рт.ст. были получены у 69,4% больных, а к концу исследования — у 83,6%. При недостаточном антигипертензивном эффекте Квадроприла® добавление гидрохлортиазида, а при необходимости, и атенолола, способствовало достижению целевых величин АД. Квадроприл® хорошо переносится: побочные эффекты были отмечены лишь в 1,6% случаев, тогда как в группе плацебо — в 2,3% случаев. При лечении Квадроприлом® существенно уменьшились симптомы депрессии и тревоги.

Назначение ИАПФ при ХСН в настоящее время является краеугольным камнем в терапии таких больных. В исследовании CASSIS (Czech And Slovak Spirapril Intervention Study) изучалось влияние Квадроприла® на больных с ХСН II–IV функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), развившейся на фоне ИБС и дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [8]. В исследовании участвовали 152 больных, получавших Квадроприл® в дозах 1,5 мг, 3 мг и 6 мг/сут.; 48 больных, лечившихся эналаприлом (5–10 мг/сут.); 48 больных, принимавших плацебо. Фракция выброса (ФВ) у включенных в исследование больных, была <40%. Исследование продолжалось 12 недель. Результатом явилось снижение в группе больных, лечившихся Квадроприлом®, количества серьезных сердечно-сосудистых «событий», длительности госпитализаций, а также необходимости увеличения доз принимаемых ранее препаратов; сделан вывод об эффективности Квадроприла® в качестве препарата для длительного лечения больных с ХСН.

Российское исследование КВАНК (КВАДРоприл при Недостаточности Кровообращения) было посвящено изучению влияния 24-недельной терапии Квадроприлом® на течение ХСН у 90 больных, ИБС (65 пациентов) и с ДКМП (25 пациентов). ФВ у наблюдавшихся больных была < 40%, ХСН II–III ФК. Полученные результаты свидетельствовали о весьма высокой эффективности Квадроприла®. ФК ХСН понизился у больных ИБС в большей степени, чем при ДКМП. ФВ увеличилась на 4%, что следует признать вполне удовлетворительным для больных ХСН с низкой ФВ. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) снизился на 13,2%, а давление в легочной артерии — на 11,7 мм рт.ст. у больных ИБС и 8,0 мм рт.ст. у больных ДКМП. Сократились также систолический и диастолический объемы ЛЖ. Важным является сокращение частоты признаков ГЛЖ на электрокардиограмме за счет изменений конечной части желудочкового комплекса.

Снижение АД при лечении Квадроприлом® было отмечено также в работе [9], при этом если эффект был недостаточен, добавление гидрохлортиазида позволяло достигнуть целевых значений.

Анализировали влияние Квадроприла® на метаболизм [10]. В течение 12 месяцев наблюдали 35 пациентов с МАГ и УАГ, рандомизированных на две группы: одна группа получала Квадроприл® 6 мг/сут., другая — ателолол 50 мг/сут.; при отсутствии достижения целевых величин АД — ДАД < 90 мм рт.ст. дозы препаратов удваивались. Снижение АД в обеих группах больных было одинаковым. Однако в группе Квадроприла® изменения липидного профиля отсутствовали, тогда как в группе ателолола содержание общего холестерина и триглицеридов увеличилось, а уровень холестерина липопротеидов высокой плотности снизился; гликемия натощак несколько возросла. При лечении Квадроприлом® больных АГ ММЛЖ уменьшается [11–13], что свидетельствует о кардиопротективном эффекте этого ИАПФ.

Одним из достоинств любого антигипертензивного препарата является возможность применения его при различных сопутствующих заболеваниях. В исследовании изучалась фармакокинетика Квадроприла® у четырех групп больных АГ с различной величиной клиренса креатинина (от 80 мл/мин до < 20 мл/мин). Больным назначали Квадроприл® 6 мг/сут. в течение 4 недель. В «острой» фазе определялась концентрация препарата в крови сразу после его приема в течение всех четырех недель, при этом различия концентраций были весьма значимыми; однако в дальнейшем уже на второй день после приема величина экскреции метаболита (спираприлата) статистически не различалась; то же было отмечено и на 28 день лечения. Сделан вывод о возможности применения этого ИАПФ у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [14]. В другой работе проводилось 4-недельное исследование влияния 6 мг/сут Квадроприла® на величину АД и почечную функцию у 49 больных АГ с различной степенью выраженности ХПН; клиренс креатинина колебался от 80 до 30 мл/мин. Во время лечения у 48% больных было отмечено снижение ДАД до 90 мм рт.ст. или на 10 мм рт.ст. и более, при этом нарушения почечной функции в группах больных с клиренсом креатинина 30–79 мл/мин и 30 мл/мин отмечено не было [15]. В рандомизированном, двойном слепом исследовании сравнивали эффект Квадроприла® и антагониста кальция (АК) Исрадипина на величину АД и функцию почек у 60 больных АГ с ХПН [16]. Было продемонстрировано

преимущество комбинированной терапии (ИАПФ и АК) перед монотерапией в отношении снижения АД, однако различия в плане влияния проводимой терапии на почечную функцию отсутствовали. При исследовании метаболизма Квадроприла® у больных циррозом печени в сравнении со здоровыми лицами и имеющими иные заболевания печени [17] было выявлено, что фармакокинетика препарата в исследованных группах лиц не различалась, однако биоактивность метаболита (спираприлата) у больных циррозом печени была снижена, равно как и антигипертензивный эффект. При изучении эффективности и безопасности Квадроприла® (6 мг/сут.) у 120 больных АГ в сочетании с сахарным диабетом и/или нефропатией обнаружено, что в ходе 8-недельного лечения отмечено снижение АД в первые дни терапии, нараставшее к концу 2 недели, после чего вновь зафиксировано дальнейшее снижение АД. При этом терапия спираприлом не влияла на показатели углеводного обмена и несколько улучшала показатели [18] азотовыделительной функции почек. Исследование влияния различных ИАПФ на способность эритроцитов к агрегации продемонстрировало наибольший антиагрегационный эффект Квадроприла® — превышающий в 4 раза, установленный для каптоприла и эналаприла. Делается вывод о регрессе образования эритроцитарных агрегатов под действием ИАПФ в результате снижения гидростатического давления в микрососудах и, следовательно, усиления реабсорбции жидкости с последующей гемодилюцией в венозном отделе капилляров и венулах и в большей степени уменьшения концентрации в плазме фибриногена [19]. Отмечено снижение содержания фибриногена плазмы на 16% по сравнению с исходным уровнем после 6-месячного лечения Квадроприлом® больных АГ; в то же время при сравнимом антигипертензивном эффекте Исрадипин лишь незначительно влиял на этот показатель [20]. Уменьшение агрегации тромбоцитов у больных АГ при лечении Квадроприлом® отмечено в другой работе [21].

Таким образом, ИАПФ спираприл — Квадроприл® расширяет возможности терапии при различной патологии сердечно-сосудистой системы, обладая кардио-, вазо- и нефропротективным действием, будучи при этом метаболически нейтральным препаратом.

Литература

1. GrassP, Gerbean C, Kutz. Spirapril: pharmacokinetic properties and drug interactions. Blood Press Suppl 1994; 3(2): 7–13.
2. Guitard C, Alvisi V, Maibach E, et al. Placebo-controlled comparison of spirapril at 6, 12 and 24 mg/day in mild to severe essential hypertension. Blood Press Suppl 1994; 2: 81–7.
3. Guitard C, Lohmann FW, Alfiero R, et al. Comparison of efficacy of spirapril and enalapril in control of mild-to-moderate hypertension. Cardiovasc. Drugs Ther 1997; 11(3): 449–57.
4. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение эффективности спираприла (квадроприла) и амлодипина. Результаты рандомизированного исследования у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Тер архив 2000; 10: 86–9.
5. Полимбетов Д.С., Крайсман В.А., Исаева Б.Г., Алиев Ф.Р. Эффективность квадроприла (спираприла) и каптоприла при эссенциальной гипертензии (гипертонической болезни) Тер архив 2000; 10: 94–6.

6. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Российское исследование эффективности и переносимости квадроприла (спираприла) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (КВАДРИГА). Сердце 2003; 3: 144-6.
7. Шмидт И., Крауль Х. Применение спираприла у пациентов с артериальной гипертензией — клинический опыт в Германии. Тер архив 2000; 10: 90-4.
8. Widimsky J, Kremer HJ, Jerie P. Czech and Slovak spirapril intervention study. Eur J Pharm 1995; 49: 95-102.
9. Carlsen Je, Galloe A, Kober L, et al. Comparison of efficacy and tolerability of spirapril and nitrendipine in arterial hypertension. Drug Invest 1991; 3: 172-7.
10. Hakamaki T, Lenton A. Metabolic effects of spirapril and atenolol: results from a randomized, long-term study. Int J Clin Pharm Ther 1997; 35(6): 227-30.
11. Manolis AJ, Beldekos D, Handanis S, et al. Comparison of spirapril, isradipine, or combination in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Am J Hypertens 1998; 11: 640-8.
12. Steensgaard F, Kober L, Torp-Pedersen C, et al. Effect of new ACE inhibitor spirapril and nitrendipine on left ventricular mass and function in essential hypertension (Abstracts). Can J Cardiol 1998; 184(Suppl F):149.
13. Otterstad JE, Froeland G. Changes in left ventricular dimensions and haemodynamics during antihypertensive treatment with spirapril for 36 months. Blood Press Suppl 1994; 2: 69-72.
14. Meredith PA, Grass P, Guitard C, Elliot HL. Pharmacokinetics of spirapril in renal impairment. Blood pressure 1994; 3(Suppl 2): 14-9.
15. Stein G, Sierakowski B, Jansa U, Haufe C. Spirapril in chronic renal failure. Blood Pressure 1994; 3(Suppl 2): 54-60.
16. Petersen LJ, Petersen JR, Tolleruphuus U, et al. A randomized and double-blind comparison of isradipine and spirapril as monotherapy and in combination on the decline in renal function in patients with chronic renal failure and hypertension. J Clin Nephrol 2001; 55(5): 375-83.
17. Krahenbuhl S, Grass P, Surve A, et al. Pharmacokinetics and haemodynamic effects of single oral dose of the novel ACE inhibitor spirapril in patients with chronic liver disease. Eur J Clin Pharm 1993; 45: 247-53.
18. Якусевич В.В., Можейко М.Е., Палютин Ш.Х. и др. Спиреприл — новый ингибитор ангиотензинпревращающего фермента длительного действия: эффективность и безопасность у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом и нарушенной функцией почек. Тер архив 2000; 10: 82-6.
19. Якусевич В.В. Новый ингибитор ангиотензин-превращающего фермента спираприл: клинические исследования. Практик врач 2001; 20: 56-8.
20. Norgaard K, Jensen T, Christensen P, Feldt-Rasmussen B. A comparison of spirapril and isradipine in patients with diabetic nephropathy and hypertension. Blood Press 1993; 2(4): 301-8.
21. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И., Аль-Зурайки Эссам Мо-хамед. Сравнительная оценка влияния квадроприла и эналаприла на внутрисосудистую активность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. Кардиология 2004; 12: 44-6.

Поступила 10/06-2005

Роль нитратов в комплексном лечении стенокардии в эпоху «агрессивной» терапии коронарного атеросклероза

Д.М. Аронов, В.П. Лупанов¹

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава,
¹НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Росздрава. Москва, Россия

Nitrates in complex angina management during the age of aggressive coronary atherosclerosis treatment

D.M. Aronov, V.P. Lupanov¹

State Research Center for Preventive Medicine, Russian Federal Agency of Health and Social Development,
¹A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex,
Russian Federal Agency of Health and Social Development. Moscow, Russia.

В статье рассматривается дифференцированный подход к лечению больных стабильной стенокардией. Показаны возможности основных групп антиангинальных и антиишемических препаратов. Особое внимание уделено клиническим аспектам применения нитратов в лечении ишемической болезни сердца (ИБС). Обсуждаются возможности современных нитратов у больных с различными формами ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, лечение, нитраты.

The article focuses on differential treatment of stable angina patients. Effects of main antianginal and anti-ischemic medication groups are discussed. Clinical aspects of nitrate therapy in coronary heart disease (CHD) management are emphasized. Nitrates' potential in treating various CHD forms is discussed.

Key words: Coronary heart disease, stable angina, treatment, nitrates.

В последние годы усиливается тенденция, направленная на решение стратегических целей менеджмента (ведения) больных ишемической болезнью сердца (ИБС), в т.ч. со стенокардией [1-3]. Речь идет о длительной вторичной профилактике, включающей медикаментозную, комбинированную терапию — аспирин, β-адреноблокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), статины, и немедикаментозные методы вмешательства — контроль факторов риска (ФР), диета, физические тренировки. Длительная вторичная профилактика направлена против причинных механизмов развития и прогрессирования коронарного атеросклероза на восстановление нарушенной функции эндотелия и предотвращение тромбообразования [6]. Увеличивается в стране число производимых реконструктивных операций на коронарных артериях (КА), шире применяется интервенционная реваскуляризация у больных ИБС. В этой обстановке у врачей может сложиться ложное впечатление, что сравнительно недавно золотой фонд кардиологии —

нитраты, теряют свою актуальность и могут быть вытеснены из практики более современными средствами (таблица 1).

Среди используемых в настоящее время медикаментозных и немедикаментозных методов самое быстрое и выраженное воздействие на стенокардию оказывают органические нитраты. Положительное влияние на стенокардию других препаратов и методов проявляется медленно и выражено слабо, за исключением эффекта ББ, АК и хирургических вмешательств.

Следует также иметь в виду, что антиангинальное действие ББ, АК не всегда бывает полным и часто требует привлечения к терапии нитратов. Даже при успешных вмешательствах на сосудах сердца до 40% больных в течение определенного времени нуждаются в назначении нитратов.

Немаловажную роль играет «человеческий фактор». Анализ деятельности поликлинических врачей показывает, что назначаемое ими лечение больным стенокардией в значительной степени не соответс-

Таблица 1

Влияние медикаментозных и немедикаментозных методов лечения и профилактики на атеротромбоз, эндотелиальную дисфункцию и стенокардию

Метод лечения	Атерогенез	Тромбогенез	ДЭ	АГ	СД	Стенокардия
Аспирин		ОБ+				
ББ				ОБ+		ОБ+
ИАПФ			М+	ОБ+		
Статины	Д+	Д+	М+	М+	Д+	М+
Нитраты			ОБ?+	ОБ+		
АК	Д+		М+	ОБ+		ОБ+
Диета	Д+		Д+	Д+	Д+	
Физические тренировки	Д+	Д+	М+	М+	М+	М+
АКШ, стентирование						ОБ+

Примечание: + означает наличие терапевтического воздействия; АК — антагонисты кальция; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ДЭ — дисфункция эндотелия. Наступление эффекта: ОБ — очень быстрое, М — медленное (в течение нескольких недель), Д — долгое (в течение многих месяцев или лет).

твует современным стандартам и рекомендациям международных кардиологических обществ ВНОК. Особую проблему в России составляют сами больные. Они испытывают недоверие к лечению и не имеют желания по рекомендации врача длительно принимать лечение из-за явно недостаточной мотивации.

При встрече с больным стенокардией врач должен сосредоточиться на 2 направлениях:

- подобрать быстродействующее лечение для предупреждения приступов стенокардии, эта задача сугубо тактическая; необходимо признать, что для ее решения используется симптоматическое лечение;
- оценить тяжесть индивидуального прогноза по таблицам SCORE Европейского общества кардиологов и составить программу вторичной профилактики с целью предотвращения прогрессирования коронарного атеросклероза и развития его осложнений — внезапной смерти (ВС), фатальных и нефатальных инфарктов миокарда (ИМ), инсульта, сердечной недостаточности (СН), аритмии.

Следует также признать, что врачи не только не выполняют эту задачу, но они не в состоянии решать ее из-за неподготовленности и отсутствия мотивации. Именно этим обстоятельством можно объяснить то, что Россия занимает первое место в мире по смертности от ССЗ!

В решении первой задачи первостепенное значение приобретают нитраты, обладающие немедленным терапевтическим эффектом, а затем другие антиангинальные средства — ББ, АК. Симптоматическое лечение стенокардии следует сразу сочетать с назначением средств и методов, используемых для вторичной профилактики. Врач не должен откладывать «на потом» назначение антиагрегантов, статинов, ББ и других лекарственных средств. С первого контакта с больным ему необходимо заниматься обучением больного вторичной профилактике, в т.ч. применению известных немедикаментозных методов.

Цель статьи — в первую очередь, познакомить врачей с общей идеологией о двуединстве тактической и стратегической задач в ведении (менеджменте) больных ИБС со стабильной стенокардией. Для начала остановимся на роли антиангинальных средств.

Антиангинальная терапия стабильной стенокардии

Антиангинальная терапия стабильной стенокардии осуществляется с помощью органических нитратов, ББ, АК. Вспомогательную роль при этом играют так называемые цитопротективные средства.

Лечение больных со стабильной стенокардией, должно быть комплексным и включать в себя: воздействие на ФР и образ жизни пациента, в т.ч. нейрорпсихологический статус, физическую активность, сопутствующие заболевания [6,7]. Необходимо индивидуально подобранное лечение с учетом эффективности разовой и суточной доз лекарства, возможных побочных эффектов препаратов, развития толерантности или синдрома отмены. Обязателен динамический контроль эффективности и безопасности лечения и своевременная его коррекция — отмена или замена препарата, титрование дозы. Оценка лечения должна основываться на клинических показателях и результатах объективных инструментальных методов — пробы с физической нагрузкой (ФН), амбулаторное холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и др., в связи с возможной безболевогой ишемией миокарда (ББИМ) [4,5,9]. При наличии высокоэффективных, но дорогостоящих препаратов, и низкой платежеспособности большинства больных, необходимо учитывать экономический фактор, т.е. возможность приобретения либо замены дорогого лекарства аналогичным, но недорогим и эффективным, что особенно важно для пенсионеров и пациентов с низким достатком.

Медикаментозное лечение стенокардии

Первоочередной задачей клиницистов является, по возможности более быстрое снижение частоты и выраженности приступов стенокардии и их полное устранение. Лечение считается успешным в случае полного или почти полного устранения приступов стенокардии и возвращения больного к нормальной активности — стенокардия < I функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, когда болевые приступы возникают только при значительных ФН при минимальных побочных эффектах лечения [7].

Нитраты

Оптимально решают эти задачи нитраты. В последние годы количество их увеличилось. Появились новые лекарственные формы, расширился спектр их назначения, найдены способы преодоления толерантности к нитратам [12,13].

Механизм действия и фармакологические эффекты. Нитраты сами по себе не активны, т.к. являются пролекарствами. Активными они становятся после ряда метаболических превращений, в результате которых высвобождается оксид азота (NO) — вещество, структурно идентичное эндотелий-зависимому фактору релаксации (ЭЗФР). В гладкомышечной клетке (ГМК) нитраты сначала превращаются в диоксид азота (NO₂), а затем в нитрозотиол (R=SNO), который служит посредником для образования NO. Далее органические нитраты превращаются в NO ферментами на внешней стороне клеточной мембраны. При этом ферментативном превращении кофакторами служат сероводородные доноры. Образовавшийся NO стимулирует растворимую гуанилатциклазу в ГМК и тромбоцитах, что ведет к повышению в этих клетках циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Повышение содержания цГМФ в клетках сопровождается снижением внутриклеточной концентрации ионов Ca⁺⁺, что приводит к расслаблению ГМК и снижению функциональной способности тромбоцитов.

Нитраты и эндотелий. ДЭ является ведущим патогенетическим компонентом развития ИБС и многих ее клинических симптомов. Она проявляется недостаточной продукцией вазодилатирующих (NO) и антитромботических (простациклины) эндотелиальных факторов и избыточным выделением вазоконстрикторных, протромботических факторов из группы эндотелинов. ДЭ — это нарушенная эндотелий-зависимая релаксация сосудов — способность расширяться и обеспечивать увеличение кровотока, и повышенная адгезивность — способность привлекать элементы крови, эндотелиальной выстилки сосуда. Повреждение эндотелия при коронарном атеросклерозе и гиперхолестеринемии сопровождается снижением выработки ЭЗФР в КА. Органические нитраты способны частично восполнить недостаток NO, образующегося из L-аргинина под

влиянием NO-синтазы при наличии ДЭ. NO принимает участие в поддержании тонуса ГМК, предотвращении нарушения проницаемости эндотелия для макромолекул, адгезии и агрегации тромбоцитов, пролиферации и миграции ГМК. В настоящее время доказанным является факт возможности коррекции и нормализации функции эндотелия под влиянием различных препаратов, в т.ч. нитратов, что служит одним из показателей адекватности медикаментозного лечения больных ИБС.

У больных ИБС со стенокардией органические нитраты приводят к расширению системных вен, артерий и артериол за счет частичного возмещения недостатка ЭЗФР.

Показания к назначению нитратов: купирование приступов стенокардии, длительное лечение ИБС с целью профилактики приступов, в т.ч. после перенесенного ИМ, лечение тяжелой хронической СН (ХСН) в комбинации с сердечными гликозидами, ИАПФ и диуретиками.

Противопоказания. Следует с осторожностью назначать нитраты людям с пониженным артериальным давлением (АД), при повышенном внутричерепном давлении, кровоизлиянии в мозг. При выраженном пролабировании митрального клапана, обструктивной гипертрофической кардиомиопатии из-за возможности усиления митральной регургитации и увеличения обструкции выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ) возможно развитие предобморочных и обморочных состояний. Совместное применение нитратов с силденафилом (виагра) может привести к значительному снижению АД, развитию ишемии миокарда из-за уменьшения кровотока в стенозированных КА. Больные, получающие нитраты, должны быть предупреждены о возможности развития серьезных осложнений при приеме силденафила в течение 24ч после приема нитратов, включая использование нитроглицерина (НГ) сублингвально.

Применение нитратов в России. В России в 2001г под эгидой ВНОК было выполнено эпидемиологическое, фармакоэпидемиологическое, клиническое исследование ATP survey (Angina Treatment Pattern — Особенности лечения стенокардии) [14]. В нем приняли участие 167 врачей из 17 разных регионов Российской Федерации (РФ). В исследование были включены 1653 больных стабильной стенокардией. При анализе частоты использования антиангинальных препаратов было показано, что самой широко применяемой группой в РФ являются пролонгированные нитраты (87,3%). В качестве монотерапии врачи России отдают предпочтение пролонгированным нитратам (11,9%). При комбинированном лечении стенокардии чаще использовалась комбинация нитратов + ББ (43,4%), далее — нитратов + АК (16,2%) и комбинация трех указанных групп препаратов (15,6%). Средние суточные дозы изосорбида динитратов (ИСДТ) и изосорбида-5-мононитратов

(ИС-5-МН) составляли 40 мг, т.е. применялись неадекватные дозы.

По продолжительности действия нитраты делят: на таблетки и аэрозоли короткой продолжительности (до 1 часа); обычные таблетки умеренно пролонгированного действия (1-6 часов) и специальные таблетки или капсулы, а также пластыри с НГ значительно пролонгированного действия (до 24 часов).

Существуют нитраты для любой клинической ситуации. Разнообразие лекарственных форм нитратов дает возможность выбрать для больного индивидуальную схему лечения, которая, с одной стороны, позволяет максимально использовать их терапевтические свойства, а с другой — свести к минимуму риск побочных эффектов. Например, лекарственные средства короткого действия — НГ в виде сублингвальных таблеток или аэрозоля, используется для быстрого купирования приступа стенокардии. Эффект обычно наступает быстро (через 1-3 мин), продолжительность действия до 30 мин. Если одна таблетка НГ приступ не сняла, то можно повторить его прием приблизительно с 5-минутными интервалами. Не рекомендуется в течение 15 мин принимать > 1,2 мг НГ. Если в течение 15 минут после повторных приемов НГ приступ не снимается или нарастает, то существует вероятность развития ИМ, и требуется срочная госпитализация больного.

Для купирования приступов стенокардии используют и аэрозольную форму НГ: Нитроспрей-ICN, Нитроминт, Нитролингвалспрей и др. Аэрозоль выпускается в баллончике, содержащем 0,2-0,4 мг препарата в одной дозе; во флаконе для ингаляции 200 доз.

Препараты ИСДН. В отличие от препаратов НГ они наиболее эффективны для прекращения приступов стенокардии, оказывая купирующий и профилактический эффекты. Из препаратов ИСДН с успехом применяется Кардикет аэрозоль для ликвидации приступов стенокардии. Препарат выпускается в стеклянных флаконах, содержит 300 доз по 1,25 мг ИСДН.

У больных ИБС улучшение систолической функции миокарда при приеме ИСДН обусловлено его антиишемическим эффектом путем снижения потребности миокарда в кислороде, уменьшения преднагрузки и улучшения перфузии субэндокардиальных отделов миокарда. Нежелательным свойством ИСДН является низкая и непостоянная биодоступность, т.е. полнота попадания лекарственного средства в системный кровоток; при приеме внутрь она равна 20-25%. В настоящее время рекомендуются препараты ИСДН пролонгированного действия: Кардикет ретард в таблетках по 20, 40, 60 и 120 мг; Изомак ретард в капсулах по 20, 40, 60 и 120 мг; Изосорб-ретард в капсулах по 40, 60 и 120 мг.

Кардикет ретард в капсулах назначается в дозе 120 мг 1 раз в сутки. Препарат не повышает риска артериальной гипотензии и имеет преимущества перед

обычными препаратами ИСДН в таблетках, назначаемыми 3 раза в сутки [15].

Кардикет в дозе 120 мг высокоэффективен в наиболее опасные ранние утренние часы для профилактики сердечно-сосудистых осложнений ИБС — приступов стенокардии, ББИМ, ИМ, ВС. При подборе оптимальной дозы Кардикета ретард необходимо учитывать реакцию АД через 2 часа после его приема — снижение на 10-15 мм рт.ст. соответствует максимальной дозе для данного пациента. При наличии головной боли или избыточном снижении АД необходимо перейти на прием меньшей дозы препарата.

ИС-5-МН. Вместо ИСДН в последние годы более широко используют различные лекарственные формы ИС-5-МН, т.к. его эффект более продолжителен, чем ИСДН, однако несколько слабее [16]. Поэтому для получения достаточного антиангинального действия требуются более высокие дозы ИС-5-МН, но при этом применять препарат можно реже. Преимуществами назначения препаратов ИС-5-МН перед другими нитратами являются: быстрое и полное всасывание после приема, отсутствие эффекта «первого прохождения», наличие только одного активного вещества, четкая корреляция между дозой, концентрацией в крови и фармакологическим эффектом.

При использовании лекарственных форм нитратов пролонгированного действия не происходит резкого спада концентрации препарата в крови, соответственно, на фоне их приема развитие синдрома отмены наименее вероятно. Синдром отмены не наблюдается, или его появление не так выражено у пациентов, получающих комбинированную терапию. В отличие от ИСДН, ИС-5-МН в обычных таблетках по 20 мг (Эфокс, Моносан и др.) назначают 2 раза в сутки с интервалом между первой и второй дозами не более 7-8 часов. Пролонгированные формы ИС-5-МН (Эфокс Лонг 50 мг и др.) назначаются 1 раз в сутки утром.

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлена новая форма ИС-5-МН (Эфокс Лонг в капсулах) в виде бифазных гранул, заключенных в капсулу. Дозировка каждой капсулы 50 мг. Эта современная форма характеризуется двумя фазами высвобождения активной субстанции (двумя фазами действия), т.к. содержит две фракции активного вещества в каждой грануле: 30%-фракцию быстрого высвобождения, обеспечивающую наступление эффекта через 20 мин после приема капсулы, и 70%-медленно высвобождающуюся фракцию с антиангинальным эффектом в течение 14-16 часов, что создает надежный контроль ишемии в течение большей части суток и достаточный безнитратный период (8 часов).

Учитывая, что эффективность комбинаций антиангинальных препаратов примерно одинакова, при индивидуальном подборе такого лечения не-

обходимо принимать во внимание переносимость и приемлемость для больного того или иного сочетания препаратов. Например, установлен синергизм антиангинальных эффектов нитратов с ББ и с уменьшающими частоту сердечных сокращений (ЧСС) АК (верапамил, дилтиазем). У больных ИБС со стенокардией напряжения III-IV ФК, особенно у перенесших ИМ, нитраты целесообразно комбинировать с ББ, обладающими кардиопротективным действием. Они способны усиливать антиангинальный эффект нитратов, поскольку снижают степень увеличения ЧСС во время ФН.

В последнее время показано, что ИАПФ усиливают действие нитратов. Взаимодействие между нитратами и ИАПФ проявляется, прежде всего, в усилении гемодинамического эффекта нитратов, в первую очередь, их вазодилатирующего действия. Это действие клиницист может оценить по степени снижения систолического АД (САД). Вследствие потенцирующего эффекта, результирующее действие при совместном назначении нитратов и ИАПФ может оказаться больше суммы действия каждого из этих препаратов в отдельности. Однако это действие может быть нежелательным, в частности привести к значительному снижению АД, а в редких случаях к развитию коллаптоидного состояния.

Слабыми сторонами нитратов являются развитие к ним толерантности, особенно при длительном приеме, а также побочные эффекты, затрудняющие их использование (головная боль, сердцебиение, головокружение), вызванные рефлекторной синусовой тахикардией. Головная боль обычно уменьшается или исчезает через несколько дней после начала лечения, при этом клиническая эффективность препарата не ослабевает. Гипотензия и синкопальные состояния встречаются гораздо реже.

Привыкание (толерантность) к нитратам. Под толерантностью к препаратам понимают ослабление эффекта лекарственного средства при регулярном его назначении. Толерантность к нитратам возникает при их регулярном приеме у 60-75% больных, при этом только у 10-15% больных может наблюдаться полное отсутствие эффекта препаратов. Толерантность распространяется не только на антиангинальные и гемодинамические эффекты, но также на антиагрегантное действие. Привыкание к нитратам явление обратимое, и после отмены препарата чувствительность к нему, как правило, восстанавливается.

Для предупреждения развития толерантности к нитратам увеличивают дозу препарата, уменьшают, если это возможно, кратность приема; отменяют нитраты на 3-5 дней; обеспечивают прерывистый прием нитратов в течение суток. Прерывистый способ назначения нитратов заключается в том, что в течение суток существуют периоды, свободные от действия нитрата (безнитратные периоды) на 8-12 часов. Например, таблетированные формы нитратов назначают не 3-4, а 1-2 раза в сутки. Например, в тех

случаях, когда суточная доза ИСДН ≥ 120 мг, лучше использовать его ретардные таблетки, содержащие 120 мг активного вещества — например, Кардикет-ретард 120 мг 1 раз в сутки в утренние часы. Препараты ИС-5-МН с дозированным высвобождением активного вещества (Эфокс Лонг, Оликард® и др.) позволяют: длительно поддерживать терапевтическую концентрацию препарата в сыворотке крови; исключить нежелательные колебания концентрации вещества в течение суток; обеспечить плавное снижение концентрации к моменту окончания действия препарата, тем самым предупредить появление толерантности. У больных стенокардией после перенесенного ИМ или с сопутствующей АГ одновременное применение нитратов с ИАПФ предупреждает развитие толерантности.

Передозировка нитратов требует устранения симптомов артериальной гипотонии — приподнятый головной конец кровати, внутривенное введение жидкостей и вазопрессорных средств.

Влияние нитратов на качество жизни (КЖ). Установлено, что у больных стенокардией по сравнению со здоровыми КЖ снижено за счет нехватки энергии, недостаточного сна, снижения физической активности, психических расстройств. В исследованиях, посвященных сравнению ИС-5-МН с ИСДН, было показано, что ИС-5-МН значительно улучшают показатели КЖ: физическую и психическую активность, удовлетворение жизнью [10].

Влияние нитратов на прогноз больных ИБС точно не установлено. Выживаемость больных может быть оценена только в широкомасштабных, проспективных исследованиях. Длительных, многоцентровых исследований нитратов для вторичной профилактики ИБС у больных хронической стенокардией не проводилось. Больным ИБС чаще назначают комплексное лечение, включающее кроме нитратов антитромботическую терапию, ББ, ИАПФ, гиполипидемическую терапию. При таком лечении, направленном на снижение риска смерти больных ИБС и атеросклерозом, «вычленив» роль нитратов в прогнозе довольно трудно.

Применение нитратов у различных групп больных ИБС

Нитраты как антиангинальные лекарственные средства используют для лечения нестабильной стенокардии, вазоспастической стенокардии. В виде внутривенных (в/в) лекарственных форм (например, Перлинганит — стабильный раствор НГ 0,1% — 10 мл, не содержащий спирта, или Изокет — стабильный раствор ИСДН 0,1% — 10 мл, не содержащий спирта) нитраты обычно назначают при остром ИМ, для гемодинамической коррекции и купирования неотложных состояний; однако их влияние на прогноз этих событий доказать не удалось. Внезапное прекращение введения НГ у больных нестабильной стенокардией сопровождается усилением ишеми-

ческих изменений на ЭКГ, поэтому при этом состоянии следует постепенно снижать дозу вводимых в/в нитратов или вести больных на растворе ИСДН, при прекращении введения которого вазодилатирующее действие прекращается плавно.

В некоторых работах показано положительное влияние нитратов на эпизоды ББИМ [17,18].

ИС-5-МН эффективны у больных ИБС в сочетании с СД, особенно принимая во внимание выраженные нарушения эндотелиальной функции у этих больных и некоторые опасения, существующие в связи с применением ББ.

У лиц пожилого возраста нитраты в силу присущего им гипотензивного действия, особенно выраженного у данной категории больных, следует строго контролировать уровень АД. Терапию следует начинать с небольших доз и учитывать наличие заболеваний печени, почек, а также сопутствующее лечение.

Ранее нитраты использовали для лечения больных ХСН, однако в последнее время они были практически полностью вытеснены ИАПФ.

Успешная реваскуляризация миокарда не означает, что больной свободен от приема лекарственных препаратов. По меньшей мере ~40% пациентов после коронарной ангиопластики нуждаются в нитратах.

Больным стабильной стенокардией I-II ФК возможно спорадическое назначение нитратов перед ситуациями, способными вызвать приступы стенокардии. Больным с более тяжелым течением стенокардии (III-IV ФК) нитраты следует назначать регулярно; у таких больных надо стремиться поддерживать эффект в течение дня. При стенокардии IV ФК, когда приступы стенокардии могут возникать в ночное время, нитраты следует использовать таким образом, чтобы обеспечить антиангинальный эффект в течение всех суток [12].

Во многих случаях нитраты применяются больными в периоды ухудшения состояния или при увеличении нагрузок.

Из препаратов наиболее изученными с доказанной эффективностью являются Кардикет (20, 40, 60 и 120 мг/сут), Нитросорбид (40-80 мг/сут), Эфокс Лонг (50 мг/сут), Оликард® (40 мг/сут) и др.

Во врачебной практике не редкость гипердиагностика ИБС и применение антиангинальных препаратов, чаще всего нитратов, по принципу «на всякий случай». По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА (ЭПидемиологическое Обследование больных Хронической сердечной недостаточностью в реальной практике) [19], частота применения различных нитратов в репрезентативной выборке российских больных с сердечно-сосудистой патологией достигала 55%. Одновременно в Европейских исследованиях в аналогичной выборке больных частота применения нитратов составляет лишь 30-32%.

В настоящее время при лечении стабильной стенокардии в основном ориентируются на ретардные формы ИС-5-МН (Эфокс Лонг, Оликард®, Моносан

и др.), которые удобны для пациента, т.к. их можно применять 1 раз в сутки, сохраняя устойчивый клинический эффект [20-22].

Трансдермальные формы нитратов в виде мазей, пластырей и дисков в силу трудности их дозирования и быстрого развития к ним толерантности не нашли широкого применения, поэтому в последнее время сокращается их использование. Однако трансдермальная терапевтическая система депо НГ (Депонит) может применяться при невозможности орального назначения нитратов у соматически тяжелых больных.

Нитраты можно рассматривать как препараты выбора в тех случаях, когда терапия ББ противопоказана, или на фоне их приема регистрируются побочные эффекты.

Бета-блокаторы

ББ являются основными в лечении стенокардии, однако, до сих пор практически врачи неохотно назначают новые более эффективные ББ и не используют их в достаточных дозах.

В РФ ситуация с лечением ББ остается неудовлетворительной. При назначении различных ББ одно из первых мест занимает пропранолол, препарат эффективный, но устаревший и вытесненный во многих странах другими современными ББ. Правильно выбрать эффективное средство помогает откровенная беседа с больным, объяснение причины болезни и ее осложнений, необходимости дополнительных неинвазивных методов исследования для оценки эффекта терапии.

Эквивалентными считаются такие дозы ББ, которые способствуют одинаковому уменьшению прироста ЧСС во время ФН — пропранолол 100 мг, атенолол 100 мг, метопролол 100 мг, окспренолол 100 мг, ацебуталол 200 мг, бисопролол 10 мг.

Согласно результатам исследования АТР-survey (Angina Treatment Pattern), при выборе антиангинальных препаратов с гемодинамическим механизмом действия в режиме монотерапии предпочтение в России отдается нитратам (11,9%), затем ББ (7,8%) и АК (2,7%) [14]. Однако при комбинированном лечении ББ назначаются значительно чаще — в 75% случаев.

Показаниями к применению ББ служат: наличие стенокардии напряжения, стенокардия при сопутствующей АГ, сопутствующая СН, ББИМ, ишемия миокарда при нарушениях ритма. При отсутствии прямых противопоказаний, ББ назначают всем больным ИБС, особенно после ИМ. Основная цель терапии — улучшение отдаленного прогноза больного ИБС, что является одной из основных проблем вторичной профилактики [23].

Мета-анализ многочисленных исследований показал, что кардиопротективный эффект ББ не зависит от наличия или отсутствия у них β_1 -селективности, но отчетливо зависит от таких дополнительных свойств, как внутренняя симпатомиметическая

активность (ВСА) и липофильность.

У больных, перенесших ИМ, наиболее выраженное кардиопротективное действие оказывают липофильные препараты (в среднем на 30%) — бетаксолол, карведилол, метопролол, пропранолол, тимолол и др., и ББ без ВСА (в среднем на 28%) — метопролол, пропранолол и тимолол [7]. В то же время ни ББ с ВСА (альпренолол, окспренолол и пиндолол), ни гидрофильные ББ (атенолол и соталол) при длительном применении не предупреждают летального исхода у этой группы больных.

Дозы ББ: пропранолол — 80–320 мг/сут., атенолол — 25–100 мг/сут., метопролол — 50–200 мг/сут., карведилол — 25–50 мг/сут., бисопролол — 5–20 мг/сут., небиволол — 5 мг/сут. Препараты, обладающие кардиоселективностью (атенолол, метопролол, бисопролол, бетаксолол), оказывают преимущественно блокирующее влияние на β_1 -адренорецепторы. При длительной терапии немаловажное значение имеет лучшая переносимость β_1 -селективных блокаторов.

Бисопролол в значительно большей степени, чем атенолол и метопролол, улучшает КЖ больных и снижает тревожность, утомление [8].

Неблагоприятные эффекты ББ связаны с блокадой β_2 -рецепторов, расположенных в бронхолегочной системе. Необходимость контроля за назначением ББ и встречающиеся побочные эффекты — брадикардия, гипотония, бронхоспазм, усиление признаков СН, блокады сердца, синдром слабости синусового узла, чувство усталости, бессонница, приводят к тому, что врач не всегда использует этот действенный класс препаратов.

Антагонисты кальция

АК, наряду с выраженными антиангинальными (антиишемическими) свойствами, могут оказывать дополнительное антиатерогенное действие — стабилизация плазматической мембраны, препятствующая проникновению свободного холестерина в стенку сосуда, что позволяет назначать их чаще больным стабильной стенокардией с поражением артерий различной локализации [24].

В настоящее время АК рассматриваются препаратами второго ряда у больных стенокардией напряжения вслед за ББ. В качестве монотерапии они позволяют добиться столь же выраженного антиангинального эффекта, как и ББ. Однако безусловным преимуществом ББ перед АК является их способность снижать смертность больных, перенесших ИМ. Исследования по применению АК после ИМ

показали, что наибольший эффект достигается у лиц без выраженной дисфункции ЛЖ, страдающих АГ, перенесших ИМ без зубца Q.

Несомненными достоинствами АК является широкий спектр их фармакологических эффектов, направленных на устранение проявлений коронарной недостаточности — антиангинальный, антигипертензивный, антиаритмический. Благоприятно сказывается терапия этими препаратами и на течении атеросклероза. Верапамил и дилтиазем следует использовать в тех случаях, когда ББ больному противопоказаны (обструктивный бронхит, бронхиальная астма) или имеют побочные действия — выраженная синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, общая слабость, замедление атриовентрикулярной проводимости, импотенция и др. По данным контролируемых исследований у больных ИБС со стабильной стенокардией рекомендуемые эквивалентные дозы АК составляют: для нифедипина 30–60 мг/сут., верапамила 240–480 мг/сут., дилтиазема 90–120 мг/сут., амлодипина 5–10 мг/сут.

Миокардиальные цитопротекторы.

В настоящее время доказана антиишемическая и антиангинальная эффективность триметазидина (Предуктала® МВ). Показания к назначению триметазидина: профилактика приступов стенокардии при длительном лечении. Препарат назначается как вспомогательный компонент комбинированной антиангинальной терапии.

Комбинированная антиангинальная терапия

При недостаточном эффекте монотерапии необходимо использовать комбинированное лечение.

Можно назначать различные комбинации препаратов: ББ + нитраты, ББ + АК (дигидропиридины), нитраты + АК.

Заключение

Правильное использование современных форм нитратов для купирования и профилактики приступов стенокардии в адекватных дозах и индивидуально подобранном для больного режиме в виде монотерапии или в составе комбинированного антиангинального лечения позволяет эффективно решать задачи, стоящие перед кардиологами при ведении больных ИБС.

Литература

1. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina – summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines [Committee on management of patients with chronic stable angina] *Circulation* 2003; 107: 149-58.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Москва 2004; 28 с.
3. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Хроническая ишемическая болезнь сердца. Москва «Здоровье» 2003; 62 стр.
4. Чазов Е.И. Ишемическая болезнь сердца и возможности повышения эффективности ее лечения. Клинические исследования сердечно-сосудистых средств 2001; 1: 2-4.
5. Карпов Ю.А. Лечение стенокардии: поиск оптимального решения. РМЖ 2003; 11(19): 1080-2.
6. O'Rourke RA. Optimal medical management of patients with chronic ischemic heart disease. *Curr Probl in Cardiol* 2001; 26(3): 193-238.
7. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina (Gibbons RJ, et al.) *JACC* 1999; 33(7): 2092-197.
8. Сидоренко Б.А., Затеишиков Д.А., Евдокимова М.А. β -адреноблокаторы в практике кардиолога: место бисопролола. РМЖ 2005; 11: 775-80.
9. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Т. и др. Роль нитратов в лечении больных со стабильной стенокардией напряжения. Кардиология 2003; 8: 84-96.
10. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Нитраты в лечении больных стабильной стенокардией. Сердце 2005; 4(1): 36-41.
11. Гиляревский С.З. Применение нитратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: границы доказанного и реальная практика. Сердце 2004; 3(3): 150-5.
12. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Алимова Е.В., Козырева М.П. Терапия нитратами больных ишемической болезнью сердца в условиях поликлиники (пособие для врачей). Москва 2001; 16 с.
13. Лупанов В.П. Применение нитратов при стабильной стенокардии. Кардиоваск тер профил 2004; 3(1): 92-102.
14. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР-Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9-15.
15. Лупанов В.П., Алексеева И.А., Васильева Н.Н. и др. Сравнение ретардных форм изосорбида динитрата у больных со стабильной стенокардией напряжения. Тер архив 2000; 9: 33-6.
16. Марцевич С.Ю., Егоров В.А., Козырева М.П., Кутишенко Н.П. Поиск оптимальных схем назначения нитратов: рандомизированное сравнение эффективности и переносимости двух лекарственных форм - обычных таблеток изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата пролонгированного действия у больных стабильной стенокардией напряжения. Кардиоваск тер профил 2003; 2(2): 53-7.
17. Наумов В.Г., Лупанов В.П., Матвеева М.А. и др. Опыт 3-х месячного применения депо препарата изосорбид-5-мононитрата у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. Кардиология 2000; 6: 35-9.
18. Казачкина С.С., Лупанов В.П., Наумов В.Г. и др. Применение препарата изосорбида-5- мононитрата эфокс лонг у больных стабильной стенокардией напряжения и безболевой ишемией миокарда. Атмосфера. Кардиология 2002; 4(5): 7-10.
19. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН. Серд недост 2003; 4(3): 116-20.
20. Thadani U. Secondary preventive potential of nitrates in ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1996; 17: 30-6.
21. Оганов Р.Г., Поздняков Ю.М., Карпов Ю.А. Новые подходы к лечению больных стабильной ишемической болезнью сердца. Кардиология 2004; 10: 95-101.
22. Лупанов В.П., Казачкина С.С., Наумов В.Г. Различные формы мононитратов при лечении больных стенокардией напряжения. Тер архив 2003; 1: 40-5.
23. Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: β -blockers. *Progress in Cardiovas Dis* 2004; 47(1): 11-33.
24. Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists *Progress in Cardiovas Dis* 2004; 47(1): 34-57.

Поступила 04/10-2005

Возможности использования аутологичных клеток костного мозга у пациентов с сердечной недостаточностью

Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Д.Х. Камардинов, М.Б. Ушерзон, М.Р. Григорян, А.А. Бокерия

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. Москва, Россия

Bone marrow stem cell treatment in heart failure patients

Yu. I. Buziashvili, S.T. Matskeplishvili, D.Kh. Kamardinov, M.B. Usherzon, M.R. Grigoryan, L.A. Bokeriya

A.N. Bakoulev Research Center for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Science. Moscow, Russia

Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) является важной проблемой современной кардиологии, единственное радикальное решение которой — пересадка сердца — имеет определенные ограничения. В данной ситуации регенеративная миокардиальная терапия в виде трансплантации стволовых клеток привлекает несомненный интерес, который в последнее время усиливается в связи с сомнениями многих исследователей относительно применения генной терапии для лечения ишемической болезни сердца и ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ангиогенез, стволовая клетка

Chronic heart failure (CHF) treatment is an important problem of modern cardiology, with only one radical, but not universally possible solution — heart transplantation. Regenerative myocardial therapy, stem cell transplantation, raises increasing interest recently, due to many researchers' doubts on genetic therapy for coronary heart disease and CHF management.

Key words: Chronic heart failure, angiogenesis, stem cell.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — синдром, развивающийся в результате различных заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), приводящих к снижению насосной функции сердца, дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца, хронической гиперактивации нейрогормональных систем, и проявляющийся повышенной утомляемостью, одышкой, сердцебиением, ограничением физической активности и избыточной задержкой жидкости в организме.

В последнее десятилетие ХСН привлекает к себе повышенное внимание кардиологов. Это связано со следующими основными причинами:

- увеличением количества больных с ХСН;
- неблагоприятным прогнозом заболевания;
- ростом числа госпитализаций в связи с обострением ХСН;
- неудовлетворительным качеством терапии;
- повышением экономических затрат на профилактику и лечение ХСН.

Статистика свидетельствует о неуклонном росте распространенности ХСН во всех странах, независимо от политической и экономической ситуации. Число больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) не менее чем в 4 раза превышает количество пациентов с клинически выраженной ХСН; среди лиц > 65 лет частота распространения ХСН возрастает до 6–10%, и декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации пожилых больных — за 15 лет число госпитализаций лиц с диагнозом ХСН утроилось, а за 40 лет увеличилось в 6 раз; риск внезапной смерти (ВС) в 5 раз выше, чем в популяции.

В западных странах, где растет продолжительность жизни и соответственно число пациентов с ХСН, бюджеты по здравоохранению и страховые компании несут колоссальные затраты на лечение ХСН. В начале 90-х годов терапия больных ХСН в США стоила 5,4 млрд. долл., существенно больше, чем организация службы и лечение пациентов с острым инфар-

ктом миокарда (ИМ) (3,1 млрд.), или больных раком (2,4 млрд. долл.). Прямые расходы на лечение ХСН в США к 2000г составляли 10–30 млрд. долл. в год.

Таким образом, становится ясно, что требуется поиск эффективных путей ранней диагностики и новых методов успешного лечения нарушений сердечной деятельности с развитием ХСН. Проведено множество крупных, международных исследований, получено достаточное количество объективной информации, позволяющей надеяться на реальные положительные результаты. Однако положительная динамика и улучшение ситуации практически отсутствуют. Исследования последних лет показали, что 16% больных ХСН имеют декомпенсацию сердечной деятельности уже в первый месяц после выписки из стационара, а 37% — в течение 3 месяцев наблюдения [1].

Синдром ХСН может осложнять течение практически всех заболеваний ССС. Главными причинами, составляющими более половины всех случаев, являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ), а также сочетание этих заболеваний. Данные Фремингемского исследования свидетельствуют, что основной причиной ХСН является ИБС — по 40% у мужчин и женщин, на втором месте идет АГ — 37% у женщин и 30% у мужчин; часть больных имеет сочетание ИБС и АГ.

По данным главного медицинского управления, основной причиной развития ХСН в г. Москве служит ИБС — 70% всех случаев, при этом 59% больных имели сочетание ИБС и АГ, что позволяет рассматривать АГ в качестве основной причины декомпенсации сердечной деятельности. На третьем месте находятся клапанные пороки сердца — 15%, четвертое принадлежит кардиомиопатиям — 8%. Все другие причины весьма редкие и в сумме составляют не более 7%.

При ИБС развитие ОИМ с последующим очаговым уменьшением сократимости миокарда и дилатацией полости ЛЖ (ремоделирование) является наиболее частой причиной ХСН. При длительно существующей хронической коронарной недостаточности без ИМ могут прогрессировать потеря жизнеспособности миокарда, диффузное снижение сократимости (спящий или гибернирующий миокард), дилатация камер сердца и развитие симптомов ХСН. Такая ситуация определяется как ишемическая кардиомиопатия. При АГ изменения миокарда ЛЖ, получившие название «гипертоническое сердце» (гипертрофия миокарда, выражающаяся в виде утолщения стенок, повышения ригидности), также могут стать причиной ХСН. При этом необходимо отметить, что у многих подобных больных долгое время сохраняются нормальные сократимость миокарда и фракция выброса (ФВ) ЛЖ.

Клапанные пороки сердца занимают третье место среди причин ХСН в России. С современных позиций наличие клапанного порока сердца в подавляющем большинстве случаев требует обязательного хирургического лечения, а наличие стенозов клапанов является прямым показанием к операции вне зависимости от возраста больного, длительности болезни, степени декомпенсации. В такой ситуации

задача терапевта предельно проста — устранить в максимально возможной степени задержку жидкости в организме и оптимально подготовить пациента к хирургическому лечению.

Следующей распространенной причиной ХСН являются кардиомиопатии неишемической этиологии. Эта разнородная группа включает в себя как идиопатическую дилатационную кардиомиопатию (ДКМП), так и специфические, среди которых наибольшее распространение получили кардиомиопатия как исход миокардита и алкогольная кардиомиопатия. Другие заболевания ССС реже приводят к развитию ХСН, однако декомпенсация сердечной деятельности может быть финалом любого заболевания сердца и сосудов.

Патогенез

Принципиальная новизна современных представлений о патогенезе ХСН связана с тем фактом, что далеко не все больные имеют симптомы декомпенсации в результате снижения насосной (пропульсивной) способности сердца. На рисунке 1 представлена современная схема патогенеза ХСН.

Согласно схеме тремя ключевыми моментами на пути развития и прогрессирования ХСН являются заболевание ССС, снижение сердечного выброса (СВ) у большинства больных, задержка натрия и избытка жидкости в организме.

После начала заболевания ССС, например АГ, ИБС, ДКМП, перенесенного миокардита или формирования порока сердца, может пройти достаточно большой период времени до снижения СВ. При крупноочаговом ОИМ время между возникновением заболевания, снижением СВ и появлением симптомов острой СН может измеряться часами и даже минутами [2,3].

Лечение

Помимо чисто эпидемиологических парадоксов — увеличения распространенности СН на фоне улучшения общей ситуации с сердечно-сосудистой патологией, последнее десятилетие прошлого века преподнесло немало сюрпризов, связанных с вопросами медикаментозного и немедикаментозного лечения ХСН. Все современные методы лечения СН, которые направлены на улучшение прогноза болезни, можно разделить на несколько основных групп:

- блокада гибели кардиомиоцитов;
- улучшение насосной функции сердца;
- уменьшение ремоделирования сердца (дилатации полостей);
- увеличение объема жизнеспособного миокарда — выход кардиомиоцитов из спящего состояния или создание новых кардиомиоцитов.

В первую очередь, следует вспомнить коллизии, связанные с принципиальным и, казалось, неизбежным направлением в лечении больных ХСН — положительными инотропными средствами. Фармакологическое усиление сократимости «ослабленного» миокарда представлялось логичным способом борьбы с недугом. Однако специальные, многоцентровые исследования с ингибиторами фосфодиэстеразы,

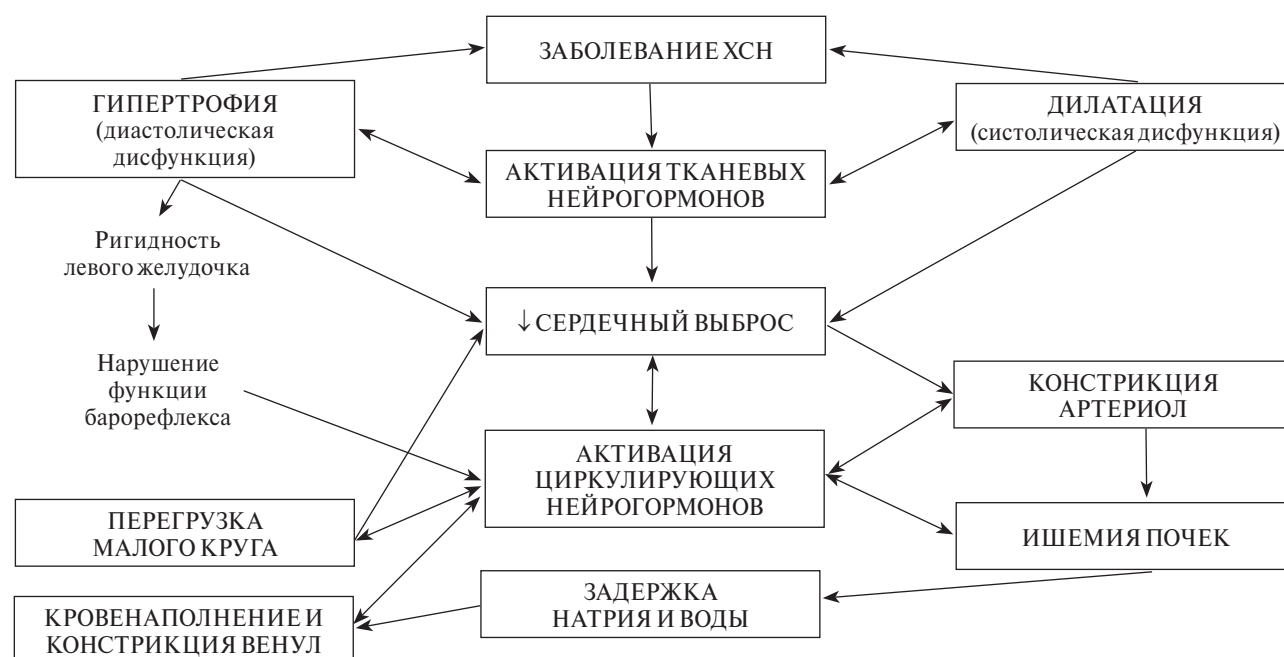


Рис. 1 Схема патогенеза ХСН; В.Ю. Мареев 1995г.

β-стимуляторами и другими инотропными средствами показали, что длительное лечение ими не снижает, а наоборот, увеличивает (!) летальность больных ХСН, особенно случаи ВС. Выводы, сделанные из результатов исследования PROMIS (Prospective Randomised Milrinone Survival Evaluation trial) 1991г с милриноном (на 34% увеличение риска сердечно-сосудистой и на 69% – ВС), были настолько серьезны, что негликозидные инотропные средства и в США, и в Европе были исключены из списка средств первой линии лечения ХСН. Под невольным давлением этих данных резко ослабили позиции «классических» инотропных средств – сердечных гликозидов, и потребовалось долгих 5 лет для того, чтобы исследование DIG (Digitalis Investigation Group trial) 1996г в какой-то степени «реабилитировало» дигоксин, доказав, что этот препарат не ухудшает прогноза больных с СН.

Зеркальным отражением «истории» с инотропными стимуляторами выглядят события с β-адреноблокаторами – препаратами с отрицательным инотропным эффектом. Именно из-за их способности «ослаблять» сократимость сердца они долгое время были абсолютно противопоказаны к применению у больных с ХСН. Однако благодаря результатам недавно завершившихся, многоцентровых исследований с карведилолом – US Carvedilol Trial, бисопрололом – CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), метопрололом – MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure) было доказано, что препараты этого класса, наоборот, снижают риск смерти больных с ХСН и улучшают их прогноз.

Для клинической диагностики и лечения ХСН были разработаны рекомендации, составленные на основе тщательного изучения мнений экспертов, а также результатов, полученных в хорошо контролируемых, рандомизированных, клинических иссле-

дованиях и крупномасштабных, эпидемиологических работах. Все рекомендации, принятые в Европе и Северной Америке, подчеркивают важность использования как медикаментозных средств – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторов, диуретиков, сердечных гликозидов, так и немедикаментозных методов ведения больных.

Несмотря на прогресс в лечении ХСН, обусловленный применением ИАПФ, β-адреноблокаторов, сердечных гликозидов, диуретиков прогноз заболевания остается неблагоприятным, смертность в течение 1 года после установления диагноза высокой.

Стволовые клетки

К настоящему времени методы лечения патологии ССС не ограничиваются только медикаментозными и хирургическими вмешательствами. Последние достижения молекулярной биологии и генной инженерии дали возможность клиницистам использовать принципиально новые подходы к лечению целого ряда заболеваний. Регенеративная миокардиальная терапия в виде трансплантации стволовых клеток вызывает несомненный интерес. Предполагается, что пересаженные клетки стимулируют ангиогенез в толще и вокруг трансплантата. В кардиологии и кардиохирургии появилась возможность применения генных и клеточных технологий с целью улучшения кровоснабжения и восстановления сократительной функции поврежденного миокарда.

Изучение в ишемизированном миокарде адаптивных процессов показало, что формирование сосудов не заканчивается в эмбриональном периоде: развитие коллатералей может происходить и после рождения. Установлено, что процесс формирования новых капилляров, получивший название ангиоген-

неза, запускается под воздействием ряда факторов. Макростимулами для него являются ишемия, гипертрофия миокарда, гипоксия и некоторые другие факторы. Однако самый мощный стимул к развитию эндогенного ангиогенеза — это ишемия сердечной ткани. Адаптивный процесс ангиогенеза по неизвестным пока причинам имеет ограничения; даже в самых благоприятных условиях развитие коллатералей компенсирует до 30% кровотока в ишемизированном миокарде. Возможно, недостаточная эффективность ангиогенеза связана с ранним снижением уровня экспрессии ангиогенных факторов, что делает привлекательным концепцию их дополнительного введения извне — так называемого терапевтического ангиогенеза. В основе этой лечебной тактики лежит введение ангиогенных факторов или их генов для стимуляции развития сосудов в области ишемии. Отдельные клетки имеют жизненный цикл более короткий, чем время жизни всего многоклеточного организма. При этом некоторые ткани и клетки (кишечник, костный мозг, кожа) функционируют по принципу физиологической регенерации, образуя за время жизни астрономическое количество клеток, суммарная масса которых может в десятки раз превосходить массу всего организма [6–10].

Предполагают, что в организме существуют предшественники, которые могут самоподдерживаться, т.е. делиться с образованием дочерних клеток, способные дифференцироваться в зрелые тканевые клетки. К настоящему времени наиболее изучены стволовые кроветворные клетки костного мозга, и именно их пластичность явилась причиной бума в медицине и биологии XX века. Стволовые клетки отличаются от любых других клеток — предшественниц, способностью не только к дифференцировке, но и к самоподдержанию, т.е. к образованию дочерних клеток, которые не отличаются от родительской, в т.ч. по потенциалу пролиферации и дифференциации. Способность к самоподдержанию — первое и основное свойство стволовых клеток.

Десятилетия изучения стволовых клеток костного мозга с использованием абсолютно независи-

мых методов, включая клонирование и исследование одиночных клонированных клеток, позволили получить однозначные, многократно подтвержденные результаты, которые можно суммировать следующим образом:

- Стволовые кроветворные клетки (СКК) и мезенхимальные стволовые клетки (МСК) локализуются только в тканях, которые они образуют;
- СКК и МСК полипотентны и дифференцируются в разные линии клеток собственных тканей, но не в клетки других тканей, тем более, если последние происходят из разных зародышевых листков;
- стволовая клетка одной ткани не может превращаться в стволовую клетку другой ткани;
- СКК при внутривенном введении попадает только в кроветворную ткань, тогда как МСК при введении в виде взвеси неспособна к приживлению где-либо, включая кроветворные органы.

В настоящее время для лечения больных ОИМ, с СН на фоне ИБС широкое применение получили трансплантация цельного нефракционированного костного мозга, получаемого путем аспирации его из крыла подвздошной кости, удаления эритроцитов, и немедленное введение аспириата в миокард.

Пути введения стволовых клеток зависят от характера поражения миокарда. При очаговой патологии клетки целесообразно вводить инъекционно в очаг повреждения. При диффузном характере поражения сердечной мышцы предлагается интракоронарная инъекция моноклеарных клеток костного мозга, что позволяет пересадить клетки в миокард более равномерно.

Клеточная терапия способствует уменьшению степени рубцевания, ограничению патологического ремоделирования сердца, стимуляции ангиогенеза, частичному восстановлению нормальной структуры сердца. Пересадка клеток в сформированный рубец способна улучшить диастолическую функцию миокарда и снизить потребность миокарда в кислороде [4,5].

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных сердечной недостаточностью. *Cope med* 1999; 3: 109–11.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных сердечной недостаточностью. *Cope med* 1999; 3: 111–5.
3. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков. *Кардиология* 2000; 1: 4–10.
4. Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Мачеплишвили С.Т. и др. Первый опыт использования аутологичных клеток костного мозга при лечении сердечной недостаточности ишемического генеза и острого инфаркта миокарда. *Бюлл НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН* 2004; 5(4): 152–9.
5. Чертков И.Л., Дризе Н.И. «Пластичность» костно-мозговых стволовых клеток. *Тер архив* 2004; 7: 5–11.
6. Freedman SB. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2002; 136(1): 54–71.
7. Hamaway AH, Lee LY, Crystal RG, et al. Cardiac angiogenesis and gene therapy: A strategy for myocardial revascularization. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 515–22.
8. Hudlicka O, Brown MD, Walter H, et al. Factors involved in capillary growth in the heart. *Mol Cell Biochem* 1995; 147(1–2): 57–68.
9. Losordo DW, Vale PR, Symes JF, et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF 165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation* 1998; 98: 2800–4.
10. Post M, Ware JA. Angiogenesis in atherosclerosis and restenosis. In: *Angiogenesis and cardiovascular disease*. New York, Oxford: Oxford University Press 1999.

Поступила 11/07-2005

Применение моксонидина для коррекции артериальной гипертензии у женщин с климактерическим синдромом

В.И. Подзолков, А.Г. Можарова, Ю.В. Хомицкая

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

Arterial hypertension in women with climacteric syndrome

V.I. Podzolkov, L.G. Mozharova, Yu.V. Khomitskaya

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

В связи с высокой частотой артериальной гипертензии (АГ) у женщин в постменопаузе этой проблеме в настоящее время уделяется повышенное внимание. Гормональная перестройка репродуктивной системы в перименопаузе приводит к нейроэндокринным нарушениям, которые предрасполагают к развитию АГ и определяют некоторые особенности ее течения. АГ у женщин в пери- и постменопаузе зачастую сопровождается климактерическими расстройствами и менопаузальным метаболическим синдромом, что обуславливает необходимость учета этих особенностей при подборе антигипертензивной терапии. Одной из групп препаратов, применение которых патогенетически обосновано у данной группы пациентов, является агонисты имидазолиновых рецепторов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, климактерический синдром, менопаузальный метаболический синдром, инсулинорезистентность, симпатикотония, агонисты имидазолиновых рецепторов.

Due to high prevalence of arterial hypertension (AH) in postmenopausal women, this problem has received much attention recently. Hormonal changes in perimenopause cause neuroendocrine disturbances, facilitating AH development and determining some AH features. In peri- and postmenopausal women, AH often combines with climacteric complaints and menopausal metabolic syndrome, that should be taken into account in antihypertensive therapy choice. One of pathogenetically appropriate medication groups is imidazoline receptor agonists.

Key words: Arterial hypertension, climacteric syndrome, menopausal metabolic syndrome, insulin resistance, sympathicotony, imidazoline receptor agonists, moxonidine.

Проблема артериальной гипертензии (АГ) у пожилых женщин приобретает все большую актуальность, т.к. у более половины из них > 60 лет фиксируется стойкое повышение артериального давления (АД) [1]. При этом эффективность антигипертензивной терапии у женщин с возрастом уменьшается с 20% до 8% после 50 лет, у мужчин она остается практически неизменной – 4-7% на протяжении всей жизни [2]. Повышенное нормальное АД по сравнению с оптимальным увеличивает риск ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин в 4 раза, хорошо корректируемая АГ – в 8 раз, плохо леченная АГ – в 19 раз [3]. Женщины в 2 раза чаще умирают от инсультов, чем мужчины – 16% и 8%, соответственно, при равной распространенности церебральных сосудистых катастроф у представителей обоих полов, что связывают с большей продолжительностью жизни и более высоким уровнем систолического АД (САД) у женщин [4]. АГ – один из основных этиологических факторов хро-

нической сердечной недостаточности у женщин [5,6]: САД > 140 мм рт.ст. ассоциируется с 2-кратным повышением риска. Даже более низкие цифры – 120-140 мм рт.ст. предрасполагают к развитию диастолической дисфункции [7]. Эти данные заставляют относиться к пациенткам с АГ особенно внимательно, несмотря на большую значимость этого фактора риска (ФР) у мужчин [8].

До наступления менопаузы АГ в женской популяции встречается реже; с утратой фертильности ее распространенность увеличивается и впоследствии превышает аналогичный показатель у мужчин-ровесников [9,10]. У женщин гормональная перестройка репродуктивной системы с возрастом вызывает ряд изменений в различных органах и системах, предрасполагающих к развитию АГ. О взаимосвязи между АГ и менопаузой появились публикации еще в 1947г [11]. Хотя нет однозначного мнения о влиянии эстрогенов на уровень АД, в ряде работ было показано,

что в постменопаузе наблюдается его повышение. При повторном анализе результатов Фремингемского исследования было выявлено более высокое САД после прекращения менструальной функции [12]. По некоторым данным, в группе постменопаузы по сравнению с пременопаузальной уровни САД и диастолического АД (ДАД) в среднем $>$ на 5-7 и 2-5 мм рт.ст. соответственно [13]. В то же время существуют сведения об отсутствии достоверных различий между среднесуточными и дневными САД и ДАД у женщин до и после менопаузы при значительном уменьшении степени ночного снижения (НС) АД в последнем случае [14].

Выключение репродуктивной функции приводит к нейроэндокринным нарушениям, которые предопределяют некоторые особенности течения АГ в пери- и постменопаузе:

- дебют стойкого повышения АД приходится, как правило, на перименопаузу;
- гиперкинетический тип гемодинамики, характерный для АГ у женщин в пременопаузе, в постменопаузе сменяется гипокинетическим типом [15];
- отмечаются повышенная чувствительность к хлориду натрия и существенный прирост общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [16];
- повышенная реактивность сосудов на норадреналин вызывает чрезмерный рост АД в ответ на психоэмоциональный стресс, а нарушение регуляции выброса катехоламинов определяет высокую вариабельность (Var) АД в течение суток [17];
- АГ потенцирует клинику климактерического синдрома (КС);
- зачастую АГ сопровождается менопаузальным метаболическим синдромом (ММС);
- к характеристикам АГ в постменопаузе также относят быстрое развитие поражения органов-мишеней (ПОМ) и большую частоту осложнений [18].

В основе патогенеза АГ, возникающей в перименопаузе, лежит гипозестрогения, которая приводит к развитию ММС и сопровождается повышением возбудимости гипоталамо-гипофизарных структур, нарушением центральной и периферической регуляции сосудистого тонуса. Угасанию репродуктивной функции сопутствует комплексная вегетативно-гормонально-гуморальная перестройка. Инволютивные изменения в гипоталамусе нарушают синтез и выброс нейропептидов — люлиберина, тиреолиберина, кортиколиберина и др., которые участвуют в регуляции секреции тропных гормонов гипофиза, деятельности сердечно-сосудистой и респираторной систем, а также в формировании эмоционально-поведенческих реакций. Это может способствовать развитию КС, представляющего собой симптомокомплекс, осложняющий естественное течение пери- и постменопаузы.

Все симптомы КС делятся на три группы: вегетативно-сосудистые, психоэмоциональные и обменно-эндокринные. К вегетативно-сосудистым симптомам относят приливы жара к голове, верхним конечностям, верхней половине туловища и повышенную потливость, а также тахикардию, головокружение, головную боль, симпатоадреналовые и вагоинсулярные кризы. Приливы — один из наиболее известных признаков КС. Их возникновение связывают со значительным повышением частоты и амплитуды секреции гонадолиберина. Не исключено, что усиление выделения гонадолиберина не вызывает приливов, а лишь является одним из симптомов нарушения функции центральной нервной системы, приводящим к расстройствам терморегуляции. В качестве другой возможной причины рассматривают повышение тонуса норадренергических и дофаминергических структур, вызывающее пароксизмальное расширение кожных сосудов и появление феномена прилива жара.

У пациенток с КС вегетативные реакции несвоевременны и неадекватны по своей выраженности предъявляемому раздражителю. Выделяют три типа реакций: симпатоадреналовые, вагоинсулярные, инертность обоих отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Возникающий при КС дисбаланс двух звеньев ВНС утяжеляет течение АГ [19]. Гиперсимпатикотония приводит к повышению АД, а также способствует развитию и прогрессированию гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), ремоделированию сердца и сосудов, аритмиям и нарушению почечной перфузии [20].

Психоэмоциональные расстройства занимают важное место в клинической картине КС. Основными их проявлениями являются аффективные сдвиги с эмоциональной лабильностью, повышение раздражительности и тревожности, учащение эпизодов пониженного настроения и подавленности, выраженные колебания психической активности, работоспособности и влечений, сенестопатические нарушения. Эти признаки астенизации нервной системы некоторые авторы считают следствием гипоталамических нарушений. Вегетососудистые и психоэмоциональные расстройства существенно снижают качество жизни (КЖ) пациенток в климактерическом периоде и зачастую становятся основной причиной обращения к врачу [19].

АГ рассматривают как одно из важнейших проявлений ММС, развивающегося в рамках обменно-эндокринных расстройств в постменопаузе. Другими его элементами являются инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия (ГИ), дислипидемия, повышение факторов тромбообразования, абдоминальное ожирение (АО) [21]. Механизмы, объясняющие, каким образом ИР вызывает атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы, сложны и многомерны. ГИ — ранний маркер ИР, является изолированным ФР ИБС [22].

Атерогенное действие инсулина связано с его способностью стимулировать синтез липидов и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) в стенке артерий. Его уровень коррелирует с содержанием липидов в моноцитах крови и их адгезивной способностью. При ГИ переполненные липидами моноциты могут прикрепляться даже к неповрежденной сосудистой стенке, вызывая нарушение целостности эндотелия, что приводит к еще большей активации атерогенеза [23]. С другой стороны, атеросклероз может быть следствием иных метаболических нарушений, сопутствующих ГИ [24].

Исследования показали, что значительное увеличение массы висцеральной жировой ткани (по данным компьютерной томографии соответствующее площади 130 см²), как правило, сочетается с метаболическими нарушениями [25]. Установлено, что именно АО (висцеральное), в отличие от гиноидного (периферического), связано с повышенным риском ИБС [26]. В то же время известно, что зависимость величины АД от веса у женщин выражена в большей степени, чем у мужчин [9]. Развитие АО в постменопаузе обусловлено снижением активности липопротеинлипазы в жировой ткани бедренно-ягодичной области при одновременном ее повышении в абдоминальных и висцеральных адипоцитах. Уменьшение скорости обменных процессов, относительная гиперандрогения, усиленная глюкокортикоидная стимуляция, падение уровня гормона роста, гиперсимпатикотония, наблюдающиеся при угасании репродуктивной функции у женщин, также вызывают прибавку в весе [26].

Наличие АО само по себе усугубляет течение ММС. Это обусловлено морфологическими и функциональными особенностями висцеральной жировой ткани, которая характеризуется высокой плотностью β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкой концентрацией α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Перечисленные выше особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую — к антилипидолитическим эффектам инсулина, особенно в постпрандиальном периоде, что приводит к поступлению большого количества свободных жирных кислот (СЖК) в портальную систему и печень, где они используются в качестве субстрата для синтеза триглицеридов (ТГ) и стимулируют глюконеогенез. СЖК активируют секрецию инсулина поджелудочной железой, уменьшают его печеночный клиренс и чувствительность к нему периферических тканей, тем самым внося свой вклад в прогрессирование ГИ; они снижают связывание инсулина с рецепторами и тормозят поглощение и утилизацию глюкозы мышцами, способствуя развитию гипергликемии [22,24]. Вероятно, у лиц с ожирением гипертензивное действие может оказывать и лептин, стимулирующий симпатическое звено ВНС.

ИР — важнейшее звено в патогенезе АГ. ГИ приводит к парадоксальной вазоконстрикции и увеличению минутного объема кровотока в результате стимуляции симпатического отдела ВНС. Т.к. инсулин участвует в регуляции ряда механизмов трансмембранного транспорта, его избыток повышает концентрацию ионов натрия и кальция в цитоплазме ГМК артериол, что сопровождается повышением их чувствительности к прессорному влиянию норадреналина и ангиотензина. Инсулин увеличивает реабсорбцию ионов натрия в почках, способствуя задержке внеклеточной жидкости, и усиливает пролиферацию ГМК артериол, вызывая сужение их просвета [27,28]. Установлено, что при ИР уменьшается высвобождение оксида азота (NO), вследствие чего формируется повышенная чувствительность сосудистой стенки к действию сосудосуживающих веществ, нарушаются процессы эндотелий-зависимой вазодилатации; СЖК угнетают активность NO-синтазы [24]. Таким образом, ММС представляет собой сложный патогенетический комплекс, одним из элементов которого является АГ.

Генетическая предрасположенность к ИР может не реализоваться в виде ММС при отсутствии сопутствующих ФР: избыточного калорийного питания и гиподинамии [35], поэтому модификация образа жизни, включающая повышение физической активности (ФА) и соблюдение диеты с ограничением потребления насыщенных жиров и увеличением в рационе доли моно- и полиненасыщенных жиров и грубой клетчатки, является основой профилактики и лечения ММС. Необходимость борьбы с избыточным весом подтверждается результатами исследования по выявлению связи между массой тела (МТ) и смертностью, в котором участвовали 43457 никогда не куривших белых американских женщин в возрасте 40–64 лет. После 12-летнего периода наблюдения было обнаружено, что снижение МТ всего на 5–10% (от 0,5 до 9,0 кг) с последующим длительным ее поддержанием сокращают смертность и заболеваемость: общая смертность уменьшалась на 20%, от сердечно-сосудистых заболеваний — на 9% [29]. Эффективными мероприятиями являются ограничение потребления алкоголя, поваренной соли и отказ от курения.

В настоящее время существует широкий спектр лекарственных средств, используемых для лечения АГ. Современные рекомендации по назначению антигипертензивной терапии разработаны без учета половых особенностей пациентов. Однако при медикаментозной коррекции АД у женщин в перименопаузе врачи сталкиваются с рядом проблем, связанных с особенностями этого состояния. О возможностях использования различных классов антигипертензивных препаратов у женщин в постменопаузе можно судить, исходя из патогенетической обоснованности их применения.

К характерным особенностям развития климактерической АГ относятся активация ренин-ан-

гиотензин-альдостероновой системы и симпатикотония, приводящие к вазоконстрикции и задержке жидкости, а также сопутствующие нарушения углеводного и липидного обменов. В связи с этим некоторые авторы наиболее оправданным считают использование в данной ситуации препаратов, оказывающих натрийуретический и вазодилатирующий эффекты. Таким характеристикам в полной мере соответствуют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), длительное лечение которыми оказывает выраженное антигипертензивное действие, не усугубляя метаболических расстройств и почти не вызывая побочных реакций у женщин в постменопаузе. Эффективность ИАПФ в лечении АГ у женщин в пери- и постменопаузе подтверждена в ходе крупного, многоцентрового исследования MADAM (Moexipril as Antihypertensive Drug After Menopause) [30,31].

Известно, что отсутствие циклических менструальных кровотечений создает условия для задержки жидкости в организме [32], следовательно, АГ в постменопаузе носит объем-зависимый характер, что и предопределяет целесообразность назначения в этом случае диуретиков. Учитывая наличие сопутствующего ММС, они должны быть нейтральными в отношении показателей углеводного и липидного обменов. Этим требованиям отвечает индапамид ретард, продемонстрировавший хороший антигипертензивный эффект у женщин с АГ после гистерэктомии с сохранением яичников [33].

Гиперсимпатикотония в климактерическом периоде [21] — веская причина для использования β -адреноблокаторов, однако ММС лимитирует их применение. Женщинам в постменопаузе должны назначаться только высокоселективные препараты новой генерации, не оказывающие негативного воздействия на липидный и углеводный обмены.

Метаболическая инертность антагонистов кальция [34] позволяет применять их для лечения АГ в постменопаузе. Исключение составляют препараты дигидропиридинового ряда, потенцирующие проявления КС за счет повышения активности симпатического отдела ВНС.

Современные руководства рекомендуют использовать клонидин и другие препараты центрального действия для устранения вегетативного компонента КС, в частности приливов. Однако большое число побочных эффектов центральных агонистов β_2 -адренорецепторов первых поколений делает их неприемлемыми для систематического лечения больных с климактерической АГ.

Принимая во внимание расстройство регуляции симпатического звена ВНС и метаболические нарушения у женщин в постменопаузе, вполне обоснованным выглядит повышенный интерес исследователей к относительно новой группе антигипертензивных препаратов — агонистам имидазолиновых рецепторов (АИР) и одному из их представителей —

моксонидину (Физиотенз[®], Солвей Фарма, Германия). Эти лекарственные средства воздействуют на центральные и периферические имидазолиновые рецепторы, снижая избыточную активность симпатического звена ВНС; они уменьшают высвобождение адреналина из мозгового вещества надпочечников и норадреналина из окончаний симпатических нервов. Данные эффекты лежат в основе антигипертензивного действия и позволяют нивелировать большинство вегетососудистых и психоэмоциональных проявлений КС. При этом седативное влияние моксонида гoраздо мягче, чем у клонидина, что обусловлено слабым действием первого на α_2 -адренорецепторы [35].

Антигипертензивная эффективность АИР сопоставима с таковой у препаратов основных классов: ИАПФ, диуретиков, β -адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов [36–38]. Для женщин с АГ в пери- и постменопаузе важно, что снижение АД под действием моксонида происходит преимущественно за счет сосудорасширяющего эффекта и уменьшения ОПСС [39,40], т.к. из-за снижения продукции эстрогенов у этих пациенток развивается вазоконстрикция. Некоторые авторы отмечают положительное влияние препарата на состояние и функцию эндотелия [41]. Есть данные о снижении потребности в поваренной соли и жидкости у крыс при применении моксонида, что может вносить определенный вклад в его системное антигипертензивное действие [42]. В экспериментах на животных препарат оказывал дозозависимый диуретический эффект, однако его клиническая значимость в настоящее время окончательно не установлена [43].

В последние годы большинство исследователей к основным показаниям для назначения моксонида относят сочетание АГ и ожирения, нарушения липидного и углеводного обменов, включая сахарный диабет 2 типа (СД-2), что особенно важно для больных с климактерической АГ, зачастую сопровождаемой ММС и требующей особого терапевтического подхода. Положительное действие препарата проявляется снижением концентрации общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности, ТГ и мочевой кислоты плазмы крови, а также увеличением чувствительности к инсулину, снижением толерантности к глюкозе [44–46]. Эти эффекты моксонида связывают с устранением вазоконстрикции и возможным воздействием на I_1 -рецепторы, расположенные в вентромедиальной области гипоталамуса. Помимо прочих локализаций имидазолиновые рецепторы расположены на мембранах адипоцитов, что является одним из объяснений благоприятных эффектов моксонида на метаболизм липидов. На основании экспериментальных данных обсуждается возможность влияния препарата на клеточные эффекты инсулина с улучшением транспорта глюкозы и повышением экспрессии инсулиновых рецепторов [47]. Имеются данные о благоприятном влиянии мокс-

сонидина на систему коагуляции, в частности препарат вызывает достоверное снижение агрегационной способности тромбоцитов [48], что, несомненно, делает использование препарата еще более привлекательным у пациенток с гипоестрогенией и ММС.

В результате мета-анализа получены данные о способности моксонидина вызывать регрессию ГЛЖ [49]. В работах последнего времени было доказано, что препарат уменьшает конечный систолический и диастолический размеры ЛЖ, что связывают со снижением в плазме уровня предсердного натрийуретического фактора [50]. Моксонидин снижает уровень микроальбуминурии [42,51] и в малых дозах может замедлить развитие гломерулосклероза [52]. Эти свойства моксонидина особенно важны для женщин с АГ в пери- и постменопаузе, если учесть быстрое прогрессирование у них ПОМ.

В отличие от препаратов центрального действия старой генерации, в частности клонидина, моксонидин не приводит к развитию толерантности при длительном применении и синдрома отмены в случае прекращения приема [53].

В проведенном исследовании у женщин, больных АГ в сочетании с КС (32 участницы), на фоне терапии моксонидином в 87,5% случаев отмечалась

положительная динамика КЖ, при этом статистически значимыми были изменения симптомов, связанных с болевым восприятием, энергичностью, эмоциональным состоянием, качеством ночного сна и ФА. Антигипертензивная эффективность препарата проявлялась в снижении не только величин Вар и индекса времени САД и ДАД, но также и в нормализации суточного профиля АД и уменьшении скорости утреннего подъема АД. Циркадианные параметры АД определяются активностью парасимпатического звена ВНС [54], следовательно, их коррекция при приеме моксонидина свидетельствует о способности препарата восстанавливать баланс ВНС. На фоне терапии моксонидином была отмечена тенденция к снижению в плазме крови содержания ОХС и увеличению липопротеинов высокой плотности, уровень мочево́й кислоты не изменился [55].

Таким образом, моксонидин помимо антигипертензивного действия оказывает позитивное влияние на метаболические показатели. Несомненным преимуществом применения АИР перед другими группами препаратов у женщин в пери- и постменопаузе является улучшение КЖ за счет коррекции вегетативно-сосудистых и психоэмоциональных проявлений КС.

Литература

1. Calhoun DF, Oparil S. The sexual dimorphism of high blood pressure. *Cardiol Rev* 1998; 6(6): 356-63.
2. Первый Доклад экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Клиническая фармакология и терапия 2000; 9(3): 5-30.
3. Nanchahal K, Ashton WD, Wood DA. Association between blood pressure, the treatment of hypertension, and cardiovascular risk factors in women. *J Hypertens* 2000; 18: 833-41.
4. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, et al. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health study. *Stroke* 1996; 27(9): 1479-86.
5. Silber DH. Heart Failure in Women. *Current Women's Health Reports* 2003; 3: 104-9.
6. Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS, et al. Metoprolol CR/XL in Female Patients With Heart Failure: Analysis of the Experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002; 105: 1585-91.
7. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, et al. Predictors of heart failure among women with coronary disease. *Circulation* 2004; 110(11): 1424-30.
8. Stangl V, Baumann G, Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J* 2002; 23: 1738-52.
9. August P, Oparil S. Hypertension in Women. *J Clin Endocrin Metab* 1999; 84(6): 1862-6.
10. The therapeutic challenge in postmenopausal hypertension. ed. by A. Pines. Berlin, New York: de Gruyter 2000; 52 p.
11. Taylor RD, Corconre AC, Page I. Menopausal hypertension: a critical study. *Am J Med Sci* 1947; 213: 475-6.
12. Posner BM, Cupples LA, Miller DR, et al. Diet, menopause and serum cholesterol levels in women: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125: 483-9.
13. Staessen J, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 507-14.
14. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, et al. Early cardiac changes after menopause. *Hypertension* 1998; 32: 764-9.
15. Брагина А.Е. Роль дифференцированной заместительной гормональной терапии в лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2000.
16. Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин в постменопаузе; особенности клинических проявлений, патогенеза и лечения. Автореф дисс докт мед наук. Санкт-Петербург 1998.
17. Sung BH, Ching M, Izzo JL, et al. Estrogen improves abnormal norepinephrine-induced vasoconstriction in postmenopausal women. *J Hypertens* 1999; 17(4): 523-8.
18. Изможерова Н.В. Артериальная гипертензия в перименопаузе: тактика амбулаторного ведения. Здоровоохранение Урала 2002; 11: 27-31.
19. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. Москва. Медицинское информационное агентство 1998; 592 с.
20. Rahn KH, Barenbrock M, Hausborg M. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17(Suppl. 3): S11-4.
21. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. *Cons med. Экстравыпуск* 2002; 3-6.
22. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-7.
23. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. *РМЖ* 2001; 9(2): 67-71.

24. Granberry MC, Fonseca VA. The insulin resistance syndrome. *South Med J* 1999; 92(1): 2-14.
25. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *ПМЖ*. 2001; 9(2): 56-61.
26. Talbott E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 821-6.
27. Hypertension & diabetes. Vol.1. ed. by C.E.Mogensen. London: Lippincott Williams & Wilkins 2002; 88 p.
28. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-20.
29. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, et al. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1128-41.
30. Blacher J, Raison J, Amah G, et al. Increased arterial distensibility in postmenopausal hypertensive women with and without hormone replacement therapy after acute administration of the ACE inhibitor moexipril. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12(4): 409-14.
31. Brogden RN, Wiseman LR. Моexipril. A review of its use in the management of essential hypertension. *Drugs* 1998; 55(6): 845-60.
32. Дзяк Г.В., Крыжановская Н.К. Влияние индапамида-SR на показатели суточного амбулаторного мониторинга артериального давления у женщин с артериальной гипертензией и ожирением на фоне хирургической менопаузы. *Укр кардиолог ж* 2002; 5: 42-4.
33. Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Индапамид ретард в лечении артериальной гипертензии у женщин после гистерэктомии с сохранением яичников. *Кардиология* 2004; 44(6): 40-3.
34. Михайлов А.А. Индивидуальное лечение неосложненной артериальной гипертензии при наличии сочетанной патологии. *ПМЖ* 2003; 11(8): 441-5.
35. Hamilton CA. Chemistry, mode of action and experimental pharmacology of moxonidine. In: *The putative I1-imidazoline Receptor Agonist Moxonidine*. eds. B. van Zwieten et al. 2nd Edition. London: Roy Soc Med 1996; 7-30.
36. K ppers HE, J ger BA, Luszick JH, et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 17: 93-7.
37. Frei M, K ster L, Gardosch von Krosigk P, et al. Moxonidine and hydrochloriazide in combination: a synergistic antihypertensive effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24(Suppl.1): 25-8.
38. Jacob S, Klimm HJ, Rett K, et al. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112(6): 315-22.
39. Боченков Ю.В. Роль имидазолиновых рецепторов в регуляции артериального давления у больных гипертонической болезнью и возможности фармакотерапии: Автореф дисс канд мед наук. Москва 1999.
40. Kaan EC, Bruckner R, Frohly P, et al. Effects of agmatine and moxonidine on glucose metabolism: An integrated approach towards pathophysiological mechanisms in cardiovascular metabolic disorders. *J Cardiovasc Risk Factors* 1995; 5(Suppl.1): 19-27.
41. Krespi PG, Makris TK, Hatzizacharias AN, et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 463-7.
42. Moreira TS, Takakura AC, Menani JV, et al. Central blockade of nitric oxide synthesis reduces moxonidine-induced hypotension. *Br J Pharmacol* 2004; 142(4): 765-71.
43. Menani JY, Sato MA, Haikel L, et al. Central moxonidine on water and NaCl intake. *Brain Res Bull* 1999; 49: 273-9.
44. Armah B, Hofferber E, Stenzel W. General pharmacology of novel centrally acting anti-hypertensive agent moxonidine. *Arzneim Forsch* 1998; 39(10): 1426-34.
45. Lumb PJ, McMahon Z, Chik G, Wierzbicki AS. Effect of moxonidine on lipid subfractions in patients with hypertension. *Int J Clin Pract* 2004; 58(5): 465-8.
46. Kaaja R, Manhem K, Tuomilehto J. Treatment of postmenopausal hypertension with moxonidine, a selective imidazoline receptor agonist. *Int J Clin Pract Suppl* 2004; 139: 26-32.
47. Friedman JE, Ishizuka T, Liu S, et al. Anti-hyperglycemic activity of moxonidine: metabolic and molecular effects in obese spontaneously hypertensive rats. *Blood Pressure* 1998; 10(Suppl. 3): 32-9.
48. Pinthong D, Songsermsakul P, Rattanachamnon P, Kendall DA. The effects of imidazoline agents on the aggregation of human platelets. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56(2): 213-20.
49. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
50. Mukaddam-Daher S, Gutkowska J. Imidazoline receptors in the heart: a novel target and a novel mechanism of action that involves atrial natriuretic peptides. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37(8): 1239-45.
51. Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by sympathoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 602-5.
52. Amman K, Rump LC, Simonaviciene A, et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotal nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 1: 1469-78.
53. Минушкина Л. О., Затеишиков Д. А., Сидоренко Б. А. Агонисты имидазолиновых рецепторов: применение в клинической практике. *Фарматека* 2002; 7-8: 42-7.
54. Guidelines for Counseling Women on the Management of Menopause. Jacobs Institute of Women's Health Expert Panel on Menopause in Collaboration with The National Committee for Quality Assurance, The American College of Obstetricians and Gynecologists, and The North American Menopause Society, February 2000. Available from www.jiwh.org.
55. 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.

Поступила 06/10-2005

Взаимосвязь групповой принадлежности крови и факторов риска сердечно-сосудистой патологии

Н.Л. Дочкина, Н.А. Барбараш

Кемеровская государственная медицинская академия. Кемерово, Россия

Intercommunication of blood group with cardiovascular disease risk factors

N.L.Dochkina, N.A. Barbarash

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

Цель. Изучить распространенность факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), их связь с групповой принадлежностью крови среди подростков.

Материалы и методы. В случайной выборке из 681 подростка в возрасте 17-18 лет (334 девушки и 347 юношей) с различной групповой принадлежностью крови изучена распространенность курения, избыточной массы тела, гипертензивных реакций, высоких тревожности и реакций на стрессирующие жизненные ситуации, типа А коронарного поведения.

Результаты. Обнаружены достоверные различия в распространенности и выраженности ФР ССЗ и их корреляций среди юношей и девушек с разными группами крови.

Заключение. Установленные закономерности позволяют отнести лиц с определенной группой крови в группу риска ССЗ по конкретному ФР и дают возможность для более раннего начала превентивных мер среди подростковой молодежи.

Ключевые слова: факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, группы крови, юноши, девушки.

Objectives. Analysis of cardiovascular disease (CVD) risk factors prevalence and their connection with adolescents blood group.

Materials and methods. Prevalence of smoking, high body mass, anxiety, stress — reactions, a type A coronary behavior and hypertensive reactions was determined in 681 adolescents (334 girls and 347 youths) of 17 — 18 year old.

Results. Reliable differences in CVD risk factors prevalence, level and correlations among adolescents with various blood group were revealed.

Conclusion. These appropriatenesses allow to relate persons with certain blood group to CVD risk group by definite factors and carry out earley preventive measures among adolescents.

Keywords: risk factors, cardio - vascular disease, blood group, youths, girls.

Введение

«Омоложение» сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), тяжесть их течения, ранняя инвалидность и смертность убедительно доказывают необходимость поиска средств диагностики и первичной профилактики на уровне «предрасположенности» и «подготовки» организма к манифестации патологического процесса. Большинство исследователей связывают неблагоприятное эпидемиологическое положение в отношении ССЗ среди населения со значительным нарастанием популяций с высокими факторами риска (ФР): артериальная гипертен-

зия (АГ), дислипотеидемия (ДЛП), курение (К), низкая физическая активность (НФА) [1-4]. Знания основных ФР и их распространенности позволяют оценить риск возникновения новых случаев заболеваний и определить правильную стратегию, что особенно важно в молодом возрасте [5-9].

Вместе с тем в последние годы многие исследователи подчеркивают, что ухудшение здоровья населения и рост смертности от ССЗ нельзя полностью объяснить с позиций традиционных ФР. Учитывая основные ФР — АГ, К, гиперхолестеринемию (ГХС), избыточную мас-

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (3842) 53-95-70

e-mail: nowik2001@vail.ru

су тела (МТ), удается только на 50% объяснить высокие уровни заболеваемости и смертности от ССЗ [10,11]. Известные ФР не могут полностью объяснить развитие данной патологии у всех заболевших: так, например существуют лица, страдающие ИБС, несмотря на отсутствие у них основных ФР, и в то же время даже при наличии нескольких ФР не всегда развивается заболевание [12].

Это позволяет сделать вывод, что, возможно, существует ряд факторов, как бы сцепленных с ФР, которые играют самостоятельную роль в формировании риска развития заболевания. Поэтому в настоящее время актуальным является поиск новых ФР ССЗ [10,13,14].

До настоящего времени наименее изученным является наследственный (генетический) аспект ССЗ, однако в ближайшем будущем он должен стать предметом пристального внимания [15]. При изучении этого аспекта одним из частных методических приемов является исследование связи ССЗ с группами крови [16-17].

Все исследования по данной проблеме проводятся преимущественно среди взрослого населения у лиц, уже имеющих ССЗ. Сведения о взаимосвязи наиболее распространенных ФР ССЗ и групп крови отсутствуют, хотя о необходимости выполнения такого исследования упоминается рядом авторов [16,18,19].

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования является изучение связи наиболее распространенных ФР ССЗ; К, гипертензивных реакций (ГР), МТ, уровня тревожности (Т), коронарного типа поведения (КТП), стресс-реактивности (СР) с групповой принадлежностью крови среди подростков.

Материалы и методы

Методом случайной выборки был обследован 681 учащийся Кемеровского областного медицинского колледжа и Военного университета связи, в возрасте 17-18 лет, 334 девушки и 347 юношей.

Все испытуемые были распределены на 2 группы по половому признаку, в каждой из которых, в свою очередь выделили 4 группы в зависимости от групповой принадлежности крови по системе АВО: с I(О) группой крови — 227 человек: 110 девушек (48,5%) и 117 юношей (51,5%); со II(А) — 282 человека: 135(47,9%) и 147(52,1%) соответственно; с III(В) — 138 человек: 67(48,6%) и 71(51,4%) соответственно; с IV(АВ) группой крови — 61 человек: 22(36,1%) и 39(63,9%) соответственно. Сведения о групповой принадлежности крови по системе АВО были получены из паспортных данных и путем выкопировки из медицинских карт обследуемых.

Оценивались следующие ФР: ГР, К, избыточная МТ, Т, СР, КТП.

Распространенность ГР в выборке определялась по показателям артериального давления (АД) в покое. Измерение АД проводилось 3 раза тонометром по методу Короткова в положении сидя, при комнатной температуре, на правой руке. АД определяли с точностью до 2 мм рт.ст. Результаты оценивались по средним значениям трех измерений. Нормальными для лиц 15-17 лет считали параметры <135/85 мм рт.ст., с 18 лет <140/90 мм рт.ст. [20].

Для выявления избыточной МТ использовалась стандартная антропометрия: измерение МТ с точностью до 0,1 кг, длины тела с точностью до 0,5 см, определение индекса МТ (ИМТ — индекс Кетле) по формуле: МТ в кг/рост в м². В зависимости от показателей индекса Кетле значения МТ классифицировали в соответствии с критериями ВОЗ 1999 как недостаточные — при ИМТ<18,5 кг/м², нормальные — при ИМТ=18,5-24,9 кг/м², избыточные — при 25,0-29,9 кг/м² [21].

Сведения о К были получены из анкеты, разработанной на основе рекомендаций ВОЗ 1999 и касающейся различных аспектов К (возраст начала, частота и длительность К, количество выкуриваемых сигарет, К среди ближайших родственников и членов семьи). Курящими считали студентов, выкуривающих хотя бы одну сигарету (папиросу) ежедневно в течение последнего месяца или прекративших курить менее 12 месяцев назад; интенсивность К оценивалась по количеству выкуриваемых сигарет [22].

Уровень Т оценивали по шкале Дж. Тейлора [23]. КТП с помощью теста JAS (Jenkins Activity Survey). Используется личностный опросник с целью выявления поведения типа «А», называемого коронарным. Методика представляет собой серию вопросов, касающихся особенностей поведения, к которым прилагаются варианты ответов. Каждый вариант ответа имеет свою балльную оценку; анализируется итоговая сумма баллов, по которой диагностируются: тип «А», «В» и промежуточный «АВ». К лицам с типом А были отнесены обследуемые, набравшие >(+5) баллов, с типом поведения В <(-5) баллов, со смешанным типом АВ — набравшие от (-5) до (+5) баллов [24].

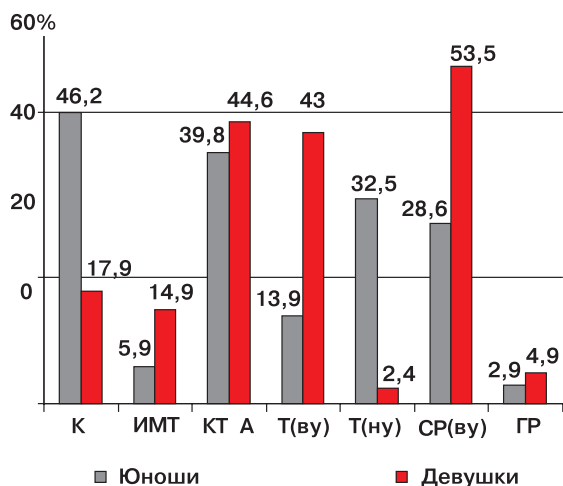
Для исследования реакции на стрессовые жизненные события с целью определения стрессоустойчивости и социальной адаптации использовали метод Holmes T и Rahe R, включающий анкету из 47 вопросов, касающихся стрессовых ситуаций в личной и профессиональной жизни, учебе, на уровне здоровья, в повседневной жизни и на уровне досуга. Метод предназначен для самостоятельного оценки индивидуальных уровня стресса и устойчивости к нему. Рассматриваются ситуации, произошедшие с испытуемыми за последний год; по шкале оценивается итоговая сумма баллов. Стрессонеустойчивыми считались лица, набравшие >720 баллов [25].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики: вычисление средних величин, стандартных отклонений и ошибок. Достоверность различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента, различия считались достоверными при p<0,05.

Результаты и обсуждение

В общей выборке обследуемых распространенность К составила 31,8%, причем в группе юношей — выше, чем среди девушек — 46,7% и 17,9% соответственно; возраст начала К в боль-

шинстве случаев у юношей и у девушек составлял 15-16 лет — 43,0% и 68,1% случаев соответственно; длительность К у девушек составляет 2 года (34,0%), а у юношей — 1 год (36,5%); юноши курят 8-12 сигарет в сутки (52,2%), а девушки — 1-7 в сутки (78,7%) (рисунок 1).



Примечание: ИМТ — избыточная МТ, Т — тревожность, ну — низкий уровень, ву — высокий уровень.

Рис. 1. Распространенность ФР в общей выборке.

Установлены достоверные различия в интенсивности и длительности К среди лиц с разной групповой принадлежностью крови. Среди юношей с IV(AB) группой отмечается большая — в 66,6% случаев ($p < 0,001$) распространенность интенсивного К 6-10 сигарет в сутки, и длительность К у них чаще, чем у лиц с другими группами крови, составляет 1 год — в 46,1% случаев ($p < 0,05$). Среди девушек интенсивность К 6-10 сигарет в сутки достоверно чаще — в 33,3% случаев ($p < 0,001$) наблюдается у лиц с III(B) группой и чаще — в 41,7% случаев ($p < 0,01$) встречается 2-летняя продолжительность К. Меньшая интенсивность курения, 1-7 сигарет в сутки, больше распространена среди юношей с III(B) группой крови — в 35,0% случаев ($p < 0,001$) и девушек со II(A) группой — в 88,2% случаев ($p < 0,001$). Достоверные различия в распространенности К среди лиц с разными группами крови отсутствовали.

Распространенность избыточной МТ среди всех обследованных составила 11,3% случаев: среди девушек избыточная МТ распространена достоверно чаще ($p < 0,01$), чем среди юношей — 14,9% и 5,9% соответственно. Наибольшую распространенность этот показатель имеет у девушек с IV(AB) группой — 21,1% ($p < 0,01$), у

девушек с I(O), II(A) и III(B) группами крови этот показатель равен 13,7%, 13,9% и 14,6% соответственно. Среди юношей избыточная МТ чаще имеет место у лиц с III(B) группой — в 7,4% случаев, но достоверных отличий этого показателя от параметров у юношей с другими группами крови не получено.

Анализ распространенности КТП А позволил установить, что среди девушек и юношей преобладает промежуточный тип поведения (AB): у девушек — 54,2%, у юношей — 58,5%. Достаточно высока распространенность КТП А: 44,6% и 39,8% соответственно.

При исследовании связи групповой принадлежности крови и поведенческих составляющих установлено, что среди девушек КТП А достоверно чаще ($p < 0,001$) встречается у лиц с IV(AB) группой — в 58,3% случаев и реже ($p < 0,001$) среди лиц с III(B) группой — 34,1%. Среди юношей КТП А чаще имел место у лиц с III(B) группой, но достоверные различия по группам крови отсутствовали.

У юношей низкий уровень Т обнаружен в 32,5% случаев, у девушек — только в 2,4%; высокий уровень Т зафиксирован у 43% девушек, среди юношей — только у 13,9%. Наиболее часто высокий уровень Т встречается среди девушек с IV(AB) группой — 55,6% ($p < 0,001$). По этому показателю в группе юношей достоверные данные получены в отношении его меньшей распространенности у лиц с I(O) группой — 8,9% ($p < 0,05$). У юношей с I(O) группой крови выше ($p < 0,01$) распространенность низкого уровня Т, по сравнению с показателями у юношей с III(B) и IV(AB) группами: в 28,2% и 29,1% соответственно.

Распространенность повышенного балла стрессов отмечена больше у девушек — 53,5%; в группе юношей этот показатель составил 28,6%. Достоверно чаще диагностируются повышенные параметры у девушек и юношей с I(O) группой — 58,3% и 45% соответственно, но достоверные различия получены только в отношении юношей ($p < 0,01$). Наименьшие показатели выявлены у лиц с IV(AB) группой крови и среди девушек — 38,5% ($p < 0,01$), и среди юношей — 12,5% ($p < 0,001$).

ГР чаще имели место у лиц с I(O) группой как среди юношей — 5,1%, так и среди девушек — 5,6%, но достоверных различий в распространенности ГР среди лиц с разными группами крови не обнаружено.

При изучении распространения ФР по общему их количеству и видам установлено, что среди юношей и девушек чаще встречаются лица, имеющие ФР развития ССЗ — в 58,4% и 64,5% соответственно. Среди девушек достоверно реже — в 24,1% случаев ($p < 0,001$), встречается несколько ФР; среди юношей этого не наблюдалось.

Один ФР чаще имеет место у лиц с IV(AB) группой крови как у юношей (53,3%), так и у девушек (44,0%), но достоверные различия получены только в отношении юношей ($p < 0,05$). Наиболее распространенным единственным ФР среди юношей с I(O), II(A), III(B) и IV(AB) группами является К — 25,6%, 33%, 10% и 12% соответственно; среди девушек — высокая Т: 20,5%, 30,4% и 31,3% соответственно, у лиц с I(O), II(A) и IV(AB) группами. Высокая СР распространена среди девушек чаще — 20,0% у лиц с III(B) группой крови. Достоверно реже один ФР имел место у юношей с I(O) группой — 34,2% ($p < 0,01$), а у девушек с III(B) группой — 36,1% ($p < 0,05$).

Распространенность двух или трех ФР достоверно чаще ($p < 0,01$) обнаружена у юношей с I(O) и III(B) группами — 20,3% и 19,6% соответственно. Наиболее распространены такие сочетания, как высокая Т + КТП А — 8,6% и повышенная СР + К — в 7,0%. Среди девушек достоверные различия получены при наличии двух ФР; такой вариант чаще встречается у лиц с III(B) группой крови — 27,9% ($p < 0,05$). Наибольшее распространение у девушек с разной групповой принадлежностью имеет сочетание высокая Т + повышенная СР — 8,2%-17,5%.

Частота выявления лиц без ФР среди юношей составляет 41,6%, среди девушек — 35,5%.

При сравнительном анализе средних значений ФР (таблица 1) обнаружено, что юноши I(O) группы крови отличаются более высокими показателями АД — как систолического (САД) ($p < 0,01$), так и диастолического (ДАД) ($p < 0,01$), большей интенсивностью К ($p < 0,05$), повышенными СР ($p < 0,001$) и ИМТ ($p < 0,001$), но меньшим уровнем Т ($p < 0,001$). Девушки I(O) группы крови отличаются высоким ДАД ($p < 0,001$), большей длительностью и интенсивностью К, но меньшими значениями ИМТ.

Юноши II(A) группы крови отличаются от представителей других групп меньшими величинами САД ($p < 0,01$) и ИМТ ($p < 0,01$), а девушки со II(A) группой — большими значениями СР ($p < 0,05$), но меньшими величинами САД ($p < 0,001$) и меньшей интенсивностью К ($p < 0,001$).

Юноши с III(B) группой крови имеют большие значения уровня Т ($p < 0,01$), но меньшие значения ДАД ($p < 0,01$), девушки с III(B) группой отличаются большей величиной САД ($p < 0,01$) и большей распространенностью КТП А ($p < 0,001$), но меньшей длительностью К ($p < 0,05$) и меньшим уровнем Т ($p < 0,001$).

Юноши с IV(AB) группой крови имеют большую длительность К ($p < 0,05$) и большие значения ИМТ ($p < 0,001$), но меньшую интенсивность К ($p < 0,05$) и уровни СР ($p < 0,05$). Девушкам с IV(AB) группой свойственны большие показатели Т ($p < 0,001$) и значения ИМТ ($p < 0,001$), но меньше КТП А ($p < 0,001$) и СР ($p < 0,001$).

Таблица 1

Средние величины ФР ССЗ у представителей разных групп крови

Признак	I(O)		II(A)		III(B)		IV(AB)	
	ю	д	ю	д	ю	д	ю	д
САД (мм рт.ст.)	120,4±0,2**	111,8±0,1	118,4±0,1	108,4±0,2	119,4±0,4	112,7±0,2**	119,2±0,2	111,6±0,6
ДАД (мм рт.ст.)	77,9±0,1**	72,8±0,1***	77,1±0,1	67,6±0,1	76,4±0,2	70,3±0,2	77,7±0,3	68,0±0,5
К (шт/день)	11,7±0,2*	6,2±0,2	10,8±0,1	3,8±0,1***	11,3±0,4	5,9±0,2	9,7±0,5*	-
ИМТ (кг/м ²)	22,3±0,1***	19,97±0,04	21,1±0,03	20,1±0,1	21,5±0,1	21,4±0,1	22,2±0,1***	23,7±0,3***
Т (баллы)	9,7±0,15***	19,67±0,08	12,4±0,1	20,56±0,07***	13,2±0,2**	18,37±0,2	11,1±0,3	22,8±0,5***
СР (баллы)	642,8±15,6***	742,8±7,2	553,2±13,5	796,8±7,8	487,4±25,3	769,3±11,4	400,0±24,0*	619,4±14,9***

Примечание: ю — юноши, д — девушки, К — курение, шт. — количество сигарет; * — достоверность различий ($p < 0,05$), ** — достоверность различий ($p < 0,01$), *** — достоверность различий ($p < 0,001$).

Таблица 2

Корреляционная связь ФР и групповой принадлежности крови

Показатели	пол	Группы крови							
		I(O)		II(A)		III(B)		IV(AB)	
		г	р	г	р	г	р	г	р
САД-ИМТ	ю	0,07	нд	0,34	<0,05	-0,06	нд	0,679	<0,01
	д	0,307	<0,05	0,45	<0,01	-0,41	<0,01	0,46	<0,05
САД-Т	ю	0,09	нд	0,03	нд	0,384	<0,05	0,582	<0,01
	д	-0,48	<0,01	0,21	нд	-0,35	<0,001	-0,2	нд
САД-КТПА	ю	0,10	нд	-0,54	<0,05	0,4	нд	0,12	нд
	д	0,48	<0,05	0,2	нд	0,9	<0,001	0,9	<0,001
АДС-СР	ю	0,06	нд	-0,29	нд	-0,4	нд	0,31	нд
	д	-0,008	нд	-0,12	нд	0,44	<0,05	0,562	<0,05
ИМТ-ЧСС	ю	0,405	<0,05	-0,4	<0,05	0,57	<0,05	-	-
	д	-0,03	нд	-0,17	нд	0,24	нд	0,594	<0,01
ДАД-КТПА	ю	0,3	нд	-0,2	нд	0,17	нд	-0,11	нд
	д	0,35	нд	0,04	нд	0,42	<0,05	0,93	<0,001
ДАД-ЧСС	ю	0,36	нд	0,59	<0,05	-0,42	нд	-	-
	д	0,369	<0,05	-0,2	нд	-0,23	нд	0,656	<0,001
ИМТ-КТПА	ю	-0,901	<0,001	0,14	нд	-0,61	<0,05	0,07	нд
	д	-0,09	нд	0,24	нд	0,04	нд	-0,08	нд

Примечание: г — коэффициент корреляции, р — достоверность различий показателей, нд — не достоверно, ЧСС — частота сердечных сокращений, ю — юноши, д — девушки.

Результаты изучения взаимосвязи ФР с групповой принадлежностью крови, полученные с помощью метода попарной корреляции, представлены в таблице 2. Обращает на себя внимание, что у девушек с разными группами крови обнаружены достоверные корреляционные связи САД с другими ФР.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличии определенной зависимости между групповой принадлежностью крови и такими ФР развития ССЗ, как К, ИМТ, Т,

СР, КТПА. Полученные данные говорят о большей отягощенности представителем каждой группы крови конкретным ФР развития ССЗ, что позволяет квалифицировать лиц с определенной групповой принадлежностью как группу риска в отношении развития ССЗ по наиболее распространенным ФР. Это дает возможность более раннего начала превентивных мер среди подростковой молодежи с целью повышения эффективности мероприятий по профилактике ССЗ.

Литература

1. Жуковский Г.С. Основные факторы риска и ИБС у мужчин трудоспособного возраста (20-59 лет). Бюлл ВКНЦ АМН СССР 1981; 1: 70-8.
2. Оганов Р.Г. Ишемическая болезнь сердца (профилактика, диагностика, лечение). Москва 1997; 75-83.
3. Keys A. Seven countries: a multivariate analysis of death and Coronary disease. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press 1980; 381-92.
4. Vasan RS. Impact of high — normal blood pressure on risk of cardiovascular disease. New Engl J Med 2001; 345(18): 1291-8.
5. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. New Engl J Med 1998; 338(23): 1650-6.
6. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, et al. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. JAMA 2002; 288(14): 1728-32.
7. Perry CL. Cardiovascular disease prevention among youth: visioning the future. Prev Med 1999; 29(6): 579-83.
8. Vickers KS, Thomas IL, Patten CA, et al. Prevention of tobacco use in adolescents: review of current findings and implications for healthcare providers. Curr Opin Pediatr 2002; 14(6): 708-12.
9. Spengler IJ, George G, Foley KL, et al. Tobacco intervention training. Current efforts and gaps in US medical schools. JAMA 2002; 288(9): 1102-9.
10. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: успехи, неудачи, перспективы. Кардиология 1996; 3: 4-8.
11. Гундаров И.А. Недостаточная масса тела, как фактор риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Тер архив 2000; 1: 72-4.
12. Баубинене А.В., Гоштаутас А.А., Григаускас П. Некоторые особенности лиц с поведенческим риском ИБС. Кардиология 1984; 2(24): 76-7.
13. Проворотов В.М. Кравченко А.Л. Буднеевский А.В. Тради-

- ционные факторы риска ИБС в контексте проблемы алекситимии. РКЖ 1998; 6: 45-8.
14. Риднер П.И. Можно ли с помощью оценки новых ФР более точно прогнозировать развитие ССЗ. Межд ж мед практики 2001; 3: 56-61.
15. Braunwald E. Cardiology: The past, the present and the future. JACC 2003; 12: 2032-41.
16. Максудов А. О связи между группой крови и инфарктом миокарда. Материалы 2 съезда терапевтов Таджикистана. Душанбе 1980; 259-60.
17. Neuman JK, Bredly W. Effects of Stress and Blood Type on Cortisol and VLDL Toxicity Preventing Activity. Psychosom med 1992; 54: 612-9.
18. Беляева Л.М. Хрусталева Е.К. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков. Минск 1999; 29-37.
19. Земсков А.М., Земсков В.М. Ассоциация иммунологических расстройств и их коррекция с антигенами системы АВО при различных заболеваниях. Клинический иммунологический журнал 1997; 160-2.
20. Леонтьева И.В. Современное состояние проблем диагностики, лечения и профилактики первичной артериальной гипертонии у детей и подростков. Росс вест перинат пед 2002; 1: 38-45.
21. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение (профилактика, диагностика, лечение). Москва 2004; 24-6.
22. Кудрявцева Е.К., Некрасова Т.Н. Рекомендации по мониторингу табачной эпидемии и борьбе с ней. Москва 1999; 104-18.
23. Ермолаева М.В., Захарова А.Е., Калинина Л.И. Психолого-педагогическая практика в системе образования. Москва 1998; 83-119.
24. Jenkins CD. Psychosocial and Behavioral Factors. Philadelphia 1983; 25-31.
25. Райгородский В.И. Психодиагностика. Москва 1998; 38-47.

Поступила 06.07.2004

Изменения метаболизма жирных кислот и углеводов при острой ишемии миокарда

М.А. Арипов, Д.Х. Камардинов, С.В. Мадоян

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН. Москва, Россия

Fatty acid and carbohydrate metabolism in acute myocardial ischemia

М.А. Aripov, D.Kh. Kamardinov, S.V. Madoyan

A.N. Bakoulev Research Center for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Science. Moscow, Russia

Метаболизм жирных кислот (ЖК) потребляет 60-70% кислорода, поступающего в миокард. При дефиците кислорода происходит угнетение метаболизма и углеводов и ЖК. Обратимые и необратимые ишемические повреждения вызывают накопление недоокисленных продуктов. В этой связи перспективным является медикаментозно индуцированный метаболизм углеводов, требующий меньшего количества кислорода.

Ключевые слова: глюкоза, жирные кислоты, ишемия

Fatty acid metabolism (FA) requires 60-70% of O₂ coming to myocardium. In O₂ deficit, FA and carbohydrate metabolism declines. Reversible and irreversible ischemic damage is caused by unoxylated metabolites' storage. Medicament therapy-induced carbohydrate metabolism is perspective, due to its less O₂ demand.

Key words: Glucose, fatty acids, ischemia.

Жирные кислоты (ЖК) являются основным источником ацетил-КоА (ацетилкоэнзим А) — промежуточного метаболита, образующегося при обмене углеводов, ЖК и белков, для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) — основного энергетического субстрата в митохондриях. ЖК для миокарда, по-видимому, более предпочтительный субстрат, обеспечивая при физиологических концентрациях 60-80% всего АТФ в миокарде. Однако по сравнению с глюкозой, ЖК менее рентабельный источник энергии, т.к. при их окислении на выработку одного и того же количества АТФ требуется на ~ 10% больше кислорода [2].

КоА-эфиры ЖК проникают в митохондрии с помощью особого фермента карнитин-пальмитоил-трансферазы I (КПТ I), катализирующего перенос ацильной группы от КоА к карнитину. Затем в митохондриях КПТ II переносит остаток ЖК (ацильную группу) на внутримитохондриальный КоА с образованием ацил-КоА. В нормальных физиологических условиях это наиболее хорошо регулируемый этап процесса окисления ЖК в митохондриях. Ацетил-КоА-карбоксилаза конвертирует ацетил-КоА в малонил-КоА, который является естественным ингибито-

ром КПТ I и регулирует таким образом поступление ацетил-КоА в митохондрии. Короткоцепочные ЖК также могут поступать в митохондрии и метаболизироваться с образованием КоА-тиоэфиров, минуя карнитиновую систему. В цикле Кребса образуются редуцированный никотинамидадениндинуклеотид (НАДН + Н) и редуцированный флавинадениндинуклеотид (ФАДН 2) — митохондриальные субстраты дыхательной цепи, которые затем инициируют образование АТФ в дыхательной цепи на митохондриальной мембране. Параллельно в цикл Кребса поступает глюкоза, исходно конвертированная в пируват в процессе гликолиза, а затем с помощью пируватдегидрогеназы (ПДГ) — аллостерического фермента, до ацетил-КоА [5]. ПДГ, активируемая с помощью механизмов фосфорилирования, является ключевым звеном в процессе регуляции и утилизации процесса гликолиза.

β-окисление ЖК в митохондриях

β-окисление ЖК происходит в 4 этапа путем последовательного отщепления двух углеродных фрагментов с образованием ацил-КоА. На первом этапе окисления при участии одного из четырех изо-

ферментов — ацил-КоА-дегидрогеназы, образуется двойная связь в трансположении. Ферменты обладают специфичностью по длине ацильной цепи, хотя существует большая степень перекрестного наложения. Простетической группой данных изоферментов служит ФАД. На втором этапе окисления ЖК с помощью фермента митохондриального матрикса еноил-КоА-гидратазы (кротоназы) происходит регидратация двойной связи. Третий цикл заключается в дегидратации, катализируемой локализованным на внутренней мембране митохондрии ферментом 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназой. На четвертом этапе 3-гидроксиацил-КоА расщепляется двумя изоферментами, тиолазой I и II.

Ненасыщенные ЖК окисляются в так называемой β -окислительной спирали с участием дополнительных ферментов, необходимых для двойных связей. В процессе β -окисления ацил-КоА, имеющего нечеткое количество двойных связей, образуется 3-цис-двойная связь. Затем цис-транс-изомеразы конвертирует 3-цис в 2-транс-еноил-КоА — обычный продукт β -окисления. Полиненасыщенные ЖК с различным количеством двойных связей окисляются с образованием 4-еноил-КоА, который затем конвертируется до 2-транс, 4-цис-диеноил-КоА с последующим его превращением в 3-транс-еноил-КоА. Последний изомеризуется в 2-транс-еноил-КоА — обычный промежуточный продукт β -окислительной спирали [4].

На окисление ЖК затрачивается 60-70% кислорода, потребляемого сердцем человека. После приема богатой углеводами пищи действие инсулина приводит к переходу с использования ЖК на утилизацию глюкозы в качестве основного источника энергии, при этом снижаются концентрация доступного ацетил-КоА и интенсивность β -окисления ЖК. Высокая концентрация глюкозы и низкая концентрация доступного ацетил-КоА активируют ПДГ, инициируя тем самым процессы окисления глюкозы. Таким образом, вклад гликолиза в образование энергии в целом возрастает. После приема жирной пищи практически вся энергия образуется в результате окисления ЖК. Циркулирующие в крови триглицериды (ТГ) расщепляются липопротеинлипазой с образованием ЖК, затем конвертируются в ацил-КоА. Повышение концентрации ацетил-КоА приводит к тому, что энергообразование в клетке осуществляется в основном за счет β -окисления ЖК. Сочетанный эффект ингибирования фосфофруктокиназы (фермент гликолиза) вследствие накопления цитрата и снижения ПДГ на фоне высокой концентрации ацил-КоА и ацетил-КоА в конечном итоге приводит к подавлению процессов окисления глюкозы. Подобное превалирование β -окисления ЖК может иметь место при различных патологических процессах, для которых характерно повышенное содержание в плазме ЖК, например при сахарном диабете, голодании, повышенном выбросе катехо-

ламинов при эмоциональном стрессе. На фоне физической нагрузки (ФН) основным энергетическим субстратом становится лактат. Окисление глюкозы подавляется вследствие аккумуляции цитра; ингибирование активности тиокиназы снижает β -окисление ЖК.

При поступлении кислорода ниже необходимого уровня резко сокращается процесс окисления ЖК, глюкозы. Это ведет к нарушению соотношения субстрат/продукт окисления [3,6]. Как было упомянуто выше, гликолиз сохраняется на этапе глюкозапируват. Это означает, что вместо 38 молекул АТФ образуется всего 2 молекулы. Сниженное содержание АТФ ведет к повышению концентрации аденозинмонофосфата (АМФ) — предшественника АТФ, отличающегося меньшим содержанием фосфатной группы по сравнению с АТФ; последний активирует АМФ-киназу, вследствие чего происходит торможение действия ацетил-КоА-карбоксилазы. За счет снижения активности последней накапливается ацетил-КоА, который, проникая в митохондрии, прерывает дыхательную цепь. Параллельно, из-за недостатка кислорода происходит накопление недоокисленных продуктов ЖК, т.е. ацилпроизводных длинноцепочных ЖК, которые также участвуют в прерывании дыхательной цепи.

Основные энергетические субстраты углеводного происхождения в миокарде представлены глюкозой, гликогеном и лактатом. В условиях нормального поступления кислорода вклад углеводов в общий объем энергопродукции в миокарде составляет не более 10-30%. Гликолиз как и метаболизм ЖК представляет собой цепь последовательных метаболических реакций, при которых образуется АТФ. Глюкоза расщепляется до пирувата с образованием небольшого количества АТФ. Далее пируват проникает в митохондрии, где в результате ряда реакций образуется основная часть АТФ углеводного пути катаболизма. Существенную роль играет ряд ключевых ферментов, от степени активности которых зависит метаболизм энергетического субстрата. В этой связи важно отметить, что превращение пирувата в ацетил-КоА катализируется ферментами, объединенными в ПДГ комплекс. Данный комплекс регулирует окисление глюкозы путем фосфорилирования/дефосфорилирования, что инактивирует или активирует ПДГ. Процессы фосфорилирования и дефосфорилирования в свою очередь сами являются объектом аллостерической регуляции. Метаболиты, образующиеся в результате окисления ЖК, по типу обратной отрицательной связи снижают каталитическую активность ПДГ [1].

В цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) происходит дальнейшее превращение ацетил-КоА, в результате которого образуются восстановительные эквиваленты, поступающие в митохондриальную дыхательную цепь. В результате внутримитохондриальных окислительно-восстановительных реакций

ионы водорода покидают митохондрии с выделением энергии. Молекулярный кислород является конечным акцептором протонов, образуя в последующем молекулы воды.

Во время эпизодов умеренно выраженной ишемии замедляется окисление ЖК и глюкозы; гликолиз становится основным источником АТФ [3]. Для поддержания интенсивного гликолитического процесса используются запасы гликогена. При выраженной ишемии АТФ образуется исключительно в результате гликолиза. Дальнейшее прогрессирование дефицита коронарного кровотока приводит к тому, что доставка глюкозы к клеткам значительно сокращается или прекращается совсем, а запасы гликогена в клетках быстро истощаются. Интенсивность гликолиза намного превышает интенсивность окислительных процессов, что приводит к анаэробному гидролизу АТФ и избыточному количеству протонов. Большая часть протонов накапливается в результате разобщения процессов гликолиза и окисления глюкозы при ишемии. А поскольку коронарный кровоток снижен, протоны накапливаются в клетках, приводя к ацидозу внутриклеточной среды. Эти протоны вновь обмениваются на другие катионы (преимущественно ионизированный кальций), в результате происходит дальнейшая перегрузка кальцием. Это служит следующей причиной нарушения сократительной функции миокарда.

Ишемия миокарда нарушает функции и целостность мембранных структур. Основным фосфолипидом, входящим в состав клеточных мембран кардиомиоцитов, является фосфатидилхолин. Однако качественное и количественное соотношение структурных фосфолипидов может варьировать в зависимости от типа мембраны. Мембраны митохондрий содержат 35% фосфатидилэтаноламинов, 20% дифосфотидилглицеридов, называемых также кардиолипинами. В тоже время, в мембранах сарколеммы содержится > 20% сфингомиелинов. Таким образом, состав ЖК варьирует в зависимости от типа мембран. Сфингомиелины на 75% состоят из ненасыщенных ЖК; в составе фосфатидилэтаноламина и фосфатидилинозитола > 50% ненасыщенных ЖК. Дифосфатидилглицериды содержат большое количество линолевой кислоты, в состав фосфатидилсерина входит олеиновая кислота. В зависимости от состава потребляемой пищи и содержания ЖК в плазме состав ЖК в мембранах клеток печени и сердца может очень быстро изменяться. Фосфолипидные структуры являются достаточно стабильными в силу химической инертности. Поэтому в целом, быстрые изменения состава ЖК в мембране практически не оказывают влияния на общий баланс трех основных типов ЖК: насыщенные, мононенасыщенные, полиненасыщенные. Тем не менее, данный процесс может вызвать реорганизацию состава ЖК в пределах одного типа и изменения концентраций таких фун-

кционально важных соединений, как арахидоновая или докозагексановая кислоты. Такая реорганизация липидного состава мембраны модулируется двумя основными механизмами: синтезом фосфолипидов и «ремоделированием» мембранных фосфолипидов через обмен ЖК. Преобладание того или иного механизма восстановления мембраны зависит от типа ткани и состава фосфолипидов. При развитии ишемии из фосфолипидов высвобождается арахидоновая кислота, накапливаются свободные ЖК, возрастает концентрация лизофосфолипидов. Существует взаимосвязь между высвобождением арахидоновой кислоты и массивным выбросом простагланцинов. Эти звенья ведут к ускоренной деградации фосфолипидов, что по существу является границей обратимых и необратимых нарушений [2, 7].

При возобновлении кровотока после ишемии в обратимо поврежденном миокарде восстановление сократительной функции кардиомиоцитов происходит только после нормализации энергопродукции и снижения концентрации внутриклеточного кальция. Иногда восстановление сократительной функции при реперфузии происходит с некоторым опозданием («оглушенность» миокарда). Потребление миокардом кислорода и активность ЦТК восстанавливаются довольно быстро после возобновления перфузии, однако отношение работы сердца к активности ЦТК снижается.

Степень восстановления механической функции миокарда зависит от того, какой энергетический субстрат преимущественно используется клетками при реперфузии. После восстановления кровотока в обратимо поврежденном миокарде основным источником АТФ являются ЖК, обеспечивающие 95% энергетических потребностей клеток. Активность ПДГ-комплекса снижается в результате ингибирования высокими концентрациями ЖК, что приводит к уменьшению величины отношения окисления глюкозы к гликолизу.

Несмотря на то, что интенсивность гликолиза и гликогенолиза при ишемии возрастает, скорость окисления глюкозы снижается. При нехватке кислорода замедляется транспорт электронов в дыхательной цепи митохондрий, а снижение скорости оборота промежуточных продуктов ЦТК приводит к увеличению отношения $KoA/KoASH$ и ингибированию ПДГ-комплекса. При ишемии процессы окисления глюкозы остаются в угнетенном состоянии, катаболизм глюкозы сопровождается накоплением протонов, а отношение потребления кислорода к величине работы миокарда возрастает. Работа сердца становится менее энергоэффективной. Относительный дисбаланс между окислением глюкозы и ЖК при ишемических и реперфузионных повреждениях может стать существенным фактором патогенеза реперфузионной дисфункции миокарда.

Литература

1. В.Дж. Маршалл. Клиническая биохимия 2000; 50-1.
2. MacDonald JIS, Sprecher H. Phospholipid fatty acid remodeling in mammalian cells. Biochim Biophys acta 1991;1084: 105-19.
3. Opie L. The Heart. Physiology and metabolism. New York 1991; 29-31.
4. Schulz H. Beta-oxidation of fatty acids. Biochim Biophys acta 1991; 1081: 110-4.
5. Thompson GR. A Handbook of hyperlipidaemia 1989 (London); 78-9.
6. Wojtczak L, Schonfeld P. Effect of fatty acid on energy coupling process in mitochondria. Biochim Biophys acta 1993; 1183: 51-7.
7. Chierchia SL. Метаболизм миокарда при стенокардии. Медикография 1999; 21(2): 45-50.

Поступила 11/07-2005

Результаты двухлетнего наблюдения за молодой женщиной с повторным инфарктом миокарда

М.С. Фрейдлина, А.Н. Харламов¹, Я.Л. Габинский, Е.Д. Рождественская¹, О.С. Новоселова¹, В.В. Алтухов², Т.А. Найданова¹, Л.А. Шардина¹, С.Д. Чернышев³

Клинический центр «Кардиология», ¹Уральская государственная медицинская академия, ²Окружной военный клинический госпиталь № 354, ³Первая областная клиническая больница. Екатеринбург, Россия

Two-year observation of a young woman with recurrent myocardial infarction

M.S. Freydlina, A.N. Kharlamov¹, Ya.L. Gabinsky, E.D. Rozhdestvenskaya¹, O.S. Novoselova¹, V.V. Altukhov², T.A. Naydanova¹, L.A. Shardina¹, S.D. Chernyshev³

Clinical Center «Cardiology», ¹ Ural State Medical Academy, ² Regional Military Clinical Hospital No. 354, ³ First Regional Clinical Hospital. Yekaterinburg, Russia.

В статье проанализирован случай повторного острого инфаркта миокарда (ОИМ) у 35-летней женщины. У пациентки обнаружено несколько факторов риска (ФР) развития ОИМ: основным ФР явилось многолетнее «злостное» курение. Кроме того, в развитии ОИМ определенную роль сыграли инфекционная составляющая (*Chlamydia pneumoniae* и *Helicobacter pylori*), такие генитальные факторы, как медицинские аборт, нарушения менструального цикла, миома матки, предрасполагающие к коронарной патологии, экзогенитальные — нарушения гормонального баланса, системы гемостаза, и чрезмерные эмоциональные нагрузки, имеющие пусковое и усугубляющее значения. В патогенезе определенная роль принадлежит эндотелиальной дисфункции, педиатрическому анамнезу и полиорганной патологии.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, факторы риска, курение, антифосфолипидный синдром, атеросклероз.

The article is devoted to a clinical case of recurrent acute myocardial infarction (AMI) in a 35-year-old woman. The patient had several AMI risk factors (RF): long-term, intensive smoking, *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* infections, medical abortions, dysmenorrhea, uterine myoma, hormonal and hemostatic dysbalance, and psycho-emotional stress. Endothelial dysfunction, pediatric anamnesis, and multiple organ pathology also played their roles in recurrent AMI pathogenesis.

Key words: Acute myocardial infarction, risk factors, smoking, antiphospholipid syndrome, atherosclerosis.

У кардиологов существует тенденция недооценивать распространенность острого инфаркта миокарда (ОИМ) среди женщин. Особую озабоченность вызывает наметившаяся в последнее время неблагоприятная тенденция «омоложения» ОИМ и ишемической болезни сердца (ИБС) в целом [1-9].

Давно известно, что имеют место половые особенности в диагностике, лечении и реабилитации больных ОИМ [1,2,4,6-8]. Особую проблему представляет этиопатогенез ИБС у женщин в молодом возрасте. Возможными причинами ОИМ у лиц молодого возраста рассматривают: ранний

атеросклероз коронарных артерий (до 89,9% случаев ИМ), значительное физическое и эмоциональное напряжение (3,4%) [1,2,12-16], неизвестная причина (2,2%), дислипотеидемии (ДЛП) (0,9%), нарушения гормонального баланса (0,6%) [1-4,7,8,10,11] и другие причины (3%) [1-16].

Случаи ОИМ в молодом возрасте у женщин редки и представляют большой клинический интерес. Предлагаемый Вашему вниманию случай.

Больная Т. родилась 7 ноября 1966г. В анамнезе матери пациентки: неудачная попытка криминального аборта (больной), гестоз второй половины беременности, жел-

туха неясного генеза, слабость родовой деятельности, естественное родоразрешение. Пациентка — единственный ребенок в семье (возраст матери при рождении — 19 лет отца — 23 года), доношена, в анамнезе перинатальное поражение центральной нервной системы (ПП ЦНС), дисбактериоз, внутриутробная инфекция (ВУИ). На искусственное вскармливание переведена с 7 месяца жизни. Против дифтерии не прививалась до мая 1967г в связи с рахитом II степени (ст.) тяжести и гипотрофией II ст. В возрасте 10 месяцев перенесла правостороннюю пневмонию. В дальнейшем физически и нервно-психически развивалась соответственно возрасту. Относилась к группе часто болеющих детей. Наблюдалась по поводу рецидивирующего бронхита с 2 лет. Работает с 25 лет оператором автозаправочной станции (профессиональная вредность — пары бензина).

В анамнезе: хронический бронхит и частые острые респираторные заболевания (ОРЗ). С 1996г диагностировали вегето-сосудистую дистонию по гипотоническому типу — минимальное артериальное давление (АД) 80/50 мм рт.ст., и астено-невротический синдром. В 1998г пациентка перенесла острый панкреатит (отечная форма), очаговый панкреонекроз. В апреле 1999г была госпитализирована с диагнозом хронический холецистопанкреатит (обострение), хронический пиелонефрит (фаза латентного воспаления) и хронический двухсторонний сальпингит (обострение).

Наследственность по ИБС неотягощена. Половая жизнь с 18 лет. Месячный цикл без отклонений. Периодически, непродолжительно (в течение 1 года), принимала гормональные противозачаточные средства. Имела семь беременностей, один роды (от первой беременности в 18 лет). Беременность и роды без патологии. Остальные беременности закончились поздними искусственными абортами; указаний на инфицированные аборты нет.

Бытовые условия удовлетворительные. Социальный анамнез неблагоприятный в связи с негативным психологическим микроклиматом в семье и низким заработком. Курит с 18 лет по пачке сигарет в день. Имеются данные о злоупотреблении алкоголем.

В первые недели января 2000г во время приема острой пищи появились сильные опоясывающие боли в верхней трети живота; пациентка к врачам не обращалась. 18-21 января перенесла ОРЗ (температура — 38,1°C, кашель, насморк и мышечные боли). 22 января самочувствие больной было удовлетворительным, температура тела — нормальная. 23 января в 11:00 появились ноющие боли в эпигастрии, а через полчаса при относительном покое — раздирающие загрудинные боли, иррадиирующие в обе половины грудной клетки, межлопаточную область и обе руки. Боли сопровождались чувством нехватки воздуха и холодным потом. Через час после начала приступа присоединились тошнота, неукротимая рвота желчью и общая слабость. Больная вызвала бригаду скорой медицинской помощи (СМП), которая после осмотра оставила ее дома; электрокардиограмма (ЭКГ) не регистрировалась. В течение дня боли сохранялись и после повторного вызова бригады СМП больная госпитализирована в поселковую больницу, где наблюдалась с диагнозом острый панкреатита (отечная форма). После проведенного лечения самочувствие несколько улучшилось, но с 25 января больная начала жаловаться на одышку, головокружение, слабость, сердцебиение при ходьбе до туалета. При ЭКГ выявлены признаки повреждения передне-боковой стенки левого

желудочка (ЛЖ), в связи с чем 25 января, т.е. через 55 часов с момента развития ИМ, больная экстренно переведена в клинический центр «Кардиология» (КЦК).

При поступлении жалоб не предъявляла. Общее состояние больной средней тяжести, сознание ясное, кожные покровы бледного цвета, слизистые оболочки бледно-розовые. При аускультации легких дыхание везикулярное; тоны сердца приглушены, ритмичные, умеренная тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) — 110 уд/мин. АД — 120/80 мм рт.ст. При поверхностной ориентировочной пальпации живота отмечалась болезненность в левой подреберной и боковой областях и повышенная пассивная резистентность в панкреатической зоне. Выявлено большинство положительных симптомов, указывающих на наличие патологии поджелудочной железы и гепатобилиарной системы.

ЭКГ (25.01.00): непароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, 100 уд/мин, QS в отведениях V_2-V_3 , qR в отведениях V_4-V_6 , подъем ST в отведениях V_2-V_6 , отрицательный зубец T в отведениях I, aVL, V_2-V_6 , депрессия ST — в отведениях III, aVF.

ЭхоКГ (25.01.00): акинезия межжелудочковой перегородки (МЖП), собственно верхушечной области. Митральная регургитация I степени. Фракция выброса (ФВ) — 42%.

В биохимическом анализе крови (25.01.00) обнаружены: высокий уровень глюкозы — 11,9 мм/л (N — 3,6-6,1 мм/л), аспаратаминотрансферазы (АСТ) — 79 МЕ (N — 15-46 МЕ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) — 82 МЕ (N — 11-66 МЕ), креатинфосфакиназы (КФК) — 534 ЕД/л (N — 30-135 ЕД/л), МВ-фракция КФК — 268 ЕД/л (N — <16 ЕД/л). Коагулограмма: значительная гиперагрегация тромбоцитов на индукторы, гиперкоагуляция — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ВДС-синдром) I степени, фибринолиз заторможен.

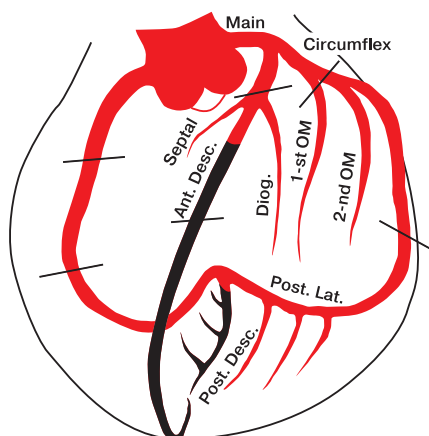
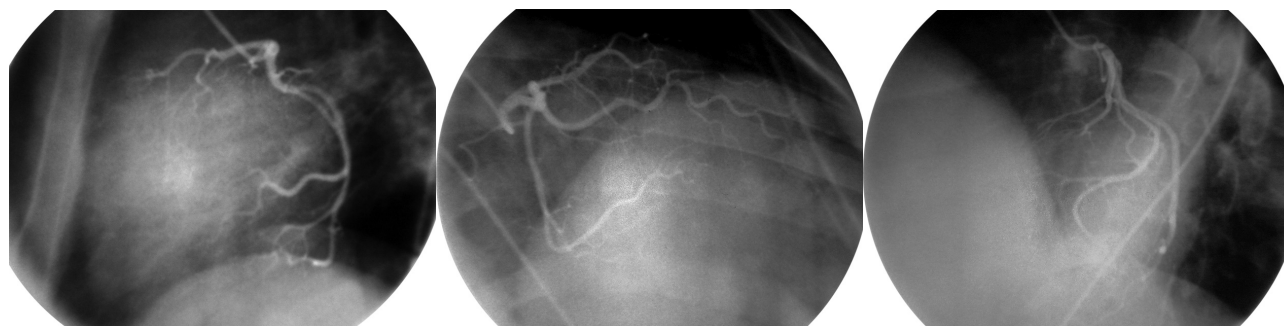
Липидный спектр (25.01.00): общий холестерин (ОХС) — 4,2 мм/л (N — <5,2 мм/л), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) — 1,7 мм/л (N — >0,91 мм/л), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) — 1,57 мм/л (N — <3,53 мм/л), триглицериды (ТГ) — 2,04 мм/л (N — <2,26 мм/л), индекс атерогенности (ИА) — ХС ЛВП/ОХС — 0,4 (N — >0,25). Заключение: норма.

При анализе мочи (25.01.00): удельный вес — 1029, мутная, белок — 0,62 г/сут (протеинурия), эпителий — 6-10 в п/зр, умеренная лейкоцитурия, цилиндрурия (зернистые и гиалиновые), умеренная бактериурия, соли мочевинок аммония, слизь. Анализ по Нечипоренко: патологии не выявлено.

Диагноз ОИМ был подтвержден в клинике на основании критериев ВОЗ: характерная клиническая картина, динамика ЭКГ, достоверное повышение кардиоспецифических ферментов.

Тромболитическая терапия (ТЛТ) из-за поздней госпитализации не проводилась. На фоне лечения — дезагреганты, β -адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), диуретики и метаболическая терапия, ангинозные приступы не повторялись, признаков сердечной недостаточности (СН) не наблюдалось.

Учитывая клиническую картину, молодой возраст и нормальные показатели липидного спектра было решено провести коронароангиографию (КАГ) с целью выявления причины возникновения ОИМ. 07.02.00 больной Т. была



выполнена селективная КАГ и вентрикулография. Обнаружена окклюзия передней межжелудочковой артерии в среднем сегменте и задней межжелудочковой артерии. Периферическое русло не контрастируется (рисунки 1-4). Левый тип коронарного кровообращения. При вентрикулографии — акинезия верхушечной области; ФВ — 57%.

Сформулирован следующий окончательный клинический диагноз: ИБС; первичный ОИМ с зубцом Q передней стенки ЛЖ — передне-перегородочной, верхней, боковой стенок ЛЖ от 23.01.00. Сопутствующий: хронический бронхит; хронический панкреатит; обострение. Реконвалесцент по гриппу. Тревожно-депрессивный синдром. Осложнения: непароксизмальная суправентрикулярная тахикардия (25.01.00). СН I функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Реабилитация проводилась по IV ФК (по классификации ВКНЦ АМН СССР, 1983). 16.02.00 больная выписана домой под наблюдение реабилитационного отделения КЦК. До января 2001г на фоне терапии (β-адреноблокаторами, ИАПФ, аспирином, нитратами, триметазидином) ангинозные приступы у пациентки не повторялись, СН не прогрессировала. В 2001г в связи с самостоятельным прекращением пациенткой приема вышеозначенных лекарственных препаратов появилась стенокардия напряжения, по поводу которой больная к врачам не обращалась.

09.04.02 в 8:00 в состоянии покоя возникли интенсивные боли в руках и плечевых суставах, продолжавшиеся около двух часов и сопровождавшиеся обильным холодным потом. Вызванная домой бригада СМП через 2,5 часа с момента развития ИМ экстренно доставила больную в КЦК с диагнозом повторного ОИМ.

При поступлении больная жаловалась на интенсивные, загрудинные, раздирающие боли с обширной иррадиацией и холодным потом. Общее состояние больной средней тяжести, сознание заторможенное, кожные

Рис. 1-4. Результаты КАГ больной Т от 07.02.00

покровы бледного цвета, слизистые оболочки бледно-розовые, одышка отсутствует. При аускультации легких дыхание везикулярное, единичные сухие хрипы; тоны сердца приглушены, ритмичные, тахикардия с ЧСС — 105 уд/мин. Прием 1 таблетки нитроглицерина — без эффекта. АД — 98/65 мм рт.ст. Индекс массы тела — 23,1 кг/м².

ЭКГ (09.04.02): синусовый ритм, 125 уд/мин, rSg в III, aVF, QS в V₁—V₄, qR в отведениях V₅—V₆, подъем ST в I, aVL, V₄—V₆.

В 10:35 при отсутствии противопоказаний начата ТЛТ стрептазой 1,5 млн МЕ в/в, капельно, время свертывания крови (ВСК) — до 5 минут. Через 10 минут после начала тромболитизиса — фибрилляция желудочков. Лечение — дефибрилляция 300 Дж, искусственная вентиляция легких (маской), лидокаин 80 мг в/в струйно, амиодарон 150 мг в/в, струйно; восстановлен синусовый ритм с ЧСС — 120 уд/мин. В дальнейшем: гемодинамика — стабильная, ангинозные боли не рецидивировали, ВСК — до 60 минут.

ЭхоКГ (09.04.02): общая сократимость миокарда ЛЖ в пределах нормы. Акинезия апикальных сегментов МЖП, боковой стенки и верхушки ЛЖ. ФВ — 62%.

В общем анализе крови (09.04.02): гипохромная анемия (гемоглобин — 104 г/л, цветовой показатель — 0,66), анизоцитоз, пойкилоцитоз, анизохромия, токсическая зернистость. При биохимическом исследовании крови определены: сахар — 5,7 мм/л, АСТ — 61 МЕ, АЛТ — 56 МЕ, КФК — 1768 ЕД/л, МВ-фракция КФК — 177 ЕД/л. Коагулограмма: умеренный тромбоцитоз, гиперагрегация тромбоцитов на индукторы. Свертываемость и фибринолиз в норме.

Липидный спектр (09.04.02) в норме: ОХС — 2,6 мм/л, ХС ЛВП — 1,0 мм/л, ХС ЛНП — 1,16 мм/л, ТГ — 0,97 мм/л, ЛПНП — 0,38.

В общем анализе мочи (09.04.02): удельный вес — 1018, мутная, белок — 0,26 г/сут (протеинурия), эпителий — 2-4 в п/зр, умеренная лейкоцитурия, микрогематурия, цилиндрурия (гиалиновые), бактериурия, слизь. Анализ по Нечипоренко: лейкоциты — 18750, эритроциты — 2000 в 1 мл.

На фоне лечения: стрептаза, гепарин, аспирин, нитраты, ИАПФ, β-адреноблокаторы, препараты железа, уросептики, состояние стабилизировалось. Коронарные боли не повторялись, признаки СН отсутствовали.

Холтеровское мониторирование: в течение суток (15-16.04.02) — колебание синусового ритма в дневные часы от 55 до 78-98-115-122 уд/мин, ночью — от 50 до 58-78-115 уд/мин. Изменения сегмента ST по сравнению с исходными данными не зафиксированы.

Велоэргометрия (ВЭМ) от 15.04.02: проба отрицательная, толерантность к физической нагрузке (ФН) низкая. Двойное произведение — 143 кгм/мин (IV ФК).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек (24.04.02): признаки хронического панкреатита и хронического холецистита. Печень, селезенка и почки без патологических изменений. УЗИ малого таза (25.04.02): миома матки.

В связи с наличием гипохромной анемии определено железо сыворотки (25.04.02): сывороточное железо — 5,3 мкм/л (N — 6,6–30,4 мкм/л), общая железосвязывающая способность сыворотки — 55,5 мкм/л (N — 44–72 мкм/л), несвязанное железо — 50,2 мкм/л (N — 27–41 мкм/л), коэффициент насыщения — 9,5% (20–40%).

Сформулирован следующий окончательный клинический диагноз: ИБС: повторный ОИМ с зубцом Q передней стенки ЛЖ (передне-перегородочной, верхней, боковой стенок ЛЖ) от 09.04.02. Постинфарктный кардиосклероз (с рубцовыми изменениями по передней стенке ЛЖ от 2000г). Сопутствующий: хронический бронхит; хронический панкреатит; хроническая гипохромная анемия. Осложнения: нарушения ритма — фибрилляция желудочков (09.04.02.); непароксизмальная суправентрикулярная тахикардия (09.04.02); СН I ФК (NYHA).

Реабилитацию выполняли по IV ФК. При выписке (30.04.02) — повторно исследована коагулограмма: структурно-хронометрическая нормокоагуляция, слабopоложительный паракоагуляционный тест, умеренно повышена агрегация тромбоцитов, умеренное снижение активности антитромбина III, С-реактивный белок (СРБ) и XII фактор свертывания крови — в норме. Волчаночный антикоагулянт (ВА) — результат сомнительный (положительный только по одному тесту — по каолиновому времени — < в 4 раза).

30.04.02 больная выписана домой под наблюдение реабилитационного отделения КЦК. ЭКГ при выписке — рисунок 5. В течение мая-июня 2002г у больной на фоне терапии: аспирин, эгилок, ренитек, фенюльс, ангинозных приступов не было, клинические признаки СН отсутствовали. В июне 2002г у пациентки появились жалобы на общую слабость и неприятные ощущения в груди, одышку при нагрузке, периодические головные боли и головокружения. В связи с наличием вышеуказанных симптомов в периоде реабилитации дополнительно были проведены некоторые инструментальные методы исследования.

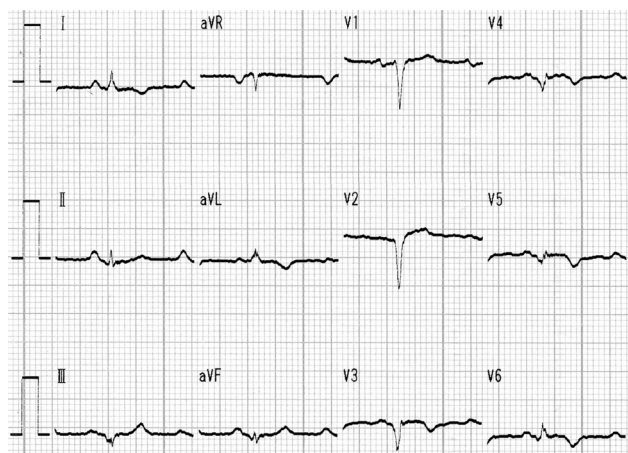


Рис. 5. ЭКГ больной Т. при выписке 30.04.02

13.06.02 исследовался иммунный статус: умеренно активизировано клеточное звено иммунитета. Увеличено число циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови. Ig G — в норме. Показатели фагоцитоза нормальные. СРБ — отсутствует. Антитела к кардиолипину (аКЛ): Ig G — тест положительный, Ig M — тест отрицательный. 02.08.02 повторно определены ВА и аКЛ: тест на ВА — отрицательный, аКЛ — в высоком титре выявлены Ig G, тест на Ig M — отрицательный. Проведена диагностика полимеразной цепной реакции. Заключение: обнаружены в высоких титрах антитела к *Chlamydia pneumoniae* и *Helicobacter pylori*.

Определен гормональный статус (18.06.02): тиреотропный гормон — 6,6 мМЕ/л (N — 0,3–4,0 мМЕ/л), тироксин общий — 110 нг/мл (N — 40–120 нг/мл), фолликул-стимулирующий гормон — 4,3 мМЕ/л (N — 0,6–6,6 мМЕ/л, 25 день цикла), лютеинизирующий гормон — 2,9 мМЕ/л (N — 0,3–8,0 мМЕ/л, 25 день цикла), прогестерон — 1,4 нМ/л (N — 25,4–106,0 нМ/л, 25 день цикла). Заключение: гипотиреоз, прогестероновая недостаточность.

Денситометрия (21.06.02): минеральная плотность костной ткани в телах позвонков L₂ — L₃ превышает возрастную норму на 5%. Остеопении не обнаружено.

При транскраниальной доплерографии (15.07.02) грубые нарушения перфузии по магистральным сосудам отсутствуют. Признаки внутричерепной гипертензии не выявлены.

20.09.02 пациентке выполнена перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (КТ) миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ в покое и в сочетании с ВЭМ-пробой (рисунок 6). Заключение: трансмуральные рубцовые изменения миокарда в области верхушки сердца и апикальных сегментах передне-перегородочной и боковой стенок ЛЖ. Регистрировалась стресс-индуцированная ишемия (зона риска) апикальных сегментов передне-боковой и задне-боковой локализаций. По скинтиграфическим критериям зона нежизнеспособного миокарда ограничена 2–3 сегментами.

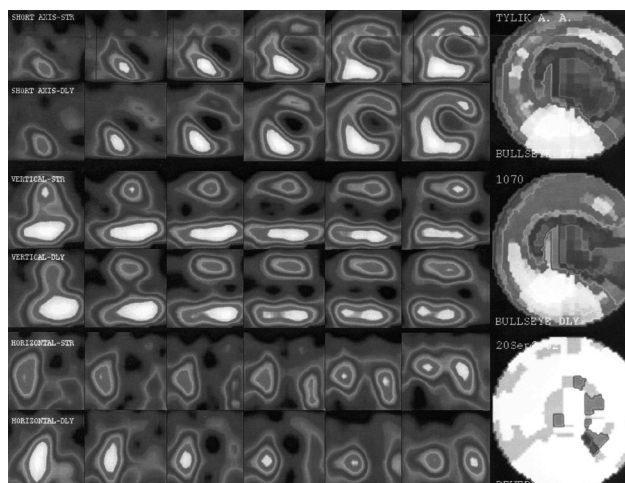


Рис. 6. Перфузионная однофотонная эмиссионная КТ 20.09.02

21.02.03 проведено исследование эндотелиальной дисфункции (ЭД). [17, 18] При пробе с реактивной гиперемией относительное расширение плечевой артерии составило 2,4%, наблюдалась вазоконстрикторная реакция, что свидетельствовало о тяжелой степени ЭД.

Комментарии

Развитие и течение ИБС у молодых женщин имеют определенные особенности, отличающие эту группу больных от мужчин и от женщин более старшего возраста. Нет никаких сомнений в том, что в развитии ИБС у женщин определяющую роль играют те же моменты, что и у мужчин. Однако у молодых женщин влияние экзо- и эндогенных причин ИБС нивелируется благодаря защитной функции эстрогенов [1-9, 19].

Целесообразно подробнее рассмотреть этиопатогенез ОИМ у больной.

Вероятно, у больной Т. определенное значение имеет педиатрический анамнез жизни, в частности ПП ЦНС, дисбактериоз, ВУИ, которые могли стать серьезными предрасполагающими к ИБС факторами [2,6,7-9,20]. В настоящее время данные, свидетельствующие о том, что первичным в формировании атеросклероза (АС) сосудов является воспалительный процесс, который может быть индуцирован инфекционными агентами (*Chlamydia pneumoniae* и *Helicobacter pylori*) [21-24]. Следствием инфекционно-воспалительного процесса и иммунного ответа организма являются поэтапные изменения в стенке сосуда: формирование разрывов и «трещин» во внутренней эластической выстилке сосуда, формирование «мышечно-эластической» и «эластической гиперпластической» выстилки. Обнаруженные у пациентки инфекционные агенты могут принимать участие в патогенезе атеротромбоза путем активации циркулирующих моноцитов, лейкоцитов, повышения синтеза и активации факторов роста, тромбоцитарных факторов и тромбоцитов, а также способствуют повышению уровня фибриногена. В частности, липополисахариды хламидий образуют с антителами макроорганизма ЦИК. Они депонируются в сосудистой стенке, вызывая местное воспаление и прокоагулянтные изменения. В составе макрофагов хламидии способны попадать в уже сформированную АС бляшку, дестабилизируя ее [21-24].

Значение иммунной системы в формировании атеросклероза в настоящее время подтверждено рядом исследований. Учитывая сдвиги в иммунограмме больной, определенное значение может иметь аутоиммунный компонент: появление аутоантител к апо В-содержащим липопотеином (ЛП), формирование ЦИК ЛП-антитело в избытке антигена, фиксация комплексов на поверхности артериальной стенки и повреждение артериального покрова, способствующее проникновению самих комплексов и атерогенных ЛП в интиму, взаимодействие комплексов ЛП-антитело с клетками артериальной стенки, нерегулируемый захват комплексов клетками и превращение последних в пенистые клетки [10,20].

Далее необходимо подробнее остановиться на факторах риска (ФР). Исходя из классификации ФР

ИБС, принятой в Бетесде у больной можно выделить следующие: курение и тромбогенные факторы, первичная профилактика которых способна уменьшить риск осложнений ИБС [6,7,9].

Курение расценивается у женщин, особенно молодых, как один из основных ФР ИБС [5,6-9,25-27]. Можно предположить, что затягивание сигаретным дымом увеличивает выброс катехоламинов и мобилизацию свободных жирных кислот, активирующих тромбообразование и обладающих мощным гемодинамическим действием, что, бесспорно, увеличивает потребность миокарда в кислороде в условиях стенозирующего атеросклероза и дисбаланса коронарного кровотока. Другим важным фактором в возникновении ОИМ служит увеличение концентрации СО в крови. На фоне «злостного» курения значительно снижается порог фибрилляции желудочков из-за никотиновой интоксикации [2,26]. Никотин, воздействуя на эндотелиальные клетки (ЭК) артерий, вызывает: развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД), повышение проницаемости ЭК для ЛП, увеличение свободных радикалов, что в рамках перекисной теории, сопровождается первичным повреждением интимы и появлением атерогенно модифицированных ЛП в сосудистой стенке. Никотин способен вызывать спазм сосудов сердца, увеличивать способность тромбоцитов к адгезии и, таким образом способствовать к образованию тромбов [27]. Учитывая, что больная курит в течение последних 17 лет по пачке сигарет в день, данный фактор, по всей видимости, сыграл ключевую роль в развитии у нее ИБС.

Одним из предрасполагающих факторов ОИМ у пациентки мог стать перенесенный в 1998 году очаговый панкреонекроз. При панкреатите в результате проникновения в кровь и лимфу панкреатических ферментов, токсических полипептидов, биогенных аминов и других продуктов ферментной аутоагрессии, а также благодаря активированию калликреин-кининовой, плазминовой и тромбоиновой систем крови развиваются тяжелая токсемия, выраженные расстройства микроциркуляции крови и лимфы и в связи с этим морфофункциональные изменения в органах различных анатомо-физиологических систем, в т.ч. некротические и гнойно-некротические процессы [28]. Комбинированный эндотоксикоз способен вызывать очаговые некрозы сосудистых стенок, тромбозы, аррозивные кровотечения и тромбоэмболические процессы, являющиеся своеобразными провокаторами АС и ИБС [28].

Среди ФР также необходимо выделить имеющееся нарушение гормонального баланса. Проведенный анализ гормонального статуса обнаружил наличие компенсированного гипотиреоза (клинически эутиреоза) и угасание репродуктивной функции. Учитывая гинекологический и акушерский анамнезы можно говорить о серьезных гормональных сдвигах в организме этой молодой женщины, которые могут

быть маркером метаболической предрасположенности и важным ФР ИБС [1-3,6,7,11,12,19], а также основным стимулом развития ЭД [17,18].

К факторам, которые четко ассоциируются с увеличением риска ИБС и модификация которых, по-видимому, должна снизить частоту возникновения осложнений ИБС можно отнести психосоциальный статус. В течение последнего десятилетия на фоне быстрых социальных перемен, эмоциональный стресс стал значимым ФР ИБС [2,7,12,14,15]. У больной Т были трудные условия жизни в детстве, тяжелые материальные условия, конфликтные отношения в семье и большая продолжительность стрессорных ситуаций. При этом больная соответствует типу личности В, для которого более характерны тревожный синдром, стрессы, депрессия, что, по данным литературы [16], способствует ухудшению течения ИБС. В ответ на частые эмоциональные нагрузки приспособительные реакции сердечно-сосудистой системы нарушаются из-за большого количества

секретируемых в кровь катехоламинов. Это приводит, с одной стороны, к повышению проницаемости эндотелия для плазменных апо В-содержащих ЛП, а с другой — к активации липолиза в жировой ткани и к мобилизации неэстерифицированных жирных кислот, усилению синтеза ТГ и липопротеидов очень низкой плотности в печени.

Таким образом, в приведенном выше описании клинического случая можно выделить несколько факторов, приведших к развитию у больной Т. ОИМ. Бзусловно основным ФР явилось многолетнее «злостное» курение. В развитии ОИМ определенную роль сыграло наличие инфекционных агентов (*Chlamydia pneumoniae* и *Helicobacter pylori*), а также таких гинекологических факторов, как медицинские аборт, нарушения менструального цикла, миома матки, имеющих предрасполагающее значение для коронарной патологии; экзогенитальные — нарушения гормонального баланса; нарушения свертывания крови; чрезмерные эмоциональные нагрузки, обладающие пусковым и усугубляющим влияниями. В патогенезе определенную роль сыграли ЭД, педиатрический анамнез и полиорганная патология.

Литература

1. Аронов Д.М. Коронарная недостаточность у молодых. Москва «Медицина» 1974.
2. Чурина С.К. Особенности патогенеза ишемической болезни сердца у женщин молодого и среднего возраста. Ленинград «Наука» 1983.
3. Шардин С.А., Барац С.С., Бенедиктов И.И. Сердечно-сосудистая патология у женщин (инфлогенитологический аспект). Екатеринбург, Изд-во Урал. ун-та 1997.
4. Auerbach I, Chouraqi P, Motro M, et al. Chest pain in women. N Engl J Med 1996; 335: 820-1.
5. Bux-Gewehr I, Nacke A, Feurle GE. Recurring myocardial infarction in a 35 year old woman. Heart 1999; 81: 316-7.
6. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. N Engl J Med 1996; 334(20): 1311-5.
7. Osula S, Bell GM, Hornung RS. Acute myocardial infarction in young adults: causes and management. Postgrad Med J 2002; 78: 27-30.
8. Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, et al. Chest pain in women: clinical, investigative, and prognostic features. BMJ 1994; 308: 883-6.
9. Williams MJA, Restieaux NJ, Low CJS. Myocardial infarction in young people with normal coronary arteries. Heart 1998; 79: 191-4.
10. Engel HJ, Engel E, Licht PR. Coronary atherosclerosis and myocardial infarction in young women — role of oral contraceptives. Eur Heart J 1983; 4: 1-6.
11. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. J Clin Endocrin Metab 2002; 87(5): 2013-7.
12. Погосова Г.В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. Кардиология 2002; 4: 20-6.
13. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. Circulation 2001; 104(17): 2024-8.
14. Pickering T, Davidson K, Chaplin W, et al. Psychological factors and coronary artery disease. N Engl J Med 2001; 344: 608-11.
15. Steptoe A. Psychosocial factors in the aetiology of coronary heart disease. Heart 1999; 82: 258-9.
16. Белялов Ф.И. Психосоматические аспекты ишемической болезни сердца. Кардиология 2002; 8: 63-7.
17. Алмазов В.А., Беркович О.А., Ситникова М.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте. Кардиология 2001; 5: 26-9.
18. Сергиенко В.Б., Саятина Е.В., Самойленко Л.Е. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизменными коронарными артериями. Кардиология 1999; 1: 25-30.
19. Steingart RM, Packer M, Hamm P, et al. Sex differences in the management of coronary artery disease. N Engl J Med 1991; 325: 226-30.
20. Педиатрия. Под ред. Н.П. Шабалова. Санкт-Петербург «СпецЛит» 2002.
21. Липохед В.Г., Мартынова В.Р. Роль *Chlamydia pneumoniae* в этиологии атеросклероза. Ж микробиол 2000; 4: 117-21.
22. Попонина Т.М., Кавешников В.С., Марков В.А. и др. *Chlamydia pneumoniae*: связь с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца. Кардиология 2001; 9: 65-70.
23. Danesh J, Wong Y, Ward M, Muir J. Chronic infection with *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, or cytomegalovirus: population based study of coronary heart disease. Heart 1999; 81: 245-7.
24. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. Circulation 2002; 105(1): 2-4, 15-21.
25. Dunn NR, Faragher B, Thorogood M, et al. Rise of myocardial infarction in young female smokers. Heart 1999; 82: 581-3.
26. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, et al. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. BMJ 1998; 316: 1043-7.
27. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. Circulation 1996; 93: 450-6.
28. Бойко Ю.Г. Актуальные аспекты острого деструктивного панкреатита. Архив патол 1998; 1: 3-7.

Поступила 31/07-2003