

Всероссийское научное общество кардиологов

Государственный научно-исследовательский
центр профилактической медицины



КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

№ 6, 2005

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 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

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 «Силицея-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

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Том 4

6'2005, ч II

Редакционная коллегия:

Главный редактор журнала
Р.Г. Оганов (Москва)

Заместители главного редактора
А.Н. Бритов (Москва)
Я.Л. Габинский (Екатеринбург)
Ю.М. Поздняков (Жуковский)

Ответственный редактор номера
Н.В. Киселева (Москва)

Ответственный секретарь
Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

Ю.И. Бузиашвили (Москва)
Э.Г. Волкова (Челябинск)
А.С. Галявич (Казань)
М.Г. Глезер (Москва)
А.П. Голиков (Москва)
Ю.И. Гринштейн (Красноярск)
А.Д. Деев (Москва)
П.Я. Довгалевский (Саратов)
Л.И. Кательницкая (Ростов-на-Дону)
Ж.Д. Кобалава (Москва)
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

Оригинальные работы

Артериальная гипертония

Туркасова Е.Ю., Волкова Т.Г., Кетова Т.Н.,
Идрисова Е.М., Кобякова О.С., Банин С.А., Чиняев М.Ф.

Фармакоэпидемиологические аспекты лечения артериальной гипертензии в Томской области

Шабалин А.В., Гуляева Е.Н., Мышкин С.В.,
И.В. Колышкина, А.А. Горбунова, А.С. Криковцов

Факторы риска эссенциальной артериальной гипертензии и их ассоциация у сотрудников уголовно-исполнительной системы города Кемерово

Лямина Н.П., Долотовская П.В.

Высокое нормальное артериальное давление у лиц молодого возраста — болезнь или фактор риска?

Рузов В.И., Гимаев Р.Х., Разин В.А.,
Лукьяненко О.В., Сапожников А.Н., Шарангин С.А.

Структурно-функциональное состояние миокарда и показатели сигнал-усредненной электрокардиограммы у больных гипертонической болезнью

Машин В.В., Белова Л.А., Гришук Д.В., Альберт М.А.

Характеристика суточного профиля артериального давления при различных подтипах ишемического инсульта

Моисеева О.М., Беркович О.А., Виллевалде С.В.,
Емельянов И.В.

Влияние терапии эналаприлом на развитие тромботических и воспалительных изменений при гипертонической болезни

Искандеров Б.Г., Лохина Т.В., Бурмистрова Л.Ф.,
Казанцева Л.В., Богданова С.Р.

Комбинация дигидропиридиновых и недигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении больных артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца: эффективность и безопасность

Ишемическая болезнь сердца

Фомина И.Г., Галанина Н.А., Георгадзе З.О.,
Гайдамакина Н.Е.

Роль острой лекарственной пробы с нитроглицерином для прогнозирования эффективности терапии периндоприлом у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью

Киричук В.Ф., Андронов Е.В., Креницкий А.П.,
Тутикин В.Д., Майбородин А.В., Бецкий О.В.

Тромбоциты больных нестабильной стенокардией как эффекторные клетки на воздействие терагерцового излучения на частоте оксида азота

Contents

Original articles

Arterial hypertension

4 Turkasova E.Yu., Volkova T.G., Ketova T.N., Idrisova E.M., Kobyakova O.S., Banin S.A., Chinyayev M.F.

Pharmaco-epidemiological aspects of arterial hypertension management in Tomsk Region

10 Shabalin A.V., Gulyaeva E.N., Mysbkin S.V., Kolysbkina I.V., Gorbunova L.L., Krikovtsov A.S.

Essential arterial hypertension risk factors, and their association in Kemerovo City penitentiary system personnel

16 Lyamina N.P., Dolotovskaya P.V.

High normal blood pressure in young patients — a disease or a risk factor?

21 Ruzov V.I., Gimaev R.Kb., Razin V.A., Lukyanenko O.V., Sapozhnikov A.N., Sharangin S.A.

Structural and functional status of myocardium and signal-averaged electrocardiogram data in essential arterial hypertension patients

27 Masbin V.V., Belova L.A., Grishchuk D.V., Albert M.A.

Circadian blood pressure profile in various ischemic stroke subtypes

32 Moiseeva O.M., Berkovich O.A., Villevalde S.V., Emelyanov I.V.

Enalapril therapy and thrombotic and inflammatory abnormalities in essential arterial hypertension

38 Iskanderov B.G., Lokhina T.V., Burmistrova L.F., Kazantseva L.V., Bogdanova S.R.

Combination of dihydropyridine and non-dihydropyridine calcium antagonists in patients with arterial hypertension and coronary heart disease: efficacy and safety

Ishemic heart disease

44 Fomina I.G., Galanina N.A., Georgadze Z.O., Gaidamakina N.E.

Acute nitroglycerin test for predicting perindopril therapy effectiveness in patients with coronary heart disease and chronic heart failure

53 Kirichuk V.F., Andronov E.V., Krenitsky A.P., Tupikin V.D., Mayborodin A.V., Betsky O.V.

Platelets of unstable angina patients as effector cells in terahertz radiation at NO frequency

Инфаркт миокарда

Шульман В.А., Головенкин С.Е., Родионов В.В., Матюшин Г.В., Шестерня П.А.

Сравнительная эффективность тромболитической терапии тканевым и плазменным активаторами плазминогена у различных по тяжести больных острым инфарктом миокарда

Лебедева Н.Б., Лебедев О.В., Тарасов Н.И., Якушева Е.Ю., Барбараш О.Л.

Психосоциальные особенности пациентов с инфарктом миокарда и эффективность реабилитационных программ

Аритмии

Валиев В.Г., Радзевич А.Э., Горшков В.А., Зельтун Е.М., Безprozvanny А.Б., Остроумов Е.Н.

Клиническое изучение отечественного антиаритмического препарата III класса Нибентана для купирования суправентрикулярных нарушений ритма сердца

Разное

Евсевьева М.Е., Мириджанян Э.М., Бабунц И.В., Первушин Ю.В.

Особенности липидного спектра крови и наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям у лиц молодого возраста в зависимости от уровня здоровья

Еналдиева Р.В., Автандилов А.Г., Махакова Г.Ч., Неманова Д.И., Ветрилэ С.Т., Кулешов А.А., Велитченко И.В.

Ранняя диагностика «кифосколиотического сердца» у больных грудным сколиозом

Мнение по проблеме

Евсеева Я.В., Курильская Т.Е., Рунович А.А.

Ультразвуковое исследование вазодилатационных реакций эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа ассоциированным с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией

Обзоры литературы

Брагина А.Е., Салимжанова Ю.Н., Панфилова Е.Ю., Фомина И.Г.

Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у женщин с артериальной гипертензией в климактерическом периоде. Особенности антигипертензивной терапии

Намаканов Б.А., Расулов М.М.

Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии – фактор риска сердечно-сосудистых осложнений

Новые книги

Фомина И.Е., Ишина Т.И.

В.А. Сулимов. Внезапная сердечная смерть М: «Боргес» 2004; 218

Myocardial infarction

60 Shulman V.A., Golovenkin S.E., Rodionov V.V., Matyushin G.V., Sbesternya P.A.

Comparing effectiveness of tissue and plasma plasminogen activator thrombolysis in patients with various severity of acute myocardial infarction

65 Lebedeva N.B., Lebedev O.V., Tarasov N.I., Yakusheva E.Yu. Barbarash O.L.

Psychosocial features of myocardial infarction patients and rehabilitation programs' effectiveness

Cardiac arrhythmia

70 Valiev V.G., Radzevich A.E., Gorsbkov V.A., Zeltyn E.M., Besprozvanny A.B., Ostroumov E.N.

Clinical study of Russian class III antiarrhythmic agent, nibentan, in supraventricular arrhythmia management

Miscellaneous

77 Evseyeva M.E., Miridzhanyan E.M., Babunts I.V., Pervushin Yu.V.

Blood lipid profile and cardiovascular disease in family history among young people with various health status

82 Enaldieva R.V., Avtandilov A.G., Makbakova G.Ch., Nemanova D.I., Vetrile S.T., Kuleshov A.A., Velitchenko I.V.

Early diagnostics of Tkyphoscoliotic heart in patients with thoracic scoliosis

Opinion upon problem

87 Evseeva Ya.V., Kuril'skaya, T.E., Runovich A.A.

Ultrasound assessment of vasodilatory endothelial reactions in patients with Type 2 diabetes mellitus, associated with coronary heart disease and arterial hypertension

Review articles

92 Bragina A.E., Salimzhanova Yu.N., Panfilova E.Yu., Fomina I.G.

Renin-angiotensin-aldosterone system in climacteric women with arterial hypertension. Antihypertensive therapy features.

98 Namakanov B.A., Rasulov M.M.

Endothelial dysfunction in arterial hypertension – cardiovascular complication risk factor

102 Fomina I.G., Isbina T.I.

V.A. Sulimov Sudden cardiac death Moscow, «Borges» 2004; 218

Фармакоэпидемиологические аспекты лечения артериальной гипертонии в Томской области

Е.Ю. Туркасова¹, Т.Г. Волкова¹, Т.Н. Кетова¹, Е.М. Идрисова², О.С. Кобякова³, С.А. Банин³, М.Ф. Чиняев⁴

Государственное учреждение Научно-исследовательский институт кардиологии ТНЦ СО РАМН¹; Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Сибирский государственный медицинский университет²; Департамент здравоохранения Администрации Томской области³; Муниципальное учреждение здравоохранения Молчановская центральная районная больница⁴. Томск, Россия

Pharmaco-epidemiological aspects of arterial hypertension management in Tomsk Region

E.Yu. Turkasova¹, T.G. Volkova¹, T.N. Ketova¹, E.M. Idrisova², O.S. Kobyakova³, S.A. Banin³, M.F. Chinyayev⁴

Cardiology Research Institute of Tomsk Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science¹; Siberian State Medical University²; Healthcare Department, Tomsk Region Administration³; Molchanovsk Central Hospital⁴. Tomsk, Russia

Цель исследования. Изучить реальную практику применения антигипертензивных средств в городе Томске и Томской области.

Материалы и методы. С января по июнь 2004 г был проведен скрининг неорганизованного населения города Томска и Томской области в рамках областной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии на территории Томской области, 2004-2008 гг», включающий антропометрию, измерение артериального давления и анкетирование. Были обследованы 943 человека в возрасте 15-89 лет, из них 472 жителя области и 471 житель города.

Результаты. В городе Томске и Томской области 39,4% взрослого населения страдает артериальной гипертонией (АГ). Различную антигипертензивную терапию получают 78,7% больных АГ. Среди них принимают один препарат – 44,4%, два – 36,5%, три и > – 19,1%. По частоте назначения больным в комбинированной и монотерапии лидировали диуретики – 47,8% и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента – 46,2%.

Заключение. Распространенность АГ в популяции Томской области находится на общероссийском уровне. Реальная практика применения антигипертензивных препаратов в регионе существенно не отличается от последних рекомендаций ВНОК. Требуется более широкое информирование пациентов о необходимости регулярного приема антигипертензивных препаратов под контролем врача, создание различных образовательных программ для больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антигипертензивная терапия, фармакоэпидемиология, скрининг.

Aim. To investigate real-word antihypertensive drug therapy in Tomsk City and Region.

Material and methods. In January-June 2004, non-organized population of Tomsk City and Region was examined, according to the Regional Program «Arterial Hypertension Prevention and Treatment in Tomsk Region, 2004-2008». The examination included anthropometry, blood pressure measurement, and questionnaire survey. In total, 943 people aged 15-89 (472 in the region, 471 – in the city) were examined.

Results. In Tomsk City and Region, 39.4% of adult population suffered from arterial hypertension (AH). Among AH patients, 78.7% received various antihypertensive agents: one drug – 44.4%; two drugs – 36.5%; three drugs or more – 19.1%. The most frequently prescribed agents, as monotherapy or a part of combined therapy, were diuretics (47.8%) and ACE inhibitors (46.2%).

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: 8-3822 55 82 63

e-mail: tnk220881@mail.ru

Conclusion. AH prevalence in Tomsk Region is similar to that in Russian general population. Real-world use of antihypertensive agents does not conflict with the latest recommendations of the Society of Cardiology of the Russian Federation. The patients must be informed more actively about the need for regular, doctor-controlled intake of antihypertensive medications. Various educational programs for hypertensive patients should be developed and implemented.

Key words: Arterial hypertension, antihypertensive therapy, pharmaco-epidemiology, screening.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — одна из основных проблем современной кардиологии. По данным ВОЗ в развитых странах мира АГ встречается у 20-30% взрослого населения. В России распространенность АГ составляет среди мужчин 39,2%, среди женщин — 41,1%. [1,2]; распространенность АГ у лиц пожилого возраста превышает 50% [3]. АГ занимает одно из первых мест среди причин заболеваемости, инвалидности, смертности людей трудоспособного возраста [4].

В Томской области, как в целом по России, сложилась напряженная и неоднозначная эпидемиологическая ситуация по АГ. С одной стороны, рост заболеваемости АГ принимает характер эпидемии, а с другой, имеет место гиподиагностика заболевания, особенно у лиц трудоспособного возраста. С целью решения проблем профилактики, ранней диагностики, терапии и предупреждения развития тяжелых осложнений АГ на территории Томской области принята областная целевая программа «Профилактика и лечение АГ на 2004-2008 гг» в рамках Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации».

В настоящее время появилось много публикаций, посвященных фармакоэпидемиологии АГ, позволяющих оценить региональные особенности фармакотерапии АГ и ее эффективность [6,10-12]. Эффективность лечебных мероприятий во многом зависит от адекватности антигипертензивной терапии. Целью данного исследования было изучение реальной практики применения антигипертензивных средств, в городе Томске и Томской области.

Материалы и методы

С января по июнь 2004 г проведено обследование неорганизованного населения города Томска и Томской области в рамках областной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии на территории Томской области, 2004-2008 гг.», включающее антропометрию, измерение артериального давления (АД) и анкетирование.

При создании репрезентативной выборки населения руководствовались существующим территориально-административным делением. Процесс формирования выборки носил ступенчатый, иерархический характер и осуществлялся в 3 этапа: первичной выборочной единицей являлась районная (межрайонная) поликлиника, обслуживающая в среднем ~30 тыс. человек. Вторичная выборочная единица — врачебный участок, обслуживающий 1,5-2,5 тыс. населения. Третичная выборочная единица — домохозяйство (семья). Обследованию подлежали все взрослые лица из отобранных домохозяйств, достигшие 15-летнего возраста. Были обследованы 943 человека в возрасте 15-89 лет (средний возраст — $44,3 \pm 13,2$), из них 472 жителя области и 471 городской житель.

АД измерялось дважды с интервалом 3 минуты по стандартной методике [13]. Оценка полученных данных осуществлялась по средним значениям систолического (САД) и диастолического АД (ДАД).

Статистическую обработку проводили с помощью пакета Statistic 6.0 (Basic Statistics).

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным 39,4% взрослого населения г. Томска и Томской области страдают АГ, включая лиц с САД <140 и $<ДАД$ 90 мм рт.ст. на фоне антигипертензивной терапии и лиц с изолированной систолической АГ, САД ≥ 140 и ДАД <90 мм рт.ст. Возраст пациентов с АГ 21-81 год (средний возраст $50,7 \pm 9,87$). В структуре сопутствующей патологии у больных АГ лидировала ишемическая болезнь сердца — у 24,4%, далее следовали цереброваскулярная патология — у 16,3% и сахарный диабет 1 и 2 типов — у 6,7% пациентов.

Различную антигипертензивную терапию получали 78,7% пациентов с АГ. Среди них один препарат принимали 44,4%, два — 36,5%, три и более — 19,1% больных.

По частоте использования больными при комбинированной и монотерапии на первом месте находились диуретики (Д) — 47,8% и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — 46,2%. Частота применения β -адреноблокаторов (β -АБ) составила 25,6%, антагонистов кальция (АК) — 14,5%, комбинированных и резерпин-содержащих препаратов — 9,9%, α -адреноблокаторов (α -АБ) — 0,5%,

агонистов имидазолиновых рецепторов (АИР) — 0,3%, блокаторов АТ₁ рецепторов — 0,3%.

Анализируя использование больными АГ антигипертензивных препаратов выявлена следующая картина (таблица 1): несомненным лидером в своей группе (ИАПФ) и среди всех групп препаратов является эналаприл, его используют 38,7% пациентов. Среди Д самый популярный препарат — гипотиазид (23,3%). Из β-АБ чаще принимают атенолол (12%). Среди АК на первом месте нифедипин (8,6%).

Таблица 1

Частота использования антигипертензивных препаратов больными АГ (международные наименования)

Название препарата	(%) использования
Эналаприл	38,7
Лизиноприл	4,0
Каптоприл	1,3
Периндоприл	1,0
Фозиноприл	1,0
Атенолол	12,0
Метопролол	8,6
Пропранолол	2,4
Бетаксол	1,6
Бисопролол	1,0
Доксазозин	0,5
Лозартан	0,3
Нифедипин	8,6
Верапамил	5,3
Амлодипин	0,5
Индапамид	15,6
Гипотиазид	23,3
Фуросемид	6,9
Спиронолактон	0,5
Клофелин	2,1
Комб. с резерпином	2,7
Комб. без резерпина	7,2
Рилменидин	0,3

Среди обследованных больных 2,1% перидически используют в качестве антигипертензивной терапии спазмолитики: дибазол, папазол, галидор, но-шпа и цитрамон.

Частота назначения в классе различных торговых марок антигипертензивных препаратов представлена в таблице 2.

При оценке выбора торговых наименований препаратов, обращало на себя внимание то, что предпочтение больше отдавали наиболее дешевым лекарственным средствам. Среди таких фармакологических групп, как препараты центрального действия, α-АБ, АИР, блокаторов АТ₁ рецепторов используется только одно наименование лекарственных средств. В структуре стран производителей приобретаемых

антигипертензионных средств преобладают препараты, выпущенные в странах Восточной Европы и России.

В группе пациентов, находящихся на монотерапии, структура применения различных групп антигипертензивных средств отличалась от таковой в общей выборке. ИАПФ использовали 33% больных, на фоне их приема уровень АД < 140/90 мм рт.ст. зафиксирован у 31,1%. На втором месте по частоте назначения стоят комбинированные и резерпинсодержащие препараты (22,7%), при этом АД < 140/90 мм рт.ст. на фоне лечения ими наблюдалось у 19,3% больных. Д для монотерапии использовали только 20,5% пациентов, а АД < 140/90 мм рт.ст. среди них отмечено у 32,1%. Наибольший процент достижения уровня АД < 140/90 мм рт.ст. имел место на фоне приема β-АБ (60,8%), которые принимали 16,9% пациентов, и АК (42,8%), назначенных у 5,1% больных. На фоне терапии препаратами центрального действия (0,75%), ни у одного из обследованных не было зафиксировано АД < 140/90 мм рт.ст.

Наиболее часто назначаемыми препаратами для монотерапии были: эналаприл (30,8%), индапамид (9,5%), гипотиазид (5,8%), пропранолол (5,1%), атенолол (4,4%), нифедипин (2,9%). Из комбинированных препаратов ведущие позиции занимали андипал (14,7%) и адельфан (4,4%).

Среди наиболее часто применяемых торговых марок для монотерапии: Энап (КРКА, Словения) — 16,9%, Эналаприл (различные производители) — 9,5%, Энам (Д-р Редди'с, Лабораторис Лтд., Индия) — 3,6%, Индап (Про. Мед. ЦС Прага а.о., Чешская Республика) — 5,8%, Анаприллин (Акрихин, ОАО Россия) — 5,1%, Атенолол (различные производители) — 3,6%.

Анализируя наиболее часто встречающиеся комбинации из 2 препаратов (таблица 3), которые принимали пациенты с АГ, можно отметить, что основная масса использовала комбинации, рекомендованные ВНОК [5]. Больные, принимавшие 2 препарата, наиболее часто использовали сочетание Д с ИАПФ. Второй по популярности была комбинация Д + β-АБ. Наиболее часто применяемая комбинация из 3 препаратов — Д + ИАПФ + β-АБ.

На фоне антигипертензивной терапии — моно-, комбинации из 2 препаратов, комбинации ≥ 3 препаратов, процент пациентов, достиг-

Таблица 2

Частота назначения различных торговых марок антигипертензивных препаратов

Название	Фирма производитель, страна	(%) назначений в классе
Ингибиторы АПФ		
Энап	KRKA (Словения)	51,7
Эналаприл	Различные производители	26,7
Диротон	Gedeon Richter (Венгрия)	8,7
Энам	Dr. Reddy, s (Индия)	5,2
Моноприл	BMS (США)	2,3
Престариум	Servier (Франция)	2,3
Капотен	Акрихин (Россия), BMS (США)	2,3
Каптоприл	Различные производители	0,58
Диуретики		
Гипоtiaзид	Chinon (Венгрия)	48,8
Индап	Promed Praga (Чехия)	19,6
Фуросемид	Различные производители	14,6
Арифон	Servier (Франция)	7,8
Индапамид	Hemofarm (Югославия)	2,8
Арифон-ретард	Servier (Франция)	2,2
Диакарб	Polfa (Польша)	2,2
Верошпирон	Gedeon Richter (Венгрия)	1,1
β-адреноблокаторы		
Атенолол	Различные производители	41,6
Эгилок	EGIS (Венгрия)	26
Анаприлин	Акрихин (Россия)	9,3
Локрен	SANOPI-SYNTHELABO (Франция)	6,2
Атенол	Laboratorio FARMACEUTICO	5,2
Конкор	Nicomed (Норвегия)	4,1
Метопролол	Акрихин (Россия), RATIOFARM (Германия)	4,1
Корвитол	Берлин-Хеми (Германия)	3,1
Антагонисты кальция		
Верапамил	Различные производители	37
Коринфар	AWD (Германия)	22,2
Нифедипин	Различные производители	14,8
Кордафлекс	EGIS (Венгрия)	11,3
Кордипин	KRKA (Словения)	5,5
Кордафлекс-ретард	EGIS (Венгрия)	3,7
Кордипин-ретард	KRKA (Словения)	1,8
Норваск	Пфайзер (США)	1,8
Нормодипин	Gedeon Richter (Венгрия)	1,8
Препараты центрального действия		
Клофелин	Различные производители	100
α-адреноблокаторы		
Тонокардин	PLIVA (Хорватия)	100
Агонисты имидазолиновых рецепторов		
Альбарел	EGIS (Венгрия)	100
Комбинированные препараты		
Андипал	Различные производители	67,7
Адельфан	Различные производители	29
Нолипрел	Servier (Франция)	3,6
Тенорик	IPKA (Индия)	3,2
Триампур	AWD (Германия)	3,2
Раунатин	Фармстандарт (Россия)	3,2
Капозид	Акрихин (Россия)	3,2
Блокаторы AT₁ рецепторов		
Лозартан	Sun Pharmaceutical Industries Ltd. (Индия)	100

шихтого или иного уровня по САД, представлен в таблице 4.

На фоне антигипертензивной терапии – моно, комбинации из 2 препаратов, комбинации ≥ 3 препаратов, процент пациентов, достигших той или иной величины по ДАД, представлен в таблице 5.

Таким образом, среди больных АГ, принимавших антигипертензивные препараты, не были достигнуты целевые уровни АД у 73,3% пациентов по САД и у 53,3% – по ДАД. И только у 26,6% пациентов с АГ зафиксировано АД $< 140/90$ мм рт.ст., из них 15,3% больных получали монотерапию, 11,2% комбинированную: два препарата – 7,8%; три и более – 3,4%.

Заключение

По результатам исследования распространенность АГ в популяции Томской области находится на общероссийском уровне.

Реальная практика применения антигипертензивных препаратов в регионе существенно не отличается от последних рекомендаций ВНОК. Лидирующее положение занимают Д, ИАПФ и β -АБ. В основном предпочтение отдается препаратам с доказанной эффективностью: среди ИАПФ – эналаприлу [6], из β -АБ – кардиоселективным препаратам атенололу и метопрололу [7], из Д – гипотиазиду и индапамиду [8]. Среди АК в $\sim 50\%$ случаев используются препараты нифедипина короткого действия, которые не рекомендуется назначать для длительной терапии АГ [7,9]. Недостаточно широко назначаются блокаторы АТ₁ рецепторов, АИР, α -АБ.

Учитывая, что в группе монотерапии достаточно большое место занимают такие препараты, как андипал и адельфан, а так же использование с антигипертензивной целью спазмолитиков и цитрамона можно говорить о том, что особенно на начальных этапах раз-

Таблица 3

Наиболее часто встречающиеся комбинации препаратов и частота их назначения в группе комбинированной терапии (%)

Комбинация	Частота использования в группе комбинированной терапии, (%)
Д + ИАПФ	32,5
Д + β -АБ	12,2
Д + АК	8,5
Д + препарат центрального действия	1,8
ИАПФ + β -АБ	3,6
ИАПФ + АК	3,0
β -АБ + АК (дегидропиридины)	0,6
β -АБ + Верапамил (Дилтиазем)	0,6
Д + ИАПФ + β -АБ	20,8
Д + ИАПФ + АК	11,0

Таблица 4

Уровни САД, достигнутые на фоне терапии у больных АГ (%)

САД (мм рт.ст.)	Монотерапия (%)	Комбинация из 2 препаратов (%)	Комбинация ≥ 3 препаратов (%)
140-150	17,4	11,2	5,8
151-160	5,8	8,2	5,5
> 160	5,8	9,2	4,4
Всего	28,8	28,6	15,6

Таблица 5

Уровни ДАД, достигнутые на фоне проводимой терапии у больных АГ (%)

ДАД	Монотерапия, (%)	Комбинация из 2 препаратов, (%)	Комбинация ≥ 3 препаратов, (%)
90-95	10,2	8,9	4,4
96-100	7,1	7,5	3,1
> 100	3,7	4,0	4,4
Всего	21	20,4	11,9

вития АГ достаточно большая часть пациентов занимается самолечением. И если учесть, что только 2/3 больных принимают различную антигипертензивную терапию и менее трети из них на ее фоне имеют АД < 140/90 мм рт.ст., необходимость более внимательной и настойчивой работы врача с пациентом очевидна. В рамках реализации областной целевой про-

граммы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии на территории Томской области, 2004–2008 гг» требуется более широкое информирование больных о регулярном, фактически пожизненном приеме антигипертензивных препаратов под контролем врача, создание различных образовательных программ для пациентов.

Литература

1. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению артериальной гипертензии. Consil med (приложение Артериал гипертен) 2001; 11с.
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилак забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
3. Остроумова О.Д., Гиляревский С.Р., Мамаев В.И. Что определяет экономическую эффективность лечения артериальной гипертензии? РМЖ 2003; 11(12): 703-6.
4. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертензия и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Профил забол укреп здор 2001; 4: 11-5.
5. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиридзе Д.В. Основные положения проекта второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваск тер профил 2004; 3(4): 90-8.
6. Рудакова А.В., Хвещук П.Ф. Современная фармакотерапия: доказательства эффективности. Военно-медицинская академия. Санкт-Петербург 2002; 8-82.
7. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. Москва 2002.
8. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии. РКЖ 2004; 48(4): 5-13.
9. Zannad F, Boivin JM. Lorraine General Physician Investigators Group. Ambulatory 24-h blood pressure assessment of the felodipine-metoprolol combination versus amlodipine in mild to moderate hypertension. J Hypertens 1999; 17: 1023-32.
10. Петров В.И., Негода С.В., Лотатин Ю.М. и др. Фармакоэпидемиология антигипертензивных препаратов в Волгоградской области. Клинич фармакол тер 2002; 11(1): 62-4.
11. Петров В.И., Решетько О.В. Фармакоэпидемиология сердечно-сосудистых средств, приобретаемых населением в аптеках. Клинич фармакол тер 2004; 13(5): 72-7.
12. Эйфельман С.Е. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в Санкт-Петербурге на примере Петроградского района. Артер гипертенз 2002; 8(6): 212-5.
13. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Consil Med 2001; 3(1): <http://www.consilium-med.com/media/consilium/01-01c/3.shtml>

Поступила 24/01-2005

Факторы риска эссенциальной артериальной гипертонии и их ассоциация у сотрудников уголовно-исполнительной системы города Кемерово

А.В. Шабалин^{1,2}, Е.Н. Гуляева³, С.В. Мышкин³, И.В. Кольшклина³, Л.Л. Горбунова³, А.С. Криковцов³

¹Новосибирская государственная медицинская академия. Новосибирск, Россия; ²НИИ терапии Сибирского отделения РАМН. Новосибирск, Россия; ³Клиническая больница №1 Главного Управления Исполнения Наказаний Минюста Российской Федерации по Кемеровской области. Кемерово, Россия

Essential arterial hypertension risk factors, and their association in Kemerovo City penitentiary system personnel

A.V. Shabalin^{1,2}, E.N. Gulyaeva³, S.V. Myshkin³, I.V. Kolyshkina³, L.L. Gorbunova³, A.S. Krikovtsov³

¹Novosibirsk State Medical Academy, Novosibirsk, Russia; ²Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Science, Novosibirsk, Russia; ³Clinical Hospital №1, Central Administration for execution control, Ministry of Justice of the Russian Federation. Kemerovo, Russia

Цель. Изучить частоту распространения факторов риска развития артериальной гипертонии (АГ) и их ассоциации у сотрудников уголовно-исполнительной системы (УИС) г. Кемерово.

Материал и методы. Обследовали 248 сотрудников (73% мужчин, 27% женщин) в возрасте 20-39 лет (средний возраст – 35,4±0,4). Степень тяжести АГ оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ 1999. Определяли индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и бедер, индекс курения, факт употребления алкоголя, липидный профиль, психологический статус личности с помощью теста Методики Многостороннего Исследования Личности (ММИЛ), учитывали работу в ночную смену и уровень физической активности.

Результаты. Частота выявления повышенного уровня артериального давления (АД) у сотрудников УИС составила 41,5% в возрасте <40 лет. АД имело достоверную ($p<0,001$) прямую корреляционную связь с ИМТ, ОТ, содержанием общего холестерина сыворотки (ОХС) крови ($p<0,001$) и возрастом ($p<0,05$). Установлена регрессионная связь систолического АД с ИМТ ($r=1,83$; $p=0,04$), возрастом ($r=3,12$; $p=0,05$), ОТ ($r=0,58$; $p=0,01$), уровнями ОХС ($r=2,9$; $p=0,05$) и триглицеридов (ТГ) ($r=3,48$; $p=0,05$). Диастолическое АД независимо коррелировало с возрастом ($r=3,06$; $p=0,05$), ростом ($r=0,36$; $p=0,003$), ИМТ ($r=1,58$; $p=0,03$), ОТ ($r=0,44$; $p=0,01$) и концентрацией ОХС ($r=2,99$; $p=0,03$).

Заключение. Частота распространения повышенного АД среди мужчин, сотрудников УИС г. Кемерово, оказалась выше среднестатистических показателей; офисное АД независимо коррелировало с ИМТ, ОТ, возрастом, содержанием ОХС и ТГ в сыворотке крови, существенно чаще прослеживалась связь АГ с повышенным ИМТ и ожирением по абдоминальному типу.

Ключевые слова: артериальная гипертония, факторы риска АГ, индекс массы тела при АГ.

Aim. To study the prevalence of arterial hypertension (AH) risk factors (RF), and their association, in Kemerovo City penitentiary system (KCPS) personnel.

Material and methods. In total, 248 individuals (73% males, 27% females), aged 20-39 (mean age 35.4±0.4 years), were examined. AH stage was assessed, according to WHO criteria (1999). Body mass index (BMI), waist and hips circumference (WC, HC), smoking index, alcohol intake, lipid profile, and psychological status (by Multiple Personality Assessment method) were evaluated. Night-shift work and physical activity were also assessed.

Results. Prevalence of high blood pressure (BP) in KCPS personnel was 41.5% in persons aged under 40. BP level significantly ($p<0.001$) correlated with BMI, WC, serum level of total cholesterol (TCH) ($p<0.001$), and age ($p<0.05$). Systolic BP level correlated with BMI ($r=1.83$; $p=0.04$), age ($r=3.12$; $p=0.05$), WC ($r=0.58$; $p=0.01$), levels of TCH ($r=2.9$; $p=0.05$) and triglycerides (TG) ($r=3.48$; $p=0.05$). Diastolic BP independently correlated with age ($r=3.06$; $p=0.05$), height ($r=0.36$; $p=0.003$), BMI ($r=1.58$; $p=0.03$), WC ($r=0.44$; $p=0.01$), and TCH concentration ($r=2.99$; $p=0.03$).

Conclusion. Prevalence of high BP in male KCPS personnel was greater than standard rates; office BP independently correlated with BMI, WC, age, serum levels of TCH and TG. Arterial hypertension correlated with increased BMI and abdominal obesity significantly more often.

Key words: Arterial hypertension, arterial hypertension risk factors, body mass index in arterial hypertension.

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти населения в Российской Федерации, они вносят существенный вклад в повышение общей смертности [7]. К числу ведущих ССЗ относится артериальная гипертензия (АГ), ее распространенность в России в различных возрастных и социальных группах колеблется от 10 до 80% [7,9].

Неоднородность распространенности эссенциальной АГ (ЭАГ), мультифакторность патогенеза диктуют необходимость изучения эпидемиологических особенностей этого заболевания, с оценкой вклада различных факторов риска (ФР) в становление болезни. В настоящее время активно изучается роль психосоциальных факторов в развитии АГ. Обсуждается роль «job strain» - рабочей нагрузки [22], которая нередко ассоциирует с риском развития ЭАГ у людей, находящихся в условиях профессиональной нагрузки режима «требование-контроль», сочетающего высокое психическое напряжение с низкой степенью свободы в принятии решения [18].

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности ФР развития АГ и характер их ассоциации у сотрудников уголовно-исполнительной системы (УИС) г. Кемерово.

Материал и методы

Методом случайной выборки обследованы 248 сотрудников УИС г. Кемерово в возрасте 20-39 лет (средний возраст – $35,4 \pm 0,4$), что составило 10% от общего числа служащих; среди них 73% – мужчины, 27% – женщины. Обследованных лиц в возрасте 20-29 лет было 55 мужчин и 15 женщин; 30-39 лет – 84 и 26 соответственно; 40-49 лет – 41 и 23 соответственно; в возрасте 50-59 лет – по два человека соответственно. Средний стаж работы в УИС – $6,0 \pm 0,4$ лет. Степень тяжести АГ оценивали согласно рекомендациям экспертов ВОЗ 1999 и Всероссийского научного общества кардиологов 2001 с учетом основных и ряда дополнительных ФРАГ.

Проводили антропометрию для определения индекса массы тела (ИМТ) по формуле $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$, измеряли окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ) [6], рассчитывали индекс курения (ИК) [8], оценивали уровень бытовой и профессиональной физической нагрузки (ФН), согласно рекомендациям Haskell WL, et al 1989 [15]. Учитывали уровень потребления алкоголя, считая умеренным при кратности приема алкоголя от одного

раза в месяц, до одного в неделю, и частым потреблением более одного раза в неделю [11]. При оценке профессиональной деятельности учитывали наличие/отсутствие количества ночных смен.

Психологический статус личности сотрудников УИС изучали с помощью Методики Многостороннего Исследования Личности (ММИЛ) – русифицированного варианта Миниссотского анкетного теста (ММПИ) [1]. С помощью ферментного метода определяли уровень общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой и высокой плотности (ХС ЛНП и ХС ЛВП), триглицериды (ТГ) сыворотки крови, индекс атерогенности (ИА) [5].

Результаты и обсуждение

Оптимальный уровень АД у сотрудников УИС имел место у 81 (33,0%) обследованных, нормальный – у 17 (7,0%), высокое нормальное АД обнаружили у 48 (19,3%) человек. АГ I степени (ст.) согласно классификации ВОЗ, МОАГ 1999 выявили у 73 (29,4%) обследованных, II ст. – у 16 (6,5%) и III ст. – у 13 (5,2%). Таким образом, частота распространения повышенного АД составила 41,5% ($n=103$). Следует отметить, что среди обследованных сотрудников достоверно ($P < 0,001$) преобладали лица с нормальным уровнем АД и АГ I ст.

В возрасте 20-29 лет оптимальная величина АД отмечена у 18 (33,0%) мужчин и 8 (53,3%) женщин, нормальная – у 2 (4,0%) мужчин, высокое нормальное АД – у 13 (24,0%) мужчин и 3 (20,0%) женщин. У 17 (31,0%) мужчин и 4 (27,0%) женщин в возрасте 20-29 лет была обнаружена АГ I ст.; у 2 (4,0%) мужчин – АГ II ст. и у 3 (5,4%) мужчин – АГ III ст.

В возрасте 30-39 лет оптимальное АД имели 19 (23,0%) мужчин и 18 (69,2%) женщин, нормальное – 8 (9,5%) мужчин и 1 (4,5%) женщина, высокое нормальное АД – 17 (20,2%) мужчин и 3 (11,5%) женщины. АГ I ст. диагностировали у 31 (37,0%) мужчины и у 3 (11,5%) женщины, АГ II ст. – у 5 (6,5%) мужчины и 1 (4,4%) женщины и АГ III ст. – у 4 (4,76%) мужчин.

В возрасте 40-49 лет оптимальный уровень АД имели у 12 (29,3%) мужчин и 6 (26,1%) женщин, нормальный – 3 (7,3%) мужчины и 3 (13,0%) женщины, высокий нормальный – 4 (10,0%) мужчины и 7 (30,4%) женщин. АГ I ст. диагностирована у 13 (32,1%) мужчин и 5 (21,74) женщин, АГ II

Основные ФРАГ у сотрудников УИС г. Кемерово

Факторы риска	Мужчины n=181	Женщины n=67	Всего n=248
Возраст			
>55 лет	1 (0,5%)		2 (0,8%)
>65 лет		1 (1,5%)	
Курение	94*** (52,3%)	18 (27,0%)	112 (45,2%)
ОХС >6,5 ммоль/л	12 (7,0%)	4 (6,0%)	16 (16,4%)
Наследственная предрасположенность по ССЗ	116 (64,1%)	37 (55,2%)	153 (62,0%)

Примечание: *** - достоверность различий при $p < 0,001$.

ст. – у 3 (7,3%) мужчин и 3 (13,0%) женщин и АГ III ст. – у 3 (7,3%) мужчин и у 2 (9,0%) женщин.

В возрасте 50-59 лет нормальные цифры АД отметили у 1 (50%) мужчины. Диагноз АГ II ст. поставлен 1 (50,0%) мужчине и 1 (50,0%) женщине, АГ III ст. одной (50,0%) женщине.

Суммируя полученные результаты можно заключить, что среди женщин, сотрудниц УИС, в возрасте 40-49 лет достоверно ($p < 0,05$) реже наблюдались оптимальная и нормальная величины АД, в сравнении с коллегами, женщинами в возрасте 30-39 лет; у мужчин в этом возрасте достоверно чаще ($p < 0,001$), чем у женщин, зафиксировано повышение АД.

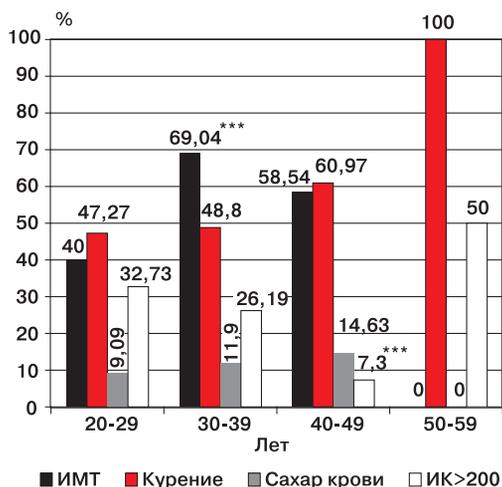
В таблице 1 представлена частота выявления основных ФР у обследованных сотрудников УИС. Среди обследованных мужчин достоверно чаще ($p < 0,001$) встречались курящие.

При анализе характера дополнительных ФР АГ у обследованных можно отметить следующее. Избыточной МТ страдали 138 (56,0%) человек, ожирением – 33 (13,3%), ОТ >88 см

был обнаружен у 16 (24,0%) женщин, ОТ >102 см – у 17 (9,4%) мужчин, гипергликемия >6,1 ммоль/л – у 25 (10,1%) участников, ИК >200 – у 57 (31,5%) мужчин. При оценке частоты распространения перечисленных ФР у обследованных в различных возрастных группах (рисунки 1, 2) оказалось, что среди мужчин, сотрудников УИС, в возрасте 30-39 лет достоверно чаще ($p < 0,001$) диагностировали увеличение ИМТ, в сравнении с сотрудниками возрастной категории <30 лет.

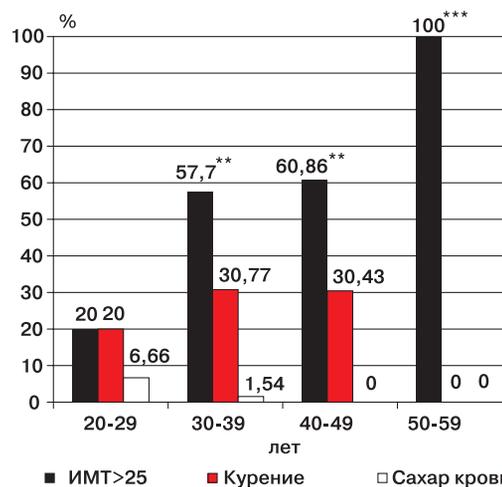
У женщин, сотрудниц УИС, (рисунок 2) обращала на себя внимание нарастающая ассоциация повышения ИМТ по мере увеличения возраста обследуемых (от $p < 0,01$ до $p < 0,001$). Подобная динамика у мужчин отсутствовала.

На рисунке 3 представлена сравнительная характеристика концентрации ОХС, выраженная в %, у обследованных различного возраста. Обращает на себя внимание факт наличия ассоциации увеличения возраста обследованных сотрудников и уменьшения «частоты распростра-



Примечание: *** - $p < 0,001$ в сравнении с возрастом 20-29 лет.

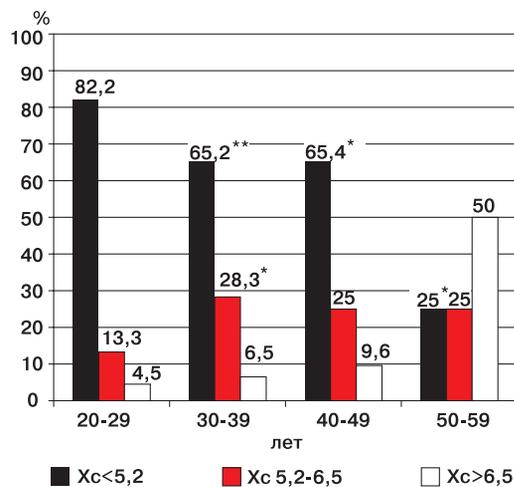
Рис. 1 Сравнительная характеристика распространения ФР ССЗ у мужчин, сотрудников УИС.



Примечание: **, *** - $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно, в сравнении с возрастом 20-29 лет.

Рис. 2 Сравнительная характеристика распространения ФР ССЗ у женщин, сотрудниц УИС.

нения» условно нормальных значений ОХС, т.е. увеличение его концентрации до пограничных и повышенных значений.



Примечание: *, ** - $p < 0,05$; $p < 0,01$, соответственно, в сравнении с возрастом 20-29 лет.

Рис. 3 Сравнительная характеристика распределения содержания ОХС у обследованных сотрудников УИС различного возраста (оба пола).

С целью уточнения характера и степени связи основных и дополнительных ФР АГ у обследованных сотрудников УИС с величиной офисного АД, был выполнен линейный корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 2. Офисное САД у обследованных лиц имело достоверную положительную связь с возрастом, величинами МТ, роста, ОТ, ОБ, уровнями ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ИА и частоты сердечных сокращений (ЧСС). САД имело отрицательную зависимость с содержанием ХС ЛВП.

Величина офисного ДАД у обследованных обладала прямой достоверной корреляционной связью с возрастом, стажем работы в УИС, наследственностью по ССЗ, показателями ИМТ, ОТ, ОБ, содержанием ОХС, ТГ, ХС ЛНП, величиной ИА и ЧСС. ДАД отрицательно коррелировало с концентрацией ХС ЛВП. Не получено достоверных корреляционных зависимостей между офисным АД и частотой ночных смен, курением, употреблением алкоголя, уровнями ФН и уровнем сахара в крови.

При оценке зависимости между офисным АД обследованных и шкалами профиля ММИЛ получена достоверная связь ДАД только с 9-ой шкалой профиля ($r=0,128$; $p=0,05$), отражающей наличие стенических черт реагирования с преобладанием возбудимых реакций.

При многофакторном линейном регрессионном анализе в качестве независимых переменных были включены такие факторы, как стиль жизни, ИК, степень потребления алкоголя, уровень ФН, наследственность по ССЗ, величины ИМТ, ОТ, ОБ, гликемия, ОХС, ТГ, ХС ЛНП сыворотки крови, возраст сотрудников и стаж работы в УИС. Анализ подтвердил независимую корреляцию величин офисного САД с ИМТ ($r=1,83$; $p=0,04$), возрастом ($r=3,12$; $p=0,05$), ОТ ($r=0,58$; $p=0,01$), содержанием ОХС ($r=2,9$; $p=0,05$) и ТГ ($r=3,48$; $p=0,05$) в сыворотке крови.

Уровень ДАД имел достоверную связь с возрастом ($r=3,06$; $p=0,05$), ростом ($r=0,36$; $p=0,003$), ИМТ ($r=1,58$; $p=0,03$), ОТ ($r=0,44$; $p=0,01$) и концентрацией ОХС в сыворотке ($r=2,99$; $p=0,03$). Отсутствовала достоверная связь величины офисного АД с курением, употреблением алкоголя, работой в ночную смену и уровнем ФН.

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что в целом, частота распространения АГ среди мужчин, сотрудников УИС, в возрасте 20-39 лет, оказалась выше, чем среди других категорий населения ряда регионов России [2,7]. Результаты корреляционного и регрессионного анализов свидетельствуют о значимости ассоциации АГ с ИМТ и ожирением по абдоминальному типу. Частота распространения упомянутых ФР среди мужчин в возрасте 20-39 лет превысила среднепопуляционные значения в несколько раз [2]. В целом, результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о различном вкладе пола, как ФР развития АГ. В ряде исследований отмечено наличие АГ в возрасте > 15 лет с частотой – 30,8% [21]. При этом основными ФР развития АГ оказались женский пол, возраст, ожирение, сахарный диабет и наследственная предрасположенность [21]. Предложено использовать оценку ИМТ и ОТ в качестве одних из необходимых составных элементов скрининга с целью стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин. По данным цитируемых авторов чувствительность и специфичность этих ФР составляет 52-80% [14].

Результаты исследования NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey III) 1988-1994 гг, с участием 1911 афроамериканских женщин и 1657 мужчин в возрасте 25-84 лет, продемонстрировали ведущую роль повышения ИМТ в риске развития АГ [13]. Обследование популяции людей среднего возраста

Коэффициенты корреляций значений офисного АД с рядом основных и дополнительных ФРС СЗ у сотрудников УИС г. Кемерово

R корреляции	фактор	САД	ДАД	P	
				САД	ДАД
	Возраст (годы)	0,136	0,174	<0,05	<0,01
	Стаж работы в УИС (годы)	0,119	0,139	>0,05	<0,05
	Количество ночных смен	0,060	-0,016	>0,05	>0,05
	Курение (лет)	0,082	0,118	>0,05	>0,05
	Индекс курения (усл. ед.)	0,110	0,117	>0,05	>0,05
	Потребление алкоголя	-0,076	-0,062	>0,05	>0,05
	ФН	0,069	-0,036	>0,05	>0,05
	Наследственность по ССЗ	-0,006	0,130	>0,05	<0,05
	Рост (см)	0,126	0,047	>0,05	>0,05
	МТ (кг)	0,426	0,386	<0,001	<0,001
	ИМТ (кг/м ²)	0,432	0,434	<0,001	<0,001
	ОТ (см)	0,457	0,451	<0,001	<0,001
	ОБ (см)	0,222	0,249	<0,001	<0,001
	Сахар сыворотки (ммоль/л)	0,106	0,090	>0,05	>0,05
	ОХС сыворотки (ммоль/л)	0,173	0,243	<0,01	<0,001
	ТГ сыворотки (ммоль/л)	0,242	0,213	<0,001	<0,001
	ХС ЛНП (ммоль/л)	0,249	0,268	<0,001	<0,001
	ИА (усл. ед.)	0,269	0,336	<0,001	<0,001
	ЧСС (в 1 мин)	0,475	0,367	<0,001	<0,001
	ХС ЛВП (ммоль/л)	-0,187	-0,197	<0,01	<0,01

Примечание: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД

Колумбии позволило установить, что увеличение ИМТ на одну единицу сопровождается увеличением «частоты распространения» АГ на 3% [12]. Молекулярно-генетические исследования подтвердили факт положительной ассоциации полиморфизма гена ангиотензиногена с увеличением ИМТ и АД [23].

Методом многофакторного анализа было установлено, что урбанизация и потребление алкоголя ассоциированы с повышенным риском развития АГ у мужчин. У женщин риск АГ более значимо связан с возрастом и ожирением [20]. При изучении этих взаимосвязей было высказано предположение, что лептин, свободные жирные кислоты и инсулин, содержание которых в крови увеличивается при ожирении, могут служить стимуляторами повышения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и развития стойкой вазоконстрикции [19].

Факт часто встречающегося сочетания АГ с дислипидемией (ДЛП), отмеченный в настоящем исследовании, можно объяснить с пози-

ций патогенетической связи нарушений липидного и углеводного обменов по мере повышения АД [4, 10]. Гипертриглицеридемия и снижение уровня ХС ЛВП прямо и косвенно ассоциируют при АГ с натриево-литиевым и литиево-калиевым транспортом электролитов [10], а также со структурно-функциональными особенностями системы комплемента [3].

Заслуживает внимания факт отсутствия связи у сотрудников УИС повышенного офисного АД с факторами курения, злоупотребления алкоголем, количеством ночных смен и наличие достоверной связи этих факторов с 9-ой шкалой профиля ММИЛ. Это может свидетельствовать о наличии у них сложных, не столь однозначных, взаимоотношений указанных составляющих стиля жизни с риском развития АГ. Исследованиями, недавно выполненными за рубежом, доказано, что стресс обуславливает развитие АГ лишь у 10% людей [17]. Отсутствуют убедительные данные об ассоциации риска развития АГ со стресс-зависимыми изменениями характера личности, в частности, симптомами напряжения или гнева

[24]. Тем не менее, на основании результатов эпидемиологических исследований принято считать, что повышенное АД у людей – характерная черта современного индустриального общества, а модификация образа жизни является одним из важнейших условий контроля АД [16].

Представленные результаты могут быть вызваны специфичностью обследованного контингента людей, находящихся под постоянным мониторингом, и в этой связи представлять определенный научно-практический интерес. Увеличение частоты диагностики повышенного АД у молодых мужчин, сотрудников УИС, в условиях «рабочей нагрузки», вероятно, обусловлено в большей степени ИМТ и в меньшей – психологическими факторами, в частности, образом жизни. Подтверждение этих данных

позволит определить приоритетные мероприятия по профилактике развития АГ и коррекции повышенного АД.

Выводы

- Частота выявления увеличенного АД среди мужчин, сотрудников УИС г. Кемерово, выше, чем среди других категорий населения ряда регионов России.
- Уровень офисного АД у сотрудников УИС имеет независимую связь с ИМТ, возрастом, ОТ, содержанием ОХС и ТГ в сыворотке крови.
- Среди ФРАГ у сотрудников УИС г. Кемерово существенно чаще прослеживается связь с повышенным ИМТ и ожирением по абдоминальному типу.

Литература

1. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.Б. Методика многостороннего исследования личности. Москва «Медицина» 1976; 176 с.
2. Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в течение 2-х десятилетий и в период социально-экономического кризиса в России. Новосибирск 2000; 284 с.
3. Курочкин Г.С., Грачева Л.А., Осипов С.Г. Иммуногенетика гипертонической болезни. Тер архив 1991; 63(4): 145-6.
4. Майчук Е.Ю., Василевская О.А., Печенкина И.В., Мартынов А.И. Артериальная гипертензия и наиболее распространенные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: материалы XIX Научного конгресса Международной Ассоциации по артериальной гипертензии и XII Европейского конгресса по артериальной гипертензии. РКЖ 2002; 5: 91-6.
5. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. Под ред. В.В. Меньшикова. Москва «Медицина» 1987; 368 с.
6. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1). Клин фармакол тер 2000; 3: 5-30.
7. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности профилактического здравоохранения. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 5-9.
8. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Москва 1999; 40 с.
9. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., Шестов Д.Б. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 10-5
10. Шулуток Б.Н. Артериальная гипертензия Санкт-Петербург 2001; 382 с.
11. Энтин Г.М. Лечение алкоголизма. Москва «Медицина» 1979; 257 с.
12. Bautista LE, Vera-Cala LM, Villamil LT, et al. Risk factors associated with the prevalence of arterial hypertension in adults in Bucaramanga, Colombia. Salud Publ Mex 2002; 44(5): 399-405.
13. Collins R, Winkleby MA. African American women and men at high and low risk for hypertension: a signal detection analysis of NHANES III, 1988-1994. Prev Med 2002; 35(4): 303-12.
14. Foucan L, Hanley J, Deloumeaux J, et al. Body mass index (BMI) and waist circumference (WC) as screening tools for cardiovascular risk factors in Guadeloupe an women. J Clin Epidemiol 2002; 55(10): 990-6.
15. Haskell WL, Brachfeld M, Bruce RA, et al. JACC 1989; 14: 1025-34.
16. He J, Muntner P, Chen J, et al. Factors associated with hypertension control in the general population of the United States. Arch Intern Med 2002; 162(9): 1051-8.
17. Herrmann JM. Essential hypertension and stress. When do yoga, psychotherapy and autogenic training help? MMW Fortschr Med 2002; 144(19): 38-41.
18. Karasek RA, Jheorell T. Healthy work Basic Books New York. 1990; 54 p.
19. Montani JP, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26(2): 28-38.

Поступила 13/09-2004

Высокое нормальное артериальное давление у лиц молодого возраста — болезнь или фактор риска?

Н.П. Лямина, П.В. Долотовская.

Саратовский НИИ кардиологии, г. Саратов, Россия

High normal blood pressure in young patients — a disease or a risk factor?

N.P. Lyamina, P.V. Dolotovskaya.

Saratov Cardiology Research Institute, Saratov, Russia

Цель. Изучить взаимосвязи уровня артериального давления (АД) и проявлений вегетативной дисфункции.
Материал и методы. Обследованы 84 пациента мужского пола от 18 до 45 лет, с уровнем систолического АД (САД) 110-139, диастолического АД (ДАД) 70-89 мм рт.ст. Проводили клинико-инструментальное обследование, автоматическое суточное мониторирование (СМ) АД и модифицированную ортостатическую пробу.

Результаты. У лиц с высоким нормальным (ВН) АД в 80% случаев имеет место клиническая симптоматика — головная боль, головокружение. Суточный профиль АД у этой группы характеризуется увеличением индекса нагрузки и средних величин АД в течение суток по сравнению с нормой. Группа лиц с ВН АД является неоднородной: у 42,3% лиц повышена вариабельность АД, чрезмерно снижено АД в ночные часы и зафиксирована избыточная гемодинамическая реакция на ортостатическую пробу.

Заключение. У лиц мужского пола молодого возраста с ВН АД проявления вегетативной дисфункции, сочетающиеся с повышенной вариабельностью АД и его избыточным ночным снижением, могут рассматриваться как совокупность предикторов раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: высокое нормальное артериальное давление, вегетативная дисфункция, предикторы раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Aim. To study correlations between blood pressure (BP) level and autonomous dysfunction symptoms.

Material and methods. The study included 84 males aged 18-45, with mean systolic BP (SBP) level of 110-139 mm Hg, and diastolic BP (DBP) level of 70-89 mm Hg. The standard physical and instrumental examination, 24-hour BP monitoring, and modified orthostatic test were performed.

Results. In 80% of the patients with high normal (HN) BP, there were some clinical symptoms observed, e.g. headache and vertigo. Circadian BP profile was characterized by increased load index and elevated mean BP during all day, comparing to normotensive subjects. HN BP group was heterogeneous: in 42.3% of cases, BP variability was increased, nighttime BP was abnormally decreased, and hemodynamics reaction in orthostatic test was exaggerated.

Conclusion. In young males with HN BP, autonomous dysfunction symptoms, associated with increased BP variability and abnormally increased nighttime BP drop, can be regarded as a complex of early cardiovascular disease predictors.

Key words: High normal blood pressure, autonomous dysfunction, early cardiovascular disease predictors.

По существующим в настоящее время данным, среди молодых лиц мужского пола артериальная гипертония (АГ) и ее осложнения являются одной из ведущих причин в структуре общей смертности [1]. На основании результатов длительных популяционных исследова-

ний доказано, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивается пропорционально повышению артериального давления (АД), начиная с величин 115/75 мм рт.ст., которые рассматриваются в качестве нормальных [2]. В настоящее время известно, что

у лиц с высоким нормальным АД (ВНАД) риск развития ССЗ в 1,5 раза выше, чем у лиц того же возраста с нормальным АД [3]. При диастолическом АД (ДАД) – 85-89 мм рт.ст. риск развития фатальной ишемической болезни сердца (ИБС) на 56% больше, чем у лиц с ДАД < 75 мм рт.ст., а при систолическом АД (САД) – 135-139 мм рт.ст. вероятность смерти от ИБС на 89% >, чем у лиц с САД < 115 мм рт.ст. [4].

Широко распространенная классификация Всемирной организации здравоохранения / Международного общества артериальной гипертензии (ВОЗ/МОАГ), 1999-2003 гг [5], содержит термин «высокое нормальное» АД, соответствующее 130-139/85-89 мм рт.ст. В седьмом докладе Американского объединенного национального координационного комитета по высокому АД выделено понятие «предгипертензия», соответствующее величине АД 120-139/80-89 мм рт.ст. [6]. Употребление этих понятий должно было подчеркнуть высокую вероятность развития АГ и/или сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у данной группы лиц. Выделение такой категории пациентов важно в плане динамического наблюдения и своевременного проведения профилактических мероприятий, т.к. у подавляющего большинства больных АГ отсутствуют патогномичные жалобы, а появление клинической симптоматики, как правило, сопровождает развитие осложнений [7].

В настоящее время категория ВНАД с сопутствующей клинической симптоматикой практически не освещена в литературе. При транзиторной АГ у пациентов часто присутствует вегетативная дисфункция, проявляющаяся в преобладании симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС), определяемая путем функциональных проб – ортостатической, холодовой [8]. Определяются ли такие изменения при ВНАД, и чем они обусловлены, неизвестно. Однако преобладание симпатoadреналовых реакций при нарушении регуляции сосудистого тонуса у больных АГ отмечал еще Г.Ф. Ланг [9]. Поэтому исследование взаимосвязи величины АД и проявлений вегетативной дисфункции может определить возможные патогенетические механизмы развития и пути коррекции такого состояния, как ВНАД.

В настоящее время пересмотрены подходы к тактике ведения лиц с ВНАД с учетом степени сердечно-сосудистого риска. У лиц с ВНАД при наличии высокого риска развития ССО реко-

мендована антигипертензивная терапия. Учитывая этот факт, ранняя диагностика признаков этого состояния, особенно у лиц молодого возраста, имеет важное значение в определении патогенетического подхода к профилактике и лечению ССЗ и ССО.

Материал и методы

Обследованы 84 пациента в возрасте от 18 до 45 лет; они были разделены на две группы. I группу (группа контроля, n=32) составили нормотоники, практически здоровые лица в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст – $31 \pm 2,5$) с отсутствием указаний на АГ в анамнезе, имевшие оптимальные и нормальные показатели АД (САД 110-129 мм рт.ст., ДАД 70-80 мм рт.ст. по классификации ВОЗ/МОАГ 1999) при врачебной тонометрии, у которых в ходе клинико-инструментального обследования не обнаружено каких-либо заболеваний ССС и других острых и хронических заболеваний.

Во II группу (основную, n=52) вошли пациенты с уровнем АД 130/85-139/89 мм рт.ст., что соответствует ВНАД, согласно критериям ВОЗ/МОАГ 1999, в возрасте от 18 до 44 лет (средний возраст – $32,57 \pm 2,24$), указанные величины АД регистрировались при врачебном осмотре в целом по группе от 1 года до 4 лет, в среднем в течение $2,5 \pm 0,9$ лет. У пациентов этой группы в ходе клинико-инструментального обследования не было выявлено каких-либо заболеваний ССС и других острых и хронических заболеваний.

В качестве критерия градации пациентов по уровню АД использовалась классификация, принятая экспертами ВОЗ/МОАГ в 1999 г.

Лица с дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом и ожирением не включались в исследование.

В современных рекомендациях Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологии (ЕОГ-ЕОК) впервые обосновано положение, что результаты суточного мониторинга АД (СМАД) могут служить основанием для постановки диагноза АГ. Диагностическим критерием АГ служит средняя величина АД за сутки 125/80 мм рт.ст. [10].

СМАД проводилось автоматической амбулаторной системой мониторинга фирмы AND, модель ТМ2421/ТМ2021 (Япония), осуществляющей регистрацию АД и частоты пульсовых волн в фазу декомпрессии путём аускультативного определения тонов Короткова и осциллометрическим методом. При СМАД использовались интервалы измерения 15 минут в дневное и 60 минут в ночное время.

При анализе результатов СМ оценивалась вариабельность (Var) АД в среднем за сутки и отдельно в дневное и ночное время. Лица, у которых показатели VarAD превышали норму, были исключены из группы контроля. Таким образом, из исследования исключались пациенты с ситуационно обусловленными прессорными реакциями. Согласно данным мета-анализа 30 исследований [11-14], за нормальные показатели VarAD были приняты следующие значения: для САД – за сутки – 15,2 мм рт.ст., день – 15,5 мм рт.ст., ночь – 14,8 мм рт.ст.; для ДАД – за сутки – 12,3 мм рт.ст., день – 13,3 мм рт.ст., ночь – 11,3 мм рт.ст.

Индекс нагрузки давлением (ИВ), оцениваемый по проценту времени, в течение которого АД превышает критический уровень за отдельные временные периоды суток

(днём 135/85 мм рт.ст., ночью 120/70 мм рт.ст.), у здоровых лиц не должен превышать 10-25%, что согласуется с литературными данными [15,16].

Поскольку у лиц с ВНАД по данным СМАД отмечались различные величины ВарАД, представлялось вероятным наличие особенностей вегетативной регуляции гемодинамики у этой группы пациентов. С целью дифференцированной оценки гемодинамических реакций в группе пациентов с ВНАД выполнялась модифицированная ортоклиностагическая проба по Birkmayer W 1976 на поворотном столе [17].

При статистической обработке полученного материала использовались методы непараметрической статистики. С целью проверки соответствия нормальному распределению использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Сравнение показателей двух групп проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Тип взаимосвязи (линейная или нелинейная) между параметрами определяли с помощью регрессионного анализа. Данные представлены в виде $M \pm SEM$ (среднее \pm стандартное отклонение). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В группе здоровых ИВ и Вар не превышали нормативы анализа СМАД ни в один из оцениваемых временных промежутков (таблица 1). Параллельно с измерением АД регистрировалась частота сердечных сокращений (ЧСС). У всех лиц группы контроля зафиксирована нормальная ЧСС, ни у одного не отмечалась бради- и тахикардия. ЧСС в среднем за сутки составила $70 \pm 2,7$ уд/мин, за день – $76 \pm 3,1$ уд/мин, за ночь – $56 \pm 1,3$ уд/мин.

При анализе суточного профиля (СП) АД в группе контроля подавляющее большинство обследуемых – 92% имели двухфазный ритм, для которого характерно ночное снижение (НС) АД на 10-20% по сравнению с дневными показателями. У остальных обследуемых (8%) контрольной группы отмечался двухфазный ритм с избыточным (>20%) НС АД. Величина снижения АД во время сна варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей.

При ортоклиностагической пробе у 29 лиц из группы контроля отклонения от нормы отсутствовали, у 3 человек имел место недостаточно выраженная гемодинамическая реакция – снижение САД после перевода пациента в вертикальное положение >15 мм рт.ст. при неизменном ДАД, фиксировались жалобы на покачивание и ощущение слабости. Параметры СМАД у лиц группы контроля с недостаточным гемодинамическим ответом на ортоклиностагическую пробу не превышали норму, СП характеризовался достаточным – 10-20% от дневных показателей, НС АД.

В результате клинко-анамнестического обследования было выявлено, что наиболее частыми жалобами у пациентов с ВНАД были головокружение, головная боль. Они явления провоцировались психоэмоциональной нагрузкой; у 16 человек (30,77%) отмечалась метеотропность; у 9 пациентов (17,3%) жалобы отсутствовали. У всех пациентов II группы присутствовали анамнестически наследственнаяотягощенность по АГ – у двух и более кровных родственников отмечалось АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.

По результатам СМАД у пациентов II группы зафиксировано достоверное превышение показателей здоровых лиц – САД среднее за сутки на 14%, ДАД среднее за сутки на 21%, ВарСАД на 27,4%, ВарДАД на 21,3% выше показателей группы контроля (таблица 1).

СПАД у пациентов II группы был различным: у 24 пациентов отмечено избыточное ночное снижение АД (over-dipper), когда НСАД >20%; у 15 пациентов с ВНАД СПАД характеризовался достаточным НС (dipper) – АД в ночное время снижалось на 10-20%; у 13 пациентов НС АД было недостаточным – снижение АД < 10% (non-dipper).

Среднесуточная ЧСС в целом по группе составила $69,8 \pm 3,1$ уд/мин, средняя за день $72,8 \pm 3,9$ уд/мин, средняя за ночь $57,2 \pm 2,1$ уд/мин.

Таблица 1

Результаты СМАД у лиц с ВНАД в среднем за сутки

Показатели	САД (мм рт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)	Вар САД (мм рт.ст.)	Вар ДАД (мм рт.ст.)	ИВ САД (%)	ИВ ДАД (%)	СНС САД (%)	СНС ДАД (%)
Подгруппа А	126,2 \pm 2,5*	80,3 \pm 2,1*	15,31 \pm 1,9*	10,54 \pm 0,5*	29,2 \pm 1,5**	22,5 \pm 1,4**	10,99	12,88
Подгруппа В	128,1 \pm 2*	79,7 \pm 1,8*	17,12 \pm 0,9*	13,96 \pm 0,5*	36,19 \pm 2,1**	38,5 \pm 2,8**	20,5	25,83
В среднем по группе	127 \pm 3,2*	80 \pm 1,9*	16,31 \pm 1,2*	12,37 \pm 0,5*	32,7 \pm 1,6*	30,5 \pm 1,8**	14,6	18,3
контроль	111,4 \pm 5,3	66,1 \pm 3,5	12,8 \pm 1,5	10,2 \pm 1,4	14 \pm 2,5	3 \pm 1,2		

Примечание: достоверность различия с группой контроля: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$; СНС – степень НС.

При ортоклиностагической пробе у пациентов II группы избыточная гемодинамическая релаксация отмечена у 22 обследованных (42,3%), которая имела следующие признаки: после перевода в вертикальное положение САД повышалось >20 мм рт.ст., или повышалось только ДАД, увеличивалась ЧСС >40 уд/мин, появлялось ощущение прилива крови к голове, потемнение в глазах.

Обращает на себя внимание тот факт, что суточная динамика АД у 22 пациентов II группы с избыточной гемодинамической реакцией на ортоклиностагическую пробу характеризовалась повышенной ВарАД – ВарСАД в среднем за сутки $17,12 \pm 3,6$ мм рт.ст., ВарДАД в среднем за сутки $13,96 \pm 2,6$ мм рт.ст., и избыточным НС АД (over-dipper).

Полученные результаты позволили разделить II группу на две подгруппы в зависимости от гемодинамической реакции. В подгруппе А отсутствовали отклонения от нормы при ортоклиностагической пробе и, по данным СМАД, отмечалась нормальная ВарСАД и ДАД, СПАД характеризовался достаточным НС АД (dipper) или отсутствием НС АД (non-dipper), клиническая картина характеризовалась периодической головной болью при повышении АД или отсутствием симптомов. Продолжительность времени, в течение которого при врачебном осмотре фиксировались величины АД от 130/85 до 139/89 мм рт.ст., составила $1,6 \pm 0,6$ лет. У лиц подгруппы В имела место избыточная гемодинамическая реакция при ортоклиностагической пробе, повышенная ВарАД с избыточным НС, клиническая картина определялась вегетативной дисфункцией в виде головокружения, кардиалгий, выраженной метеотропности. Продолжительность времени, в течение которого наблюдались повышенные величины АД, составила $2 \pm 0,3$ лет. Длительность времени, на протяжении которого фиксировались повышенные величины АД, в подгруппах достоверно не отличалась.

Обсуждение

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что $\sim 80\%$ лиц с ВНАД жалуются на головные боли, головокружение, общий дискомфорт, что служит причиной обращения к врачу. Однако в клинике больных АГ часто отсутствуют жалобы на какое-либо проявление нездоровья. Появление жалоб у больных АГ в

подавляющем большинстве случаев совпадает с развитием осложнений болезни [7]. Таким образом, регистрация жалоб на головные боли, головокружение, общий дискомфорт у молодых пациентов мужского пола с ВНАД ограничивают медицинский персонал в принятии решения о том, что это практически здоровые лица.

Практически у всех лиц с ВНАД увеличен ИВ по сравнению со здоровыми, а средние величины АД за сутки составляют $127 \pm 3,2/80 \pm 1,9$ мм рт.ст. Согласно критериям рекомендаций ЕОГ-ЕОК, 2003г [10-18], нормой при СМАД считается уровень АД $\leq 125/80$ мм рт.ст. Таким образом, у молодых лиц с ВНАД при врачебном осмотре величина АД может быть определена как ВНАД, а результаты СМАД могут быть расценены как АГ. Тогда тактика ведения лиц с ВНАД по современным рекомендациям ЕОГ-ЕОК [18], подразумевающая при среднем и низком риске только динамическое наблюдение, может оказаться в клиническом и практическом аспекте недостаточной, т.к. риск развития острых ССО повышен уже у лиц с АД $\geq 115/75$ мм рт.ст. [6].

Результаты инструментальных исследований показывают, что группа лиц с ВНАД является неоднородной: у 42,3% зафиксирована избыточная гемодинамическая реакция, повышенная ВарАД и чрезмерное его НС. Считается установленным влияние симпатического тонуса на ВарАД на протяжении суток у больных АГ и здоровых лиц [19-20]. Показано, что избыточная ВарАД может служить отражением избыточной рефлекторной реактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы [21,22]. По некоторым данным [23], суточные колебания АД обусловлены рефлекторными влияниями преимущественно на периферическое сосудистое сопротивление, а не на сердечный выброс. У лиц с нормальными гемодинамическими реакциями, вероятно, более выражены глюкокортикоидные механизмы реализации хронического стресса. Известно, что глюкокортикоиды индуцируют активность ангиотензин-превращающего фермента эндотелиальных клеток, стимулируя, таким образом, выработку ангиотензина II [24]. Это может свидетельствовать о том, что у этих пациентов имеются нейрогуморальные особенности регуляции сосудистого тонуса, т.к.

иные признаки вегетативной дисфункции у них отсутствуют.

В то же время повышенная ВарАД и чрезмерное его НС, диагностируемые у лиц с избыточными гемодинамическими реакциями являются независимым фактором риска (ФР) возникновения изменений в органах-мишенях [25]. Согласно такой позиции, у этой группы лиц целесообразно проводить мониторинг клинического состояния, коррекцию модифицируемых ФР – курение, гиподинамию и т.п. и дополнительных ФР поражения органов-мишеней.

Литература

1. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертонии в России и возможности профилактики. Тер архив 1997; 8: 66-9.
2. Кобалава Ж.Д. Современные проблемы артериальной гипертонии. Выпуск 7. Москва 2004; 52 с.
3. Vasan RS. Impact of high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001; 345: 1291-7.
4. Multiple risk factor intervention trial (MRFIT) research group. Mortality after 10 years for hypertensive participants in the MRFIT. Circulation 1990; 82: 1616-28.
5. World health organization – international society of hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1983-92.
6. The Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003; 42: 1206-52.
7. Бокарев И.Н. Артериальная гипертония – болезнь или фактор риска? Клин мед 2004; 9: 69-71.
8. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Соколова Л.А. Пограничная артериальная гипертензия. Санкт-Петербург 1992; 190 с.
9. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Ленинград «Медгиз» 1950; 496 с.
10. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. on behalf of the European society of hypertension working group on blood pressure monitoring. European society of hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. J Hypertens 2003; 21: 821-48.
11. Brien EO, Staessen J. Normotension and hypertension defined by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. Blood Press 1995; 4: 266-82.
12. Fratolla A, Parati G, Cuspidi C, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. J Hypertens 1993; 11: 1133-7.
13. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. Circulation 1989; 79: 733-43.

Выводы

- У лиц мужского пола молодого возраста с ВНАД вегетативная дисфункция в виде избыточной гемодинамической реакции, сочетающаяся с повышенной ВарАД и его избыточным НС, могут рассматриваться как совокупность предикторов раннего развития ССЗ.
- Лицам молодого возраста с ВНАД целесообразен клинический мониторинг с коррекцией ФР и своевременным проведением мероприятий по первичной и вторичной профилактике ССЗ и ССО.

14. Staessen J, Bieniaszewski L, O'Brien E, et al. An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian Population Study. Blood Press Monit 1996; 1: 13-26.
15. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование АД при гипертонии: Метод вопросы. Москва 1999; 45 с.
16. Pickering TG. A review of national guidelines on the clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. Blood Press Monit 1996; 1: 151-6.
17. Birkmayer W. Das vegetative nervensystem. Basel 1966; 4(2): 1-13.
18. European society of hypertension – European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
19. Narkiewicz K, Winnicki M, Schroeder K, et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. Hypertension 2002; 39: 168-72.
20. Vriz O, Soon G, Lu H, et al. Does orthostatic testing have any role in the evaluation of the young subject with mild hypertension? An Insight from the HARVEST study. Am J Hypertens 1997; 10: 546-51.
21. Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н., Варакин Ю.Я. и др. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторирования) при мягкой артериальной гипертонии. Тер архив 1994; 66(8): 70-3.
22. Галустьян Г.Э., Гавриков К.Э. Механизмы усиления вариабельности артериального давления у крыс с экспериментальной почечной гипертензией. Тер архив 1997; 69(1): 7-8.
23. Вальдман А.В., Алмазов В.А., Цырлин В.А. Барорефлекторные рефлексы. Ленинград «Наука» 1998; 143 с.
24. Cary D, Mondelsohn FA. Evidence for intercellular formation of angiotensins. Mol Cell Endocrinol 1987; 21: 103-9.
25. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва 1999; 234 с.

Поступила 07/02-2005

Структурно-функциональное состояние миокарда и показатели сигнал-усредненной электрокардиограммы у больных гипертонической болезнью

В.И. Рузов¹, Р.Х. Гимаев¹, В.А. Разин¹, О.В. Лукьяненко², А.Н. Сапожников², С.А. Шарангин²

¹Ульяновский государственный университет; ²Областной клинический госпиталь ветеранов войн. Ульяновск, Россия

Structural and functional status of myocardium and signal-averaged electrocardiogram data in essential arterial hypertension patients

V.I. Ruzov¹, R.Kh. Gimaev¹, V.A. Razin¹, O.V. Lukyanenko², A.N. Sapozhnikov², S.A. Sharangin²

¹Ulyanovsk State University; ²Regional Clinical Hospital of War Veterans. Ulyanovsk, Russia

Цель. Оценить параметры сигнал-усредненной электрокардиограммы (СУ-ЭКГ) у больных гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от структурно-функциональных изменений сердца.

Материал и методы. Обследованы 86 больных ГБ; 47 мужчин и 39 женщины; средний возраст 51,5±7,2 лет; среди них – 24 больных ГБ I стадии, 62 – ГБ II стадии.

Результаты. Поздние потенциалы желудочков (ППЖ) обнаружены у 29 больных ГБ (33,7%). У пациентов с наличием ППЖ имеется более выраженная дилатация полостей левого желудочка (ЛЖ) и левого предсердия (ЛП), что отразилось в достоверно более высоких значениях конечного систолического размера и конечных диастолических размера и объема ЛЖ, а также размера ЛП по сравнению с пациентами без ППЖ. В группе больных ГБ с наличием ППЖ диагностирована более выраженная гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), что нашло отражение в достоверно высоких значениях толщины межжелудочковой перегородки, толщины задней стенки ЛЖ и индекса массы миокарда ЛЖ. При оценке параметров СУ-ЭКГ у больных ГБ в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ установлено, что у пациентов с эксцентрической ГЛЖ ППЖ диагностировались чаще.

Заключение. Увеличение массы миокарда и размеров ЛЖ у больных ГБ способствует развитию электрической нестабильности миокарда, маркерами которой выступают ППЖ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, поздние потенциалы желудочков.

Aim. To study parameters of signal-averaged electrocardiography (SA-ECG) in patients with essential arterial hypertension (EAH), according to structural and functional cardiac disturbances.

Material and methods. In total, 89 EAH patients were examined: 47 males and 39 females (mean age 51.5±7.2 years), including 24 patients with Stage I EAH, and 62 P with Stage II EAH.

Results. Late ventricular potentials (LVP) were registered in 29 EAH patients (33.7%). Patients with LVP had more advanced left ventricular and atrial dilatation (LV, LA). This resulted in increased LV end-systolic size, end-diastolic volume and size, LA size, compared to LVP-free participants. EAH patients with LVP had more progressed LV hypertrophy (LVH): increased thickness of interventricular septum, posterior wall, myocardial mass index. Assessing SA-ECG parameters in EAH patients with various LV remodeling types, the authors observed that LVP were more common for patients with eccentric LVH.

Key words: Essential arterial hypertension, late ventricular potentials.

Введение

Гипертоническая болезнь (ГБ) в настоящее время является одной из наиболее распространенных форм патологии сердечно-сосудистой системы (ССС). В России по данным официальной статистики 25-30% населения страдает артериальной гипертонией (АГ), при этом 30-40% больных не знают о своем заболевании [1,2]. Столь широкая распространенность ГБ обуславливает тот факт, что она является одной из ведущих причин смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Известно, что основными причинами смерти больных ГБ служат кардиальные и цереброваскулярные осложнения [1-3]. В последние годы все чаще причиной гибели больных ГБ становится внезапная сердечная смерть (ВСС) [4].

Известно, что в основе ВСС лежит электрическая нестабильность миокарда, проявляющаяся тяжелыми желудочковыми нарушениями ритма [5,6]. В последнее десятилетие интенсивно изучаются новые методы прогнозирования электрической нестабильности миокарда, одним из которых является сигнал-усредненная электрокардиография (СУ-ЭКГ) высокого разрешения, позволяющая обнаружить потенциалы замедленной деполяризации миокарда, так называемые поздние потенциалы желудочков (ППЖ) [7,8].

Наиболее характерным поражением сердца при ГБ является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [9,10]. Она существенно влияет на характер течения и прогноз заболевания. Доказано, что ГЛЖ у пациентов с ГБ ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности по сравнению с больными без ГЛЖ, сопоставимыми по уровню АД [10,11]. В настоящее время данные о влиянии структурно-функциональных изменений миокарда на регистрацию ППЖ весьма противоречивы и в основном касаются больных с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС).

Цель настоящего исследования – оценка параметров СУ-ЭКГ у больных ГБ в зависимости от структурно-функциональных изменений сердца.

Материалы и методы

В исследование включены 86 больных ГБ; 47 мужчин и 39 женщин; средний возраст $51,5 \pm 7,2$ года; продолжительность заболевания $7,3 \pm 6,9$ лет. Среди них 24 пациента с ГБ I стадии, 62 – со II стадией по классификации ВОЗ/МОАГ

1999 [12]. Из исследования исключались больные ИБС, сахарным диабетом, с выраженной сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), острым нарушением мозгового кровообращения, постоянной формой мерцательной аритмии, блокадой ножек пучка Гиса.

ППЖ изучали, используя метод записи СУ-ЭКГ с высокой разрешающей способностью. Регистрацию и анализ СУ-ЭКГ осуществляли с помощью двенадцатиканального электрокардиографа «KARDi+ЭКГ ВР» фирмы «МКС» (Россия) по методике Simson M [13], с применением системы трех ортогональных отведений по Франку. Обработке подвергались 150-500 комплексов QRS, усиленных, усредненных и отфильтрованных с помощью двунаправленных фильтров при частоте 40-250 Гц. Сигналы комбинировались в векторную магнитуду $\sqrt{x^2+y^2+z^2}$. На основании автоматического алгоритма вычислялись значения трех показателей: продолжительность фильтрованного комплекса QRS (TotalQRS), мс; продолжительность низкоамплитудных (< 40 мкВ) сигналов терминальной части комплекса QRS (Under40uV), мс; среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс комплекса QRS (Last 40ms), мкВ. Критериями патологической СУ-ЭКГ служили: TotalQRS > 110 мс; Under40uV > 38 мс; Last40ms < 20 мкВ. Наличие, по крайней мере, двух из трех перечисленных критериев позволяло диагностировать ППЖ. Запись СУ-ЭКГ включали в анализ, при уровне «шума» < 1 мкВ.

При эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании использовали ультразвуковую диагностическую систему «Алока 5000» (Япония), в М-модальном, двухмерном и импульсном доплеровском режимах в стандартных ЭхоКГ позициях. Измерялись и рассчитывались следующие стандартные показатели: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу, конечный систолический размер ЛЖ (КСР), конечный диастолический размер ЛЖ (КДР), конечный систолический и диастолический объемы (КСО и КДО) ЛЖ, ударный объем (УО), ударный индекс (УИ), фракция выброса (ФВ), фракция передне-заднего укорочения ЛЖ (ФУ) и скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (V_{cf}).

Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R и Reichek N 1977 [14]: $ММЛЖ = 1,04 \times [(ТМЖПд + ТЗСЛЖд + КДР ЛЖ)^3 - (КДР ЛЖ)^3] - 13,6$. Затем определяли индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) – отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Критерием ГЛЖ считали величины ИММЛЖ ≥ 134 г/м² у мужчин и ≥ 110 г/м² у женщин [15]. При увеличении ИММЛЖ выделяли следующие типы ГЛЖ. Экцентрическая ГЛЖ (ЭГЛЖ) диагностировалась при увеличении ИММЛЖ при относительной толщине стенок (ОТС) ЛЖ $< 0,45$. Концентрическая ГЛЖ (КГЛЖ) диагностировалась при увеличении ИММЛЖ и ОТС ЛЖ $> 0,45$. Нормальную величину ИММЛЖ и ОТС ЛЖ $> 0,45$ рассматривали как концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ. На основании вышеизложенных критериев у 20 больных ГБ выявлена нормальная геометрия ЛЖ, у 33 – КГЛЖ, у 27 – ЭГЛЖ и у 6 – КРЛЖ.

Диастолическую функцию (ДФ) ЛЖ оценивали с помощью доплер-ЭхоКГ в импульсно-волновом режиме из верхушечного доступа в четырехкамерном сечении. Определяли следующие параметры трансмитрального потока: максимальную скорость раннего наполнения ЛЖ (Е, см/с), максимальную скорость позднего наполнения (А, см/с), их отношение (Е/А), интегралы скорости раннего

(Ei, см) и позднего (Ai, см) наполнения, время замедления потока раннего наполнения (ВЗРН, мс), время изоволюметрического расслабления (ВИР, мс).

Статистическая обработка данных осуществлялась на компьютере с использованием программного пакета Statistica 6.0. Применялись стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних, стандартных ошибок средней. Проводился корреляционный анализ по Spearman. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В ходе исследования ППЖ были обнаружены у 29 больных ГБ (33,7%). При оценке результатов ЭхоКГ исследований у больных ГБ выявлено, что у пациентов с наличием ППЖ отмечаются более высокие значения КСО и КДО, а также КДР ЛЖ (таблица 1).

Таблица 1

Структурно-функциональные показатели миокарда у больных ГБ с наличием и отсутствием ППЖ (M±m)

Показатели, единицы	ППЖ – (n=57)	ППЖ+ (n=29)
КСР, мм	32,1±0,56	33,33±0,86
КДР, мм	50,62±0,57	53,25±0,83*
КСО, мл	40,67±1,7	46,32±2,76*
КДО, мл	126,09±3,26	142,26±5,29*
УО, мл	85,274±2,13	96,0±3,47*
ФВ, %	67,95±0,95	68,21±1,25
ФУ, %	38,47±0,82	38,08±1,22
Vcf	1,22±0,04	1,24±0,05
ТМЖП, мм	11,35±0,23	12,29±0,3*
ТЗСЛЖ, мм	11,12±0,24	11,86±0,32*
Е, см/с	0,63±0,03	0,66±0,04
А, см/с	0,66±0,03	0,67±0,04
Е/А	0,98±0,04	1,03±0,06
Ei	12,75±1,15	10,47±0,66
Ai	8,1±0,1	7,2±0,42
Ei/Ai	1,57±0,12	1,53±0,12
ВЗРН, мс	180,45±8,32	190,3±7,31
ВИР, мс	88,57±3,01	98,14±4,9*
ИММЛЖ, г/м ²	139,57±4,67	159,33±6,77*
ЛП, мм	38,14±0,6	41,92±0,7*
Ср. возраст, лет	51,8±1,6	50,8±2,2

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с больными ГБ без ППЖ.

Следует отметить, что у больных ГБ с ППЖ отмечались и достоверно высокие значения УО – 96,0±3,47 и 85,3±2,13 мл соответственно ($p < 0,05$), по сравнению с пациентами без ППЖ. В группе больных ГБ с наличием ППЖ отмечена более выраженная ГЛЖ, что отражено в достоверно высоких значениях ТМЖП – 12,29±0,3 и 11,35±0,23 мм соответственно ($p < 0,05$), ТЗСЛЖ – 11,86±0,32 и 11,1±0,24 мм соответственно ($p < 0,05$) и ИММЛЖ – 159,3±6,77 и

139,6±4,67 г/м² соответственно ($p < 0,05$). Следует отметить, что у больных с ППЖ наблюдалась более выраженная дилатация левого предсердия (ЛП) по сравнению с пациентами без ППЖ – 41,9±0,7 и 38,4±0,6 мм соответственно ($p < 0,05$).

Оценивая систолическую функцию ЛЖ у больных ГБ с и без ППЖ, не было установлено достоверных различий в показателях ФВ, ФУ и Vcf ЛЖ в сравниваемых группах.

При оценке показателей ДФ ЛЖ у больных ГБ с ППЖ обнаружено более высокое значение показателя ВИР – 98,14±4,9 и 88,57±3,01 мс соответственно ($p < 0,05$), по сравнению с пациентами, у которых ППЖ отсутствовали (таблица 1). Показатели желудочков Е, А, а также Е/А в сравниваемых группах не имели достоверных различий. Следует отметить, что в сравниваемых группах больных ГБ достоверные различия по возрасту отсутствовали.

При корреляционном анализе параметров СУ-ЭКГ и ЭхоКГ у больных ГБ, установлена умеренная положительная связь между TotalQRS и значениями КДР ($r=0,4$; $p=0,0001$), КДО ($r=0,42$; $p=0,0001$), УО ($r=0,46$; $p=0,0001$), а также слабая положительная корреляционная связь с ТМЖП ($r=0,22$; $p < 0,05$), ИММЛЖ ($r=0,26$; $p < 0,05$), размером ЛП ($r=0,28$; $p < 0,05$). Следует отметить, что TotalQRS имела слабую положительную корреляционную связь с Е, отражающий ДФ сердца (таблица 2).

Показатель Under40uV также имел слабую положительную связь с КДР, КДО ($r=0,26$; $r=0,29$ соответственно; $p < 0,05$) и умеренную с УО ($r=0,36$; $p < 0,05$). Для Last40ms выявлена слабая отрицательная корреляция со значениями КДР, КДО, ТМЖП и ИММЛЖ – $r=-0,25$; $r=-0,23$; $r=-0,23$ и $r=0,23$ соответственно ($p < 0,05$). Следует отметить, что Last40ms имела умеренную отрицательную корреляционную зависимость с УО ($r=-0,3$; $p < 0,05$).

Оценивая частоту регистрации ППЖ у больных ГБ с различным типом ремоделирования сердца обнаружили, что ППЖ наиболее часто имели место у пациентов с ЭГЛЖ. В группе больных с нормальной геометрией ЛЖ ППЖ диагностированы у 4 (20%), с КГЛЖ – у 11 (33,3%), с ЭГЛЖ – у 13 (48,1%), с КР ЛЖ – у 1 пациента. В группе больных ГБ с ЭГЛЖ показатели СУ-ЭКГ характеризовались достоверно высокими TotalQRS и Under40uV по сравнению с пациентами, имевшими нормальную геометрию ЛЖ ($p < 0,05$) (таблица 3). TotalQRS у боль-

Таблица 2

Корреляционные связи параметров СУ-ЭКГ со структурно-функциональными показателями сердца у больных ГБ

Показатели, единицы	СУ-ЭКГ					
	TotalQRS, мс		Under40uV, мс		Last40ms, мкВ	
	г	р	г	р	г	р
КСР, мм	0,23	0,038	0,08	0,47	-0,04	0,66
КДР, мм	0,4**	0,0001	0,26*	0,016	-0,25*	0,029
КСО, мл	0,23*	0,036	0,08	0,45	-0,04	0,7
КДО, мл	0,42**	0,0001	0,29*	0,007	-0,23	0,029
УО, мл	0,46**	0,0001	0,36**	0,001	-0,3*	0,005
ФВ, %	0,047	0,66	0,12	0,25	-0,17	0,1
ФУ	0,054	0,68	0,07	0,61	-0,2	0,06
Vcf	0,01	0,92	0,11	0,41	-0,17	0,2
ТМЖП, мм	0,22*	0,04	0,05	0,63	-0,23*	0,029
ТЗСЛЖ, мм	0,16	0,14	0,05	0,63	-0,2	0,06
ИММЛЖ, г/м ²	0,26*	0,016	0,08	0,43	-0,23*	0,032
Е, см/сек	0,26*	0,048	0,14	0,3	0,12	0,36
А, см/сек	0,08	0,53	0,03	0,8	-0,06	0,7
Е/А	0,12	0,36	0,11	0,41	0,04	0,71
Еi	0,01	0,9	-0,11	0,43	-0,16	0,22
Аi	0,08	0,55	0,03	0,77	-0,16	0,22
Еi/Аi	0,07	0,63	0,05	0,7	0,05	0,76
ВЗРН, мс	-0,06	0,63	-0,05	0,66	0,07	0,68
ВИР, мс	0,12	0,39	0,12	0,39	-0,09	0,49
ЛП, мм	0,28*	0,01	0,17	0,12	-0,17	0,12

Примечание: * - слабая корреляционная связь; ** - умеренная корреляционная связь.

ных с ЭГЛЖ была достоверно выше, чем у пациентов с КГЛЖ – 104,23±3,7 и 96,28±2,19 мс соответственно (p<0,05).

В группе больных с КГЛЖ показатели СУ-ЭКГ имели аналогичную направленность изменений по сравнению с больными, у которых ГЛЖ отсутствовала, однако достоверные различия отсутствовали.

Обсуждение

Известно, что в основе электрофизиологического феномена ППЖ лежит механизм

micro-reentry в местах с локальной задержкой проведения возбуждения, обусловленной участками миокардиосклероза, местных нарушений электролитного баланса, активации симпатических влияний и другими воздействиями, вызывающими появление очагов спонтанной электрической активности [16,17]. При анализе результатов ЭхоКГ у больных ГБ с наличием и отсутствием ППЖ установлено, что увеличение ММЛЖ ухудшает параметры СУ-ЭКГ. Это нашло выражение в достоверно более высоких значениях ИММЛЖ, ТМЖП и

Таблица 3

Параметры СУ-ЭКГ у больных ГБ в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ (M±m).

Показатели, единицы	Тип ремоделирования ЛЖ		
	Нормальная геометрия (n=20)	КГЛЖ (n=33)	ЭГЛЖ (n=27)
TotalQRS, мс	91,95±1,82	96,28±2,19	104,23±3,7*^
Under40uV, мс	33,56±2,1	35,04±1,76	41,52±3,7*
Last40ms, мкВ	36,78±4,2	32,43±4,02	27,7±4,9

Примечание: * - p<0,05 по сравнению с нормальной геометрией ЛЖ; ^ - по сравнению с КГЛЖ.

ТЗСЛЖ у больных с ППЖ, а также выявленными корреляционными связями с параметрами СУ-ЭКГ. Полученные результаты можно объяснить несколькими механизмами. Известно, что возникновение и развитие ГЛЖ осуществляется через структурную перестройку компонентов миокарда, включая кардиомиоциты, интрамуральные коронарные артерии (КА) и интерстиций, с нарушением равновесия между ними [18,19]. По результатам ряда исследований установлено, что патологическое увеличение ММЛЖ зависит не столько от гипертрофии кардиомиоцитов, сколько от пролиферации фибробластов, гладкомышечных клеток сосудов и обогащения матрикса [9,11,15,19]. Перестройка коллагенового матрикса сердца при ГБ способствует развитию интерстициального фиброза миокарда, который приводит к сокращению числа контактов между кардиомиоцитами, нарушению естественной параллельной ориентации мышечных волокон [15,18,19,20]. В свою очередь, гипертрофия кардиомиоцитов увеличивает время деполяризации и изменяет трансмембранный потенциал вследствие перестройки ионообменного аппарата клеточной мембраны [18,21]. Все это приводит к замедлению проведения импульса возникновения однонаправленных блокад в каком-либо участке миокарда, что может лежать в основе запуска тяжелых нарушений ритма по механизму повторного входа волны возбуждения (re-entry). Выраженная ГЛЖ приводит к значительному сжатию интрамуральных КА извне, а гипертрофия гладкой мускулатуры стенок КА сужает их просвет изнутри, что уменьшает коронарный резерв и способствует нарастанию несоответствия между потребностью гипертрофированного миокарда в кислороде и его доставкой [10,18,19]. Хроническая ишемия миокарда приводит к частичной деполяризации кардиомиоцитов, в разной степени выраженной в различных участках миокарда [19,22]. Все это формирует анатомическую основу электрической неоднородности миокарда.

В ходе исследования установлено, что у пациентов с ППЖ отмечается большая дилатация полостей ЛЖ и ЛП, выразившаяся в достоверно более высоких значениях КДР, КСО и КДО ЛЖ, а также размера ЛП. Об этом свидетельствуют и зафиксированные корреляционные связи между параметрами СУ-ЭКГ и значениями линейных – КДР, объемных – КДО, КСО,

показателей ЛЖ. Это связано с тем, что перегрузка ЛЖ объемом приводит к усилению неоднородности рефрактерных периодов и возрастанию амплитуды ранних постдеполяризаций [22,23]. Растяжение волокон миокарда связано с неспецифическим изменением проницаемости мембран кардиомиоцитов и кальциевого обмена: происходят снижение сродства ионов Ca^{2+} с тропонином С и их выход из миофиламентов, повышение концентрации ионов Ca^{2+} в саркоплазме, удлинение потенциала действия через натрий-кальциевый насос и медленные кальциевые каналы. Все это способствует возникновению постдеполяризаций, повышению автоматизма кардиомиоцитов с возникновением электрической неоднородности миокарда [22,23]. Массивное поступление ионов Ca^{2+} в саркоплазму нарушает функции кардиомиоцитов, приводит к их повреждению, контрактуре и гибели, причинами которых служат: уменьшение внутриклеточных запасов аденозинтрифосфата (АТФ) вследствие чрезмерной активации кальций-зависимых АТФаз; разрушения сарколеммы из-за чрезмерной активации фосфолипаз; нарушения функций митохондрий в результате поглощения ими Ca^{2+} , что сопровождается угнетением окислительного фосфорилирования [22]. Выше перечисленные процессы изменяют как структурные, так и функциональные свойства кардиомиоцитов с развитием электрической неоднородности миокарда.

Исследования последних лет показали, что ГЛЖ – далеко не единственный морфологический вариант развития изменений сердца при АГ [20]. С развитием ЭхоКГ диагностики ГЛЖ и более углубленным изучением проблемы стало очевидным, что анатомические изменения ЛЖ не всегда сопровождаются нарастанием ММ. Оказалось, что в большом проценте случаев происходит изменение геометрии ЛЖ, в частности уменьшение размеров его полости, при нормальной ММ. В настоящее время наиболее широко используется термин «ремоделирование миокарда» как более широкое понятие, чем собственно ГЛЖ [20], а ГЛЖ рассматривается как частный случай ремоделирования сердца у больных ГБ [24]. При оценке параметров СУ-ЭКГ у больных ГБ в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ установлено, что у пациентов с ЭГЛЖ ППЖ диагностировались чаще по сравнению с больными с КГЛЖ. По мнению

ряда авторов в основе возникновения ППЖ у больных ГБ с эксцентрическим ремоделированием миокарда помимо интерстициального фиброза лежит чрезмерное растяжение волокон миокарда вследствие повышения нагрузки объемом; это приводит к росту амплитуды ранних и поздних постдеполяризаций, что может послужить электрофизиологической основой ППЖ [21,23].

Литература

1. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертонии, Всероссийского общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ1). Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии в РФ. Клинический фармакологический журнал 2000; 9: 1-22.
2. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертонии в России и возможности ее профилактики. Тер архив 1997; 69: 3-6.
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России. Сердце 2003; 2(8): 58-61.
4. Brune S, Gonska BD, Fleischmann, et al. Prevalence of late potentials in hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol 1991; 33(6): 34-8.
5. Мазур Н.А. Внезапная смерть. Клинический журнал 1988; 11: 28-35.
6. Lown B. Approaches to sudden death from coronary disease. Circulation 1971; 44: 130-42.
7. Breithardt G, Cain ME, el-Sherif N, et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution of signal-averaged electrocardiography. A statement by a task Force Committee of the European Society of Cardiology, AHA and ACC. Circulation 1991; 83(4): 1481-8.
8. Cain ME. High-resolution electrocardiography. Coron Artery Dis 1991; 2: 1-4.
9. Дядык А.И., Багрий А.Э., Лебедь И.А. и др. Патогенез гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертонией. Кардиология 1995; 1: 59-63.
10. Филатова Н.П., Савина Л.В., Малышева Н.В. и др. Гипертрофия миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией: клинические особенности и прогностическое значение. Кардиология 1993; 6: 34-8.
11. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as risk factor in arterial hypertension. Eur Heart J 1992; 13: 82-8.
12. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization: International Society of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
13. Simson MB. Identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction from signals in the terminal QRS complex. Circulation 1981; 64: 235-42.
14. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Circulation 1977; 55: 613-8.
15. Ganau A, Devereux RB, Roman M, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy, diagnosis, prognosis, management. JACC 1992; 19: 1550-8.
16. Акашева Д.У. Поздние потенциалы желудочков: электрофизиологическая основа, методы регистрации и клиническое значение. Кардиология 1993; 7: 60-79.
17. Чирейкин Л.В., Быстров Я.Б., Шубин Ю.В. Поздние потенциалы желудочков в современной диагностике и прогнозировании течения заболеваний сердца. Вест аритмол 1999; 13: 61-74.
18. Шляхто Е.В., Конради А.О., Моисеева О.М. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни. Тер архив 2004; 76(6): 51-8.
19. Pearson A, Pasierski T, Labovits AJ. Left ventricular hypertrophy: diagnosis, prognosis, management. Am Heart J 1991; 121: 148-57.
20. Maisch V. Ventricular remodeling. Cardiology 1996; 87: 2-10.
21. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца. Москва «Медицина» 1990; 1: 169-204.
22. Strauer BE. Development of cardiac failure by coronary small vessel disease in hypertensive heart disease. J Hypertens 1991; 9: 210-5.
23. Бобров В.А., Жаринов О.И., Антоненко Л.Н. Желудочковые аритмии у больных с сердечной недостаточностью: механизмы возникновения, прогностическое значение, особенности лечения. Кардиология 1994; 11: 66-70.
24. Pfeifer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implication. Circulation 1990; 81: 1161-72.

Поступила 07/02-2005

Характеристика суточного профиля артериального давления при различных подтипах ишемического инсульта

В.В. Машин, Л.А. Белова, Д.В. Грищук, М.А. Альберт

Ульяновский государственный университет. Ульяновск, Россия

Circadian blood pressure profile in various ischemic stroke subtypes

V.V. Mashin, L.A. Belova, D.V. Grishchuk, M.A. Albert

Ulyanovsk State Medical University. Ulyanovsk, Russia

Цель. Изучить влияние некоторых факторов риска (ФР) и суточного профиля (СП) артериального давления (АД) на возникновение различных подтипов ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы. В работе представлены результаты обследования 60 больных, перенесших ИИ в возрасте 38-68 лет. Всем больным выполнено суточное мониторирование (СМ) АД.

Результаты. Артериальная гипертензия (АГ) была диагностирована у всех больных. Кризовое течение АГ чаще встречалось у больных с лакунарным подтипом ИИ. По степени ночного снижения АД к группе *dippers* относилось 36,6% больных, *non-dippers* – 50%, *night-peakers* – 6,6%, *over-dippers* – 6,6%. Недостаточное и чрезмерное ночное снижение АД (группы *non-dipper* и *over-dipper*) являются ФР для развития атеротромботического, кардиоэмболического и лакунарного ИИ. Максимальная скорость утреннего подъема АД отмечена у больных с лакунарным МИ и в группах *non-dipper* и *over-dipper*.

Заключение. ИИ чаще развивается в утренние часы; статистически значимо развитие лакунарного ИИ в период с 4 до 10 часов. Среди ФР у мужчин более значим возрастной фактор, у женщин – отягощенный семейный анамнез, наличие ГЛЖ. Нарушение СП АД является самостоятельным ФР развития различных подтипов ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, суточное мониторирование артериального давления.

Aim. To study the effects of various risk factors (RF) and circadian blood pressure profile (BPP) on pathogenesis of various ischemic stroke (S) subtypes.

Material and methods. In total, 60 ischemic stroke patients aged 38-68 years were examined. All participants underwent 24-hour BP monitoring (BPM).

Results. Arterial hypertension (AH) was diagnosed in all participants. AH crises were more frequent in patients with lacunar S subtype. By night BP decrease, 36.6% of the patients were identified as *dippers*, 50% - *non-dippers*, 6.6% - *night-peakers*, and 6.67% - *over-dippers*. Too low and too great BP decline (*non-dippers*, *over-dippers*) were RF for atherothrombotic, cardioembolic, and lacunar S. Maximal speed of morning BP surge was typical for patients with lacunar S, *non-dippers*, and *over-dippers*.

Conclusion. Ischemic S usually happened in the morning; lacunar S developed significantly more often at 4-10 am. In males, the most important risk factor was age, in females P compromised family history, and left ventricular hypertrophy. Circadian BPP disturbances were RF for various S subtypes.

Key words: Ischemic stroke, 24-hour blood pressure monitoring.

Профилактика, ранняя диагностика и лечение сосудистых заболеваний головного мозга представляют одну из самых актуальных проблем и составляют наиболее приоритетное направление современной неврологии [1,2].

В то время как в западных странах и Японии смертность неуклонно снижается, про-

должительность жизни и активной дееспособности населения увеличиваются из года в год, в России сохраняется тенденция к росту смертности, ранней инвалидности населения от инсультов, инфарктов миокарда (ИМ), других сосудистых заболеваний мозга и сердца [3,4].

Не вызывает сомнений ведущее значение артериальной гипертензии (АГ) как фактора риска (ФР) поражения органов-мишеней (ПОМ) и развития ряда осложнений: инсульта, энцефалопатии, сердечной недостаточности (СН), гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), хронической почечной недостаточности (ХПН), ретинопатии, ишемической болезни сердца (ИБС), ИМ и внезапной сердечной смерти (ВСС)[5,6].

У больных АГ расстройства мозгового кровообращения распространены значительно чаще, чем у лиц с нормальным артериальным давлением (АД), и смертность среди них выше. АГ увеличивает риск смерти от ИБС в 3 раза, от инсультов – в 6 раз [7].

В связи с тем, что ишемические инсульты (ИИ) развиваются в 5-6 раз чаще, чем геморрагические, приоритетным направлением ангионеврологии стала изучение проблемы защиты мозга от очаговой ишемии, способов уменьшения величины инфаркта мозга и улучшения исхода ИИ. Определяющую роль в ангионеврологии играет современная концепция гетерогенности ИИ, сформулированная в самом начале 90-х годов. В ее основе лежат представления о многообразии причин и механизмов развития острого очагового ишемического повреждения мозга. МИ оказался исходом многих различных по характеру патологических состояний системы кровообращения. При этом общими для них в итоге становились лишь территории и структуры мозга, в которых разворачивались финальные деструктивные процессы, в то время как патогенез их был различен. В настоящее время среди основных механизмов развития ишемических нарушений мозгового кровообращения принято выделять атеротромботический, гемодинамический, кардиоэмболический, лакунарный инфаркты, гемореологическую микроокклюзию [8].

В литературе присутствует информация о взаимосвязи развития отдельных подтипов ИИ с различной кардиальной патологией [9], особенностями свертывающей системы крови, однако отсутствуют данные о характеристиках суточного профиля (СП) АД у больных с различными подтипами ИИ.

Цель работы – изучить СП АД у больных с различными подтипами ИИ.

Материал и методы

В работе представлены результаты обследования 60 больных, перенесших ИИ и находившихся на лечении в неврологическом отделении ЦК МСЧ г.Ульяновска. В их числе 34 мужчины в возрасте 38-68 лет и 26 женщин в возрасте 48-61 год. Средний возраст мужчин составил 56,7 года, женщин – 54,0 года.

Частота распространения различных подтипов ИИ была следующей: кардиоэмболический инсульт – у 30% (n=18), атеротромботический – у 36,6% (n=22), лакунарный – у 33,3% (n=20) больных.

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществлялось в течение 24 часов с интервалами между регистрациями 15 минут в период бодрствования и 30 минут в период сна. Использовалась портативная система АВРМ “Meditech 04” (Венгрия). СМАД назначали не ранее, чем через сутки после отмены плановой антигипертензивной терапии, если она была ранее назначена.

СМАД позволило использовать при расчете фиксированное время сна, или пассивный период (с 22 до 6 ч), бодрствования, или активный период (с 6 до 22 ч) и специальный период (с 4 до 10 ч).

При СМАД анализировались усредненные показатели систолического (САД), диастолического (ДАД), среднего АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) за 24 часа и более короткие промежутки времени: активный, пассивный и специальный периоды. Были определены максимальные и минимальные значения АД, рассчитывалось стандартное отклонение, скорость утреннего повышения (СУП) АД, суточный индекс (СИ).

В качестве группы сравнения в работе использованы результаты обследования 100 больных гипертонической энцефалопатией (ГЭ) без МИ; в их числе 35 мужчин в возрасте от 40-70 лет (средний возраст 49,0±10,5) и 65 женщин в возрасте 22-70 лет (средний возраст 49,2±10,4). Средний возраст всех больных – 49,1±1,1 лет. Среди них 14 человек, согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999, страдали АГ I степени, 19 – АГ II и 67 – АГ III степени. Клиническая симптоматика у 28 больных соответствовала ГЭ I стадии, у 43 больных – ГЭ II, у 29 больных – ГЭ III стадии по классификации НИИ неврологии РАМН 1985.

При ГЭ в группе сравнения было выявлено увеличение доли больных как с недостаточным ночным снижением АД (non-dipper) – 39,5-50% в зависимости от стадии ГЭ, так и с ночным ростом АД (night-peaker) – 8,6-18,4% в зависимости от стадии ГЭ. Следует отметить, что по мере прогрессирования неврологического дефицита отмечалось увеличение группы night-peaker от 8,6% до 18,4%.

В СПАД рассматривалась скорость его повышения. СУП АД (в период с 4 до 10 часов) рассчитывалась по формуле:

$$\text{АД}_{\text{max}} - \text{АД}_{\text{min}} \text{ (мм рт.ст.)} / t_{\text{max}} - t_{\text{min}}$$

Этот показатель для САД в группе сравнения был достоверно больше, чем ДАД и среднего АД и составил 27,5 (σ 34,05) мм рт.ст./ч. (p<0,02).

При статистической обработке полученных результатов использовался пакет прикладных программ Statistica фирмы StatSoft Inc. и Excel. Достоверность различия процентов определялась с применением метода углового преобразования Фишера. Данные представлены в виде: среднее арифметическое (M); среднее квадратическое отклонение (σ).

Таблица 1

Распределение подтипов ишемического МИ по времени развития заболевания

Подтипы ишемического инсульта	Временной период								
	4.00 – 10.00			10.00 – 22.00			22.00 – 4.00		
	%	n	p	%	n	p	%	n	p
Кардиоэмболический	33,3	6	-	33,3	6	-	33,3	6	-
Атеротромботический	25,0	4	=0,15	62,5	12	=0,028	12,5	6	=0,48
Лакунарный	77,8	14	=0,002	11,1	2	-	11,1	4	=0,002

Результаты

В процессе работы был выделен специальный период (с 4 до 10 ч), т.к. согласно литературным источникам, у больных АГ наиболее часто в утренние часы развиваются ИМ, инсульт и ВСС, что связывают с резким подъемом АД в это время [7, 10].

Частота возникновения инсультов в данных временных периодах представлена в таблице 1.

ИИ чаще развивался в утренние часы, однако вероятность возникновения его в дневное и ночное время оставалась высокой. Статистически значимо более частое развитие лакунарного ИИ в специальный период ($p < 0,002$). ИИ у обследованных больных в 70% случаев приходилось на систему сонных артерий и в 30% – на вертебрально-базиллярный бассейн. У обследованных больных в ИИ в каротидном бассейне приходилось на ветви средних мозговых артерий (СМА). Различные подтипы ИИ в правой и левой СМА встречались с разной частотой. Распределение подтипов ИИ в указанных бассейнах представлено в таблице 2.

Таблица 2

Частота распространения подтипов ИИ в различных зонах кровоснабжения

Подтип ишемического МИ	Зона кровоснабжения					
	Левая СМА			Правая СМА		
	%	n	p	%	n	p
Кардиоэмболический	50	10	0,03	12,5	2	
Атеротромботический	40	8	0,044	75,0	12	
Лакунарный	10	2	0,88	12,5	2	

Статистически значимо более частое распространение кардиоэмболического инсульта в левой СМА, чем в правой ($p < 0,03$) и атеротромботического в правой ($p < 0,05$).

АГ была диагностирована у всех больных. Преобладали больные с III степенью АГ – 70%, больные со II степенью составили 26,6%, с I – 3,3%. Установлено, что в первые 10 лет течения АГ риск осложнений со стороны головного мозга более высокий. У 80% больных ИИ развился при длительности течения АГ < 10 лет.

Распространенность кризового течения АГ у обследованных больных составила 33%, у женщин процент кризового течения был статистически значимо выше – 53,8%, чем у мужчин – 17,8% ($p < 0,02$). Кризовое течение АГ чаще диагностировалось у больных с лакунарным подтипом ИИ.

Церебральный инсульт у мужчин > 55 лет – 70,5%, развивался чаще, чем у женщин в возрасте > 65 лет – 38,5% ($p < 0,04$).

У женщин статистически более значимую роль играл семейный анамнез, отягощенный по сердечно-сосудистой патологии, обнаруженный у 85% женщин, у мужчин – 41% ($p < 0,004$). У 20% больных в анамнезе были указания на перенесенные инсульты; 26% пациентов страдали атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга и сердца.

Всем больным выполнено СМАД. По СИ для САД к группе dippers относилось 36,6% больных, non-dippers – 50%, night-peakers – 6,6%, over-dippers – 6,6%. В зависимости от подтипа ИИ распределение больных по СИ представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение больных по СИ в зависимости от подтипа ИИ

Группы больных	Подтип ИИ					
	Атеротромботический		Кардиоэмболический		Лакунарный	
	%	n	%	n	%	n
Dippers	36,4	8	33,3	6	40	8
Non-dippers	45,5	10	55,5	10	50	10
Night-peakers	0	0	11	2	10	2
Over-dippers	18	4	0	0	0	0

Таким образом, недостаточное ночное снижение АД (группа non-dippers) служит ФР для развития атеротромботического, кардиоэмболического и лакунарного ИИ. Чрезмерное ночное снижение АД (группа over-dippers) также является

ФР развития всех подтипов ИИ. Редукция мозгового кровотока, вызванная избыточным ночным снижением АД, обуславливает атеросклеротические изменения сосудов головного мозга [1].

Степень вариабельности (Var) АД оценивали с помощью индекса, характеризующего стандартное отклонение АД от среднего его значения (STD). За норму были приняты значения, предложенные Российским кардиологическим центром: не > 15/14 мм рт.ст. днем и 15/12 мм рт.ст. ночью для САД и ДАД, соответственно. Распределение больных с повышенной ВарАД в подгруппах ИИ неоднозначно (таблица 4).

Таблица 4

Распространенность (%) больных с повышенной ВарАД (по данным STD)

Подтип ИИ	Время суток			
	День		Ночь	
	САД	ДАД	САД	ДАД
Атеротромботический	73,0	18,2	36,0	27,0
Кардиоэмболический	37,5	25,0	25,0	0
Лакунарный	63,0	12,5	37,5	12,5

Пациенты с повышенной ВарСАД в дневное время составили 73% в группе атеротромботического ИИ и 63% в группе лакунарного ИИ.

Важное прогностическое значение имеет оценка СУП АД (таблица 5). В группах больных по СИ имела значение СУП АД; данные представлены в таблице 6.

Таким образом, максимальная СУП АД отмечена у больных с лакунарным ИИ, а также в группах non-dippers и over-dippers. Высокая СУП АД приводит к срыву механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения, перивентрикулярному отеку и формированию лакунарного состояния головного мозга [1].

Таблица 5

Скорость утреннего подъема АД (мм рт.ст./ч) в зависимости от подтипа ИИ

Подтип ИИ	АД			
	САД		ДАД	
	М	σ	М	σ
Атеротромботический	24,2	16,6	16,2	5,9
Кардиоэмболический	22,4	16,8	13,5	6,4
Лакунарный	31,0	13,2	28,5	25,0

Таблица 6

Скорость утреннего подъема АД (мм рт.ст./ч) в зависимости от СПАД

Группы больных	АД			
	САД		ДАД	
	М	σ	М	σ
Dipper	22,5	14,2	15,0	5,7
Non-dipper	28,0	13,7	17,2	7,2
Over-dipper	29,0	16,1	19,8	14,3

Обсуждение

Настоящее исследование подтверждает литературные данные о том, что ИИ, особенно лакунарный, чаще развивается в утренние часы, однако вероятность возникновения его в дневное и ночное время оставалась высокой. ИИ у обследованных больных в 70% случаев приходились на систему сонных артерий и в 30% – на вертебрально-базиллярный бассейн. Различные подтипы ИИ в правой и левой СМА были распространены с разной частотой. Статистически значимо более частое распространение кардиоэмболического ИИ в левой СМА, чем в правой (p<0,03) и атеротромботического в правой СМА.

Длительность течения АГ имеет принципиальное значение. Установлено, что у 80% больных ИИ развился при длительности течения АГ < 10 лет. Важное значение имеет характер течения заболевания. Распространенность кризового течения АГ у обследованных больных составила 33%, у женщин процент кризового течения был статистически значимо выше – 53,8%, чем у мужчин – 17,8% (p<0,02). Кризовое течение АГ чаще встречалось у больных с лакунарным ИИ. Это связано с тем, что резкие подъемы АД при кризовом течении вызывают плазморрагии в стенку сосудов, фибриноидный некроз, гиалиноз и склероз. Данные деструктивные изменения наиболее выражены в корково-медуллярных артериях, артериях базальных ядер, таламуса, моста мозга и мозжечка диаметром 100-300 мкм. Таким образом, формируется лакунарное состояние головного мозга [1,10].

Результаты амбулаторного СМАД лучше соотносятся с риском ПОМ, чем результаты разовых измерений [11]. При анализе результатов СМАД были выявлены закономерности в распространенности ФР у пациентов с различными

подтипами ИИ. Общим ФР для развития всех изученных подтипов ИИ являлось недостаточное ночное снижение АД. Среди всех пациентов группа *dippers* составила 36,6%, что значительно меньше, чем в популяции больных АГ. Это свидетельствует о повышенном риске развития ИИ у пациентов с нарушенным СПАД.

Чрезмерное снижение АД ночью провоцирует не только атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга, но и очаговую ишемию головного мозга, опосредованную механизмом атеротромбоза [1,8]. Повышенная ВарАД связана с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [3,8,11]. 73% больных с атеротромботическим ИИ имели повышенную ВарСАД в дневное время, что можно рассматривать отдельным ФР при развитии этого подтипа ИИ.

Среди всех подтипов ИИ СУП АД, как САД, так и ДАД, превышала принятые за норму 10 мм рт.ст./час. Однако максимальные значения СУП АД были зарегистрированы в группе лакунарного ИИ, что наводит на мысль о ведущем значении высокой СУП АД при поражении корково-медулярных артерий перивентрикулярной области. Эти параметры СПАД объясняют достоверно более частое развитие лакунарного ИИ в утренние часы. Резкие колебания АД при гипертонических кризах вызывают аналогичные изменения сосудов головного мозга, что проявляется более частым формированием лакунарных ИИ у пациентов с кризовым течением АГ [1]. Одновременно наблюдалась высокая ВарСАД в дневное время при лакунарном ИИ (63%

больных), что позволяет говорить о роли этого показателя СПАД в развитии деструктивных изменений сосудистой стенки артерий малого калибра вещества головного мозга.

Таким образом, полученные параметры СМАД, характеризующие нестабильный циркадный ритм АД и ВарАД в определенные временные интервалы суток, были наиболее высоки в подгруппах атеротромботического и лакунарного ИИ, патогенез которых связан с поражением сосудистого русла, в то время как при кардиоэмболическом ИИ, патогенез которого связан с кардиальной патологией, данные параметры оставались менее значимы.

Выводы

- ИИ чаще развивается в утренние часы. Статистически значимо развитие лакунарного ИИ в период с 4 до 10 часов.
- Частота распространения различных подтипов ИИ различна в бассейнах правой и левой СМА: кардиоэмболический ИИ чаще возникает в зоне кровоснабжения левой, а атеротромботический в правой СМА.
- АГ диагностирована у всех пациентов. Отмечено более частое возникновение инсультов при длительности течения АГ <10 лет. Кризовое течение АГ чаще встречалось у больных с лакунарным ИИ.
- У всех больных ИИ отмечено недостаточное или чрезмерное снижение АД ночью. Для атеротромботического ИИ характерна высокая ВарСАД в дневное время, для лакунарного – высокая СУП АД.

Литература

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии с позиций системного подхода. Пат физиол экспер тер 2001; 1: 23-5.
2. Hademenos GJ. The Biophysics of Stroke. Am Scien 1997; 85: 226-35.
3. Кобалава Ж.Д. Международные стандарты по артериальной гипертензии: согласованные и несогласованные позиции. Кардиология 1999; 11: 78-91.
4. Gusev E. Epidemiology of Cerebral Stroke in Russia; trends in incidence and mortality, risk factors. Thessaloniki Conference. 10 th. Vienna 1994; 48.
5. Kannel WB, Sorlie P. Hypertension: relationship with other risk factors. Drugs 1986; 3(Suppl I): 1-11.
6. Mahon SW, Cutler JA, Furberg CD et. al. The effects of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease: a review of randomised trials. Prog Cardiovasc Dis 1986; 29(Suppl I): 99-118.
7. Небиеридзе Д.В. Контроль мягкой артериальной гипертензии – важнейшая задача практического врача. Кардиология 1998; 11: 59-65.
8. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Под ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, З.А. Суслиной. Москва “Интермедика” 2002; 208 с.
9. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Течение коронарной болезни у больных с ишемическим инсультом и атеросклеротическим поражением сонных артерий. Неврол ж 2001; 4: 23-6.
10. Гогин Е.Е., Шмырев В.И. Цереброваскулярные осложнения гипертонической болезни: дисциркуляторная энцефалопатия, инсульты. Тер архив 1997; 4: 5-10.
11. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. Hypertension 2000; 35: 844-51.

Поступила 21/01-2005

Влияние терапии эналаприлом на развитие тромботических и воспалительных изменений при гипертонической болезни

О.М. Моисеева, О.А. Беркович, С.В. Виллевалде, И.В. Емельянов

Научно-исследовательский институт кардиологии им. В.А. Алмазова МЗ и РС РФ. Санкт-Петербург, Россия

Enalapril therapy and thrombotic and inflammatory abnormalities in essential arterial hypertension

O.M. Moiseeva, O.A. Berkovich, S.V. Villevalde, I.V. Emelyanov

V.A. Almazov Research Institute of Cardiology, Federal Agency for Health and Social Development. St. Petersburg, Russia

Цель. Оценить на фоне терапии эналаприлом перспективы коррекции факторов, предопределяющих развитие артериальных тромбозов и воспалительных изменений в сосудистой стенке у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материал и методы. Обследован 21 мужчина с ГБ II стадии. Оценивались результаты ультразвукового исследования сердца, реологические свойства крови, функциональная активность лейкоцитов, уровень фактора Виллебранда и межклеточных молекул адгезии в плазме крови. Повторное обследование больных ГБ выполнено через 24 недели терапии эналаприлом в дозе 10-40 мг/сут.

Результаты. На фоне терапии эналаприлом наблюдалось улучшение реологических свойств крови, снижение функциональной активности лейкоцитов, уменьшение концентрации фактора Виллебранда и межклеточных молекул адгезии в плазме крови. Антигипертензивный эффект эналаприла сопровождался регрессом гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Заключение. У больных ГБ на фоне длительной терапии эналаприлом происходит регресс ГЛЖ и подавление процессов тромбо- и атерогенеза.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, функциональная активность клеток крови, эндотелиальная дисфункция, эналаприл.

Aim. During enalapril therapy in essential arterial hypertension (EAH) patients, to assess correction of the factors determining arterial thrombosis and inflammatory changes in arterial wall.

Material and methods. The study included 21 males with Stage II EAH. The authors analyzed cardiac ultrasound data, blood rheology, white blood cell (WBC) functional activity, plasma levels of von Willebrand factor (vWF) and intercellular adhesion molecules (ICAM). The second examination was performed after 24-week enalapril therapy (10-40 mg/d).

Results. Enalapril therapy was associated with blood rheology improvement, WBC functional activity decrease, decline in vWF and ICAM plasma levels. Enalapril antihypertensive effect was combined with left ventricular hypertrophy (LVH) regression.

Conclusion. In EAH patients, long-term enalapril therapy was associated with LVH regression, thrombo- and atherogenesis suppression.

Key words: Essential arterial hypertension, blood cell functional activity, endothelial dysfunction, enalapril.

Значение артериальной гипертензии (АГ) определяется не только широкой распространенностью заболевания среди взрослого населения России и экономически развитых стран. Повышенное артериальное давление (АД) сопровождается резким увеличением частоты развития

инсультов (МИ), инфарктов миокарда (ИМ), внезапной смерти и сердечной недостаточности [1-3]. Большинство сердечно-сосудистых осложнений при АГ связано с артериальными тромбозами и атеросклеротическим поражением сосудистой стенки. Предиктором тромбо-

образования служит «триада Вирхова», характеризующаяся нарушением потока крови и его состава, а также аномалией сосудистой стенки [4]. При гипертонической болезни (ГБ) основной причиной тромбогенеза является развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД). ЭД характеризуется не только уменьшением продукции вазодилатирующих субстанций – оксида азота (NO), простациклина, гиперполяризующего фактора, но и утратой эндотелиальными клетками их дезагрегантных и антиадгезивных свойств [5,6]. О нарушении антиадгезивных свойств эндотелия при ГБ свидетельствует повышение уровня фактора Виллебранда и межклеточных молекул адгезии в плазме крови [7,8].

В многочисленных клинических исследованиях показано, что увеличение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (ОСА) у больных ГБ является не столько отражением гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток средней оболочки сосудов, сколько доказательством тяжести атеросклеротического поражения сосудистой стенки [9-11]. Рассматривая атеросклеротическое поражение сосудов как иммуновоспалительный процесс, можно предположить, что при ГБ возникают условия для развития воспалительных изменений в сосудистой стенке.

В ремоделировании миокарда и сосудов при ГБ, а также в формировании атеросклеротической бляшки большое значение имеет активация локальных нейрогуморальных систем и, прежде всего, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Блокада образования ангиотензина II (АII) с помощью ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) может снижать риск развития сердечно-сосудистых событий у больных ГБ. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) продемонстрировало снижение относительного риска развития ИМ (0,80; $p < 0,001$) и острого нарушения мозгового кровообращения (0,68; $p < 0,001$) на фоне терапии рамиприлом в дозе 10 мг/сут. [12]. В дополнение к этому клиническое исследование SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E) показало, что терапия рамиприлом может сдерживать процессы атерогенеза, о чем свидетельствует уменьшение темпов прироста толщины комплекса интима-медиа в ОСА – 0,0137 мм/год по сравнению с 0,0217 мм/год в группе плаце-

бо [13]. Сопоставимые результаты получены и в исследовании SCAT (Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial), подтвердившем, что на фоне терапии эналаприлом происходит снижение летальности от острого ИМ и МИ с 13% в группе плацебо до 7% в основной группе ($p = 0,043$) [14]. Напротив, в исследовании PART-2 (Prevention of Atherosclerosis with Ramipril Trial-2) влияние рамиприла на процессы атерогенеза не доказано [15].

Учитывая вышеизложенное, в рамках настоящего исследования предполагалось изучить перспективы коррекции на фоне терапии эналаприлом факторов, предопределяющих формирование протромботических и провоспалительных условий при ГБ.

Материал и методы

В открытое, проспективное, неконтролируемое исследование был включен 21 мужчина с ГБ II стадии [16] в возрасте 30-58 лет (средний возраст $46,4 \pm 1,6$) с длительностью заболевания $11,5 \pm 8,3$ года и индексом массы тела (ИМТ) $27,5 \pm 0,8$ кг/м². Среди обследованных больных было 44% курящих, а 57% имели наследственность, отягощенную по ГБ. Исходно среднее клиническое систолическое АД (САДк) составило 151 ± 2 мм рт.ст., а клиническое диастолическое АД (ДАДк) – 99 ± 2 мм рт.ст. АДк определялось как среднее трех измерений АД ртутным сфигмоманометром по методу Короткова в положении сидя после 5-минутного отдыха. Включенные в исследование пациенты не имели клинически значимой сопутствующей патологии.

Через 14 дней после отмены предшествующей антигипертензивной терапии назначался эналаприл в дозе 10 мг/сут. Доза титровалась (до 20-40 мг/сут.) через 2-4 недели от начала терапии в зависимости от антигипертензивного эффекта и переносимости препарата. Длительность терапии составила 24 недели, после чего все больные были обследованы повторно. Критерием эффективности терапии по АДк считалось снижение ДАД на 10 мм рт.ст. от исходного, а целевым уровнем ДАД < 90 мм рт.ст. [17]. По данным суточного мониторинга АД (СМАД) эффективной была признана терапия, при которой снижение среднесуточного ДАД составило ≥ 5 мм рт.ст. от исходного, а целевым АД считался его уровень $140/90$ мм рт.ст. для дневного и $125/75$ мм рт.ст. для ночного времени [18].

В рамках исследования СМАД осуществляли автоматической системой «SpaceLabs 90207» («SpaceLabs medical», США) с интервалами между измерениями днем 15 мин, ночью 30 мин. Для эхокардиографии (ЭхоКГ) использовался аппарат VINGMED, System Five (GE, США), стандартный протокол с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле Devereux RW 1977 [19]. Критерием для диагностики гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) служил $\text{ИММЛЖ} > 134$ г/м² для мужчин [20]. Для оценки толщины комплекса интима-медиа проводили дуплексное сканирование ОСА.

Спонтанная агрегация эритроцитов (АЭ) оценивалась по методу Ашкинази И.Я. 1977 [21], деформируемость эритроцитов (ДЭ) – с помощью пробы на упаковку [22], расчетный коэффициент деформируемости отражал степень

«жесткости» клеток. Спонтанная агрегация тромбоцитов (АТ) определялась по методу Wu KK, et al. 1974 [23]. Количество лейкоцитов измеряли в пробах цельной венозной крови с помощью автоматического анализатора Sysmex, KX-21 (Kobe, Япония). Фракции мононуклеарных лейкоцитов и нейтрофилов получали из богатой лейкоцитами плазмы методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности 1,077 (Histopaque, Sigma, США). Адгезивные свойства нейтрофилов исследовали с помощью эндотелиальной клеточной линии человека ECV304, полученной из Российской коллекции культур клеток позвоночных Института Цитологии РАН [24,25]. После окраски препаратов по Майн-Грюнвальд-Романовскому подсчитывали среднее число нейтрофилов на 1 мм³ монослойной культуры эндотелия в 10 полях зрения. Количество лимфоцитов, несущих ранние маркеры активации (CD69⁺) и М-субъединицы интегринового рецептора Mac-1 (CD11b⁺), оценивали методом проточной цитометрии (Becton Dickinson FACScan) с использованием моноклональных антител фирмы «CalTag» (США): CD69-PE, CD11b-FITC.

Концентрацию межклеточных молекул адгезии ICAM-1 в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью стандартного набора фирмы “Bender MedSystems” (Австрия). Концентрацию фактора Виллебранда оценивали иммуноферментным методом с помощью стандартного набора «Asserachrom» (Diagnostics Stago, Roche). Пробы хранились при -70°С до проведения исследования.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows v.6.0. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Антигипертензивный эффект на фоне терапии эналаприлом по АД_{кл} наблюдался у 15 больных (71%). Нормализация САД_{кл} к 12 неделе терапии произошла у 52% пациентов, а ДАД_{кл} у 48%. К 24 неделе терапии целевого уровня САД_{кл} достигли 57% пациентов, ДАД_{кл} – 67%. В целом по группе САД_{кл} снизилось на 12,7%, а ДАД_{кл} на 12,5% (таблица 1). По данным СМАД АД нормализовалось у 57% больных. До на-

чала антигипертензивной терапии 52% пациентов относились к категории «non-dippers» и один пациент к «night-pickers». При повторном СМАД на фоне терапии эналаприлом только у 20% имело место недостаточное ночное снижение АД, тогда как 60% обследованных больных имели индекс ночного снижения АД в диапазоне от 10-20%, и 20% были отнесены к категории «over-dippers». Переносимость эналаприла у большинства пациентов больных была хорошей, за исключением появления кашля у 1 (5%) пациента, что потребовало отмены препарата.

Антигипертензивный эффект эналаприла сопровождался уменьшением спонтанных АЭ и АТ без достоверного улучшения ДЭ (таблица 2). На фоне терапии эналаприлом выявлено уменьшение числа лейкоцитов в периферической крови и количества лимфоцитов, экспрессирующих CD69⁺ и CD11b⁺, а также отмечено снижение адгезивной способности нейтрофилов к эндотелию.

Изменение реологических свойств крови и функциональной активности лейкоцитов в процессе лечения сочеталось со снижением уровня фактора Виллебранда и циркулирующих молекул адгезии ICAM-1 в плазме крови.

Среди обследованных пациентов 17% имели нормальную геометрию ЛЖ, 26% – гипертрофическое ремоделирование ЛЖ, 40% – концентрическую и 17% – эксцентрическую ГЛЖ. Показательно, что у пациентов с ГЛЖ уровень фактора Виллебранда – $90,0 \pm 3,8\%$ vs $79,8 \pm 4,2\%$ без ГЛЖ ($p < 0,05$) и циркулирующих молекул адгезии ICAM-1 в плазме крови был достоверно выше – $446,4 \pm 24,0$ нг/мл vs $348,0 \pm 41,9$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$). На фоне 24-недельной терапии эналаприлом распределение по типам

Таблица 1

Динамика клинического и суточного профиля АД на фоне терапии эналаприлом

Показатели	До терапии	На фоне терапии	
	$M \pm m (n=21)$	12 недель $M \pm m (n=20)$	Эналаприлом 24 недели $M \pm m (n=20)$
САД _{кл} , мм рт.ст.	151,1±2,3	133,8±2,9**	131,9±2,6**
ДАД _{кл} , мм рт.ст.	99,3±1,8	88,6±2,1*	86,9±1,9*
САД, среднедневное, мм рт.ст.	147,1±2,9	134,8±3,3**	133,9±3,3**
ДАД, среднедневное, мм рт.ст.	92,8±2,3	89,2±2,9*	87,5±2,5*
САД, средненочное, мм рт.ст.	129,8±2,5	116,5±4,0*	113,2±4,2**
ДАД, средненочное, мм рт.ст.	79,7±2,8	74,7±3,3	71,5±3,2*

Примечание: достоверность различий с исходными значениями АД оценивалась по методу Манна-Уитни: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

Таблица 2

Динамика реологических показателей крови, маркеров функциональной активности лейкоцитов и эндотелия у больных ГБ на фоне терапии эналаприлом

Показатели	До терапии М±m (n=21)	На фоне терапии М±m (n=20)
Коэффициент ДЭ	0,720±0,008	0,711±0,008
АЭ, %	77,7±0,8	75,4±0,7*
АТ, %	16,4±0,1	10,4±0,9***
Лейкоциты, х 10 ⁹ /л	7,3±0,3	5,4±0,3**
CD69+, %	10,6±1,3	6,1±0,7**
CD11b+, %	30,9±1,3	24,0±1,5***
Адгезия нейтрофилов к ECV304, кл/мм ³	16,1±0,8	9,4±0,6***
Концентрация фактора Виллебранда, %	87,3±4,4	69,4±5,4***
Концентрация sICAM-1, нг/мл	415,6±23,4	361,8±17,2**

Примечание: Достоверность различий оценивалась по методу Манна-Уитни: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

ГЛЖ выглядело следующим образом: 25% имели нормальную геометрию ЛЖ, 20% – гипертрофическое ремоделирование, 30% – концентрическую и 25% – эксцентрическую ГЛЖ. В итоге на фоне лечения эналаприлом зафиксировано снижение ИММЛЖ на 6,3% (таблица 3).

Процесс ремоделирования миокарда при ГБ тесно связан со структурно-функциональными изменениями в крупных артериях. Терапия эналаприлом не сопровождалась достоверными изменениями толщины комплекса интима-медиа ОСА. Однако при проспективном наблюдении отмечена тенденция к уменьшению данного показателя.

Обсуждение

В физиологических условиях эндотелий сосудов обеспечивает не только адекватную вазоди-

латацию, но угнетает активацию и адгезию тромбоцитов, подавляет свертывающую активность крови, препятствует воспалительным процессам, в основе которых лежит активация и адгезия лейкоцитов [6,26]. Ведущая роль в развитии синдрома гипервязкости крови при ГБ принадлежит снижению ДЭ. Повышение «жесткости» эритроцитов при ГБ ведет к уменьшению перфузионного давления, развитию тканевой гипоксии, снижению синтеза NO и подавлению антиадгезивных свойств эндотелия [27-29]. Повышенная АЭ, наряду с изменением ДЭ клеток, способствует нарушению тока крови в сосудах микроциркуляторного русла и может быть одной из причин уменьшения числа функционирующих артериол и капилляров [30]. Увеличение АТ не только способствует повышению вязкости крови, но и потенцирует микроциркуляторные нарушения за

Таблица 3

Данные ультразвукового исследования сердца и сонных артерий у больных ГБ II стадией на фоне терапии эналаприлом

Показатели	До терапии	Через 24 недели терапии
	М±m (n=21)	М±m (n=20)
КДРЛЖ, мм	51,1±0,9	50,9±0,8
КСРЛЖ, мм	31,8±0,9	31,1±1,2
МЖПд, мм	11,0±0,3	10,9±0,4
ЗСд, мм	10,8±0,4	10,3±0,3
Е/А	1,02±0,07	1,16±0,07*
ВИВР, мс	117,7±3,8	104,8±3,8**
ММЛЖ, г	253,6±12,8	237,6±14,2*
Индекс ММЛЖ, г/м	131,7±6,5	123,4±6,8*
ОТС	0,429±0,014	0,417±0,016*
Толщина КИМ, мм	0,824±0,037	0,810±0,037

Примечание: КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ЗСд – толщина задней стенки в диастолу, ОТС – относительная толщина стенки; достоверность различий с исходными значениями: * - p<0,05; ** - p<0,01.

счет секреции вазоконстрикторных субстанций активированными тромбоцитами.

Изменение концентрации фактора Виллебранда и реологических свойств крови при АГ — два сопряженных и взаимосвязанных процесса. Увеличение секреции фактора Виллебранда при повышении АД под влиянием гемодинамического стресса способствует адгезии и агрегации тромбоцитов [31]. Ухудшение реологических свойств крови приводит к нарушению микроциркуляции и развитию тканевой гипоксии, что, в свою очередь, сопровождается повреждением эндотелия. Утрата целостности эндотелиального слоя создает дополнительные условия для прогрессивного ухудшения реологических свойств крови и развития протромботических условий при ГБ.

Позитивное влияние длительной терапии эналаприлом на реологические свойства крови связано с блокадой РААС и устранением проагрегантного действия АП, а также с увеличением продукции NO, обладающего антиадгезивным действием [32]. Однако эффект терапии ИАПФ на реологические свойства крови у больных ГБ не столь убедителен, как результаты тестирования лекарственных препаратов этой группы *in vitro* [33,34]. Отсутствие полного антиагрегантного эффекта ИАПФ у больных ГБ, вероятно, обусловлено сопутствующей ЭД или реактивацией образования АП за счет альтернативного пути с участием эндогенных хемотрипсин-подобных протеаз [35,36].

Находясь на границе между кровью и окружающими тканями, эндотелий становится участником воспалительного процесса. Доказательством формирования провоспалительных условий при ГБ служит повышение межклеточных молекул адгезии ICAM-1 в плазме крови, усиление адгезивных свойств нейтрофилов, увеличение числа лимфоцитов, несущих CD69⁺, и лейкоцитов, экспрессирующих CD11b⁺. Экспрессия CD69⁺ и молекул адгезии на лейкоцитах служит косвенным доказательством повышения продукции клетками провоспалительных цитокинов и хемокинов [37]. В свою очередь, моноциты и нейтрофилы могут стать причиной дополни-

тельного повреждения эндотелия за счет продукции супероксидных анионов и протеолитических ферментов в процессе их адгезии.

Длительная терапия эналаприлом сопровождалась уменьшением количества лимфоцитов, экспрессирующих CD69⁺ и CD11b⁺, а также снижением адгезивной способности нейтрофилов.

Улучшение реологических показателей крови и подавление функциональной активности лейкоцитов на фоне терапии эналаприлом было тесно связано с уменьшением концентрации фактора Виллебранда и циркулирующих молекул адгезии ICAM-1 в плазме крови, свидетельствующим о частичном восстановлении антиадгезивных свойств эндотелия у больных ГБ. Изменение функционального состояния клеток крови и эндотелия обусловлено не только антигипертензивным эффектом препарата, но и блокадой образования АП, активацией синтеза NO, гиперполяризующего фактора и простаглицина через специфические V₂-рецепторы брадикинина [38,39].

Длительная терапия эналаприлом сопровождалась регрессом ГЛЖ. О высокой эффективности ИАПФ в достижении обратного развития ГЛЖ у больных ГБ свидетельствуют результаты многоцентровых, клинических исследований [40,41]. Преимущества ИАПФ перед антигипертензивными препаратами других классов (β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов), вероятно, обусловлены блокадой активности симпатoadреналовой системы и РААС, наряду со снижением гемодинамической нагрузки на миокард.

Таким образом, длительная терапия эналаприлом сопровождается улучшением реологических свойств крови, уменьшением функциональной активности лейкоцитов, усилением антиадгезивных свойств эндотелия, ведущих к профилактики тромбо- и атерогенеза. Регресс ГЛЖ на фоне терапии эналаприлом может способствовать снижению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с этим независимым фактором риска.

Авторы выражают благодарность заведующему лабораторией проточной цитометрии Института Цитологии РАН Зенину В.В. за техническую помощь в выполнении исследования.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Роль систолического и диастолического давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 10-5
2. Flack JM, Neaton J, Grimm R, et al. Blood Pressure and Mortality Among Men With Prior Myocardial Infarction. Circulation 1995; 92: 2437-45.
3. JNC-VII: The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289: 2560-71.
4. Lip GY, Blann AD. Does hypertension confer a prothrombotic state? Virchow's triad revisited. Circulation 2000; 101: 218-20.
5. Lip GY, Blann A. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? Cardiovasc Res 1997; 34: 255-65.
6. Becker BF, Heindl B, Kupatt C, Zahler S. Endothelial function and hemostasis. Z Kardiol 2000; 89: 160-7.
7. Lip GYH. Target organ damage and the prothrombotic state in hypertension. Hypertension 2000; 36: 975-7.
8. DeSouza CA, Dengel DR, Macko RF, et al. Elevated levels of circulating cell adhesion molecules in uncomplicated essential hypertension. Am J Hypertens 1997; 10: 1335-41.
9. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and the risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. Circulation 1997; 96: 1432-7.
10. Simons PC, Algra A, Bots ML, et al. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). Circulation 1999; 100: 951-7.
11. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. Circulation 2000; 102: 1536-41.
12. HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
13. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). Circulation 2001; 103: 919-25.
14. Teo KK, Burton JR, Buller CE, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis. The simvastatin/enalapril coronary atherosclerosis trial (SCAT). Circulation 2000; 102: 1748-54.
15. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. JACC 2000; 36: 438-43.
16. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов (ВНОК). Артериальная гипертензия 2001; 7(приложение 1): 1-16.
17. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы). Под ред. Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атькова. Москва 1997; 44с.
18. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Под ред. В.С. Моисеева. Москва 1999; 234с.
19. Devereux RB, Reinchek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55: 613-8.
20. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. Prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. JACC 1986; 7: 639-50.
21. Ашкинази И.Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование. Ленинград «Наука» 1977; 155с.
22. Моисеева О.М., Моисеев С.И., Гуревич В.С. Способ определения деформальности эритроцитов. Лаб дело 1990; 10: 55-7.
23. Wu KK, Hoak JC. A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. Lancet 1974; 2: 924-6.
24. Ley K, Lundgren E, Berger E, Arfors K-E. Shear-dependent inhibition of granulocyte adhesion to cultured endothelium by dextran sulfate. Blood 1989; 73: 1324-30.
25. Suda K, Rothen-Rutishauser B, Gunthert M, Wunderli-Alenspach H. Phenotypic characterization of human umbilical vein endothelial (ECV304) and urinary carcinoma (T24) cells: endothelial versus epithelial features. In vitro cell dev boil anim 2001; 37: 505-14.
26. Momboli J-V, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. J Mol Cell Cardiol 1999; 31: 61-74.
27. Kikuchi Y, Da QW, Fujino T. Variation in red blood cell deformability and possible consequences for oxygen transport to tissue. Microvasc Res 1994; 47: 222-31.
28. Cicco G, Pirrelli A. Red blood cell (RBC) deformability, RBC aggregability and tissue oxygenation in hypertension. Clin Hemorheol Microcirc 1999; 21: 169-77.
29. Faller DV. Endothelial responses to hypoxic stress. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999; 26: 74-84.
30. Ajmani RS. Hypertension and hemorheology. Clin Hemorheol Microcirc 1997; 17: 397-420.
31. Blann AD, Naqvi T, Waite M, McCollum CN von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. J Hum Hypertens 1993; 7: 107-11.
32. Blann AD, Nadar S, Lip GY. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. Hypertension 2003; 42: 1-7.
33. Rosenson RS, Hafner JM. Rheological changes in hypertensive patients treated with ramipril. Clin Hemorheol Microcirc 1997; 17: 41-6.
34. Islim IF, Bareford D, Beevers DS. A single (investigator)-blind randomized control trial comparing the effects of quinapril and nifedipine on platelet function in patients with mild to moderate hypertension. Platelets 2001; 12: 274-8.
35. Li-Saw-Hee FL, Beevers DG, Lip GY. Effect of antihypertensive therapy using enalapril or losartan on haemostatic markers in essential hypertension: a pilot prospective randomised double-blind parallel group trial. Int J Cardiol 2001; 78: 241-6.
36. Urata H, Kinoshita A, Misono FM, et al. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. J Biol Chem 1990; 265: 22348-57.
37. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. Санкт-Петербург «Наука» 2001; III-V: 390с.
38. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Kinins and endothelial control of vascular smooth muscle. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1995; 35: 679-705.
39. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. Circulation 1997; 95: 1115-8.
40. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). Circulation 1995; 91: 698-706.
41. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies JAMA 1996; 275: 1507-13.

Поступила 19/10-2004

Комбинация дигидропиридиновых и недигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении больных артериальной гипертонией и сопутствующей ишемической болезнью сердца: эффективность и безопасность

Б.Г. Искендеров, Т.В. Лохина, Л.Ф. Бурмистрова, Л.В. Казанцева, С.Р. Богданова

Пензенский институт усовершенствования врачей. Пенза, Россия

Combination of dihydropyridine and non-dihydropyridine calcium antagonists in patients with arterial hypertension and coronary heart disease: efficacy and safety

B.G. Iskanderov, T.V. Lokhina, L.F. Burmistrova, L.V. Kazantseva, S.R. Bogdanova

Penza Institute for Continuous Medical Education. Penza, Russia

Цель. Изучить антигипертензивное и антиишемическое влияния на структурно-функциональное состояние сердца, оценить безопасность комбинированной терапии антагонистами кальция (АК) дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда.

Материал и методы. Обследован 31 больной артериальной гипертонией II-III стадии, II степени (ВНОК, 2001) и сопутствующей ишемической болезнью сердца с приступами стенокардии напряжения II-III функциональных классов. Использовали результаты суточного мониторинга артериального давления (АД) и электрокардиограммы, доплер-эхокардиографии. Проводилась комбинированная терапия амлодипином и верапамилон ретард в течение 24 недель.

Результаты. На фоне терапии у 77,4% больных наблюдали полный антигипертензивный эффект (АД < 140/90 мм рт.ст.) и у 22,6% – частичный (снижение диастолического АД на 10 мм рт.ст.). Индекс массы миокарда левого желудочка уменьшился в среднем на $24,9 \pm 2,3$ г/м² ($p < 0,01$) и улучшилась диастолическая функция: соотношение скорости потока в фазу раннего и позднего наполнения увеличилось на 10,3% ($p < 0,05$); время изоволюмического расслабления уменьшилось на 13,6% ($p < 0,01$); сократилась глубина максимальной депрессии сегмента ST с $2,3 \pm 0,2$ до $1,5 \pm 0,1$ мм, продолжительность и частота безболевого ишемии миокарда. Частота побочных действий препаратов по сравнению с монотерапией была в 1,5-4 раза меньше.

Заключение. Комбинация дигидропиридиновых и недигидропиридиновых АК обладает достаточно высоким антигипертензивным и антиишемическим действиями, а также кардиопротективным действием и хорошей переносимостью.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антагонисты кальция, верапамил ретард, амлодипин.

Aim. To study antihypertensive and anti-ischemic effects on structural and functional heart status, and assess treatment safety for combination of dihydropyridine and non-dihydropyridine calcium antagonists (CA).

Material and methods. The authors examined 31 patients with Stage II-III, level II arterial hypertension (AH) (Society of Cardiology of the Russian Federation, 2001), and coronary heart disease (CHD), effort angina, Functional Class (FC) II-III. Twenty-four-hour electrocardiography (ECG) and blood pressure (BP) monitoring, Doppler echocardiography (EchoCG) were performed. Combined therapy with amlodipine and verapamil retard lasted for 24 weeks.

Results. During the treatment, in 77.4% of the patients, complete antihypertensive effect (BP < 140/90 mm Hg) was observed; in 22.6%, this effect was partial (diastolic BP decrease by 10 mm Hg). Mean decrease in left ventricular myocardial mass index was 24.9 ± 2.3 g/m² ($p < 0.01$). Diastolic function improved: early and late flow velocity ratio (E/A) increased by 10.3% ($p < 0.05$); isovolumic relaxation time reduced by 13.6% ($p < 0.01$). Maximal depth of ST segment depression decreased from 2.3 ± 0.2 to 1.5 ± 0.1 mm. Duration and frequency of painless myocardial ischemia decreased, too. Adverse effect rate was by 1.5-4 times lower than for monotherapy.

Conclusion. Combination of dihydropyridine and non-dihydropyridine CA demonstrated its antihypertensive, anti-ischemic, and cardioprotective effects, and was well tolerated.

Key words: Arterial hypertension, calcium antagonists, verapamil retard, amlodipin.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (8412) 45-15-91

e-mail: giuv@sura.ru

Более 40 лет антагонисты кальция (АК) занимают одно из ведущих мест в терапии различных сердечно-сосудистых заболеваний [1,2]. Несмотря на одинаковый механизм действия — блокирование медленных кальциевых L-каналов мембран клеток, АК различаются по химической структуре и селективности воздействия на отделы сердечно-сосудистой системы: дигидропиридины обладают преимущественно вазоселективностью; недигидропиридины — производные фенилалкиламина и бензотиазепина, отличаются высокой кардиоселективностью [2,3]. Известно, что дигидропиридины, вызывая периферическую вазодилатацию, рефлекторно стимулируют симпатический отдел вегетативной нервной системы и учащают частоту сердечных сокращений (ЧСС), а недигидропиридины, наоборот, снижают уровень катехоламинов в крови в покое, при физической нагрузке и обладают пульс-урежающим эффектом [4]. Таким образом, у разных классов АК точки приложения действия и, соответственно фармакологические эффекты, а также характер побочных действий различаются. Поэтому гетерогенность механизмов действия АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда может служить предпосылкой для их комбинированного применения в лечении кардиологических больных [5].

В недавно завершившемся, крупном, многоцентровом, клиническом исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) с участием > 33 тыс. пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и наличием факторов риска, еще раз была доказана отдаленная эффективность и безопасность АК [6]. В плацебо-контролируемых, клинических исследованиях АК достоверно уменьшали риск сердечно-сосудистых осложнений на 28%, инсульта (МИ) на 39% и сердечно-сосудистой смертности на 28%, что сопоставимо с результатами клинических исследований β -адреноблокаторов или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [7,8].

В мета-анализе рандомизированных, клинических исследований, посвященных изучению частоты неблагоприятных исходов АГ в связи с фармакодинамическими различиями АК, разницы между АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда не было установлено [4,9]. Обнаружено, что АК наравне с ИАПФ

оказывают достоверно кардиопротективное действие, которое дополняется антиишемическим и антиангинальным эффектами [7,10].

Необходимость комбинированной терапии для достижения целевого уровня артериального давления (АД) показана у 60–80% больных [5,7]. Несмотря на то, что среди двухкомпонентных комбинаций антигипертензивных препаратов, рекомендуемых комитетом Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов, отсутствует комбинация АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда [1], некоторые специалисты высказываются о необходимости проведения исследований с целью уточнения клинической эффективности и переносимости такой комбинации [5,12].

Цель исследования — изучение антигипертензивного и антиишемического эффектов комбинированной терапии АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда и ее влияния на структурно-функциональное состояние сердца, а также оценка безопасности лечения у больных умеренной АГ.

Материал и методы

Открытое, рандомизированное, клиническое исследование был включен 31 больной (20 мужчин и 11 женщин) с эссенциальной АГ II–III стадии и II степени по классификации ВНОК 2001 и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС). У 23 больных диагностирована стабильная стенокардия напряжения II функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов и у 8 больных — III ФК. Возраст больных составил 40–62 года (средний возраст — $51,4 \pm 2,1$). Продолжительность АГ колебалась от 3 до 10 лет (в среднем $5,2 \pm 0,4$). Сахарный диабет 2 типа (компенсированное течение) диагностирован у 19,4% больных, избыточная масса тела (МТ) или ожирение — у 32,3%. Необходимым условием включения в исследование являлось наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которая в 48,4% случаев имела концентрический и в 51,6% случаев — эксцентрический типы. Исходно в состоянии покоя ЧСС была >65 уд/мин (в среднем $72,5 \pm 2,1$).

Все больные получали комбинированную терапию амлодипином (Нормодипин®, Гедеон Рихтер А/О, Венгерская Республика) и верапамилем ретард (Изоптин® СР, Кнолл АГ, Германия). В исследование включали больных, у которых при монотерапии этими препаратами не удалось достичь целевого уровня АД. С учетом переносимости и эффективности лечения титровали дозу препаратов. В результате, у 7 (22,6%) больных была использована лечебная схема — амлодипин 10 мг/сут. + верапамил ретард 360 мг/сут.; у 17 больных (54,8%) — амлодипин 10 мг/сут. + верапамил ретард 240 мг/сут. и у 7 больных (22,6%) — верапамил ретард 240 мг/сут. + амлодипин 5 мг/сут. Общая длительность лечения — 24 недели; визиты осуществлялись на 2, 4, 12 и 24 неделях терапии. В качестве критерия оценки антигипертензивного эффекта использовалась

динамика диастолического АД (ДАД): достижение уровня ≤ 90 мм рт. ст. – полный антигипертензивный эффект; снижение ДАД ≥ 10 мм рт.ст., но не до 90 мм рт.ст. – частичный эффект.

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли с помощью прибора МнСДП-2 (Россия) в стандартном режиме. Интервалы между измерениями АД составляли 30 мин в дневное и ночное время. Вычисляли следующие параметры: средние показатели систолического АД (САД) и ДАД за сутки, день и ночь; степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД; индекс времени «нагрузки давлением» (ИВ САД, ИВ ДАД); средние значения ЧСС за сутки, день и ночь; вариабельность АД (Var АД). По данным СМАД, зафиксированы следующие типы суточного профиля АД: dipper у 38,7% больных; non-dipper у 51,6% и night-peaker у 9,7% пациентов.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) использовали аппарат Sonos-100CF («Hewlett Packard», США) в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных позициях. Определяли конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу, индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), среднее АД (АД_{ср.}). По формуле Devereux R 1977 [13], вычисляли массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и ее индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ). ГЛЖ диагностировали если ИММЛЖ превышал у мужчин 134 г/м², у женщин – 110 г/м². Диастолическую функцию ЛЖ изучали в импульсном доплеровском режиме по трансмитральному потоку крови и определяли максимальные скорости потока в фазу раннего (Е) и позднего (А) наполнения, их соотношение (Е/А) и время изоволюмического расслабления (ВИР).

СМ ЭКГ проводили с помощью системы Custo-Mega («Custo-Med», Германия). По результатам исследования оценивались следующие показатели: частота эпизодов ишемии; формы ишемии – болевая (БИМ), безболевая (ББИМ); максимальная депрессия сегмента ST; количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки; суммарная продолжительность эпизодов депрессии ST.

Критериями исключения из исследования являлись: перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) и/или МИ; документированные нарушения синоатриальной (СА) и атриовентрикулярной (АВ) проводимости; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) > ПА стадии и II ФК (по классификации ОССН, 2003), беременность. Исследование выполнено в соответствии с критериями GCP. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом института.

При статистической обработке использовали компьютерную программу Statistica версии 6,0 для Windows. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия-U Вилкоксона. Для корреляционного анализа применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде $M \pm m$. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне комбинированной терапии полный антигипертензивный эффект (нормализация

АД) отмечен у 24 больных (77,4%), частичный эффект – у 7 (22,6%). Наблюдалась положительная динамика суточных профилей АД (таблица 1): количество больных dipper (67,7%) увеличилось за счет уменьшения пациентов с типом non-dipper (32,3%) и исчезновения типа night-peaker.

Выраженность антигипертензивного эффекта лечения оценивали с учетом динамики среднесуточных величин САД и ДАД. На фоне комбинированной терапии снижение среднесуточных величин САД составило от 21 до 42 мм рт.ст. ($35,4 \pm 3,1$ мм рт.ст.; $p < 0,001$), а среднесуточных величин ДАД – от 9 до 25 мм рт.ст. ($17,2 \pm 2,4$ мм рт.ст.; $p < 0,01$). Об адекватности антигипертензивного действия свидетельствует более выраженное снижение показателей нагрузки давлением, в частности, ИВ: за сутки ИВ САД снизился в среднем в 2,27 раза ($p < 0,001$) и ИВ ДАД – в 2,09 раза ($p < 0,001$).

Динамика СНС АД в зависимости от исходного суточного профиля АД различалась. У dipper СНС САД практически не изменилась, а у 4 больных даже уменьшилась, что объясняется более выраженной антигипертензивной реакцией в дневные часы. У 14 пациентов с типом non-dipper под влиянием лечения увеличилась СНС САД в среднем на 14,6% ($p < 0,01$) и СНС ДАД – на 15,3% ($p < 0,01$). Ни у одного больного эпизодов нагрузки гипотонией не наблюдалось. Фармакодинамическим критерием продолжительности и стабильности антигипертензивного действия препаратов служит отношение конечного к пиковому снижению АД (индекс Т/Р), который у dipper составил $84 \pm 5\%$ и у non-dipper – $73 \pm 4\%$.

На фоне 6-месячной комбинированной терапии наблюдался регресс ГЛЖ (таблица 2). Достоверно уменьшилась ТЗСЛЖ в среднем на 9,4% ($p < 0,05$) и ТМЖП – на 10,0% ($p < 0,05$). Величина КДР ЛЖ сократилась в среднем на 7,7% ($p < 0,05$). В результате, ИММЛЖ уменьшился на 19–35 г/м² (в среднем на $24,9 \pm 2,3$ г/м²; $p < 0,01$) и изменилась геометрия ЛЖ. Увеличилось количество пациентов с эксцентрической ГЛЖ (61,2%) за счет уменьшения с концентрической ГЛЖ (25,9%); у 4 больных (12,9%) диагностировали концентрическое ремоделирование ЛЖ. Выявлена прямая, достоверная, корреляционная зависимость абсолютной величины снижения ИММЛЖ с исходным уровнем САД ($r = 0,68$; $p < 0,05$).

Важно отметить, что на фоне комбинированной терапии АК улучшается диастолическая

Таблица 1

Динамика показателей СМАД на фоне комбинированной терапии амлодипином и верапамилом ретард (M±m)

Показатель	Исходные данные	На фоне терапии	Динамика Δ %
Среднесуточные:			
САД, мм рт.ст.	170,5±3,2	135,1±3,0***	- 20,8
ДАД, мм рт.ст.	105,5±2,7	88,3±2,5**	- 16,3
ИВ САД, %	80,4±2,3	35,4±1,2***	- 55,9
ИВ ДАД, %	85,1±2,9	40,8±1,7***	- 52,1
Среднедневные:			
САД, мм рт.ст.	166,2±4,8	138,6±3,1***	- 16,6
ДАД, мм рт.ст.	107,9±3,5	92,0±2,5**	- 14,7
ИВ САД, %	83,4±2,6	39,3±1,4***	- 52,9
ИВ ДАД, %	87,9±3,0	43,6±1,5***	- 50,4
Средненочные:			
САД, мм рт.ст.	141,5±3,8	120,2±2,9**	- 15,1
ДАД, мм рт.ст.	93,2±3,1	77,8±2,1**	- 16,5
ИВ САД, %	73,4±2,1	33,9±1,2***	- 53,8
ИВ ДАД, %	77,4±2,5	35,7±1,4***	- 53,9
Средняя ЧСС, уд/мин:			
сутки	72,5±2,1	70,2±2,3	- 2,3
день	76,5±2,9	72,5±3,2	- 0,5
ночь	64,0±2,5	62,4±3,1	- 2,5
СНС САД, %	11,0±0,6	14,2±0,7**	+ 29,1
СНС ДАД, %	12,6±0,4	14,8±0,5*	+ 17,5
Величина утреннего подъема:			
САД, мм рт.ст.	48,3±1,9	35,2±1,4**	- 27,1
ДАД, мм рт.ст.	20,5±0,7	15,4±0,5**	- 24,9

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 по сравнению с исходными данными; Δ % – степень изменения показателя в %; (+) – прирост показателя; (-) – уменьшение его.

функция (ДФ) ЛЖ, что может быть результатом не только уменьшения ИММЛЖ, но и блокирования гиперактивирующего влияния симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем изоптином СР [2,4]. В частности, ВИР уменьшилось в среднем на 13,6% (p<0,01), а соотношение Е/А увеличилось на 10,3% (p<0,05).

Также отмечено улучшение систолической функции сердца: СИ увеличился в среднем на 6,9% (p<0,05) на фоне достоверного снижения ОПСС в среднем на 27,6% (p<0,001). Это свидетельствует о том, что периферическая вазодилатация не ухудшила кровоснабжения органов, т.к. при комбинации АК нивелируется кардиодепрессивный эффект верапамила ретард.

Практически у всех больных эпизоды БИМ сочетались с ББИМ, частота и продолжительность которой преобладала почти в 2 раза (таблица 3). До начала лечения глубина максимальной и усредненной депрессии сегмента ST в зависимости от формы ишемии миокарда не различалась.

При комбинированной терапии достоверно уменьшилась глубина депрессии сегмента ST, особенно максимальной: с 2,3±0,2 до 1,5±0,1 мм (p<0,001). Более выражено сократились продолжительность и частота эпизодов ББИМ. Обнаружена прямая корреляция между ИММЛЖ и величиной максимальной депрессии сегмента ST при ББИМ (r=0,72; p<0,01). На фоне адекватной антигипертензивной терапии значительно сократилась частота приступов стенокардии напряжения и повысилась толерантность к физической нагрузке. Важно отметить, что за период лечения ни у одного больного прогрессирования коронарной недостаточности – перехода в более высокий ФК стенокардии и/или развития острого ИМ не отмечалось.

Таким образом, кардиопротективное действие комбинированной терапии АК проявляется не только регрессом ГЛЖ, улучшением ДФ сердца, но и антиишемическим и антиангинальным эффектами. Важно, что в период наблюдения антигипертензивный эффект со-

Таблица 2

Динамика параметров ЭхоКГ на фоне комбинированной терапии амлодипином и верапамилом ретард (M±m)

Показатель	Исходные данные	На фоне терапии	Динамика Δ%	p
КСР, мм	32,4±2,2	30,7±1,9	- 5,2	> 0,05
КДР, мм	54,8±3,1	50,6±2,8	- 7,7	< 0,05
ТЗСЛЖ, мм	11,7±0,5	10,6±0,3	- 9,4	< 0,05
ТМЖП, мм	12,0±0,4	10,8±0,4	- 10,0	< 0,05
ФВ, %	59,7±2,9	62,0±3,5	+ 3,8	> 0,05
СИ, л/мин/м ²	2,77±0,13	2,96±0,15	+ 6,9	< 0,05
ИММЛЖ, г/м ²	170,1±7,0	145,2±6,3	- 14,6	< 0,01
ОТС	0,46±0,02	0,44±0,01	- 4,3	> 0,05
АД ср., мм рт.ст.	128,4±4,7	103,6±73,5	- 19,3	< 0,001
ОПСС, дин • с • см ⁻⁵	2295,6±67,3	1662,1±55,8	- 27,6	< 0,001
Е/А	0,87±0,05	0,96±0,07	+ 10,3	< 0,05
ВИР, с	0,125±0,011	0,108±0,009	- 13,6	< 0,01

Примечание: Δ % – степень изменения показателя в %; (+) – прирост показателя; (-) – уменьшение его.

хранился стабильно и даже в некоторых случаях усиливался, что потребовало уменьшения дозы препаратов.

Одним из основных кардиогемодинамических эффектов АК является хронотропное действие (положительное и отрицательное), которое определяет выбор препарата с учетом исходной ЧСС и характера нарушений сердечного ритма, а также может быть проявлением их побочного эффекта [3,4].

На фоне комбинированной терапии в сравнении с исходным состоянием изменения ЧСС составили от - 12 до + 5 уд/мин, она уменьшилась в среднем на 2,3% (p>0,05). Эпизоды сердцебиения и тахикардии отсутствовали, бра-

дикардия диагностировалась в 1,9% случаев. Ни в одном случае провоцирования АВ и СА блокады II-III степеней не было. Замедление АВ проведения (блокада I степени), т.е. превышение фактической величины интервала PQ по сравнению с должной величиной отмечалось в 11,3% случаев.

Частота побочных действий препаратов наряду с фармакодинамическими особенностями зависит и от применяемых доз. Поэтому при комбинированной терапии с использованием меньших доз препаратов по сравнению с монотерапией частота побочных действий уменьшилась. Частота побочных эффектов, связанных с избыточной вазодилатацией – покраснение

Таблица 3

Показатели холтеровского мониторирования ЭКГ на фоне комбинированной терапии амлодипином и верапамилом ретард у больных АГ в сочетании с ИБС (M±m)

Показатель	Исходные данные	На фоне те-рапии	p
Глубина депрессии ST, мм:			
максимальная	2,3±0,2	1,5±0,2	<0,001
средняя	1,4±0,2	1,1±0,1	<0,05
Суммарная продолжительность ишемии, мин:			
ББИМ	15,6±1,1	8,4±0,5	<0,001
БИМ	6,7±0,6	5,2±0,3	<0,01
всех эпизодов	20,5±1,3	10,2±0,7	<0,001
Частота ББИМ, п	4,5±0,3	2,0±0,1	<0,001
Частота ангинозного приступа, п	2,3±0,2	1,2±0,1	<0,01
ЧСС во время ишемии, уд/мин:			
БИМ	112,3±6,6	126,8±7,1	<0,01
ББИМ	104,0±5,9	120,5±6,4	<0,01

лица (3,8%), отечность стоп (3,8%), головкружение (5,7%), головная боль (5,7%), на фоне комбинированной терапии в сравнении с монотерапией была в 1,5-4 раза реже. При комбинированной терапии заметное уменьшение частоты побочных действий объясняется использованием меньших доз препаратов, чем при монотерапии, а также их противоположными ритмотропными эффектами из-за чего происходит частичная нейтрализация побочных действий [4,12].

По результатам многоцентровых исследований в настоящее время недигидропиридины рассматриваются как клиническая альтернатива β -адреноблокаторам у больных АГ и сопутствующей ИБС [3,11,14]. В отличие от β -адреноблокаторов АК выгодно отличает отсутствие бронхообструктивного эффекта и вазоконстрикторного влияния, что особенно важно у больных с окклюзионными поражениями периферических артерий, а также они не вызывают неблагоприятных метаболических на-

рушений – не влияют на содержание липидов, глюкозы и электролитов в крови. Еще одним аргументом в пользу назначения АК больным АГ является их высокая антигипертензивная активность [5,12].

Таким образом, различия фармакодинамических эффектов АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда создают предпосылки для их комбинированного использования в лечении больных АГ. Комбинация АК разных классов обладает потенцирующим антигипертензивным действием и ослабляет побочные эффекты препаратов. Учитывая дополнительные преимущества АК – антиишемический и антиангинальный эффекты, а также метаболическую нейтральность, антиатерогенное и антиаритмическое влияние, комбинации дигидропиридиновых и недигидропиридиновых производных можно рекомендовать для рациональной антигипертензивной терапии у больных умеренной АГ и сопутствующей ИБС.

Литература

1. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial Hypertension. Guidelines Committee. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
2. Abernethy DR, Schwartz JB. Drug therapy: Calcium-Antagonists Drugs. N Engl J Med 1999; 34: 1447-57.
3. Небиеридзе Д.В. Антагонисты кальция в практике кардиолога – один класс, разные свойства. Cons med 2004; 5(Прилож): 3-6.
4. Lefrandi JD, Heitmann J, Sevre K, et al. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study. Am J Hypertens 2001; 14: 1083-9.
5. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертонией. Метод письмо. Москва 2004; 47с.
6. The ALLHAT Officers and Coordinations. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker is diuretic (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981-97.
7. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST) JACC 1998; 32: 1228-37.
8. Rebnqvist N, Neimdabl A, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angine pectoris. The angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). Eur Heart J 1996; 17: 76-81.
9. Opie L, Schall R. Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension. JACC 2002; 39: 315-22.
10. Staessen J, Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trail. Am J Hypertens 2002; 15: 85S-93.
11. Арутюнов Г.П. Недигидропиридиновые антагонисты кальция в терапии больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией. Кардиоваск тер профилак 2004; 2: 31-6.
12. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертонии. Сердце 2002; 5: 228-31.
13. Devereux R, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55: 613-8.
14. Zanchetti A, Rosei EA, Palu CD, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VASH): Results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. J Hypertens 1998; 16: 1667-76.

Поступила 14/01-2005

Роль острой лекарственной пробы с нитроглицерином для прогнозирования эффективности терапии периндоприлом у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью

И.Г. Фомина, Н.А. Галанина, З.О. Георгадзе, Н.Е. Гайдамакина

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

Acute nitroglycerin test for predicting perindopril therapy effectiveness in patients with coronary heart disease and chronic heart failure

I.G. Fomina, N.A. Galanina, Z.O. Georgadze, N.E. Gaidamakina

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

Цель. Изучить роль острой лекарственной пробы (ОЛП) с нитроглицерином (НГ) для прогнозирования эффективности терапии периндоприлом у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. 127 больным ИБС и ХСН проведено исследование сократительной функции миокарда левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ) методом равновесной бивентрикулярной радиовентрикулографии в условиях ОЛП с НГ и контрольное исследование через 6 месяцев терапии периндоприлом. По величине общей фракции выброса ЛЖ (ОФВ ЛЖ) пациенты разделены на две группы. В I группу включены 89 больных ИБС и ХСН II-III функциональных классов (ФК) NYHA с ФВ ЛЖ >40%, во II – 38 больных ИБС и ХСН III-IVФК с ФВ ЛЖ <40%.

Результаты. В условиях ОЛП с НГ у больных I группы наблюдалось достоверное увеличение ОФВ ЛЖ с $62,5 \pm 8,4\%$ до $68,0 \pm 8,2\%$, тенденция к увеличению ФВ ПЖ. У больных II группы при ОЛП с НГ отмечено увеличение ОФВ ЛЖ с $22,6 \pm 10,8\%$ до $30,7 \pm 15,3\%$ ($p < 0,02$), ФВ ПЖ – с $30,4 \pm 13,3\%$ до $37,2 \pm 13,8\%$ ($p < 0,05$). У больных обеих групп в миокарде ЛЖ и ПЖ обнаружены зоны нарушенной локальной сократимости: гипо- и акинезии. При ОЛП с НГ увеличилось количество зон нормокинезии и уменьшилось число зон гипокинезии. У больных с ФВ ЛЖ <40% наблюдалось достоверное уменьшение зон акинезии боковой стенки ЛЖ. После 6 месяцев лечения периндоприлом увеличилась локальная ФВ в сегментах боковой стенки ЛЖ у больных I группы и боковой стенки у пациентов II группы, что соответствовало достоверному росту ОФВ.

Заключение. Улучшение показателей локальной сократимости при ОЛП с НГ указывало на наличие в миокарде обоих желудочков зон с обратимой дисфункцией. Улучшение показателей общей и локальной сократимости обоих желудочков в условиях ОЛП с НГ позволяет оценить эффективность терапии периндоприлом у больных ИБС и ХСН II-IV ФК.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, равновесная радиовентрикулография, общая и локальная сократимость миокарда, острая лекарственная проба с нитроглицерином, периндоприл.

Aim. To assess the role of acute nitroglycerin test (ANT) for predicting perindopril therapy effectiveness in patients with coronary heart disease (CHD) and chronic heart failure (CHF).

Material and methods. In 127 CHD and CHF patients, assessment of left and right ventricular (LV, RV) contractility was performed, by balanced biventricular radioventriculography and segmental histogram analysis, according to standard protocol. The assessment was performed at baseline ANT and after 6 months of perindopril therapy. By ejection fraction (EF) figures, all participants were divided into two groups: Group I consisted of 89 patients with CHD an Functional Class (FC) II-III CHF, LVEF >40%; Group II included 38 CHD patients with FC III-IV CHF, LVEF <40%.

Results. In ANT, Group I demonstrated significant increase in total LVEF, from $62.5 \pm 8.4\%$ to $68.0 \pm 8.2\%$, some increase in RVEF, and significant decrease in end-diastolic and systolic volumes (EDV, ESV) - by 21.4 and

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 245-45-32

e-mail: alanina_natalia@mail.ru

40.1%, respectively ($p < 0.05$). In Group II, ANT was associated with increase in total LVEF, from $22.6 \pm 10.8\%$ to $30.7 \pm 15.3\%$ ($p < 0.02$); RVEF increased from $30.4 \pm 13.3\%$ to $37.2 \pm 13.8\%$ ($p < 0.05$); EDV and ESV did not change significantly. In both groups, zones of local dyskinesia P hypo- and akynesia P were identified. During ANT, the number of normokinetic zones increased, the number of hypokinetic zones decreased, especially in LV antero-septal area. In patients with $EF < 40\%$, the number of LV lateral wall akynetic zones reduced significantly. After 6-month perindopril treatment, local EF increased in LV lateral wall segments (Group I) and lateral wall (Group II), that correlated with substantial total EF increase.

Conclusion. Improvement of local contractility in ANT was due to LV and RV zones with reversible dysfunction. Improved total and local contractility in ACT gives a chance to assess perindopril effectiveness in patients with CHD and FC II-IV CHF.

Key words: Coronary heart disease, chronic heart failure, balanced radioventriculography, total and local myocardial contractility, acute nitroglycerin test, perindopril.

Несмотря на прогресс в диагностике и лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), прогноз больных, страдающих ХСН, остается неблагоприятным [1,2]. Структурно-функциональная перестройка, включающая в себя гипертрофию миокарда, дилатацию полостей сердца и изменение их геометрии с нарушением процессов сокращения и расслабления миокарда, в разной степени выраженности присутствует на всех стадиях прогрессирования ХСН у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В 1985г для обозначения описанных изменений Pfeffer MA ввел термин «ремоделирование» [3]. В настоящее время на основании клинических наблюдений и экспериментальных исследований механизмов развития ХСН при ИБС сформировалось представление о потенциально обратимой дисфункции, присущей миокарду, наряду с необратимыми структурными изменениями в виде некроза и фиброза [3-5]. Обратимая дисфункция объясняется наличием в сердечной мышце участков жизнеспособного миокарда, к которым относятся гибернирующий и оглушенный миокард [6-10].

Гибернация миокарда – хроническое, но обратимое нарушение локальной сократимости миокарда и функции левого желудочка (ЛЖ), возникающее под действием выраженного и продолжающегося снижения коронарного кровотока, частично или полностью исчезающее при восстановлении коронарного кровотока и/или уменьшении потребности миокарда в кислороде [7]. Гибернация присутствует при всех формах ИБС и оказывает отрицательное влияние на прогноз заболевания вследствие нарушений сократимости желудочков, прогрессирования ремоделирования сердца и ХСН [9,11]. Таким образом, выявление участков миокарда с обратимой дисфункцией имеет важное практическое значение для оценки прогноза, а также

для выбора адекватной тактики лечения больных ИБС и ХСН [12-14].

Исследования, изучавшие возможности препаратов различных фармакологических групп влиять на процессы ремоделирования миокарда у больных ХСН, показали, что терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторами α -адренорецепторов, антагонистами альдостерона ведет к улучшению показателей гемодинамики, повышению сердечного выброса, увеличению продолжительности жизни [13, 15-22]. Также была продемонстрирована эффективность нитратов в уменьшении степени выраженности систолической и диастолической дисфункций миокарда при длительном их применении и в условиях острых проб [23-25].

Применение в клинической практике равновесной радиовентрикулографии (РРВГ) позволило не только оценить состояние инотропной функции обоих желудочков, в т.ч. по сегментарной сократимости, но и диагностировать обратимость локальной дисфункции при острой лекарственной пробе (ОЛП) с нитроглицерином (НГ), а также эволюцию процессов ремоделирования сердца при длительном применении различных препаратов [15-16]. Нитраты перераспределяют коронарный кровоток в сторону улучшения кровоснабжения ишемизированных отделов, в т.ч. при безболевого ишемии миокарда, что ведет к улучшению сократимости в зонах гибернирующего миокарда, диагностируемых при РРВГ как участки гипо- и акинезии [25-26]. ИАПФ являются «золотым стандартом» в лечении ХСН, т.к. уменьшают и замедляют процессы ремоделирования сердца, улучшают прогноз и качество жизни больных [3,25,28-32]. Таким образом, представляет интерес возможность предварительной оценки влияния длительной лекарственной терапии ИАПФ на

улучшение локальной сократимости миокарда по результатам ОЛП с НГ.

Цель исследования — изучить роль ОЛП с НГ для прогнозирования эффективности терапии периндоприлом у больных ИБС и ХСН.

Материал и методы

Под наблюдением находились 127 больных ИБС и ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА). Диагноз ИБС устанавливался на основании характерных жалоб, данных анамнеза о перенесенном инфаркте миокарда (ИМ), стенокардии и результатов инструментальных обследований, таких как электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ); у части больных были проведены пробы с физической нагрузкой, коронароангиография. Диагноз ХСН устанавливали с учетом рекомендаций Европейского общества кардиологов, включавших в себя анализ жалоб больного, результаты физикального обследования (осмотра и данные инструментальных методик).

Критериями включения в исследование являлись стабильность состояния в течение двух недель перед исследованием и наличие у больных синусового ритма на момент проведения РРВГ. Последняя выполнялась до начала исследования; затем через 6 месяцев приема ИАПФ — периндоприла в дозе 4 мг/сут., РРВГ повторяли. Лечение у большинства больных проводилось во время пребывания в стационаре и продолжалось амбулаторно. Абсолютное большинство больных (78%) имели возможность контролировать величину артериального давления (АД). Все больные вели дневник самоконтроля.

Критериями исключения из исследования служили гемодинамически значимые клапанные пороки, за исключением относительной митральной недостаточности вследствие ишемической кардиомиопатии, гипотония со снижением систолического АД < 90 мм рт.ст., хронические заболевания легких, хроническая и острая почечная недостаточность — креатинин > 200 мкмоль/л, болезни крови, онкологические заболевания, а также другие тяжелые, прогностически неблагоприятные заболевания внутренних органов.

Признаки ХСН II ФК диагностировались у 61 больного, III ФК — у 32, IV ФК — у 24 больных. Среди них — 62 (72,5%) мужчины, 55 (27,5%) женщин. Возраст больных 41-76 лет (средний возраст 58,5±8,7). Все пациенты получали медикаментозную терапию ИАПФ, диуретиками, нитратами, аспирином, при необходимости — кардиоселективными блокаторами β-адренорецепторов и сердечными гликозидами.

В зависимости от тяжести клинических проявлений ИБС и ХСН, а также величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) были выделены две группы пациентов. У 89 больных I группы, имелись клинические признаки стабильной стенокардии II-III ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов и явления ХСН II-III ФК, ФВ ЛЖ у всех > 40%. Во II группу включены 38 больных с симптомами стенокардии III-IV ФК и ХСН III-IV ФК с ФВ ЛЖ < 40%.

Для определения показателей внутрисердечной гемодинамики всем больным была выполнена РРВГ по общепринятой методике после введения пирфотеха и 555Мк Тс-99m (метка in vivo) с посегментарным и фазо-

вым анализом гистограмм. Исследование проводилось в утренние часы, в горизонтальном положении больного. Информация регистрировалась с помощью гамма-камеры BASICAM (фирма «Siemens», ФРГ) и отечественной системы сбора и обработки данных фирмы «Рада Голд+».

У всех больных изучались исходные показатели внутрисердечной гемодинамики и их изменения в условиях ОЛП — через 30 мин после сублингвального приема 0,5 мг НГ.

Всем больным был назначен периндоприл в течение первых двух недель в дозе 2 мг/сут. один раз в день; больным, ранее получавшим ИАПФ, назначенные препараты были отменены. После 2 недель приема периндоприла в дозе 2 мг/сут. проведена РРВГ в покое и в условиях ОЛП с НГ. Далее в течение 6 месяцев все пациенты обеих групп лечились периндоприлом в дозе 4 мг/сут. (рисунок 1).



Рис. 1 Дизайн исследования.

Состояние локальной сократительной функции миокарда оценивалось на основе унифицированной 16-сегментарной модели правого желудочка (ПЖ) и ЛЖ. При этом методе оценки изображение ЛЖ и ПЖ условно разделяется на 16 сегментов — по 8 сегментов в каждом желудочке. Каждый сегмент отражает состояние определенной анатомо-топографической области желудочка (таблица 1).

Таблица 1

Анатомо-топографическое расположение сегментов в миокарде ЛЖ и ПЖ	
Сегменты ЛЖ	Анатомическая область миокарда ЛЖ
1	Верхняя часть МЖП вблизи выносящего тракта (практически не участвует в механизме сокращения)
2	МЖП
3	МЖП
4	Передняя стенка ЛЖ
5	Апикальная область
6	Задняя стенка ЛЖ
7	Боковая стенка ЛЖ
8	Боковая стенка ЛЖ
Сегменты ПЖ	Анатомическая область миокарда ПЖ
1	Верхняя часть МЖП вблизи выносящего тракта
2	МЖП
3	МЖП
4	Передняя стенка ПЖ
5	Апикальная область
6	Задняя стенка ПЖ
7	Свободная стенка ПЖ
8	Свободная стенка ПЖ

Примечание: МЖП — межжелудочковая перегородка.

Сегменты, локальная ФВ (ЛФВ) которых по данным РРВГ составляла > 50% от максимальной, рассматривались как нормокинетические, сегменты с ФВ 25-50% — гипокинетические, с ФВ 1-25% — акинетические, а с ФВ < 0 и < — дискинетические.

При статистической обработке полученных результатов использовались персональный компьютер в программной оболочке MS Excel v7.0 и стандартные статистические методы. Цифровые результаты описывались с указанием средней по совокупности $M \pm$ стандартное отклонение σ . Статистический анализ проводился с использованием критерия t Стьюдента. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Больные, включенные в исследование, имели различные длительность и тяжесть ИБС и ХСН. У пациентов II группы отмечено более тяжелое течение ИБС и ХСН, что представлено в таблице 2.

Больные II группы имели достоверно более низкие показатели ФВ ЛЖ – $21,7 \pm 3,4\%$, что определяло более тяжелое течение ХСН.

В условиях ОЛП с НГ у больных I группы с ФВ ЛЖ $> 40\%$ наблюдалось достоверное увеличение общей ФВ ЛЖ (ОФВ) и тенденция к увеличению ФВ ПЖ при достоверном уменьшении конечных диастолических и систолических объемов (КДО и КСО) ($p < 0,05$) (таблица 3).

Таким образом, при ОЛП с НГ у больных I группы отмечены достоверные изменения показателей систолической и диастолической функций обоих желудочков.

У больных II группы в условиях ОЛП с НГ наблюдалось достоверное и значимое увеличение ОФВ ЛЖ с $22,6 \pm 10,8\%$ до $30,7 \pm 15,3\%$ ($p < 0,02$), ОФВ ПЖ – с $30,4 \pm 13,3\%$ до $37,2 \pm 13,8\%$ ($p < 0,05$). Достоверно улучшились систолические показатели функции ЛЖ в виде увеличения на $42,8\%$ максимальной скорости изгнания

и на 16% УО. Отмечалась тенденция к уменьшению КДО и КДО обоих желудочков. В ПЖ достоверно и значимо возросла ФВ и максимальная скорость изгнания, другие показатели систолической и диастолической функции ПЖ достоверно не изменились (таблица 4).

Таблица 2

Клиническая характеристика больных		
Показатель	Группа I (n=89)	Группа II (n=38)
Возраст, лет	$59,5 \pm 8,3$	$57,9 \pm 7,3$
Стабильная стенокардия		
II ФК	15 (16,8%)	
III ФК	57 (64%)	20 (52,6%)
IV ФК	17 (19,2%)	18 (47,4%)
Длительность ИБС		
до 2 лет	13 (14,6%)	2 (5,2%)
2-5 лет	19 (21,3%)	8 (21,1%)
5-10 лет	44 (49,5%)	19 (50%)
10-15 лет	13 (14,6%)	9 (23,7%)
ИМ в анамнезе		
один	25 (28,1%)	25 (65,8%)
два	2 (2,2%)	13 (34,2%)
Наличие аневризмы сердца	–	26 (68,4%)
ФК ХСН (NYHA)		
II	69 (76,4%)	2 (5,2%)
III	18 (20,2%)	19 (50%)
IV	2 (2,2%)	17 (44,8%)
ФВ ЛЖ по данным РРВГ	$62,5 \pm 8,4\%$	$21,7 \pm 3,4\%$

Улучшение показателей сократительной функции миокарда у больных ИБС, вероятно, связано с восстановлением сократимости в зонах с потенциально обратимой дисфункцией миокарда [10].

Таблица 3

Изменение скоростных и объемных показателей сократительной функции миокарда ЛЖ и ПЖ у больных I группы в условиях ОЛП с НГ

Показатели	ЛЖ		ПЖ	
	Исходно	В условиях ОЛП с НГ	Исходно	В условиях ОЛП с НГ
ЧСС уд/мин	$73,9 \pm 14,7$	$74,7 \pm 9,9$		
ФВ, %	$62,5 \pm 8,4$	$68,0 \pm 8,2^*$	$51,1 \pm 12,1$	$54,5 \pm 11,3$
Наполнение за 1/3 диастолы, %/с	$24,5 \pm 9,4$	$18,2 \pm 7,6^*$	$18,0 \pm 7,5$	$14,6 \pm 6,3^*$
Выброс за 1/3 систолы, %/с	$20,1 \pm 9,2$	$20,1 \pm 13,2$	$16,2 \pm 8,1$	$16,2 \pm 9,6$
Максимальная скорость изгнания, %/с	$313,7 \pm 73,2$	$375,8 \pm 75,8^*$	$270,1 \pm 89,9$	$303,8 \pm 80,3^*$
Максимальная скорость наполнения, %/с	$252,9 \pm 67,7$	$249,3 \pm 57,8$	$188,3 \pm 59,7$	$189,9 \pm 57,0$
КДО, мл	$124,2 \pm 31,6$	$102,3 \pm 33,5^*$	$130,6 \pm 43,6$	$112,8 \pm 41,3^*$
КСО, мл	$47,7 \pm 18,9$	$33,9 \pm 16,7^*$	$67,1 \pm 36,3$	$55,5 \pm 32,4^*$
УО, мл	$76,4 \pm 18,2$	$68,9 \pm 20,8^*$	$63,5 \pm 17,2$	$58,7 \pm 15,4$

Примечание: * - $p < 0,05$; ЧСС – частота сердечных сокращений; УО – ударный объем.

Изменение скоростных и объемных показателей сократительной функции миокарда ЛЖ и ПЖ у больных IV ФК НУНА в условиях ОЛП с НГ

Показатели	ЛЖ		ПЖ	
	Исходно	В условиях ОЛП с НГ	Исходно	В условиях ОЛП с НГ
ЧСС уд/мин	87,5±21,2	83,5±12,7		
ФВ, %	22,6±10,8	30,7±15,3*	30,4±13,3	37,2±13,8*
Наполнение за 1/3 диастолы, %/с	7,6±4,6	9,5±3,5	9,9±3,7	10,7±4,2
Выброс за 1/3 систолы, %/с	8,3±4,3	10,6±3,9	12,4±4,6	14,2±3,9
Максимальная скорость изгнания, %/с	118,8±41,3	169,7±59,3*	160,5±28,9	212,5±20,3
Максимальная скорость наполнения, %/с	106,2±32,9	138,7±35,1*	137,4±23,5	157,9±28,3*
КДО, мл	315,4±38,1	275,9±42,5	218,3±58,9	198,5±49,2
КСО, мл	255,5±32,3	205,6±22,8	160,2±33,3	133,8±43,6
УО, мл	60,1±21,5	70,1±24,6*	58,2±14,3	64,7±18,6

Примечание: * - $p < 0,05$.

В условиях ОЛП с НГ у больных обеих групп наряду с положительной динамикой инотропной функции в виде увеличения ОФВ, скоростей наполнения и изгнания и уменьшения размеров полостей, зафиксировано улучшение показателей локальной сократимости обоих желудочков.

Локальная сократимость проанализирована в 1344 сегментах ЛЖ и ПЖ у больных I группы и в 592 сегментах у больных II группы. В I группе зоны нормокинезии ЛЖ составляли 365 (51,4%) сегментов, гипокинезии – 311 (43,7%), акинезии – 34 (4,9%) сегментов. При оценке локальной сократимости ПЖ у больных I группы зарегистрировано меньшее количество нормокинетических зон по сравнению с ЛЖ – 319 (50,4%) ($p > 0,05$). При этом количество гипокинетических сегментов было достоверно меньшим – 212 (33,6%) ($p < 0,05$), а акинетических

сегментов – достоверно больше, чем в ЛЖ, достигая 101 (15,9%) ($p < 0,05$) (рисунок 2).

Таким образом, в условиях ОЛП с НГ у больных I группы имело место достоверное улучшение показателей локальной сократимости ЛЖ и ПЖ.

Анализ локальной сократимости в 592 сегментах миокарда ЛЖ и ПЖ больных II группы обнаружил нарушения локальной сократимости обоих желудочков (рисунок 3).

В ЛЖ зоны нормокинезии были представлены 58 (19,1%) сегментами, а зоны гипокинезии – 73 (24,0%), акинезии – 158 (52%), дискинезии – 15 (4,9%) сегментами.

В условиях ОЛП с НГ отмечалась положительная динамика в виде достоверного увеличения на 48% числа нормокинетических зон до 86 (28,3%) сегментов ($p < 0,05$). Количество зон с умеренно сниженной локальной сократимостью не изменилось, составив 76 (25%) сегментов,

как достоверно не изменилось и число зон дискинезии – 13 (4,3%) сегментов. Зафиксировано достоверное снижение на 18% зон акинезии – до 129 ($p < 0,05$).

При изучении локальной сократимости ПЖ обнаружено исходно большее количество зон с нормальной сократимостью – 96 (36,9%) сегментов, при этом зоны гипокинезии составили

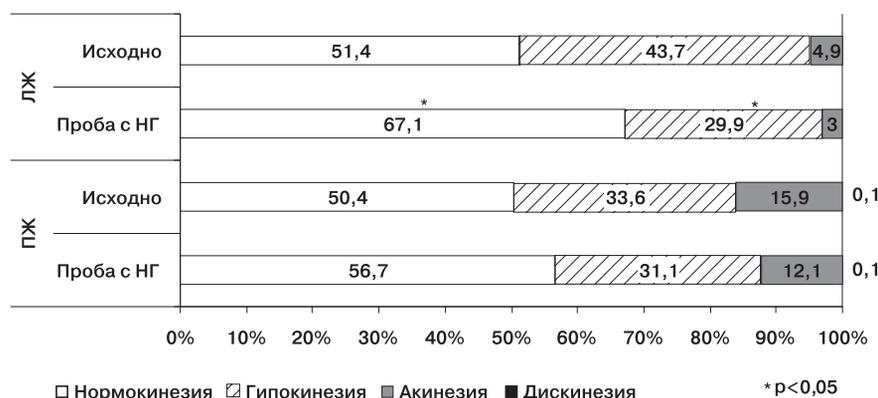


Рис. 2 Изменения локальной сократимости миокарда ЛЖ и ПЖ у больных I группы в условиях ОЛП с НГ.

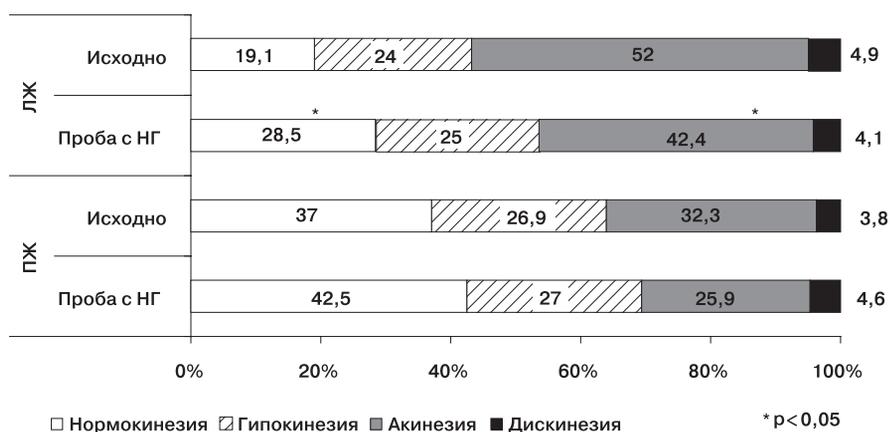


Рис. 3 Изменения локальной сократимости миокарда ЛЖ и ПЖ у больных II группы в условиях ОЛП с НГ

70 (26,9%), а акинезии – 84 (32,3%) сегментов. В условиях ОЛП с НГ достоверно увеличилось число нормокинетичных сегментов до 110 (42,5%, $p < 0,05$). Число зон акинезии уменьшилось, составив 67 (25,9%), количество зон гипокинезии и дискинезии не изменилось. В обеих группах улучшение показателей локальной сократимости также проявлялось увеличением ЛФВ в отдельных сегментах обоих желудочков и соответствовало статистически достоверному увеличению ОФВ ЛЖ и ПЖ.

Восстановление локальной сократимости в участках гипо- и акинезии подтверждает представления о гетерогенности нарушений сократительной функции миокарда с наличием потенциально обратимой и необратимой дисфункции. Зоны с обратимой дисфункцией вследствие гемодинамического и антиишемического эффекта НГ частично восстанавливают свою сократимость. Это можно объяснить способностью нитратов перераспределять ко-

ронарный кровоток в сторону улучшения кровоснабжения ишемизированных отделов, в т.ч. при безболевого ишемии миокарда. В участках с дисфункцией миокарда, морфологическим субстратом которой являются участки постинфарктного склероза, улучшения инотропной функции не происходило.

Контрольное обследование больных после 6 месяцев терапии ИАПФ продемонстрировало положительную динамику показателей локальной сократимости в отдельных сегментах обоих желудочков у больных I и II групп.

В ходе проспективного наблюдения было отмечено, что у больных I группы на фоне терапии периндоприлом наблюдалось увеличение ЛФВ преимущественно в 6–8 сегментах ЛЖ, соответствующих его боковой стенке, в то время как в условиях ОЛП с НГ, проведенной до начала терапии, ЛФВ увеличивалась в 2–5 сегментах, отражающих сократимость передне-перегородочной области (рисунок 4).

В миокарде ПЖ у больных I группы также имелись различия в локализации сегментов, сократимость которых увеличивалась в условиях ОЛП с НГ и на фоне терапии периндоприлом (рисунок 5).

При ОЛП с НГ произошло достоверное увеличение ЛФВ в 3–4 и 7 сегментах, соответствующих передне-перегородочной области и свободной стенке ПЖ. Терапия периндоприлом в течение 6 месяцев не привела к достоверному приросту улучшения сегментарной сократимости – показатели ЛФВ в большинстве сегментах остались на том же уровне, что и до начала терапии.

Таким образом, несмотря на то, что увеличение ЛФВ ЛЖ и ПЖ у больных I группы наблюдалось как при ОЛП с НГ, так и на



Рис. 4 Изменения ЛФВ ЛЖ у больных I группы в условиях ОЛП с НГ и после 6 месяцев терапии периндоприлом.

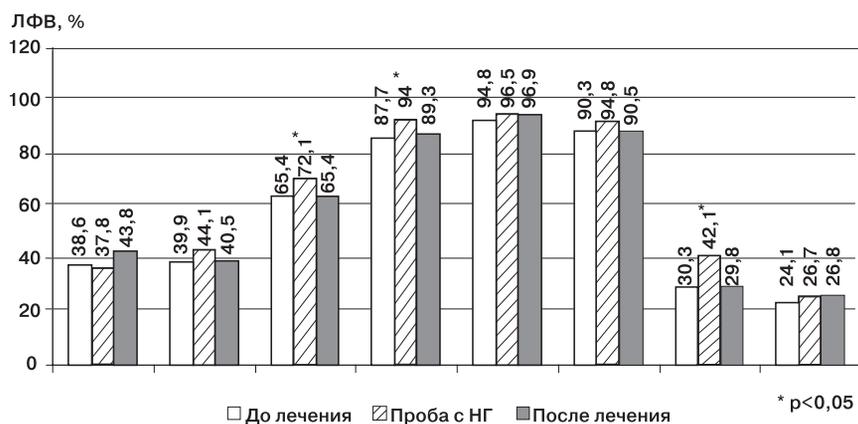


Рис. 5 Изменения ЛФВ ПЖ у больных I группы в условиях ОЛП с НГ и после 6 месяцев терапии периндоприлом

на фоне терапии периндоприлом, закономерность между реакцией показателей локальной сократимости на ОЛП и эффектом от длительной терапии отсутствовала. Причиной этого, вероятно, являются множественные участки с обратимой дисфункцией, локализованные в различных зонах миокарда обоих желудочков. Не исключено также, что указанные зоны различаются по чувствительности к разгрузочным пробам или лекарствам с инотропным эффектом и скорости реагирования на них. Полученные данные отражают неоднородность зон с обратимой локальной дисфункцией. Причиной этого феномена может быть различие в тяжести и длительности ишемии, которой подвергаются указанные зоны у больных ИБС [27].

У больных II группы со значительными нарушениями общей и локальной сократимости на фоне терапии периндоприлом наблюдалось достоверное увеличение ЛФВ в 7-8 сегментах ЛЖ (рисунок 6).

Таким образом, у больных II группы, в от-

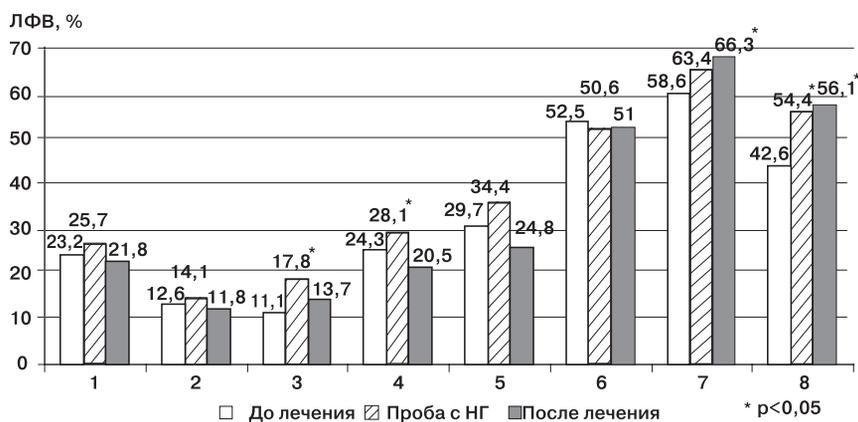


Рис. 6 Изменения ЛФВ в сегментах ЛЖ у больных II группы в условиях ОЛП с НГ и после 6 месяцев терапии периндоприлом

личие от I, увеличение ЛФВ в 7-8 сегментах ЛЖ, соответствующих его боковой стенке, на фоне терапии сопровождалось дальнейшим приростом ФВ в этих сегментах. В то время как в 1-3 сегментах, отражающих состояние передней стенки ЛЖ, достоверное увеличение ЛФВ, наблюдаемое при ОЛП с НГ, не сопровождалось увеличением локальной сократимости

на фоне длительного лечения периндоприлом. В 4-5 сегментах, соответствующих верхушечно-перегородочной области, напротив, наметилась тенденция к снижению ЛФВ ($p > 0,05$).

Таким образом, у больных II группы со значительно выраженными процессами постинфарктного ремоделирования, зоны обратимой миокардиальной дисфункции локализовались преимущественно в боковой стенке ЛЖ, что диагностировалось по прогрессивному увеличению ЛФВ на фоне ОЛП с НГ и в ходе терапии ИАПФ.

Изменения ЛФВ ПЖ у больных II группы были разнонаправленными. В отдельных сегментах, отвечавших на ОЛП с НГ увеличением ЛФВ, длительная терапия периндоприлом не приводила к дальнейшему улучшению локальной сократимости – во 2-5 сегментах отмечено даже недостоверное уменьшение ЛФВ. В 6 сегменте, отражающем кинетику задней стенки, прогрессировала тенденция к уменьшению сегментарной сократимости, наметившаяся при ОЛП с НГ до начала терапии (рисунок 7).

Таким образом, ОЛП с НГ имела предсказательную ценность только воценке реакции локальной сократимости ЛЖ у больных со сниженной ФВ ЛЖ $< 40\%$. В остальных случаях улучшение показателей локальной сократимости отражало наличие в миокарде резервов сократимости без указания на точную



Рис. 7 Изменения ЛФВ в сегментах ЛЖ у больных II группы в условиях ОЛП с НГ и после 6 месяцев терапии периндоприлом

локализацию зон обратимой дисфункции. По-видимому, у больных ИБС с нормальной ОФВ зоны с обратимой дисфункцией мозаично располагаются в различных участках миокарда ЛЖ и ПЖ, в то время как у больных с ФВ ЛЖ < 40% основными резервами сократимости обладают сегменты боковой стенки ЛЖ.

Выводы

- У больных ИБС и ХСН II-III ФК NYHA с ФВ ЛЖ > 40% при ОЛП с НГ наблюдалось улучшение систолических и диастолических показателей сократительной функции миокарда в виде увеличения ФВ обоих желудочков, уменьшения КСО и КДО, роста УО и максимальной скорости изгнания с увеличением зон нормокинезии и уменьшением зон гипокинезии.
- В условиях ОЛП с НГ диагностировалось улучшение систолических и диастолических показателей сократительной функции миокарда у больных ИБС и ХСН IV ФК NYHA с ФВ ЛЖ < 40% в виде увеличения ФВ обоих желудочков, максимальной скорости изгнания и УО ЛЖ. При этом КСО и КДО, зна-

чительно превышающие нормальные показатели, достоверно не изменялись.

- В условиях ОЛП с НГ у больных ХСН II-III ФК NYHA диагностировалось улучшение показателей локальной сократимости за счет увеличения зон нормокинезии и уменьшения зон гипокинезии. У больных ХСН IV ФК NYHA наряду с увеличением зон нормокинезии наблюдалось достоверное уменьшение акинетичных сегментов.

- У больных ИБС и ХСН II-IV ФК NYHA после 6 месяцев терапии периндоприлом в условиях ОЛП с НГ отмечено дальнейшее улучшение показателей локальной сократимости обоих желудочков в виде увеличения зон нормокинезии, уменьшения зон гипокинезии и уменьшения индекса нарушения локальной сократимости.
- Улучшение показателей локальной сократимости при ОЛП с НГ указывало на наличие в миокарде зон с обратимой дисфункцией. У больных с ФВ ЛЖ < 40% улучшение показателей локальной сократимости при ОЛП с НГ и после 6 месяцев терапии периндоприлом наблюдалось в сегментах боковой стенки ЛЖ. У больных с ФВ ЛЖ > 40% увеличение ЛФВ при ОЛП с НГ зафиксировано преимущественно в сегментах, соответствующих межжелудочковой перегородке, а после терапии периндоприлом наибольшее увеличение сократимости наблюдалось в сегментах боковой стенки ЛЖ.

Литература

1. Braunwald E. Heart disease. Fifth edition 1997; 164-70, 297-315.
2. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and etiology of heart failure; a population-based study. Eur Heart J 1999; 20: 421-8.
3. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. Circ Res 1985; 57: 84-95.
4. Hutchins GM, Bulkley BH. Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1978; 41: 1127-32.
5. Беленков Ю.Н. Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности. Тер архив 1994; 9: 3-7.
6. Opie LH. The expanding spectrum of ischemic left ventricular dysfunction. Cardiovasc Drug Ther 1994; 8: 297-364.
7. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. Am Heart J 1989; 117: 211-21.
8. Bolli R. Myocardial stunning in man. Circulation 1992; 86: 1671-91.
9. Rahimtoola SH. From coronary artery disease to heart failure: role of the hibernating myocardium. Am J Cardiol 1995; 75: 16E-22.
10. Braunwald E, Kloner R. The stunned myocardium: prolonged postischemic ventricular dysfunction. Circulation 1982; 66: 1146-9.
11. Chen C, Ma L, Dyckman W, et al. Left ventricular remodeling in

- myocardial hibernation. *Circulation* 1997; 96(Suppl 9): 46-50.
12. Маколкин В.И. Ишемическая дисфункция миокарда и пути ее коррекции. Ишемическая болезнь сердца. Т 2: 2-5.
 13. Феррари Р. Дисфункция левого желудочка после инфаркта миокарда: оглушение, гибернация и реконструкция. Меди-кография 1997; 53-7.
 14. Никитин Н.П., Алявин А.Л., Голоскокова В.Ю. и др. Особенности процесса позднего постинфарктного ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение. *Кардиология* 1999; 1: 54-8.
 15. Андреев Д.П. Сократительная функция левого желудочка при ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, и ее динамика при терапии эналаприлом. Дисс канд мед наук. Москва 2000; 162 с.
 16. Орлова Я.А. Возможности влияния на процесс ремоделирования левого желудочка сердечными гликозидами и ингибиторами АПФ у больных с хронической недостаточностью кровообращения. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1997.
 17. Саидова М.А., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Оценка жизнеспособности миокарда у больных с выраженной дисфункцией левого желудочка и хронической недостаточностью кровообращения на фоне медикаментозного лечения с использованием beta-блокаторов и ИАПФ. *Серд недост* 2001; 2: 280-6.
 18. Coletta A, Thackray S, Nikitin N, Cleland JG. Clinical trials update: highlights of the scientific sessions of The American College of Cardiology 2002: LIFE, DANAMI 2, MADIT-2, MIRACLE-ICD, OVERTURE, OCTAVE, ENABLE 1 & 2, CHRISTMAS, AFFIRM, RACE, WIZARD, AZACS, REMATCH, BNP trial and HARDBALL. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 381-8.
 19. Fowler MB. β -blockers in heart failure. Do they improve the quality as well as the quantity of life? *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl P): 17-25.
 20. Khan NU, Movahed A. Role of beta blockers in congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2000; 6: 299-312.
 21. Бокерия Л.Н., Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У. и др. Стресс-ЭхоКГ с добутамином в диагностике «спящего» (гибернирующего) миокарда у больных ИБС с дисфункцией левого желудочка по результатам хирургического лечения. *Груд серд-сосуд хир* 1999; 2: 4-10.
 22. Ишемическое ремоделирование левого желудочка (методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения). М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2002; 9-17, 116-7.
 23. Струтынский А.В., Глазунов А.Б., Рейснер А.А. и др. Коррекция нарушений систолической и диастолической функции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с застойной сердечной недостаточностью с помощью пролонгированной формы изосорбида-5-мононитрата. *Кардиология* 2000; 6: 30-4.
 24. Фомина И.Г., Синицына М.Г., Гайдамакина Н.Е. и др. Исследование общей и локальной сократимости миокарда левого и правого желудочков в условиях острой лекарственной пробы у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью II-III ФК. *Кардиоваск тер профил* 2003; 2(2): 58-62.
 25. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. Москва «Медпрактика» 1996; 55-97.
 26. Wollert KC, Drexler H. Regulation of cardiac remodeling by nitric oxide: focus on cardiac myocyte hypertrophy and apoptosis. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 317-25.
 27. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *JACC* 2000; 35: 569-82.
 28. Weber MA. Clinical implications of aldosterone blockade. *Am Heart J* 2002; 144(Suppl): S12-8.
 29. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Ч. 1. Москва ЗАО «Пресид-Альянс» 2001; 115 с.
 30. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. *Серд недост* 2002; 2: 87-91.
 31. Ольбинская Л.И. Фармакотерапия сердечной недостаточности. Москва 1995; 125 с.
 32. Нагиева А.З. Изменение сократительной функции правого желудочка у больных ИБС и хронической сердечной недостаточностью II-IV ФК NYHA. Дисс канд мед наук. Москва 2001; 139 с.

Поступила 02/02-2005

Тромбоциты больных нестабильной стенокардией как эффекторные клетки на воздействие терагерцового излучения на частоте оксида азота

В.Ф. Киричук¹, Е.В. Андронов¹, А.П. Креницкий², В.Д. Тупикин², А.В. Майбородин², О.В. Бецкий³

¹Саратовский государственный медицинский университет; ²Центральный научно-исследовательский институт измерительной аппаратуры. Саратов; ³Институт радиотехники и электроники РАН. Фрязино, Россия

Platelets of unstable angina patients as effector cells in terahertz radiation at NO frequency

V.F. Kirichuk¹, E.V. Andronov¹, A.P. Krenitsky², V.D. Tupikin², A.V. Mayborodin², O.V. Betsky³

¹Saratov State Medical University; ²Central Research Institute of Measurement Devices (CRIMD), Saratov; ³Radiotechnics and Electronics Institute, Russian Academy of Science. Fryazino, Russia.

Цель. Изучить влияние электромагнитных терагерцовых волн на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения (МСИП) оксида азота (NO) 240 ГГц, на функциональную активность тромбоцитов, находящихся как в естественном электромагнитном поле, так и в скрещенных магнитном и электрическом полях у больных нестабильной стенокардией (НС).

Материал и методы. Исследование проведено на образцах обогащенной тромбоцитами плазмы у 120 больных НС в условиях *in vitro*. Изучение взаимодействия терагерцовых волн и тромбоцитов на частоте МСИП NO 240 ГГц проводилось на впервые разработанном в ОАО ЦНИИИА (г. Саратов) квазиоптическом КВЧ генераторе детерминированных шумов. Функциональная активность (активация и агрегация) тромбоцитов определялась при помощи лазерного анализатора агрегации «Biola – 230 Ltd.»

Результаты. При облучении обогащенной тромбоцитами плазмы больных НС в условиях *in vitro* на частоте МСИП NO 240 ГГц происходит нормализация нарушенных показателей, характеризующих агрегационную активность тромбоцитов.

Заключение. Таким образом, терагерцовые волны на частоте оксида азота 240 ГГц обладают выраженным ингибирующим влиянием на повышенную агрегационную активность тромбоцитов больных НС.

Ключевые слова: терагерцовые волны, тромбоциты, нестабильная стенокардия.

Aim. To investigate the effects of electromagnetic terahertz waves at NO MSIP (molecular specter of radiation and absorption), 240 Hz, on platelet functional activity P in natural electromagnetic field, as well as in crossed magnetic and electric fields among unstable angina patients.

Material and methods. This *in vitro* study was performed on samples of platelet-enriched plasma from 120 unstable angina patients. The study of terahertz waves and platelets interaction at NO MSRA specter, 240 GHz, was performed with original quasi-optic SW generator of determined noises (CRIMD, Saratov). Functional activity of platelets (activation and aggregation) was measured by laser aggregation analyzer (Biola-230 Ltd.).

Results. After *in-vitro* radiation of platelet-enriched plasma from unstable angina patients, at NO MSRA frequency, 240 GHz, disturbed platelet aggregation activity was normalized.

Conclusion. Therefore, terahertz waves, at NO frequency, 240 GHz, substantially decreased elevated aggregation activity of the platelets from unstable angina patients.

Key words: Terahertz waves, platelets, unstable angina.

Электромагнитные колебания крайне высокой частоты (КВЧ-диапазона) уже более 30 лет применяются в медицинской практике [1]. К колебаниям КВЧ-диапазона принято относить электромагнитные волны частотой 30-300 ГГц [7].

Такой диапазон электромагнитных волн обладает рядом уникальных биологических свойств. В ряде экспериментальных работ было показано, что в процессе жизнедеятельности клетка вырабатывает электромагнитные колебания весьма широкого диапазона. В условиях нормального функционирования клеток колебания в области КВЧ-диапазона носят шумовой характер [10]. Для клеток организма характерна определенная электрическая симметрия. При различных нарушениях функционирования клеток их электрическая симметрия нарушается. В соответствии с принципом Ле – Шаталье клетки начинают генерировать когерентные электромагнитные волны КВЧ. Целью этих электромагнитных волн является нормализация нарушенных функций клеток [7].

Предполагают, что внешнее КВЧ-облучение по сути имитирует указанные клеточные регулирующие воздействия, способствует нормализации нарушенных функций клеток [9,15].

Основной точкой приложения волн КВЧ является мембранно-информационная система [6,8]; они обладают выраженным воздействием на мембраны клеток, стимулируют перемещение ее липидных слоев и белковых компонентов [8], изменяя функциональную активность клетки.

Известно, что клетки, находящиеся в условиях физиологической нормы, менее чувствительны к волнам КВЧ, нежели клетки, чья функция патологически изменена [10]. Исходя из данного предположения, для изучения влияния волн КВЧ на биологические структуры необходимо в качестве объекта для исследования использовать клетки организма, чья функция была изменена той или иной патологией.

Для коррекции повышенной агрегационной активности тромбоцитов при различных формах кардиологической патологии – нестабильной (НС) и стабильной стенокардии применяют также терагерцовые электромагнитные волны на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения (МСИП) NO 150, 176-150, 664 ГГц [12-14,18], т.к. NO является вазодилатором, мощным фактором гемостаза и ингибитором агрегации тромбоцитов [19-23].

NO наряду с МСИП на частотах 150,176.. – 150,664.. ГГц имеет и другие МСИП, в т.ч. и на частоте 240 ГГц, который обладает наибольшей энергией кванта $h\nu$ [2]. Поэтому можно полагать, что реакционная способность эндогенных молекул NO как в биологической среде, например в обогащенной тромбоцитами плазме, так и находящейся в воздушном потоке и диффундирующих из атмосферного воздуха экзогенных молекул NO, будет максимальной на частоте 240 ГГц.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния терагерцовых электромагнитных волн на частоте 240 ГГц МСИП NO на функциональную активность тромбоцитов больных НС в условиях *in vitro*, находящейся как в естественном электромагнитном поле, так и в скрещенных магнитном и электрическом полях.

Материал и методы

Исследованы изменения функциональной активности тромбоцитов под воздействием терагерцовых волн на частоте МСИП NO 240 ГГц в условиях *in vitro* у 120 больных НС. Все больные были разделены на две группы: 1 группа (n=60), обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП) больных подвергалась облучению на частоте МСИП NO 240 ГГц (плотность мощности=1мВ/см²) в естественном электромагнитном поле; 2 группа (n=60), у которых ОТП находилась в скрещенном магнитном и электрическом полях (тип волны ЕН11, плотность мощности=1мВ/см²) (напряженность 1 кВ/см), подвергалась воздействию терагерцовых волн частотой МСИП NO 240 ГГц. Забор крови у больных производился из локтевой вены в первые 6-12 часов после поступления в стационар до проведения специфической терапии.

Критериями включения больных в исследование служили: поступление в экстренное кардиологическое отделение с НС, возникшей в последние 48 часов в форме стенокардии покоя – боль, развившаяся в покое или при минимальном усилии, длящаяся > 5 и < 30 минут; стенокардии напряжения – при нагрузке, которая раньше не вызывала стенокардии; учащения приступов стенокардии при наличии подтверждения на электрокардиограмме (ЭКГ) – инверсия зубца Т, подъем сегмента ST >0,5 мм, т.е. недостаточный для диагноза острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Критериями исключения больных из исследования были: ранняя постинфарктная стенокардия; вновь возникшая стенокардия; свежие мозговые инсульты (< 6 месяцев); возраст > 70 лет; вес больных < 40 кг или > 110 кг; наличие блокады левой ножки пучка Гиса, кроме имевшейся исходно стойкой блокады; подъем сегмента ST > 1 мм в двух соседних отведениях ЭКГ; имплантированный электрокардиостимулятор; почечная недостаточность – креатинин > 200 мкмоль/л; тромбоцитопения < 150 • 10⁹/л; печеночная недостаточность; септический эндокардит; врожденная или приобретенная патология свертывающей системы крови.

Все больные давали письменное согласие на участие в исследовании, которое предусматривало полное клиническое обследование, эхокардиографию (ЭхоКГ), ЭКГ в 12 стандартных отведениях, биохимическое исследование крови: содержание ионов Na^+ и K^+ , мочевины, креатинина, глюкозы, холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов.

Больные, участвующие в исследовании, были сопоставимы по возрастным и половым характеристикам. Средний возраст больных составлял $55,6 \pm 0,93$ лет.

В контрольную группу вошли 20 относительно здоровых доноров – добровольцев, средний возраст которых $54,3 \pm 0,72$ лет.

Функциональная активность (активация и агрегация) тромбоцитов определялась при помощи лазерного анализатора агрегации «Biola – 230 Ltd.», сопряженного через интерфейс с IBM совместимым компьютером и специализированной MS Windows – совместимой программой «Aggr» (НПФ «Биола») [5].

Кровь стабилизировалась 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 1:9. Для получения ОТП стабилизированную кровь подвергали центрифугированию в режиме 1000 об/мин в течение 10 минут. Полученная ОТП разделялась на две части: опытную и контрольную.

Эксперименты по изучению влияния терагерцовых волн с частотой МСИП NO 240 ГГц на функциональную активность больных НС проводились на впервые разработанном в ОАО ЦНИИИА (г. Саратов) квазиоптическом КВЧ генераторе детерминированных шумов [17].

Опытный образец ОТП в обеих группах больных НС подвергались воздействию терагерцовых волн в течение 5, 15 и 30 минут. Во второй группе пациентов поверхность ОТП подвергалась воздействию воздушного потока, проходящего через скрещенные магнитное и электрическое поля, в которых под воздействием электромагнитных терагерцовых волн на частоте 240 ГГц происходило квантовое возбуждение и спиральное вращение молекул NO [18]. Контрольный образец ОТП не облучался и воздействию возбужденного воздушного потока не подвергался. Исследование функциональной активности тромбоцитов в контрольном и опытных образцах ОТП производилось одновременно.

В качестве индуктора агрегации использовался АДФ в конечной концентрации 2,5 мкМ (фирма «Helena», Israel). Индуктор добавлялся на 30 секунде от начала исследования.

Статистическая обработка полученных данных произведена при помощи U-критерия Манна-Уитни (пакет программ Statistica 6.0).

Результаты и обсуждение

У больных НС наблюдается повышение агрегационной активности тромбоцитов. Это выражается в статистически достоверном увеличении максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов, максимальной степени и скорости агрегации по сравнению с группой относительно здоровых доноров.

При воздействии на обогащенную тромбоцитами плазму больных НС в условиях *in vitro* терагерцовыми волнами на частоте МСИП NO 240

ГГц, вестественном электромагнитном поле в течение 5, 15 и 30 минут наблюдалось значительное снижение агрегационной активности кровяных пластинок, что сопровождалось статистически достоверным уменьшением максимального размера образующихся тромбоцитарных агрегатов, максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов, максимальной степени агрегации. Необходимо отметить, что при этом не только не происходило восстановление функциональной активности тромбоцитов до уровня практически здоровых людей, а, напротив, произошло значительное падение их агрегационной способности практически по всем показателям по сравнению с группой контроля. Однако эти изменения, как правило, при 5 и 30-минутном воздействии были выражены в меньшей степени, чем при 15-минутном облучении (таблица 1).

В таблице 2 представлены данные об изменении повышенной агрегационной активности тромбоцитов больных НС под воздействием терагерцовых волн на частоте МСИП NO 240 ГГц в скрещенных магнитном и электрическом полях.

При 5-минутном облучении наблюдалось статистически достоверное снижение максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов, максимальной скорости и максимальной степени агрегации. Не произошло статистически достоверного изменения со стороны максимального размера образующихся тромбоцитарных агрегатов.

При 15-минутном режиме воздействия терагерцовыми волнами происходило статистически достоверное снижение всех изучаемых показателей агрегатограммы: максимального размера образующихся тромбоцитарных агрегатов, максимальной скорости образования тромбоцитарных агрегатов, максимальной степени агрегации, максимальной скорости агрегации.

При действии терагерцовых волн в течение 30 минут также приводило к статистически достоверному снижению изучаемых показателей агрегации тромбоцитов больных НС. Следует отметить, что при воздействии на тромбоциты больных НС терагерцовых волн на частоте МСИП NO 240 ГГц в скрещенных магнитном и электрическом полях происходит резкое угнетение функциональной активности тромбоцитов до такой степени, что не наблюдается ее восстановление, а напротив, способность кровяных пластинок к агрегации становится менее

Влияние терагерцовых волн на частоте МСИП NO 240 ГГц на агрегационную активность тромбоцитов больных НС, находящихся в естественном электромагнитном поле

Показатели агрегации	Тромбоциты относительно здоровых доноров (n=20)	Интактные тромбоциты больных НС (n=120)	Тромбоциты больных НС при облучении		
			5 (n=20)	15 (n=20)	30 (n=20)
Максимальный размер образующихся тромбоцитарных агрегатов, у.е.	3,3 (2,8;3,7)	3,43 (2,5;4) P ₁ =0,860431 Z ₁ =0,17	2,39 (1,7;2,81) P ₂ =0,004140 Z ₂ =2,86 P ₃ =0,000437 Z ₃ =3,51 P ₄ =0,013321 Z ₄ =2,47	1,73 (1,4;1,9) P ₃ =0,008028 Z ₃ =2,65 P ₆ =0,000001 Z ₆ =5,41 P ₉ =0,001116 Z ₁₀ =3,25	2,09 (1,96;2,3) P ₄ =0,000104 Z ₄ =3,88 P ₇ =0,000001 Z ₇ =5,35 P ₉ =0,635945 Z ₉ =0,47
Максимальная скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов, у.е.	3,26 (2,84;3,79)	5,05 (3,1;6,4) P ₁ =0,008028 Z ₁ =2,65	1,61 (0,8;2,1) P ₂ =0,000003 Z ₂ =4,66 P ₃ =0,000003 Z ₃ =4,7 P ₄ =0,473481 Z ₄ =-0,71	1,74 (1,14;2,1) P ₃ =0,010582 Z ₃ =2,56 P ₆ =0,000007 Z ₆ =4,49 P ₁₀ =0,000786 Z ₁₀ =3,35	2,1 (1,96;2,07) P ₄ =0,000796 Z ₄ =3,35 P ₇ =0,001170 Z ₇ =3,24 P ₉ =0,000535 Z ₉ =3,46
Максимальная степень агрегации, %	38,8 (37,4;40,1)	71,3 (52,6;91,1) P ₁ =0,000002 Z ₁ =4,72	34,2 (29,2;40,3) P ₂ =0,000002 Z ₂ =4,78 P ₃ =0,015479 Z ₃ =2,42 P ₄ =0,013834 Z ₄ =2,46	24,5 (17,8;34,5) P ₃ =0,000001 Z ₃ =5,3 P ₆ =0,000003 Z ₆ =4,69 P ₉ =0,104589 Z ₁₀ =1,62	28,2 (23,7;34,5) P ₄ =0,000001 Z ₄ =5,35 P ₇ =0,000003 Z ₇ =4,69 P ₉ =0,046792 Z ₉ =1,98
Максимальная скорость агрегации, у.е.	39,3 (33,8;46,2)	66,7 (57,3;76,6) P ₁ =0,000001 Z ₁ =5,13	27,8 (22,6;32,5) P ₂ =0,000001 Z ₂ =5,24 P ₃ =0,000275 Z ₃ =3,6 P ₄ =0,725100 Z ₄ =-0,35	27,7 (22,7;33,8) P ₃ =0,000001 Z ₃ =5,41 P ₆ =0,000211 Z ₆ =3,7 P ₉ =0,394172 Z ₁₀ =0,85	29,5 (24,3;33,8) P ₄ =0,000001 Z ₄ =5,41 P ₇ =0,000395 Z ₇ =3,54 P ₉ =0,213389 Z ₉ =1,24

Примечание: P1 – достоверность различий между относительно здоровыми донорами и больными нестабильной стенокардией; P2 – достоверность различий между интактными тромбоцитами больных нестабильной стенокардией и подвергнутых 5-минутному облучению; P3 – достоверность различий между интактными тромбоцитами больных нестабильной стенокардией и подвергнутых 30-минутному облучению; P4 – достоверность различий между интактными тромбоцитами больных нестабильной стенокардией и подвергнутых 15-минутному облучению; P5 – тромбоциты относительно здоровых доноров и тромбоцитами больных при 5-минутном облучении; P6 – тромбоциты относительно здоровых доноров и тромбоцитами больных при 15-минутном облучении; P7 – тромбоциты относительно здоровых доноров и тромбоцитами больных при 30-минутном облучении; P8 – сравнение 5 и 15-минутного режима облучения; P9 – сравнение 5 и 30-минутного режима облучения; P10 – сравнение 15 и 30-минутного режима облучения. В каждом случае приведены средняя величина (медиана – Me), нижний и верхний квартили (25%;75%). Достоверность при P<0,05000.

выраженной, чем у практически здоровых лиц из группы контроля.

При сравнении эффективности влияния терагерцовых волн частотой 240 ГГц в зависимости от времени облучения были получены следующие данные. В случае 5-минутного облучения влияние было менее эффективным на максимальную скорость и степень агрегации, чем при 15 и 30-минутном облучении. Статистически достоверной разницы в показателях агрегатограмм между 15 и 30-минутными облучениями не было обнаружено.

При сравнении двух различных режимов воздействия терагерцовых волн на частоте

240 ГГц в естественном электромагнитном поле и в скрещенных магнитном и электрическом полях на агрегационную активность тромбоцитов установлено, что при 5-минутной экспозиции не наблюдается статистически достоверной разницы между двумя режимами облучения (таблица 3).

При 15-минутном облучении более выраженным ингибирующим эффектом на агрегацию кровяных пластинок больных НС обладали терагерцовые волны на частоте МСИП NO 240 ГГц в естественном электромагнитном поле. Такой режим облучения, приводил к более значительному, статистически достоверному сни-

Таблица 2

Влияние терагерцовых волн на частоте МСИП NO 240 ГГц на агрегационную активность тромбоцитов больных НС, находящихся в скрещенных магнитном и электрическом полях

Показатели агрегации	Тромбоциты относительно здоровых доноров (n=20)	Интактные тромбоциты больных НС (n=120)	Тромбоциты больных НС при облучении		
			5 (n=20)	15 (n=20)	30 (n=20)
Максимальный размер образующихся тромбоцитарных агрегатов, у.е.	3,3 (2,8;3,7)	3,43 (2,5;4) P ₁ =0,860431 Z ₁ =0,17	2,9 (1,67;4,25) P ₂ =0,157957 Z ₂ =1,41 P ₅ =0,034867 Z ₅ =2,1 P ₈ =0,913837 Z ₈ =0,1	2,53 (1,87;3) P ₃ =0,008028 Z ₃ =2,65 P ₆ =0,001170 Z ₆ =3,24 P ₁₀ =0,144097 Z ₁₀ =1,46	2,01 (1,72;2,32) P ₄ =0,000078 Z ₄ =3,94 P ₇ =0,000001 Z ₇ =4,86 P ₉ =0,228695 Z ₉ =1,2
Максимальная скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов, у.е.	3,26 (2,84;3,79)	5,05 (3,1;6,4) P ₁ =0,008028 Z ₁ =2,65	1,92 (0,9;2,26) P ₂ =0,000396 Z ₂ =3,54 P ₅ =0,000104 Z ₅ =3,88 P ₈ =0,054789 Z ₈ =1,9	3,14 (1,6;4,3) P ₃ =0,010582 Z ₃ =2,56 P ₆ =0,194149 Z ₆ =1,29 P ₁₀ =0,110500 Z ₁₀ =1,59	2,07 (1,17;2,72) P ₄ =0,000070 Z ₄ =3,97 P ₇ =0,000321 Z ₇ =3,59 P ₉ =0,424884 Z ₉ =0,7
Максимальная степень агрегации, %	38,8 (37,4;40,1)	71,3 (52,6;91,1) P ₁ =0,000002 Z ₁ =4,72	41,7 (30,1;51,4) P ₂ =0,001629 Z ₂ =3,15 P ₅ =0,255914 Z ₅ =1,13 P ₈ =0,001783 Z ₈ =3,12	21,2 (8,1;34,9) P ₃ =0,000001 Z ₃ =5,3 P ₆ =0,000024 Z ₆ =4,21 P ₁₀ =0,776391 Z ₁₀ =0,28	22,8 (15,7;29,4) P ₄ =0,000001 Z ₄ =5,41 P ₇ =0,000001 Z ₇ =5,41 P ₉ =0,000019 Z ₉ =4,27
Максимальная скорость агрегации, у.е.	39,3 (33,8;46,2)	66,7 (57,3;76,6) P ₁ =0,000001 Z ₁ =5,13	34,2 (23,4;44) P ₂ =0,000032 Z ₂ =4,15 P ₅ =0,046792 Z ₅ =1,9 P ₈ =0,045317 Z ₈ =2	23,4 (10;37,8) P ₃ =0,000001 Z ₃ =5,41 P ₆ =0,002341 Z ₆ =3,04 P ₁₀ =0,704910 Z ₁₀ =0,37	20,3 (16,2;26,2) P ₄ =0,000001 Z ₄ =5,41 P ₇ =0,000001 Z ₇ =5,15 P ₉ =0,000170 Z ₉ =3,75

Примечание: P1 – достоверность различий между относительно здоровыми донорами и больными нестабильной стенокардией; P2 – достоверность различий между интактными тромбоцитами больных нестабильной стенокардией и подвергнутых 5-минутному облучению; P3 - достоверность различий между интактными тромбоцитами больных нестабильной стенокардией и подвергнутых 30-минутному облучению; P4 - достоверность различий между интактными тромбоцитами больных нестабильной стенокардией и подвергнутых 15-минутному облучению; P5-тромбоциты относительно здоровых доноров и тромбоцитами больных при 5-минутном облучении; P6- тромбоциты относительно здоровых доноров и тромбоцитами больных при 15-минутном облучении; P7 - тромбоциты относительно здоровых доноров и тромбоцитами больных при 30-минутном облучении; P8-сравнение 5 и 15-минутного режима облучения; P9-сравнение 5 и 30-минутного режима облучения; P10 – сравнение 15 и 30-минутного режима облучения. В каждом случае приведены средняя величина (медиана – Me), нижний и верхний квартили (25%;75%). Достоверность при P<0,05000.

жению таких показателей агрегатограммы как максимальный размер образовавшихся тромбоцитарных агрегатов и максимальная скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов.

При 30-минутном облучении более эффективным оказалось влияние терагерцовых волн частотой МСИП NO 240 ГГц на ОТП, находящуюся в скрещенных магнитном и электрическом полях: наблюдалось более выраженное, статистически достоверное снижение агрегации тромбоцитов по таким показателям агрегатограммы, как максимальная скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов,

максимальная степень агрегации и максимальная скорость агрегации.

Агрегация кровяных пластинок зависит от активации мембранных гликопротеидных рецепторов тромбоцитов IIb-IIIa и возникновения между ними фибриновых мостиков [3, 11]. Повышение содержания в крови фибриногена увеличивает агрегационную активность тромбоцитов у больных НС [4, 16].

Возможно, что механизм антиагрегационного эффекта терагерцовых волн на частоте МСИП NO 240 ГГц на тромбоциты больных НС, обусловлен его влиянием на активность ферментов NO-синтазы и гуанилатциклазы,

Сравнение эффективности терагерцовых волн на частоте МСИП NO 240 ГГц на тромбоциты больных НС, находящихся в естественном и постоянных магнитном и электрическом полях

Показатели агрегации	В естественном электромагнитном поле			В скрещенных магнитном и электрическом полях		
	5 (n=20)	15 (n=20)	30 (n=20)	5 (n=20)	15 (n=20)	30 (n=20)
Максимальный размер образующихся тромбоцитарных агрегатов, у.е.	2,39 (1,7;2,81)	1,73 (1,4;1,9)	2,09 (1,96;2,3)	2,9 (1,67;4,25) P ₁ =0,755743 Z ₁ =0,31	2,53 (1,87;3) P ₂ =0,001549 Z ₂ =3,16	2,01 (1,72;2,32) P ₃ =0,473481 Z ₃ =0,71
Максимальная скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов, у.е.	1,61 (0,8;2,1)	1,74 (1,14;2,1)	2,1 (1,96;2,07)	1,92 (0,9;2,26) P ₁ =0,735268 Z ₁ =0,33	3,14 (1,6;4,3) P ₂ =0,023075 Z ₂ =2,27	2,07 (1,17;2,72) P ₃ =0,039802 Z ₃ =2,05
Максимальная степень агрегации, %	34,2 (29,2;40,3)	24,5 (17,8;34,5)	28,2 (23,7;34,5)	41,7 (30,1;51,4) P ₁ =0,167725 Z ₁ =1,37	21,2 (8,1;34,9) P ₂ =0,343765 Z ₂ =0,94	22,8 (15,7;29,4) P ₃ =0,043881 Z ₃ =2,01
Максимальная скорость агрегации, у.е.	27,8 (22,6;32,5)	27,7 (22,7;33,8)	29,5 (24,3;33,8)	34,2 (23,4;44) P ₁ =0,144097 Z ₁ =1,46	23,4 (10;37,8) P ₂ =0,330155 Z ₂ =0,97	20,3 (16,2;26,2) P ₃ =0,000137 Z ₃ =3,81

Примечание: В каждом случае приведены средняя величина (медиана – Ме), нижний и верхний квартили (25%;75%). Достоверность при P<0,05000. P1 – сравнение 5-минутного режима; P2 – сравнение 15-минутного режима; P3 – сравнение 30-минутного режима.

приводящим в конечном итоге к образованию NO и циклического гуанозинмонофосфата, которые, наряду с циклическим аденозинмонофосфатом, обладают мощными антиагрегационными свойствами [20]. Кроме того, NO обладает также стресс-лимитирующим эффектом [19], в связи с чем в крови уменьшается содержание фибриногена, необходимого для осуществления процессов агрегации тромбоцитов [3].

Известно, что между электромагнитными терагерцовыми волнами и тромбоцитарными агрегатами существует резонансное взаимодействие [14]. При агрегации величина агрегатов увеличивается и при достижении ими размера, соизмеримого с длиной волны, они вступают в резонансное взаимодействие, что вызывает

процесс дезагрегации тромбоцитарных агрегатов у больных НС.

Заключение

Впервые в условиях *in vitro* показана коррекция нарушенной функциональной активности тромбоцитов больных НС электромагнитными терагерцовыми волнами на частоте МСИП NO 240 ГГц.

В условиях эксперимента *in vitro* использовано воздействие терагерцовых волн на частоте МСИП NO 240 ГГц в скрещенных электрическом и магнитном полях для повышения диффузии возбужденных экзогенных молекул NO в ОТП больных НС, приводящее к возрастанию антиагрегационного эффекта.

Литература

1. Бецкий О.В., Девятков Н.Д., Лебедева Н.Н. Лечение электромагнитными полями. Источники и свойства электромагнитных волн. Биомед радиоэлектрон 2000; 7: 3-9.
2. Бецкий О.В., Креницкий А.П., Майбородин А.В. Биофизические эффекты волн терагерцового диапазона и перспективы развития новых направлений в биомедицинской технологии: «Терагерцовая терапия» и «Терагерцовая диагностика». Биомед технол радиоэлектрон 2003; 12: 3-6.
3. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Дементьева И.А., и др. Тромбоциты. Тюмень 1996; 250 с.
4. Воскобой И.В., Киричук В.Ф., Юданова Л.С. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных различными формами стенокардии. Росс мед вест 2000; 1: 32-6.
5. Габбасов З.А., Попков Е.Г., Гаврилов И.Ю. и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов. Лабордело 1989; 10: 15-8.
6. Голант М.Б. О проблеме резонансного действия когерентных электромагнитных излучений миллиметрового диапазона на живые организмы. Биофизика 1989; 2: 339-48.
7. Голант М.Б. Об успехах КВЧ-медицины. К 90-летию академика Н.Д. Девяткова. 11-й Российский симпозиум с международ. участием «Миллиметровые волны в биологии и медицине» Москва «ИРЭ РАН» 1997; 8-9.
8. Голант М.Б. Роль миллиметровых волн в процессах жизнедеятельности. Сб. научных трудов. Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине. Москва 1991; 545-7.
9. Девятков Н.Д., Арзуманов Ю.Л., Бецкий О.В. и др. Применение низкоинтенсивных электромагнитных миллиметровых волн в медицине. 10-й Российский симпозиум с международ. участием «Миллиметровые волны в биологии и медицине». Москва «ИРЭ РАН» 1995; 6-8.
10. Девятков Н.Д., Голант Н.Б., Бецкий О.В. ММ-волны и их роль в процессах жизнедеятельности. В кн.: Радио и связь. Москва 1991; 103-8.
11. Киричук В.Ф. Физиология крови. Саратов 2002; 102 с.
12. Киричук В.Ф., Андронов Е.В., Майбородин А.В., и др. Эффект влияния излучения терагерцового молекулярного спектра оксида азота на частоте 240 ГГц на процесс активации и агрегации тромбоцитов больных нестабильной стенокардией. Миллимет вол биол мед 2004; 2: 35-40.
13. Киричук В.Ф., Андронов Е.В., Майбородин А.В., и др. Влияние терагерцовых спектров излучения оксида азота на функциональную активность тромбоцитов больных нестабильной стенокардией. Биомед технол радиоэлектрон 2004; 12: 10-5
14. Киричук В.Ф., Волин М.В., Майбородин А.В. и др. Сравнительная характеристика эффективности воздействия на функциональную активность тромбоцитов электромагнитных КВЧ-колебаний. Цитология 2001; 1: 27-33.
15. Киричук В.Ф., Головачева Т.В., Чиж А.Г. КВЧ-терапия. Саратов. Изд-во СГМУ 1999; 360 с.
16. Киричук В.Ф., Шварц Ю.Г. Показатели сосудисто-тромбоцитарного механизма гемостаза и ближайший прогноз нестабильной стенокардии. Кардиология 1998; 38(5): 14-7.
17. Креницкий А.П., Майбородин А.В., Бецкий О.В. Квазиоптический КВЧ генераторный комплекс моделирования детерминированных шумов для биофизических исследований. Биомед технол радиоэлектрон 2003; 2: 17-24.
18. Креницкий А.П., Майбородин А.В., Тупикин В.Д. и др. Электродинамическая модель взаимодействия терагерцовых волн и атмосферного воздуха с биосредой в скрещенных постоянных магнитном и электрическом полях. Биомед технол радиоэлектрон 2004; 11: 35-45.
19. Малышев И.Ю., Манохина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота. Биохимия 1998; 63(7): 992-1006.
20. Северина И.С. Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов окиси азота. Биохимия 1998; 63(7): 939-92.
21. Chrapko WE, Jurazz P, Radomski MW, et al. Decreased platelet nitric oxide synthase activity and plasma nitric oxide metabolites in major depressive disorder. Biol. Psychiatry 2004; 56(2): 129-34.
22. Furchgott RF, Jothianandan D. Endothelium – dependent and independent vasodilation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light. Blood Vessels 1991; 28: 52-61.
23. Tomasiak M, Stelmach H, Rusak T, et al. Nitric oxide and platelet energy metabolism. Acta Biochim Pol 2004; 51(3): 789-803.

Поступила 02/02-2005

Сравнительная эффективность тромболитической терапии тканевым и плазменным активаторами плазминогена у различных по тяжести больных острым инфарктом миокарда

В.А. Шульман, С.Е. Головенкин, В.В. Радионов, Г.В. Матюшин, П.А. Шестерня

Красноярская государственная медицинская академия. Красноярск, Россия

Comparing effectiveness of tissue and plasma plasminogen activator thrombolysis in patients with various severity of acute myocardial infarction

V.A. Shulman, S.E. Golovenkin, V.V. Rodionov, G.V. Matyushin, P.A. Shesternya

Krasnoyarsk State Medical Academy. Krasnoyarsk, Russia

Цель. Сравнить эффективность альтеплазы (АЛ) и стрептокиназы (СК) у различных по тяжести групп больных острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материал и методы. В ретроспективном анализе участвовали 650 больных ОИМ. Все они были разделены на 3 группы. В 1 группу включены 183 больных, леченных АЛ, во 2 группу – 232 пациента, леченных СК, 3 группа состояла из 235 больных ОИМ, которым тромболитическая терапия (ТЛТ) не назначалась. Больные каждой из групп были разделены на 3 подгруппы по величине коронарного прогностического индекса (КПИ) Пила. В подгруппы А вошли больные с величиной КПИ Пила 1-8 баллов, в подгруппы Б с КПИ 9-16 баллов, в подгруппы В – с КПИ > 16 баллов. В выделенных подгруппах сравнивались клинические исходы больных ОИМ, леченных АЛ, СК и без ТЛТ.

Результаты. В подгруппе В летальность при применении АЛ составила 28,6%, что достоверно ниже, чем при назначении СК (50,0%) и без ТЛТ (45,3%) ($p < 0,05$). В подгруппе Б достоверно ниже была летальность при применении АЛ (2,6%) и СК (2,3%) по сравнению с пациентами без ТЛТ (10,6%) ($p < 0,05$). Оба тромболитика в этой подгруппе достоверно снижали частоту развития сердечной недостаточности (СН). В подгруппе А применение АЛ в сравнении со СК и группой без ТЛТ достоверно уменьшало вероятность развития СН и постинфарктной стенокардии, не изменяя летальности и частоты возникновения реИМ.

Заключение. Пациентам ОИМ высокого и низкого риска по величине КПИ Пила для ТЛТ целесообразнее применять АЛ. Пациентам среднего риска по КПИ Пила рекомендуется назначение СК.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, летальность, сердечная недостаточность, реинфаркт.

Aim. To compare alteplase (AL) and streptokinase (SK) effectiveness in patients with various severity of acute myocardial infarction (AMI).

Material and methods. In retrospective analysis, 650 AMI patients were divided into three groups. Group I consisted of 183 subjects administered AL, Group II P 232 individuals receiving SK, and Group III - 235 participants not administered any thrombolytic therapy (TLT). Each group was divided into three subgroups, according to Peel coronary prognostic index (CPI). Subgroup A included patients with Peel CPI of 1-8 points, Subgroup B P 9-16 points, and subgroup C P more than 16 points. Clinical outcomes of patients receiving AL, SK, or no TLT, were compared for all subgroups.

Results. In Subgroup C, lethality in AL therapy (28.6%) was significantly lower than in SK therapy (50.0%) or no TLT (45.3%) ($p < 0.05$). In subgroup B, lethality was lower for both AL and SK treatment (2.6% and 2.3%, respectively), comparing to no TLT (10.6%) ($p < 0.05$). In this subgroup, both thrombolytic agents significantly decreased heart failure (HF) incidence. In subgroup A, AL more effectively than SK or no TLT reduced risk of HF, post-AMI angina, not affecting lethality or recurrent MI rates.

Conclusion. AMI patients with low or high risk by Peel CPI should be administered AL. SK could be recommended for intermediate-risk AMI patients.

Key words: Myocardial infarction, thrombolytic therapy, lethality, heart failure, recurrent myocardial infarction.

Одним из наиболее эффективных методов лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST в последние два десятилетия признан системный тромболитизис. Применяемые в настоящее время тромболитические препараты (ТЛП) по своему механизму действия разделяются на две большие группы: плазменные и тканевые активаторы плазминогена. Среди плазменных активаторов плазминогена наиболее часто используется стрептокиназа (СК), среди тканевых – альтеплаза (Актилизе[®], Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ, Австрия). При сравнении эффективности этих ТЛП в 80-е годы прошлого столетия не было получено существенных различий: TIMI-1 (Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase I), GISSI-2 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico-2), ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) в госпитальной летальности [1-4]. В то же время масштабное исследование GUSTO (Global Use of Strategies To open Occluded coronary arteries), которое закончилось в 1993г, показало меньшую летальность больных ОИМ, леченых АЛ, в сравнении со СК [5,6]. Согласно этому исследованию при лечении АЛ удавалось сохранить 10 жизней на 1 тыс. больных ОИМ, в сравнении с лечением СК. Различие было хотя и достоверным, но сравнительно небольшим, вследствие этого, учитывая большую стоимость АЛ, применение этого препарата в настоящее время в значительной мере ограничено. До последнего времени отсутствовали попытки дифференцированного подхода в назначении этих препаратов, выявления тех пациентов, назначение которым АЛ было бы наиболее эффективным и потому оправданным.

В связи с этим была сделана попытка сравнить эффективности АЛ и СК у различных по тяжести больных ОИМ. Для определения тяжести ОИМ был использован один из интегральных коронарных прогностических индексов (КПИ) исходов ОИМ – индекс Пила (Peel A 1962) [7-9]. Это один из наиболее простых прогностических индексов, включающий 8 показателей – пол, возраст, коронарный анамнез пациента, наличие при поступлении недостаточности кровообращения, нарушений ритма и проводимости, изменения комплекса QRS на ЭКГ. КПИ Пила может быть быстро вычислен врачом при госпитализации больных ОИМ в клинику или на догоспитальном этапе [9]. Исследование было ретроспективным, анализ проводился после выписки больных из стационара.

Материал и методы

Всего для анализа были отобраны 650 больных ОИМ. Больные были разделены на 3 группы. В 1 группу включены 183 больных, леченных АЛ, во 2 – 232 больных, леченных СК, 3 группа состояла из 235 больных ОИМ, которым ТЛТ не назначалась из-за отсутствия в момент их госпитализации тромболитического препарата в клинике. Показаниями для тромболитической терапии ТЛТ служили: непрерывный ангинозный приступ >30 минут; время от начала симптомов ОИМ не более 6 часов; элевация сегмента ST \geq 1 мм как минимум в двух отведениях от конечностей и в V4-6, или \geq 2 мм в отведениях V1-3, или вновь возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса. Противопоказаниями к ТЛТ считали: желудочно-кишечное кровотечение в течение последних 6 недель; геморрагический инсульт в течение последних 6 месяцев; тяжелая неконтролируемая гипертензия – артериальное давление (АД) >180/110 мм рт. ст.; тяжелые хирургические вмешательства или серьезная травма в течение последних 6 недель; острый геморрагический панкреатит; тромболитизис СК в предшествующие 2 года – противопоказание для назначения СК.

Все больные перед ТЛТ получили 250 мг аспирина. До начала ТЛТ вводился болюс гепарина 5000 ЕД с последующей внутривенной (в/в) инфузией гепарина под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в течение 48 часов (начальная скорость введения гепарина составляла 1 тыс. ЕД/ч). При ТЛТ использовалась СК (Санofi-Авентис, Франция) методом в/в инфузии 1500000 ЕД препарата в течение 30 минут или АЛ 100 мг методом в/в инфузии в течение 90 минут. Больные всех трех групп за период госпитализации получали β -адреноблокаторы, антиагреганты, нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), препараты калия.

Больные каждой группы были разделены на 3 подгруппы по величине КПИ Пила. В подгруппы А вошли больные с величиной КПИ Пила – 1-8 баллов, в подгруппы Б – больные с величиной индекса 9-16 баллов и в подгруппы В – больные с КПИ Пила > 16 баллов. Клиническая характеристика больных ОИМ различных подгрупп представлена в таблицах 1-3.

Таблица 1

Характеристика больных в подгруппах низкого риска по КПИ Пила

Исследуемые признаки	Подгруппа низкого риска АЛ n=75	Подгруппа низкого риска СК n=60	Подгруппа низкого риска контроля n=59
Мужчины	68(90,7%)	53(88,3%)	49(83,1%)
Женщины	7(9,3%)	7(11,7%)	10(16,9%)
Возраст (лет) M \pm m	47,4 \pm 7,5	50,4 \pm 9,2	52,6 \pm 9,8
Время от начала симптомов (час) M \pm m	2,5 \pm 1,4	2,6 \pm 1,0	3,0 \pm 1,4
КПИ Пила (баллы) M \pm m	5,0 \pm 2,3	6,1 \pm 2,0	5,6 \pm 2,1

Таблица 2

Характеристика больных в подгруппах среднего риска по КПИ Пила

Изучаемые признаки	Подгруппа среднего риска АЛ n=78	Подгруппа среднего риска СК n=132	Подгруппа среднего риска контроля n=123
Мужчины	57(73,1%)	84(63,6%)	77(62,6%)
Женщины	21(26,9%)	48(36,4%)	46(37,4%)
Возраст (лет) M±m	55,1±11,1	60,7±11,9	63,3±9,2
Время от начала симптомов (час) M±m	2,4±1,2	2,2±1,0	3,0±1,5
КПИ Пила (баллы) M±m	11,1±1,9	12,6±2,2	12,8±2,2

Таблица 3

Характеристика больных в подгруппах высокого риска по КПИ Пила

Изучаемые признаки	Подгруппа высокого риска АЛ n=30	Подгруппа высокого риска СК n=40	Подгруппа высокого риска контроля n=53
Мужчины	21(70,0%)	26(65,0%)	30(56,6%)
Женщины	9(30,0%)	14(35,0%)	23(43,4%)
Возраст (лет) M±m	62,5±9,1	67,3±7,6	67,4±7,0
Время от начала симптомов (час) M±m	2,7±1,4	2,6±1,1	2,9±1,6
КПИ Пила (баллы) M±m	19,0±2,5	20,1±3,1	19,9±3,0

Существенных клинических различий между подгруппами низкого риска в различных группах, а также соответственно среднего и высокого риска не наблюдалось. Это дало основание для сравнения клинических исходов больных ОИМ, леченых АЛ, СК, а также без ТЛТ в одноименных подгруппах риска. При сравнении учитывались: госпитальная летальность, возникновение нефатального реИМ, сердечной недостаточности (СН) и постинфарктной стенокардии.

Результаты

В подгруппе А (КПИ Пила – 1-8 баллов) при лечении АЛ летальных случаев не было, после ТЛТ СК умер 1 (1,7%) больной, в группе контроля, без ТЛТ, смерть наступила тоже у 1 (1,7%) пациента. Различия в летальности были статистически недостоверными ($p > 0,2$). В подгруппе Б (КПИ Пила – 9-16 баллов) достоверные различия в летальности при применении разных тромболитиков отсутствовали. При назначении АЛ умерло 2 (2,6%) больных, а при лечении СК – 3 (2,3%) пациентов ($p > 0,2$). Однако, как введение АЛ, так и СК достоверно снижало летальность в сравнении с группой контроля, где умерло 13 (10,6%) больных ($p < 0,05$). В подгруппе В умерло 4 (28,6%) больных, пролеченных АЛ, 20 (50,0%) – пролеченных СК и 24 (45,3%) пациента из группы контроля. Введение АЛ достоверно снизило летальность в сравнении с ТЛТ СК и без нее ($p < 0,05$). В то же время, летальность больных ОИМ, пролеченных СК, достоверно не отличалась от летальности пациентов группы контроля ($p > 0,2$). Результаты сравнения госпитальной летальности отражены на рисунке 1.

Анализ развития нефатального реИМ в подгруппе А показал, что частота этого осложнения

достоверно не отличается в группах с ТЛТ АЛ, СК и без ТЛТ. При ТЛТ АЛ реИМ развился у 3 (4,0%) пациентов, при ТЛТ СК – 1 (1,7%), без ТЛТ – 1 (1,7%) ($p > 0,2$). В подгруппе Б при лечении АЛ нефатальные реИМ развились у 14 из 76 выживших пациентов (18,4%), при введении СК у 12 (9,3%), а в группе контроля у 10 (8,8%). Частота реИМ в группе больных, леченных АЛ, оказалась достоверно выше в сравнении с контролем ($p < 0,05$), и недостоверно выше, в сравнении с группой СК ($p > 0,1$). В подгруппе В среди выживших 23 больных при лечении АЛ нефатальный реИМ развился у 4 (17,4%); в группе СК у 5 (25,0%) из 20 пациентов, а в группе контроля у 5 из 29 больных (17,2%). Различия статистически недостоверны. Результаты сравнения частоты возникновения нефатального реИМ представлены на рисунке 2.

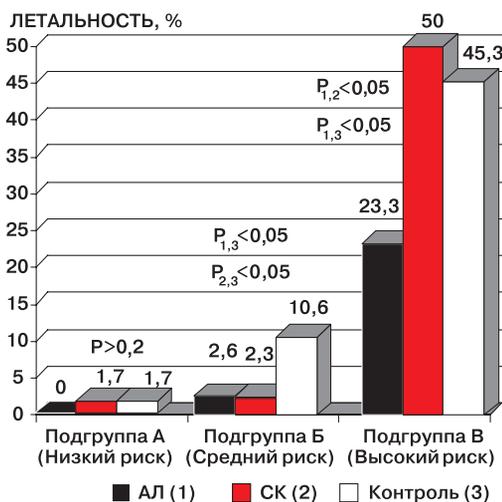


Рис. 1 Летальность у больных ОИМ в подгруппах различного риска.

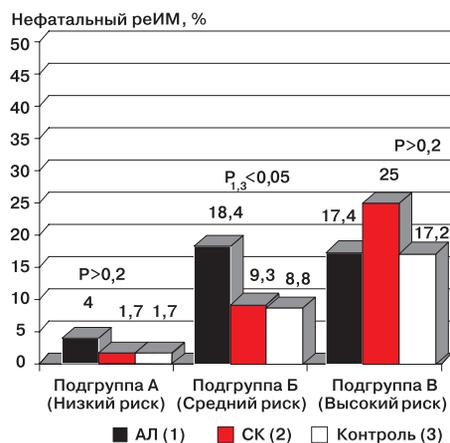


Рис. 2 Возникновение нефатального реИМ у больных ОИМ в подгруппах различного риска.

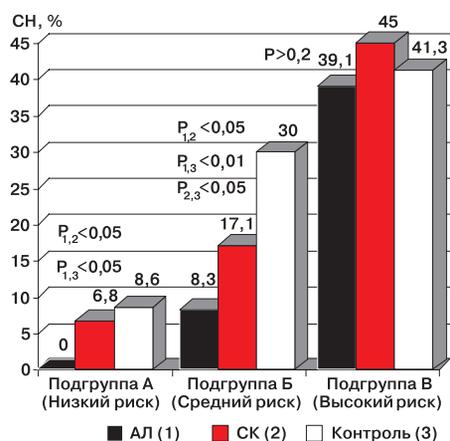


Рис. 3 Возникновение СН у больных ОИМ в подгруппах различного риска.

При анализе развития СН у больных ОИМ в подгруппах были получены следующие результаты. В подгруппе А после ТЛТ АЛ СН отсутствовала. После лечения СК у 4 (6,8%) пациентов развилась СН, без применения ТЛТ – у 5 (8,5%) больных. ТЛТ АЛ достоверно снижала развитие СН у больных ОИМ низкого риска в сравнении с терапией СК ($p < 0,05$) и группой, где тромболитики не использовались ($p < 0,05$). ТЛТ СК не уменьшала числа случаев СН у больных ОИМ низкого риска в сравнении с группой контроля ($p > 0,2$). В подгруппе Б после лечения АЛ СН развилась у 6 (8,3%) больных. Это достоверно ниже, чем в группе ТЛТ СК 22 (17,1%, $p < 0,01$) и группе без ТЛТ 33 (30,0%, $p < 0,05$). Применение СК для ТЛТ в сравнении с группой больных без ТЛТ, также достоверно снизило количество случаев возникновения СН. В подгруппе В после лечения АЛ СН наблюдалась у 9 (39,1%) больных, при

лечении СК – у 9 (45%), а в группе контроля – у 12 (41,3%). Несмотря на снижение развития СН при лечении АЛ, в сравнении с СК и группой контроля, различия не были статистически достоверными. Результаты сравнения частоты возникновения СН отражены на рисунке 3.

При анализе развития постинфарктной стенокардии у больных ОИМ в подгруппах были получены следующие результаты. В подгруппе А ангинозные боли в груди при выписке сохранялись только у 1 (1,3%) больного, пролеченного АЛ. При лечении СК стенокардия регистрировалась у 6 (10,2%) больных, а в группе контроля – у 7 (12,1%) пациентов. ТЛТ АЛ достоверно уменьшала вероятность возникновения постинфарктной стенокардии как в сравнении с ТЛТ СК ($p < 0,05$), так и с группой контроля ($p < 0,05$). Достоверных различий по частоте возникновения постинфарктной стенокардии в группе ТЛТ СК и группе контроля не выявлено ($p > 0,2$). В подгруппе Б применение СК для ТЛТ достоверно уменьшало вероятность появления постинфарктной стенокардии в сравнении с группой контроля; при лечении СК стенокардия при выписке сохранялась у 11 (8,5%) пациентов, а в группе контроля – у 19 (17,4%) ($p < 0,05$). При лечении АЛ отмечена тенденция к снижению развития постинфарктной стенокардии (13,2%), в сравнении с группой контроля (17,2%), однако, эти различия не достигли статистической значимости ($p > 0,1$). В подгруппе В постинфарктная стенокардия при выписке сохранялась у 7 (30,4%) больных из группы АЛ, у 4 (20,0%) пациентов из группы СК и у 7 (23,3%) из группы контроля. Различия в частоте возникновения данного осложнения не были статистически достоверными.

ТЛТ у больных ОИМ в целом увеличивала число геморрагических осложнений. В группе пациентов без ТЛТ отмечено лишь 2 (0,9%) случая кровотечений, причем оба – малые, т.е. не требующие введения кровезаменителей и прекращения антитромботической терапии (по TIMI). Это достоверно меньше, чем в группе АЛ – 20 (10,9%) больных ($p < 0,05$) и СК – 22 (9,5%) пациента ($p < 0,05$). При назначении для ТЛТ АЛ 18 (9,8%) больных имели малые (по TIMI) кровотечения, 2 (1,1%) – большие. В группе пролеченных СК у 20 (8,6%) пациентов развились малые (по TIMI) геморрагии, у 2 (0,9%) – большие.

Обсуждение

В подгруппе В (высокого риска) применение АЛ, в сравнении со СК и пациентами без ТЛТ,

позволило достоверно снизить летальность, не изменив частоты возникновения нефатального реИМ, СН и постинфарктной стенокардии.

В подгруппе Б (среднего риска) назначение АЛ и СК достоверно снижало летальность и уменьшало развитие СН в госпитальный период. Однако, при АЛ по сравнению с СК, достоверно чаще развивался нефатальный реИМ.

В подгруппе А (низкого риска) использование с целью ТЛТ и АЛ и СК не позволило достоверно снизить летальность и уменьшить частоту возникновения нефатального реИМ. Однако, в отличие от СК, АЛ достоверно снизил частоту возникновения СН и постинфарктной стенокардии.

Настоящее исследование подтверждает тот факт, что применение ТЛТ по сравнению с больными без ТЛТ, оказывает положительное влияние на снижение летальности и улучшение качества жизни (КЖ) пациентов с ОИМ. Однако, учитывая различную стоимость тромболитических препаратов, актуальным является вопрос выбора тромболитика для каждого конкретного больного. АЛ и СК имеют различные цены. Тромболизис АЛ оценивается в 1100€, а СК примерно в 4,5 раза дешевле – 240€ [10,11]. Поэтому актуален не только клинический анализ сравнительной эффективности этих препаратов, но и фармакоэкономический.

В подгруппе В (высокого риска) применение АЛ, в отличие от СК, позволяет снизить летальность. При анализе [11,12] выяснено, что на каждые 4 больных высокого риска, пролеченных АЛ, можно спасти жизнь 1 пациента. Таким образом, финансовые затраты на спасение 1 больного ОИМ высокого риска составят

4400€. Применение СК у пациентов этой подгруппы нецелесообразно, т.к. это не снижает летальности. В подгруппе Б (среднего риска) и АЛ и СК достоверно уменьшали летальность в сравнении с пациентами, которым ТЛТ не проводилась. Анализ показал, что ТЛТ, независимо от выбора тромболитика, у каждых 12 больных ОИМ в подгруппах среднего риска позволяет избежать 1 смерти. Расходы для сохранения одной жизни при назначении СК составят 2880€, при АЛ – 13200€. Таким образом, у пациентов с ОИМ среднего риска для ТЛТ экономически целесообразнее использовать СК.

Выводы

- Выбор препарата для ТЛТ у больных ОИМ необходимо осуществлять с учетом тяжести состояния по КПИ Пила.
- Пациентам высокого риска по КПИ Пила ≥ 17 баллов рекомендуется применение АЛ, поскольку только этот тромболитический препарат достоверно снижает госпитальную летальность у данной категории больных.
- Пациентам среднего риска по КПИ Пила = 9-16 баллам рекомендуется назначение СК, поскольку этот препарат у данной категории больных снижает госпитальную летальность также как и АЛ, имея при этом гораздо меньшую стоимость.
- У пациентов ОИМ низкого риска по КПИ Пила = 1-8 баллам ТЛТ не оказывает влияния на летальность. Однако АЛ, в отличие от СК, достоверно уменьшает количество случаев СН и постинфарктной стенокардии и поэтому может быть рекомендована этой категории больных.

Литература

1. Chesebro JH, Knatterud H, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase 1. A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142-54.
2. The TIMI Research Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-6.
3. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico: GISSI-2. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
4. Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group (ISIS-3). A randomized comparison of streptokinase versus tissue plasminogen activator versus anistreplase and of aspirin plus heparin aspirin alone among 41.299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 759-70.
5. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
6. Van de Werf F, Topol EJ, Lee KL, et al. for the GUSTO Investigator. Variations in patient management for acute myocardial infarction in the United States and other countries. Results from the GUSTO Trial. *JAMA* 1995; 273: 1586-91.
7. Peel A, Semple T, Wang J, et al. A coronary prognostic index for grading the severity of infarction. *Brit Heart J* 1962; 24: 745-60.
8. Ступелис И.Г. Прогнозирование в кардиологии. Вильнюс «Минтис» 1971; 163 с.
9. Алперт Дж., Френсис Г. Лечение инфаркта миокарда. Практическое руководство: Пер. с англ. Москва «Практика» 1994; 255 с.
10. Крыжановский В.А. Диагностика и лечение инфаркта миокарда. Киев «Феникс» 2001; 451 с.
11. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. Москва «Медиа Сфера» 1998; 352 с.
12. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988; 318: 1728-33.

Поступила 03/05-2005

Психосоциальные особенности пациентов с инфарктом миокарда и эффективность реабилитационных программ

Н.Б. Лебедева, О.В. Лебедев², Н.И. Тарасов, Е.Ю. Якушева¹ О.Л. Барбараш¹

Кемеровский кардиологический центр, Кемеровская государственная медицинская академия¹, Отделенческая больница ст. Кемерово². Кемерово, Россия

Psychosocial features of myocardial infarction patients and rehabilitation programs' effectiveness

N.B. Lebedeva, O.V. Lebedev², N.I. Tarasov, E.Yu. Yakusheva¹ O.L. Barbarash¹

Kemerovo Cardiology Dispanser, Kemerovo State Medical Academy¹, Kemerovo Station Hospital². Kemerovo, Russia

Цель. Выявить психосоциальные факторы и особенности личности, определяющие эффективность реабилитационных программ при инфаркте миокарда (ИМ).

Материал и методы. Обследованы 100 мужчин с крупноочаговым ИМ в возрасте 35-73 лет (средний возраст $-51,6 \pm 1,7$). Помимо общепринятой оценки клинического состояния пациентов, исследовали психоэмоциональный статус с помощью теста Люшера, стандартизированной методики исследования личности (СМИЛ), шкал личностной и реактивной тревожности Спилбергера-Ханина, опросника Дженкинса для определения типа коронарного поведения, анкеты оценки качества жизни. Половина обследованных больных посещала занятия Коронарного Клуба с целью модификации поведенческих факторов риска ишемической болезни сердца.

Результаты. Полученные результаты в целом свидетельствуют о высокой эффективности поведенческих реабилитационных программ у больных ИМ. Показаны менее благоприятное течение постинфарктного периода и большая эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с типом А коронарного поведения.

Заключение. Необходимо использовать поведенческие программы в комплексе реабилитации больных ИМ в ранние сроки.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реабилитация, психосоциальный статус, тип поведения, тревожность, эффективность.

Aim. To investigate psychosocial factors and personality traits affecting the effectiveness of myocardial infarction (MI) rehabilitation programs.

Material and methods. One hundred males with Q-wave MI, aged 35-73 (mean age 51.6 ± 1.7 years), were examined. Standard clinical examination was combined with psychoemotional status assessment (Luscher test, SMIL questionnaire, Spielberger-Khanin State-Trait Anxiety Inventory, Jenkins Activity Survey on coronary behavior type, quality-of-life scales). One-half of the participants attended Coronary Club sessions, to modify behavioral risk factors for coronary heart disease.

Results. The results obtained demonstrate high effectiveness of behavioral rehabilitation programs in MI patients. People with Type A coronary behavior had more complicated post-MI period, and more evident effectiveness of rehabilitation programs.

Conclusion. Behavioral programs should be included into early complex rehabilitation of MI patients.

Key words: Myocardial infarction, rehabilitation, psychosocial status, behavior type, anxiety, effectiveness.

Введение

Большинство современных реабилитационных программ для больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), ориентировано в основ-

ном на клинические показатели и включает в себя медицинские и физические аспекты. Однако в настоящее время не вызывает сомнений необходимость использования в постинфарктных

реабилитационных программах психологических воздействий и мероприятий, направленных на коррекцию поведенческих факторов риска (ФР): курения, привычек питания, типа коронарного поведения, эмоциональных стрессов и тревожности. Вместе с тем остается неопределенной эффективность подобных программ в зависимости от исходных психосоциальных характеристик больных, наиболее значимыми из которых являются принадлежность к определенному типу личности и уровень тревожности [11].

С 1959 г получила развитие предложенная Friedman M и Rosenman H, et al. [14] концепция о взаимосвязи развития ишемической болезни сердца (ИБС) с определенными поведенческими особенностями, в совокупности получившими название типа коронарного поведения А (ТКПА). Если возникновение ИБС однозначно ассоциируется со своеобразием психосоциального статуса, в частности с принадлежностью пациента к ТКПА [16], то роль ТКП в прогрессировании ИБС остается дискуссионной [14,17]. Важным фактором, тесно связанным с типом поведения и оказывающим влияние на развитие ИБС, является уровень личностной тревожности (ЛТ) [18].

Цель настоящего исследования – изучение особенностей течения постинфарктного периода и оценка эффективности реабилитационных программ в зависимости от ТКП и уровня ЛТ пациентов.

Материал и методы

Обследованы 100 мужчин с крупноочаговым ИМ в возрасте 35–73 лет (средний возраст – $51,6 \pm 1,7$). Повторный ИМ диагностирован у 13% больных. Средний срок пребывания в стационаре $18,9 \pm 2,5$ дня.

Клинический статус больных оценивали традиционно. Психологические исследования включали: стандартизованный метод исследования личности (СМИЛ) [4]; шкалы личностной и реактивной тревожности Спилберга в модификации Ханина [1,19]; опросник Дженкинса для определения ТКП [8]; анкету оценки качества жизни (КЖ) ВКНЦ РАМН [7]. Исследование проводили на десятые сутки от начала развития ИМ и через шесть месяцев после выписки из стационара.

Лечение всех больных, включенных в исследование, осуществляли по общепринятым правилам; оно не различалось в выделенных группах.

На стационарном этапе и в течение первого месяца после выписки 50% больных посещали занятия Коронарного клуба (КК), рассчитанные на психологическую реабилитацию и модификацию поведенческих ФР ИБС. Эти больные составили группу коррекции. Пациенты, не посещавшие занятия КК, вошли в контрольную группу. Рандомизация больных в группы воздействия производи-

лась методом случайной выборки. Группы статистически не различались по полу, возрасту, исходной тяжести ИМ и ТКП (таблица 1).

Таблица 1

Исходная характеристика (на 10 суток от начала ИМ) групп больных в зависимости от объема реабилитационных мероприятий.

Группы/показатели	Группы	
	коррекции n=50	контроль- ная n=50
Средний возраст (годы)	$49,7 \pm 1,2$	$50,8 \pm 2,4$
Длительность предшествующей стенокардии (годы)	$5,6 \pm 2,4$	$7,8 \pm 2,6$
Выявление злокачественных желудочковых нарушений ритма (>III градации по Lown B) (%)	26,7	27,3
Средняя ФВЛЖ	$0,527 \pm 3,4$	$0,537 \pm 2,8$
Больные с повторными ИМ (%)	10,3	15,9
ТКПА (%)	60	50
Средний уровень ЛТ (баллы).	$47,2 \pm 0,9$	$46,9 \pm 1,3$

Примечание: ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; различия между группами статистически недостоверны.

Формы работы КК создавали на основе опыта использования подобных программ в других клиниках; они включали лекции-беседы с доведением до пациентов информации о болезни, методах диагностики, лечения, профилактики, ФР, а также психотерапевтические воздействия: аутотренинг, гипноусуггестивную терапию, арт-терапию, при необходимости психофармакотерапию транквилизаторами и антидепрессантами в малых дозах.

По результатам отдаленного наблюдения все больные были разделены на три группы: I – больные с неосложненным течением ИМ, имевшие стабильную стенокардию \leq I функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, сердечную недостаточность (СН) \leq I ФК по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA), без периодов прогрессирования болезни и повторных госпитализаций; II – больные с относительно благоприятным течением ИМ, имевшие стенокардию II ФК, СН \leq II ФК, без повторных госпитализаций, III – больные с неблагоприятным течением ИМ, со стенокардией III–IV ФК, СН III–IV ФК, имевшие одну или более повторных госпитализаций по поводу прогрессирования ИБС, с рецидивами и повторными ИМ.

При статистической обработке полученных результатов использовались корреляционный анализ, критерий t Стьюдента для оценки достоверности средних величин и различий между группами, а также критерий Пирсона χ^2 при сравнении групп по клиническим признакам. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Известно, что одним из важных условий, определяющих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являются определенные психофизиологические и личностные характеристики человека [18]. В настоящее время существуют убедительные данные о том, что носители комплекса поведенческих харак-

теристик, объединяемых в понятие ТКП А, во много раз более предрасположены к развитию ИБС [6, 16]. Однако до сих пор неясна значимость принадлежности пациента к ТКП для прогноза заболевания [9, 15, 16]. Единичные зарубежные исследования свидетельствуют о высокой эффективности мероприятий, корригирующих ТКП больных ИБС [14]. Учитывая определенные «национальные особенности» менталитета, в частности у больных ИБС [12] целесообразна разработка отечественных реабилитационных программ и оценка их эффективности.

В ранее проведенных исследованиях [2] показано, что если у больных ИБС распространенность ТКП А значительно выше, чем у здоровых лиц того же возраста, то принадлежность пациента с хроническими формами ИБС к ТКП А не ассоциируется с неблагоприятным прогнозом заболевания. Связь типологических особенностей коронарного поведения пациента с тяжестью прогноза ИБС стала предметом дальнейших исследований.

В настоящей работе показано, что исходно среди больных ИМ преобладали (60%) больные ТКП А, пациенты с ТКП АБ составили 40%, лица с типом Б отсутствовали. Представленные результаты подтверждают хорошо известный факт о более высокой частоте распространения ТКП А среди больных ИБС [10].

При анализе социального положения обнаружено преобладание среди пациентов с ТКП А служащих — 47%, рабочие и водители транспорта составили 30%, пенсионеры — 17%, руководители — 6%. Среди пациентов с ТКП АБ большинство (48%) составили рабочие и водители, пенсионеров было 32%, служащих — 15%, руководителей — 5% ($p < 0,05$).

Известно, что ЛТ является фактором, определяющим склонность человека к стрессам [2, 13]. Вместе с тем основоположники концепции поведенческого типа Friedman М. и Rosenman Н. были убеждены, что ЛТ не является существенным элементом поведения ТКП А [14]. Однако результаты, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о противоположной закономерности.

Среди обследованных пациентов преобладали (58%) больные с высоким уровнем ЛТ, умеренно повышенная ЛТ была свойственна 42% пациентов, лица с низким уровнем ЛТ отсутствовали. Среди больных с ТКП А у 75% имел место высокий уровень ЛТ, у 25% — умеренно

повышенный, соответственно средний балл ЛТ в этой группе составил $50,6 \pm 0,8$. У большинства больных с ТКП АБ был умеренно повышенный уровень ЛТ, средний ее балл составил $46,1 \pm 1,1$ ($p_{А-Б} < 0,001$). Обнаружена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем ЛТ и выраженностью ТКП: чем больше было у больного черт ТКП А, тем выше был уровень ЛТ ($r = -0,37$, $p < 0,05$).

При выявлении ФР прогрессирования ИБС оказалось, что 67% больных имели в анамнезе артериальную гипертензию (АГ), 56% курили, 36% имели избыточный вес, 5% страдали сахарным диабетом (СД). На момент пребывания в стационаре у всех больных концентрации холестерина (ХС) в плазме не превышала норму, что, по-видимому, было связано с действием препаратов, влияющих на липидный профиль. Анализируя зависимость основных ФР от ТКП, обнаружили, что курящих среди лиц с ТКП АБ она была достоверно выше, чем у лиц с ТКП А — 62% vs 38% соответственно ($p < 0,001$). Однако предшествующая АГ чаще, в 65% случаев, диагностировалась у пациентов с ТКП А, чем у лиц с ТКП АБ — 35%. Приведенные данные противоречат ранее высказанному мнению о сходстве «конституции курильщика» с «коронарным типом личности» [2]. В ранее проведенных исследованиях здоровых юношей — студентов, представители ТКП А оказались курящими реже, чем юноши, относящиеся к ТКП Б [3].

Результаты шестимесячного наблюдения показали, что у 39% больных наблюдалось благоприятное течение ИМ (I группа), у 36% — относительно благоприятное (II группа), и у 25% — неблагоприятное (III группа). Анализируя зависимость течения ИМ от исходного ТКП, отметили, что среди лиц с ТКП А у 20% наблюдалось благоприятное течение ИМ, у 45% — относительно благоприятное и у 35% — неблагоприятное. Среди лиц с ТКП АБ неблагоприятное течение ИМ зафиксировано лишь у 15%, относительно благоприятное — у 30%, а у большинства (55%) ИМ протекал благоприятно. Обнаружена взаимосвязь характера течения постинфарктного периода и исходного уровня ЛТ. В I группе преобладали (61%) больные с умеренно повышенным уровнем ЛТ, высокий уровень ЛТ отмечен у 38%, тогда как в III группе уровень ЛТ был высоким у 80% больных, а умеренно повышенным — у 20%. Средний балл ЛТ составил в I группе $44,2 \pm 1,6$, во II группе — $48,6 \pm 1,2$

и в III группе был наиболее высоким $-52,3 \pm 1,6$ ($p_{1-3} < 0,001$). Таким образом, наличие у больных ИМ ТКП А и высоких значений ЛТ сочеталось с повышением вероятности неблагоприятного исхода заболевания.

Коррекция черт личности пациента, которые способствуют формированию «нездорового» образа жизни – наиболее важная часть реабилитационных программ. Однако до сих пор данные о возможности изменения поведенческого стиля у больных ИБС малочисленны [5,14].

Занятия КК посещали 50% больных. Эта группа больных в целом отличалась более благоприятным течением постинфарктного периода.

Среди больных группы коррекции у всех пациентов ТКП А произошла трансформация поведения в тип АБ, соответственно этому, средний балл по опроснику Дженкинса через 6 месяцев после развития ИМ составил $37,5 \pm 4,1$, тогда как в контрольной группе – $29,1 \pm 1,5$ ($p < 0,001$). В группе коррекции более выражено понизился уровень ЛТ – на $12 \pm 2,4$ балла и составил в среднем $37,8 \pm 2,2$ балла, тогда как в контрольной группе средний балл уровня ЛТ остался высоким $46,4 \pm 3,4$ ($p < 0,001$).

В группе коррекции диету на момент повторного обследования соблюдало 93%, в контрольной группе только 26% больных. Среднее содержание ХС в группе коррекции стало достоверно ниже, чем в контрольной группе – $4,4 \pm 0,01$ vs $5,4 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно ($p < 0,01$). Периодическое повышение артериального давления (АД) наблюдалось у 13% больных из группы коррекции и у 60% больных контрольной группы, от курения отказались 27% и 2% пациентов соответственно (таблица 2).

Анализируя эффективность модификации ФР в зависимости от исходного ТКП, обнаружили, что после посещения занятий КК среди лиц как ТКП А, так и типа АБ достоверно снизились уровень ЛТ и балл ТКП по сравнению с исход-

ными и по сравнению с показателями больных, не посещавших занятия КК (таблица 2). Особенно эффективной оказалась коррекция ТКП у больных с исходным ТКП А. Все пациенты с этим ТКП в процессе обучения в КК трансформировали свое поведение в тип АБ, в то время как среди пациентов с ТКП А, не посещавших КК, модификации ТКП не произошло; напротив, проявления поведенческих черт, свойственных ТКП А, усилились. Сравнительная эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с принадлежностью к различным ТКП, следует отметить, что у представителей с исходным ТКП А, посещавших занятия КК, отмечена выраженная положительная динамика уровня ЛТ (рисунок 1).

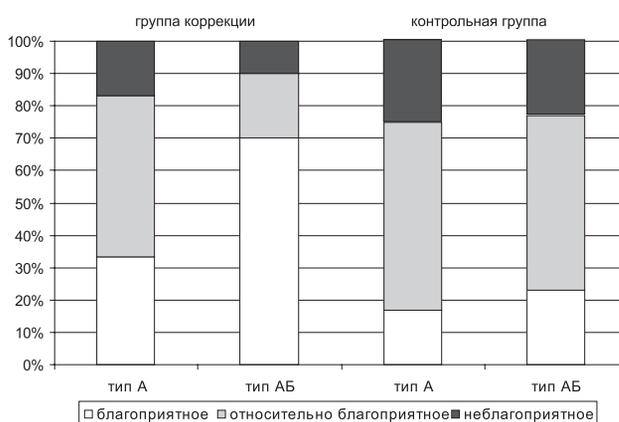


Рис. 1 Течение постинфарктного периода в зависимости от исходного ТКП в исследуемых группах.

Течение постинфарктного периода в группе коррекции и в контрольной группе оказалось более благоприятным у пациентов с исходными ТКП АБ. При сравнении длительности предшествующей стенокардии у пациентов с различными ТКП выяснилось, что представители ТКП АБ имели более длительный коронарный анамнез. Средняя его продолжительность составила у больных ТКП АБ $11,3 \pm 2,2$, а у ТКП А – $5,6 \pm 3,2$ года ($p < 0,001$). Факт наличия

Таблица 2

Динамика средних баллов ТКП и уровня ЛТ в зависимости от исходного ТКП в группах коррекции и контроля

	Группа коррекции, n=50				Контрольная группа, n=50			
	Тип А, n=23		Тип АБ, n=27		Тип А, n=24		Тип АБ, n=26	
Сроки обследования/показатели	10 сут 1	6 мес, 2	10 сут 3	6 мес 4	10 сут 5	6 мес 6	10 сут 7	6 мес 8
Средний балл типа поведения	$26,3 \pm 0,7$	$37,3 \pm 1,4$ $P_{1-2} < 0,001$	$36,8 \pm 1,3$ $P_{2-3} < 0,05$	$39,8 \pm 1,4$	$24,8 \pm 0,8$	$28,8 \pm 1,8$ $P_{2-6} < 0,05$	$34,9 \pm 0,7$	$35 \pm 1,3$ $P_{4-8} < 0,05$
Средний балл уровня ЛТ	$49 \pm 3,5$	$36,8 \pm 2,4$ $P_{1-2} < 0,05$	$44,6 \pm 2,2$	$37,6 \pm 1,3$ $P_{3-4} < 0,05$	$46,6 \pm 4,1$	$49,6 \pm 2,6$ $P_{2-6} < 0,05$	$47,3 \pm 1,9$	$45,5 \pm 2,4$ $P_{4-8} < 0,05$

более длительного анамнеза у представителей ТКП АБ можно объяснить с позиции феномена «динамики стиля поведения» в сторону снижения социальной активности, заключающейся в уменьшении выраженности поведенческих черт, свойственных типу А по мере увеличения продолжительности заболевания [9]. Возможно, что именно этот адаптационный феномен определяет более благоприятное течение заболевания у представителей ТКП АБ. Следует помнить, что длительный предшествующий анамнез у больных ИБС перед развитием ИМ оценивается как эффект прекондicionирования, что также определяет большую вероятность благоприятного течения постинфарктного периода [2,6].

В дальнейшем, в работе была поставлена задача определения различий в характере течения постинфарктного периода у представителей различных ТКП с одинаковыми продолжительностью заболевания и тяжестью острого периода ИМ. У пациентов, не различающихся по длительности предшествующего анамнеза, ТКП А может служить предиктором неблагоприятного прогноза. В группе пациентов с ис-

ходным ТКП А 16,6% имели благоприятный исход заболевания, 41,7% — относительно благоприятный и 41,7% — неблагоприятный. В группе пациентов с ТКП АБ у 33,3% наблюдался благоприятный исход, у 50,1% — относительно благоприятный и лишь у 16,6% — неблагоприятный ($p < 0,01$).

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют, что ТКП А у пациентов ИБС ассоциируется с менее благоприятным течением заболевания. Однако представители ТКП А способны менять свой поведенческий стиль в ходе реабилитационных мероприятий. Готовность изменить свой образ жизни, и, следовательно, эффективность поведенческих реабилитационных программ наиболее высоки у представителей ТКП А, по сравнению с пациентами, имеющими ТКП АБ.

В целом, приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности поведенческих реабилитационных мероприятий у больных с перенесенным ИМ и о необходимости включения этих мероприятий в комплекс постинфарктной реабилитации уже в ранние сроки после развития ИМ.

Литература

1. Ахмеджанов Э.Р. Психологические тесты. Москва «Светотон» 1995.
2. Барбараш Л.С., Барбараш О.Л., Барбараш Н.А. Личность, стресс и ИБС. Кемерово 1999.
3. Барбараш Н.А., Тульчинский М.Я., Кувшинов Д.В. и др. Психофизиологические особенности студентов с различными типами «коронарного поведения». *Alma mater* 2000; 3: 32-3.
4. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д. Методика многостороннего исследования личности. Москва «Фолиум» 1994.
5. Гаврилова Е.А. Роль поведенческого типа А и психического стресса в развитии ишемической болезни сердца, возможности психопрофилактики и психотерапии заболевания. *Кардиология* 1999; 9: 72-8.
6. Дзизинский А.А., Пузырев В.П. Наследственность и атеросклероз. Новосибирск «Наука» 1987.
7. Зайцев В.П. Определение качества жизни у больных инфарктом миокарда. *Кардиология* 1993; 3: 67-72.
8. Положенцев С.Д., Руднев Д.А. Поведенческий фактор риска ИБС. Ленинград «Наука» 1990.
9. Положенцев С.Д., Руднев Д.А. Гормонально-медиаторные корреляты поведенческого типа А как фактора риска ИБС. *Кардиология* 1990; 1: 93-5.
10. Booth JK, Kowleys G, Friedman MS. Psychological predictors of heart disease: a quantitative review. *Psych Bull* 1987; 101: 343-62.
11. Connor N. Psychological risk factors and non-fatal myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1158-64.
12. Ceckerham WC, Kunz G, Lueschen G, et al. On concern with appearance health beliefs and eating habits: a reappraisal comparing americans and west germans. *Health and Social Behav* 1998; 29(3): 265-9.
13. Frasure-Smith N. In-hospital symptoms of psychological stress of long-term outcome after acute myocardial infarction in men. *Am J Cadiol* 1991; 67: 121-7.
14. Friedman M, Thoresen CE. Alteration of type A behavior and its effect on cardiac recurrences in post myocardial infarction patients: summary results of the Recurrent Coronary Prevention Project. *Am Heart J* 1986; 112: 653-65.
15. Mattews K. Coronary heart disease and type A behaviours: update on alternative to the Booth-Kewley and Friedman (1987) Quantitative review. *Psychological ul* 1988; 104: 373-80.
16. Thoresen CE, Powell LH. Type A behaviour pattern: new perspectives on theory, assessment and intervention. *J Consult Clin Psychol* 1992; 40: 595-604.
17. Sloan RP, Bigger T. Biobehavioural factors in Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS). *Circulation* 1991; 83(4): 1152-7.
18. Steptoe A. Psychosocial factors in the aetiology of coronary heart disease. *Heart* 1999; 82: 258-9.
19. Spielberger CD. Manual for the state trial anxiety inventory. Palo Alto: Consulting Psychologist Press 1983.

Поступила 25/03-2004

Клиническое изучение отечественного антиаритмического препарата III класса нибентана для купирования суправентрикулярных нарушений ритма сердца

В.Г. Валиев, А.Э. Радзевич*, В.А. Горшков¹, Е.М. Зелтынь¹, А.Б. Безпрозванный, Е.Н. Остроумов²

Городская клиническая больница № 52 г. Москвы, ¹Московский государственный медико-стоматологический университет, ²Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов. Москва, Россия

Clinical study of Russian class III antiarrhythmic agent, nibentan, in supraventricular arrhythmia management

V.G. Valiev, A.E. Radzevich, V.A. Gorshkov¹, E.M. Zeltyn¹, A.B. Besprozvanny, E.N. Ostroumov²

Moscow City Clinical Hospital No. 52, ¹Moscow State Medico-Stomatological University, ²Research Institute of Transplantology and Artificial Organs. Moscow, Russia

Цель. Изучить клиническую эффективность нового, отечественного, антиаритмического препарата III класса – нибентана, при различных суправентрикулярных нарушениях ритма сердца.

Материал и методы. Обследованы 153 пациента с фибрилляцией, трепетанием предсердий, суправентрикулярной тахикардией. Использовались: мониторинг электрокардиограммы, эхокардиография, определение электролитного баланса и биохимические анализы крови. Изучены кинетика и перфузия миокарда левого желудочка (ЛЖ) методом компьютерной сцинтиграфии. Обработка результатов проводилась при помощи программы 4DM spect.

Результаты. Обнаружена высокая антиаритмическая эффективность нибентана при различных суправентрикулярных нарушениях ритма сердца. Значимых влияний на показатели центральной гемодинамики и перфузии миокарда ЛЖ не выявлено.

Заключение. В данном исследовании новый антиаритмический препарат нибентан проявил свойства истинного антиаритмика III класса.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, антиаритмический препарат III класса, Нибентан.

Aim. To study clinical efficacy of a new, class III, antiarrhythmic agent, nibentan, in various supraventricular (SV) cardiac arrhythmias.

Material and methods. In total, 153 patients with atrial fibrillation, atrial flutter, or SV tachycardia were examined. Electrocardiography monitoring, echocardiography, electrolyte balance assessment, biochemical blood assay were performed. Left ventricular (LV) kinetics and perfusion was measured by myocardial computer scintigraphy method. The results were processed with 4DM spect program.

Results. Nibentan demonstrated high antiarrhythmic activity in various SV cardiac arrhythmias. No significant effects on central hemodynamics and LV myocardial perfusion were observed.

Conclusion. In this trial, a new medication, nibentan, demonstrated the qualities of a true class III antiarrhythmic agent.

Key words: Atrial fibrillation, atrial flutter, class III antiarrhythmic agent, nibentan.

Введение

Распространение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) приобрело эпидемический характер, о чем свидетельствует увеличивающийся удельный вес болезней системы кровообра-

щения как главной причины инвалидизации и смертности. Особую тревогу вызывает рост распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) и других ССЗ, поражающих лиц трудоспособного возраста. Одним из частых

осложнений ИБС являются нарушения ритма сердца,отягощающие ее течение и повышающие риск внезапной смерти (ВС) [1]. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто развивающимся нарушением ритма сердца, которым страдают 0,9% всех жителей развитых стран. Частота возникновения ФП увеличивается с возрастом: после 65 лет эта форма аритмии имеет место у 6% населения. ФП нередко сочетается со структурными изменениями миокарда, однако известна и ее идиопатическая форма, особенно у молодых пациентов, что связывают с повышенным тонусом блуждающего нерва [4,5]. Исследования в этом направлении велись отечественными учеными с 60-х годов прошлого столетия. Особенностью ФП такого генеза являются зоны «невозбудимости» в пейсмекерных клетках при воздействии ацетилхолина [2,3].

В настоящее время синтезированы и применяются в клинике большое число антиаритмических препаратов, но ни один из них не отвечает критериям «идеального антиаритмика». Достаточно большое количество кардиальных и экстракардиальных побочных эффектов существенно ограничивает применение каждого из антиаритмических средств, часто порождая самостоятельные проблемы. Для лечения ФП в клинической практике долгое время применялись в основном хинидиноподобные антиаритмические препараты I класса по классификации Vaughan-Williams E. Согласно результатам многоцентровых, популяционных исследований CAST (Cardiac Arrhythmias Trial investigators 1989г, 1992г) длительное применение антиаритмических препаратов IC класса увеличивает смертность пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [12,14]. Многочисленные побочные эффекты существенно ограничивают назначение других высокоэффективных препаратов, таких как амиодарон. Поэтому поиск новых антиаритмических средств с высокой клинической эффективностью и минимальным количеством побочных эффектов весьма актуален. Наиболее перспективным в этом направлении представляется поиск антиаритмических средств со свойствами III класса по Vaughan-Williams E, поскольку широкий спектр антиаритмического влияния позволяет рассчитывать на эффективность данных препаратов практически при любых нарушениях ритма сердца [10,11]. Результатом такого поиска явилось разработанное в химико-фармакологическом институте соединение, впоследствии

получившее название нибентан; выпускается в виде 1% раствора (2,0 мл) для внутривенного (в/в) введения. Структурная формула нибентана [N-(4-нитробензоил)-N-диэтил-1-фенил-1,5-пентандиамина гидрохлорид].

Новый антиаритмик III класса нибентан по данным литературы [7-9] является эффективным средством купирования ФП и пароксизмов суправентрикулярной тахикардии.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности нибентана у пациентов с суправентрикулярными нарушениями ритма сердца, а также его влияния на перфузию и кинетику миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы

В исследование включены 153 пациента: 81 мужчина и 72 женщины (средний возраст 53 года) с нарушениями ритма в виде ФП (n=80), трепетания предсердий (ТП) (n=40), суправентрикулярной тахикардии (СТ) (n=20), суправентрикулярной экстрасистолии (СЭ) (n=11) (таблица 1).

У пациентов, вошедших в исследование, основным заболеванием, на фоне которого развились нарушения сердечного ритма, были: ИБС (n = 91), в т.ч. с гемодинамическими нарушениями, вызванными тахимерцанием (n = 11), артериальная гипертензия (АГ) (n = 30), ревматические клапанные пороки сердца (n = 5), в т.ч. скорректированные (n = 3), хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ), эмфизема легких (n = 10), постмиокардитический кардиосклероз (n = 4), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) (n = 1), посталкогольные нарушения ритма (n = 5), идиопатические нарушения ритма сердца (n = 7).

Таблица 1

Подгруппы пациентов по длительности нарушения ритма

Длительность	ФП	ТП	СТ	СЭ
От 2 часов до 2 суток	45 чел.	32 чел.	17 чел.	-
>2 суток, <1 месяца	32 чел.	8 чел.	3 чел.	4 чел.
>1 месяца, <6 месяцев	5 чел.	-	-	7 чел.
>6 месяцев	-	-	-	-

Протокол введения нибентана

При проведении исследования применялся 1% раствор нибентана для в/в введения (ампулы по 2 мл). Препарат вводили в периферическую вену через кубитальный катетер. Перед введением дозу нибентана растворяли в 20 мл изотонического раствора 0,9% NaCl. Каждое болюсное введение продолжалось 5 минут. Всем пациентам за 15 минут перед введением препарата выполнялась в/в инфузия KCl в дозе 10-15мг/кг и MgSO₄ в дозе 25-30 мг/кг согласно инструкции.

Использовали 4 схемы введения нибентана. Шаг введения составлял 15 минут. Условием для применения каждого последующего болюса была неэффективность предыдущего. II и IV схемы предусматривали не только антиаритмический эффект, но и изучение переносимости препарата (таблица 2).

Таблица 2

Использованные дозы нибентана и количество в/в введений

Схема	Величина болюса, мг/кг	Суммарная доза, мг/кг	Количество введений
I	0,125+0,05+0,05	0,225	46
II	0,25	0,25	37
III	0,25+0,125	0,375	15
IV	0,25+0,125+0,125	0,5	4

Всем больным перед введением нибентана осуществляли контроль общего состояния, частоты дыхания, диуреза, температуры, субъективных ощущений. Мониторировались артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС) через 10, 30, 60 минут от начала введения первого болюса, через 2, 6, 12, 48 часов от начала терапии. Одновременно проводился контроль электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях. Для получения более полной и достоверной информации о влиянии нибентана на сократительную функцию миокарда – фракцию выброса (ФВ ЛЖ), конечный диастолический и систолический объемы (КДО, КСО), выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате фирмы «General Elektrik RX-T400», Холтеровское мониторирование использовали в течение 24 часов с момента введения нибентана на аппарате фирмы Nellige. При оценке влияния нибентана на перфузию и функции ЛЖ проводили компьютерную скintiграфию миокарда на камере фирмы Siemens-E. SAM (двухдетекторный вариант) с ротацией на 90° и записью 16 кадров на один сердечный цикл. Результаты обрабатывались при помощи программы 4DM spect. Показатели проводимости, возбудимости миокарда исследовали при помощи чреспищеводной электростимуляции (ЧПЭС).

Электролитный баланс определяли на аппарате Easy lyte Calcium Na, K, Ca, phanalyzek. Реологические показатели крови, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбированное время, креатинфосфокиназу (КФК), КФК-МВ измеряли общепринятыми методами.

Результаты исследования

Антиаритмическая эффективность нибентана. При введении нибентана (таблица 3) в дозе 0,125 мг/кг 40 больным с ФП и 25 с ТП у всех был восстановлен синусовый ритм в первые 5 минут от начала введения. Эта доза оказалась эффективной у больных, которые поступали в отделение кардиореанимации (ОКР) в первые часы – 2 суток от начала пароксизма. У 11 из 40 больных с ФП до введения нибентана развился аритмогенный коллапс. Следует отметить, что при сроке пароксизма > 5-6 дней эффективная

доза препарата увеличилась. 15 больным с ФП и 4 с ТП препарат вводили по III и IV схеме в суммарной дозе 0,375 мг/кг и 0,5 мг/кг соответственно. Купирующий эффект наступал от 30 мин до 1 часа и более. 5 больным, поступившим в ОКР с ФП посталкогольного генеза, независимо от времени наступления пароксизма потребовались большие дозы нибентана, а время восстановления составило > 1 часа (таблица 4).

Таблица 3

Клиническая эффективность нибентана

	ФП – ТП	СТ	СЭ высоких градаций
n	120	20	11
n ₁	114	20	2

Примечание: n – количество обследованных больных; n₁ – количество случаев восстановления синусового ритма и/или купирования экстрасистолии.

Таблица 4

Время наступления «купирующего» эффекта

Время от начала введения нибентана до восстановления синусового ритма	ФП	ТП	СТ	СЭ
Первые 5 минут	40	22	20	-
6-10 минут	11	9	-	-
11-30 минут	9	5	-	2
31 минута -1час	15	3	-	8
> 1ч	5	1	-	1

Влияние нибентана на показатели сердечно-го ритма. Влияние нибентана на ЧСС во время купирования ФП, ТП, а также после восстановления синусового ритма оценивали у 50 больных. У 35 пациентов во время купирования ФП отмечалось снижение частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) уже на 1-2 минуте после начала в/в введения нибентана, а сразу после восстановления синусового ритма у 22 пациентов зафиксирована ЧСС 45-55 ударов в минуту. При купировании ТП 2:1 в процессе введения нибентана отмечалось уменьшение ЧЖС, а также менялся коэффициент проведения от 2:1 до 3:2,4:3, затем наступало восстановление синусового ритма. У 7 больных после купирования ФП, ТП на протяжении первого часа наблюдалась синусовая брадикардия при ЧСС от 23-44 ударов в минуту. У 3 из 7 брадикардия сопровождалась гипотензией до 90/60 мм рт.ст. со спонтанным восстановлением АД уже через 0,5-1,5 часа. Указанные изменения сохранялись > 6 ч, с после-

дующей нормализацией ЧСС. Имевшие место брадикардия и артериальная гипотензия не требовали специальной медицинской коррекции.

Влияние нибентана на показатели проводимости. Нибентан не вызывал значимых изменений интервала PQ и продолжительности комплекса QRS. Продолжительность интервала PQ после восстановления синусового ритма изменилась с 163 мс до 172 мс (зарегистрировано спустя 30 минут от начала введения нибентана). Увеличение абсолютной продолжительности интервалов QT регистрировалось с 3-5 минуты от начала введения препарата. Изменения продолжались в течение 20-30 минут при увеличении интервала QT до 440,63 мс (исходно 332,75 мс). Удлинение интервала QT сохранялось на протяжении 12 часов с последующим возвращением к исходному значению через 24 часа. С целью изучения влияния нибентана на функцию синусового узла и время проведения по атриовентрикулярному (АВ) узлу 10 пациентам выполняли ЧПЭС на фоне синусового ритма и анализировали изменения показателей среднего сердечного цикла (ССЦ), время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ), а также «точки Венкебаха». Первоначально при контрольном, электрофизиологическом исследовании (ЭФИ) у всех пациентов стимуляция предсердий сопровождалась развитием АВ блокады II степени на уровне АВ-узла. После введения нибентана тот же уровень АВ блокады наблюдался у 6 больных, а значения «точки Венкебаха» снизились со 190 имп/мин до 155 имп/мин. Влияние нибентана на функцию синусового узла проявилось умеренно: ССЦ удлинился в среднем на 8,2% (с 675 мс до 735), но при этом КВВФСУ уменьшилось на 14,3% (в среднем с 318 мс до 275 мс). Наиболее специфичным влиянием нибентана на показатели ЭКГ было появление у 93% больных зубца U, одновременно со снижением амплитуды зубца Т в отведениях $V_1 - V_6$. Зубец U обычно появлялся через 3-5 минут от начала введения препарата. Максимальное значение средней амплитуды зубца U зафиксировано на 30 минуте от начала введения препарата и соответствовало 0,267 мВ. Через 5-6 часов от начала введения препарата зубцы U регистрировались у 90% больных, к 24 часу – у 25%, а через 48 часов они полностью исчезали. У большинства больных на фоне действия ни-

бентана снизились амплитуды зубца Т, а у 87% больных после введения препарата появлялись отрицательные зубцы Т в грудных отведениях. Отрицательные зубцы Т возникали и после купирования пароксизмов ФП, ТП, СТ.

Влияние нибентана на перфузию и функции миокарда ЛЖ. В связи с тем, что после введения нибентана регистрировались отрицательные зубцы Т, были оценены перфузия и функция миокарда ЛЖ при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с Tc99-тетрофосмином (препарат для оценки перфузии), синхронизированной с ЭКГ. В исследовании участвовали 12 пациентов с ИБС и синусовым ритмом. В таблице 5 представлены результаты исследования до и после нагрузки нибентаном, выраженные в расчетных индексах. При этом отрицательные значения индексов отражают ухудшение функции.

Таблица 5

Влияние нибентана на перфузию и кинетику миокарда ЛЖ

Код пациентов	Индекс нарушения перфузии		Индекс нарушения функции эндокарда		Индекс нарушения кинетики миокарда	
	покой	нибентан	покой	нибентан	покой	нибентан
С	0	0	0	1	4	22
Б	9	4	6	5	6	5
Б	18	14	0	2	18	28
Т	0	3	13	16	9	15
Т	7	2	6	0	12	5
К	12	5	2	1	17	4
С	34	38	26	23	43	41
С	11	10	29	31	14	12
П	13	11	16	11	4	6
Т	21	21	13	27	18	21
Б	26	25	47	47	44	40
К	14	6	3	1	17	6

Результаты

При оценке локальных изменений перфузии миокарда ЛЖ в ответ на введение нибентана достоверных, локальных, преходящих дефектов перфузии не выявлено (SCORE>8). Более того, у 10 пациентов из 12 наметилась тенденция к улучшению равномерности распределения перфузии. При оценке нарушений кровоснабжения эндокарда и кинетики стенки ЛЖ улучшение отмечено у 7 больных (таблица 6).

Таблица 6

Динамика SCORE (метод статистики меток)

Индекс нарушения перфузии	Индекс нарушения функции эндочарда	Индекс нарушения кинематики миокарда
0	+1	+18
-5	-1	-1
-4	+2	+10
+3	+4	+6
-5	-6	-7
-7	-1	-13
+4	-3	-2
-1	+2	-2
-2	-4	+2
0	+14	+3
-8	-2	-11
-1	0	-1
Сумма -26	+6	+2

Влияние нибентана на гемодинамику. В 150 из 153 случаев препарат не оказывал достоверного влияния на систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД, гипотензия имела место в 3 случаях на фоне брадикардии, сразу после восстановления синусового ритма. Влияние нибентана на сократительную функцию сердца изучалось методом ЭхоКГ у 10 пациентов. У всех 10 больных при введении препарата в дозе 0,125 мг/кг-0,5 мг/кг как индивидуальные, так и среднегрупповые значения показателей сократительной функции миокарда существенно не изменялись и сохранялись в пределах нормальных значений (таблица 7).

Побочные эффекты при введении нибентана. Из экстракардиальных действий нибентана наиболее часто отмечалось появление «металлического» привкуса во рту – 145 случаев. «Металлический» привкус появлялся на 1-3 минуте введения препарата и длился ~5-10 минут, удовлетворительно переносился пациентами и исчезал самостоятельно. 35 больных жаловались на кратковременное першение в горле, 78 – на ощущения прилива «тепла», «жара», «легкое головокружение». Эти эффекты появлялись

на 1-3 минуте введения препарата, их продолжительность составила в среднем 5-10 минут. Кардиальные побочные эффекты нибентана связаны с влиянием на автоматизм синусового узла [6,13]. На фоне синусового ритма нибентан снижал ЧСС до 33-45 ударов в минуту. При восстановлении синусового ритма после ФП у 1 пациентки ЧСС составила 23 удара в минуту, что потребовало введения атропина, после чего через 40 минут ЧСС нормализовалась. У 2 больных с ФП восстановление синусового ритма происходило через асистолию, продолжавшуюся 3-5 с. После в/в введения нибентана наблюдали aberrantные суправентрикулярные комплексы QRS. Такой эффект имел место в 87 случаях и выражался в появлении одиночных и групповых комплексов с признаками блокады правой или левой ножек пучка Гиса. Это действие отмечалось на 1-5 минуте от начала введения нибентана, а его продолжительность зависела от времени восстановления синусового ритма. У 56 пациентов на фоне введения нибентана развилась желудочковая экстрасистолия, чаще политопная, парная, купировавшая самостоятельно в течение 5-7 минут от начала введения нибентана. Регистрировались эпизоды неустойчивой ЖТ группами по 3-7 комплексов у 15 больных. В 6 случаях, когда «пробежки» ЖТ рецидивировали, назначали профилактически раствор MgSO₄ и лидокаин с целью предотвращения и трансформации в жизнеугрожающие нарушения ритма сердца. ЖТ по типу «пируэт» зафиксирована в 7 случаях применения нибентана; купированы в 5 случаях электроимпульсной терапией (ЭИТ), а в 2 – введением 20,0 мл 25% р-ра MgSO₄. Нибентан существенно не влиял на показатели цитологического и биохимического анализов крови.

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что антиаритмический препарат III класса нибентан при в/в введении в дозах 0,125 мг/кг – 0,375 мг/кг

Таблица 7

Показатели сократительной функции миокарда по данным ЭхоКГ у больных до и после введения нибентана (M±m) (n=10)

Время, мин	КДО/и, мл/м ²	КСО/и, мл/м ²	ФВ,%
0	63,7±4,8	26,3±2,3	60,3±2,4
30	63,0±3,1	24,71±1,5	61,2±2,0
120	63,0±3,3	24,81 ±1,9	60,4±1,6

обладал выраженным антиаритмическим эффектом при лечении пароксизмов СТ, ФП – 96,5%, ТП – 98%. Препарат обладал высокой эффективностью при лечении хронических форм ФП, ТП – 90% и 83,5% соответственно. Исследование показало, что эффективность нибентана возрастает в диапазоне доз 0,125 мг/кг – 0,375 мг/кг. Для восстановления ритма при ТП требуются меньшие дозы препарата, чем у пациентов с ФП; при пароксизмальных формах аритмии – меньшие дозы, чем при постоянных. Терапию целесообразно начинать с меньшей дозы – 0,125 мг/кг, постепенно увеличивая ее с учетом состояния пациента и ЭКГ. В связи с этим оптимальная схема введения нибентана предусматривает по показаниям последовательное введение трех болюсов препарата по 0,125 мг/кг с интервалом 15–20 минут. Средняя доза в этих наблюдениях составила 0,25 мг/кг, однако чем больше продолжительность нарушения ритма, тем большая доза требовалась для купирования аритмии. Этим можно объяснить увеличение скорректированного интервала (QTc) в среднем на $34,8\% \pm 14,6\%$. Замедление реполяризации миокарда желудочков сопровождается не только увеличением интервала QTc на ЭКГ, но и снижением амплитуды расширенных зубцов Т. Также отмечается появление зубца U, который наблюдался практически у всех больных. Появление зубца U в настоящее время связывают с феноменом «ранней постдеполяризации», проявляющимся во 2 или 3 фазах потенциала действия желудочковых волокон миокарда и, как полагают, обусловленным током кальция внутрь клетки. Введение нибентана оказало влияние и на амплитуду зубца U [8,9].

Нибентан уменьшал ЧСС. Причины брадикардического действия препаратов III класса не совсем ясны. Предполагают, что оно связано с нарастанием времени достижения максимального диастолического потенциала вследствие увеличения продолжительности потенциала действия клеток синусового узла. Снижение под действием нибентана частоты волн мерцания, трепетания предсердий можно объяснить с пози-

ции замедления проведения возбуждения в предсердиях вследствие увеличения относительного рефрактерного периода предсердных волокон.

При помощи метода томосцинтиграфии установлено, что появление отрицательного зубца Т не имеет ишемической природы, а вероятно связано с действием нибентана на ионные каналы. Более того, у 10 пациентов отмечена тенденция к улучшению перфузии и кинетики миокарда ЛЖ. Можно предположить, что это вызвано нарастанием диастолической постдеполяризации и, как следствие, улучшением кровоснабжения миокарда.

Наиболее серьезным побочным эффектом было развитие ЖТ «пируэт», а также восстановление синусового ритма через кратковременную асистолию. У 3 пациентов наблюдалась гипотензия на фоне брадикардии после введения нибентана, не требующая медикаментозной коррекции.

Выводы

- При в/в введении в дозе 0,125–0,375 мг/кг (в виде 1–3 болюсов) нибентан высоко эффективен в 95,3% при лечении суправентрикулярных аритмий: ФП, ТП, пароксизмов СТ.
- Нибентан не оказывает клинически значимого влияния на АД и сократительную функцию миокарда.
- Препарат не изменяет цитологических и биохимических показателей крови.
- Нибентан способствует появлению зубца U одновременно со снижением и возникновением отрицательного зубца Т в грудных отведениях ЭКГ и увеличению интервала QTc на 35%.
- Препарат значительно снижает частоту синусового ритма. Выраженная синусовая брадикардия наблюдалась у 8% больных и купировалась в течение 1–1,5 часов.
- Нибентан не вызывает региональных нарушений перфузии и сократительной функции миокарда у больных ИБС, напротив отмечается тенденция к улучшению перфузии и кинетики миокарда ЛЖ.

Литература

1. Внезапная сердечная смерть (Рекомендации Европейского Кардиологического Общества) редактор проф. Н.А. Мазур. Москва «Медпрактика» 2003; 4–29.
2. Розенштраух Л.В., Юрьев С.А., Юшманова-Ракова А.В. Наблюдения за активностью волокон венозного синуса, предсердий и желудочка при пароксизмах аритмий, возникающих на фоне вагусного торможения. Физиолог ж СССР им. И.М. Сеченова 1967; LV(7): 801–7.
3. Розенштраух Л.В., Юшманова А.В., Удельнов М.Г. Сопоставление мембранных потенциалов в двух пунктах предсердий при аритмиях нейрогенной природы. Физиолог ж СССР им. И.М. Сеченова 1969; LV(1): 55–61.

4. Розенштраух Л.В., Холопов А.В., Юшманова А.В. Связь между образованием «проводящих коридоров» в заторможенных вагусом зонах и развитием аритмий. *Биофизика* 1972; XVII, выпуск 6: 1098-103.
5. Розенштраух Л.В., Зайцев А.В. Роль блуждающих нервов в развитии суправентрикулярных аритмий. *Кардиология* 1994; 5: 45-53.
6. Виноградова Т.М., Юзюк Т.Н., Федоров В.В. и др. Возникновение локальной возбудимости в синусовом узле при раздражении внутрисердечных парасимпатических нервов. *Кардиология* 1995; 4: 34-42.
7. Федоров В.В., Виноградова Т.М., Богданов К.Ю., Розенштраух Л.В. Холинолитическая активность антиаритмического препарата «нибентан». *Рос физиолог ж им. И.М. Сеченова* 1999; 85(3): 383-93.
8. Руда М.Я., Меркулова И.Н., Тарарак А.Э. и др. Клиническое изучение нового антиаритмического препарата III класса нибентана. Сообщение 1. Исследование переносимости. *Кардиология* 1995; 9: 4-15.
9. Руда М.Я., Меркулова И.Н., Тарарак А.Э. и др. Клиническое изучение нибентана – нового антиаритмического препарата III класса. Сообщение 2. Эффективность препарата у больных с суправентрикулярными нарушениями ритма. *Кардиология* 1996; 6: 28-37.
10. Розенштраух Л.В., Руда М.Я., Голицын С.П., Майков Е.Б. Новый отечественный антиаритмический препарат III класса нибентан: от экспериментальных исследований к клинической практике. *Кардиология* 2003; 6:66-8.
11. Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенштраух Л.В. и др. Нибентан предотвращает развитие фибрилляции предсердий, вызываемой у собак введением ацетилхолина в артерию синусового узла. *Кардиология* 2000; 4: 53-61.
12. Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенштраух Л.В., Виноградова Т.М. Изучение отрицательного хронотропного действия нового отечественного антиаритмического препарата III класса нибентана в предсердиях млекопитающих в условиях *in vitro* и *vivo*. *Кардиология* 2000; 2: 37-47.
13. Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенштраух Л.В. и др. Механизм антиаритмического действия нибентана на экспериментальной модели ваготонической фибрилляции предсердий у собак. *Кардиология* 1999; 3: 45-55.
14. Голицын С.П. Электрофизиологические эффекты и механизмы антиаритмического действия нибентана у больных с пароксизмальными тахикардиями. *Актовые лекции*. Москва 2002.

Поступила 25/11-2004

Особенности липидного спектра крови и наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям у лиц молодого возраста в зависимости от уровня здоровья

М.Е. Евсевьева, Э.М. Мириджанян, И.В. Бабунц, Ю.В. Первушин

Ставропольская государственная медицинская академия, Ставрополь, Россия

Blood lipid profile and cardiovascular disease in family history among young people with various health status

M.E. Evseyeva, E.M. Miridzhanyan, I.V. Babunts, Yu.V. Pervushin

Stavropol State Medical Academy. Stavropol, Russia

Цель. Изучить особенности липидного состава крови и наследственную отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) у лиц молодого возраста в зависимости от уровня здоровья.

Материал и методы. Обследованы 80 человек в возрасте 18-29 лет (средний возраст $22,3 \pm 0,4$). У всех определяли уровень здоровья по скрининг-методу. В зависимости от уровня адаптационного потенциала были сформированы 3 группы здоровья: с удовлетворительным (I), напряженным (II) и неудовлетворительным (III) адаптационным потенциалом. Определяли следующие показатели липидограммы: общий холестерин (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), низкой плотности (ХС ЛНП), очень низкой плотности (ХС ЛОНП), триглицериды (ТГ) и рассчитывали коэффициент атерогенности (КА). У обследуемых с дислипидемией (ДЛП) проведен подробный анализ наследственности по основным ССЗ.

Результаты. 56 (70%) молодых людей отличались снижением адаптационного потенциала различной выраженности. Отклонения показателей липидограммы – ОХС $> 5,88$ ммоль/л, ХС ЛНП $> 3,83$ ммоль/л и КА > 3 ед., имели 4 юноши III группы здоровья (19%), у 3 из них (14,3%) ТГ $> 1,75$ ммоль/л. Это соответствует IIа и III типам ДЛП. Отличия показателей ОХС, ХС ЛНП и КА у представителей всех 3 групп здоровья были статистически значимыми.

Заключение. Уже в молодом возрасте диагностируются первичные нарушения липидного обмена в виде гипер- и ДЛП. ДЛП выявлена только у лиц мужского пола с неудовлетворительными параметрами адаптационного потенциала. У лиц с ДЛП имела место высокая наследственная отягощенность по основным ССЗ.

Ключевые слова: липиды, наследственность, лица молодого возраста, скрининг, адаптация.

Aim. To study blood lipid profile and cardiovascular disease (CVD) in family history of young people with various health status.

Material and methods. The study included 80 people aged 18-29 (mean age 22.3 ± 0.4 years). In all participants, health status screening was performed. According to adaptation potential level, three groups were identified: with good (I), fair (II), and poor (III) adaptation potential. The following parameters of lipidogram were registered: total cholesterol (TCH), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-CH), low- and very low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH, VLDL-CH), triglycerides (TG); atherogenicity index (AI) was also calculated. In participants with dyslipoproteinemia (DLP), detailed information on CVD in family history was collected.

Results. Adaptation potential was reduced in 56 persons (70%). Abnormal lipidogram (TCH > 5.88 mmol/l, LDL-CH > 3.83 mol/l, and AI > 3 U) was observed in 4 participants from Group III (19%), including 3 individuals (14.3%) with TG > 1.75 mmol/l (equivalent of Type IIa and III DLP). For all three groups, differences in TCH, LDL-CH, and AI levels were statistically significant.

Conclusion. Even in young people, initial symptoms of lipid metabolism abnormality were detected, including hyper- and dyslipidemia. Abnormal lipid metabolism was observed only in young males with poor adaptation potential. Participants with disturbed lipid metabolism had CVD in family history.

Key words: Lipids, heredity, young people, screening, adaptation

Концепция факторов риска (ФР) сыграла важную роль в становлении профилактической медицины экономически развитых стран и позволила включить в сферу внимания врачей не только больных, но и здоровых людей [20, 23].

Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает >1 млн. человек [11]. В странах Европы, Японии и США в последние годы наблюдаются тенденции неуклонного снижения смертности от ССЗ, тогда как Россия демонстрирует драматические подъемы смертности от различных причин, и в первую очередь от ССЗ [11, 14].

В настоящее время доказано, что гипер- и дислипидемия (ГЛП и ДЛП) являются одними из основных ФР развития атеросклероза и связанных с ним ССЗ [2, 5, 7, 15]. В наиболее крупных эпидемиологических исследованиях и системах – Фремингемском, SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) была установлена высокая корреляция между концентрацией общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови с уровнем смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и ССЗ атеросклеротического генеза [16, 19].

Однако большинство исследований посвящено изучению ФР ССЗ у людей старшего возраста и часто уже болеющих. В более редких работах по оценке ФР у здоровых людей, авторы исследуют представителей старшего или среднего поколений. Анализ ФР у практически здоровых молодых людей важно еще и с точки зрения современной концепции патогенеза основных ССЗ.

Заболеваемость молодежи можно считать своеобразным барометром социального благополучия и медицинского обеспечения предшествующего периода детства, а также предвестником изменений в здоровье населения в последующие годы. Доказано, что корни основных ССЗ следует искать в детском и подростковом периодах жизни [8].

Выполненные по программе ВОЗ работы показали, что в России атеросклероз начинает проявляться в молодом возрасте, предрасполагая к развитию инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта и других ССЗ [14]. Среди подобных больных значительна доля лиц в возрасте < 50-55 лет. Такие результаты диктуют необходимость проведения исследований на представительных выборках лиц молодого возраста для определения наличия у них и степени выраженности различных ФР. При этом важно исследовать

изучаемые параметры во взаимосвязи с индивидуальными конституциональными и физиологическими показателями, удобными для скрининга. Особого внимания заслуживает изучение роли наследственной отягощенности по ССЗ.

Цель настоящего исследования – изучить особенности липидного состава крови и наследственной отягощенности по ССЗ у практически здоровых лиц молодого возраста в зависимости от их уровня здоровья.

Материал и методы

Обследованы 80 человек из среды учащейся молодежи: 44 мужчины и 36 женщин в возрасте 18-29 лет (средний возраст $22,3 \pm 0,4$). У всех обследуемых определяли уровень здоровья по скрининговой методике Р.М. Баевского с соавт. 1997 [1], которая предполагает определение индекса функциональных изменений (ИФИ) сердечно-сосудистой системы, рассчитываемого по формуле:

$$\text{ИФИ} = 0,011 \cdot \text{ЧСС} + 0,014 \cdot \text{САД} + 0,008 \cdot \text{ДАД} + 0,014 \cdot \text{В} + 0,009 \cdot \text{МТ} - 0,009 \cdot \text{Р} - 0,27$$

где ЧСС – частота сердечных сокращений, САД и ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление, В – возраст, МТ – масса тела (кг), Р – рост (см). ИФИ выражали в условных единицах-баллах и оценивали по модифицированной для лиц молодого возраста шкале.

В зависимости от уровня здоровья все обследуемые были распределены на 3 группы. I группу (n=24) составили лица с ИФИ < 2 ед., что свидетельствует об удовлетворительных адаптационных возможностях организма. II группу (n=35) сформировали обследуемые с ИФИ=2-2,5 ед., с напряженным адаптационных возможностей организма. В III группу (n=21) вошли лица с ИФИ>2,5 ед., что отражает неудовлетворительную адаптацию организма. У всех обследуемых определяли АД методом Короткова согласно стандартам ВОЗ [25] и проводили непрерывное 15-минутное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) с целью определения средней ЧСС.

При исследовании липидного профиля крови использовали акустический анализатор биосред «БИОМ-01» [12, 13]. Не позднее 72 часов до взятия крови обследуемых инструктировали о режиме питания, курения и физической активности. Определяли следующие показатели: ОХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), низкой плотности (ХС ЛНП), очень низкой плотности (ХС ЛОНП), триглицериды (ТГ) и рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле: $\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}) / \text{ХС ЛВП}$ [5].

У обследуемых с диагностированной ДЛП подробно проанализирована наследственность по основным ССЗ: ИБС и гипертонической болезни (ГБ); учитывали больных и умерших по причине ССЗ родственников первой и второй линии.

Статистическую обработку производили с помощью пакета STATISTICA 6.0. Средние значения исследуемых показателей представлены с их стандартными ошибками ($M \pm m$). Статистическую значимость различий средних значений показателей в независимых группах оценивали по критерию Фишера с применением однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты и обсуждение

При изучении адаптационного ресурса здоровых молодых людей, оказалось, что он сильно варьировал от хорошо развитого (I группа) до состояния выраженного дисбаланса (III группа). В крайние группы вошли 24 и 21 человек, что составило 30,0% и 26,3% соответственно, от числа обследованных. Остальные 35 представителей (43,7%) были отнесены к промежуточной группе, т.к. их статус характеризовался напряжением регуляторных механизмов. Иными словами, 56 (70%) молодых людей отличались теми или иными отклонениями в их адаптационном потенциале, что соответствовало дезинтеграции регуляторных взаимоотношений. По существу, лишь одна треть обследованных имела удовлетворительные уровни регуляторных связей.

Анализ липидограммы по описанным группам сравнения продемонстрировал, что средние значения всех показателей липидного обмена, кроме ХС ЛВП, имеют тенденцию к нарастанию от I к III группе здоровья (таблица 1). Средние значения этих показателей не выходили за пределы референтных границ, установленных другими авторами [17,24]. Однако значения отдельных показателей липидограммы у некоторых обследуемых превышали границы рекомендуемых уровней. ОХС > 5,88 ммоль/л, ХС ЛНП > 3,83 ммоль/л и КА > 3 ед. зафиксированы у 4 из III группы здоровья (19%), у 3 из II (14,3%) ТГ > 1,75 ммоль/л, что соответствует II и III типам ДЛП по классификации ВОЗ [2]. Иными словами, практически для каждого четвертого представителя группы лиц с низким адаптационным потенциалом характерно наличие выраженных атерогенных нарушений в липидном обмене.

ХС ЛВП у обследованных не зависел от их уровня здоровья. Снижение этого показателя относительно возрастной нормы не было зарегистрировано ни в одном из наблюдений.

Из полученных результатов следует, что отклонения показателей липидограммы определялись только у лиц мужского пола III группы здоровья, т.е. у молодых людей, с высокими значениями ИФИ, а значит низким адаптационным потенциалом. Статистическую значимость (критерий Фишера для ANOVA, $p < 0,05$) имели отличия представителей трех групп здоровья по таким показателям как ОХС, ХС ЛНП и КА.

На основании подробного изучения семейного анамнеза 4 лиц с нарушениями липидного обмена установлено, что у них присутствует выраженная наследственная отягощенность по основным ССЗ. Среди родственников первой линии у 2 лиц молодого возраста с ДЛП отмечено наличие ИБС и у 3 – ГБ. Родственники второй линии имели указанные заболевания у всех 4 обследованных с нарушениями липидного обмена.

Таким образом, нашел подтверждение тот факт, что уже в молодом возрасте у практически здоровых людей можно обнаружить первичные нарушения липидного обмена. Установлено, что подобные нарушения распространены исключительно среди молодых людей с низким адаптационным потенциалом.

Полученные результаты согласуются с результатами ранее выполненных исследований. Международное европейское исследование, проведенное под эгидой ВОЗ, показало, что у 10% детей 10-14 лет уже имеются фиброзные бляшки в сосудах [10]. В каждые последующие 5 лет их распространенность увеличивается на 10%. На основании этих данных, было сделано предположение, что в Европейском регионе у лиц мужского пола уже через несколько лет после рождения начинается атеросклеротический процесс в коронарных артериях, он прогрессирует в среднем на 2% ежегодно, а к 50-годам со-

Таблица 1

Характеристика показателей липидограммы у лиц молодого возраста в зависимости от уровня здоровья

Показатели липидограммы	I группа (n=24)	II группа (n=35)	III группа (n=21)	ANOVA
ОХС, ммоль/л	3,92±0,25	4,32±0,38	4,86±0,64	0,004
ХС ЛВП, ммоль/л	1,30±0,11	1,37±0,18	1,34±0,13	0,339
ХС ЛНП, ммоль/л	2,10±0,22	2,35±0,33	2,99±0,58	0,001
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,48±0,09	0,52±0,14	0,59±0,13	0,092
ТГ, ммоль/л	1,04±0,14	1,12±0,21	1,45±0,38	0,075
КА, ед.	1,97±0,16	2,13±0,28	2,73±0,44	0,003

ставляет практически 100% [10]. У женщин поражение коронарных артерий атеросклерозом отстает на 5-10 лет. В настоящем исследовании все лица с отклонениями показателей липидограммы были представителями мужского пола.

Имеющиеся данные о распространенности ДЛП в детской и молодежной популяции достаточно противоречивы. Установлено, что частота ДЛП в общей популяции для мальчиков и девочек в возрасте 10-13 лет составляет 9,8% и 12,6% соответственно [4].

При сравнительной оценке показателей липидограммы у детей в возрасте 7-17 лет из семей с отягощенной по атеросклерозу наследственностью с соответствующими данными контрольной группы, а также при анализе динамики показателей в проспективном наблюдении было обнаружено, что распространенность ДЛП среди обследованных детей с отягощенной по атеросклерозу наследственностью составила 44%, в группе контроля – 7,5% ($p < 0,05$). Среди детей с отягощенным семейным анамнезом гиперхолестеринемия (ГХС) зарегистрирована у 20%, гипертриглицеридемия (ГТГ) – у 26%, снижение ХС ЛВП – у 8% [6].

ГХС диагностирована у 70% детей, отцы которых перенесли ИМ в возрасте < 55 лет [3]. Данные о распространенности ГТГ среди указанной категории лиц различны, они колеблются от 8-15% [21] до 23-70% [18,22].

Частота снижения ХС ЛВП среди детей с неблагоприятным по атеросклерозу семейным анамнезом варьирует в пределах 10-25% [9].

Выявленный IIa тип ДЛП (повышение ОХС и ХС ЛНП) по данным литературы является наиболее распространенным в популяции, диагностируется у больных семейной и полигенной ГХС и тесно связан с развитием коронарного атеросклероза. III фенотип ДЛП (повышение ОХС и ХС ЛНП и ТГ) – довольно редкий вид нарушений липидного обмена. Он обычно встречается при определенных метаболических нарушениях, в частности у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом [2].

Примечательно, что лица с явно измененными показателями липидного обмена все относились к III группе здоровья, отличаясь

достаточно низкими адаптационными возможностями. Такое совпадение интересно и практически значимо. Однако, пока неясно, что в этой взаимосвязи первично, а что вторично. Представители III группы здоровья имели сравнительно более высокую наследственную отягощенность по ССЗ. В этой связи лица III группы здоровья должны проходить более глубокое лабораторно-инструментальное обследование с целью ранней диагностики и последующей коррекции обнаруженных донозологических состояний, в частности нарушений липидного обмена. Эти задачи первичной профилактики ССЗ должны быть реализованы, в первую очередь, среди лиц молодого, а значит трудоспособного, призывного и детородного возраста. Полученные скрининг-методом результаты о состоянии здоровья лиц молодого возраста оказались достаточно информативными, т.к. принадлежность обследованных к группе лиц с неудовлетворительными адаптационными возможностями означала наличие повышенного риска по ДЛП III и, особенно, IIa типа, отличающихся высокой атерогенностью. Эти данные указывают на обоснованную возможность использования скрининг-метода определения уровня здоровья при массовых профилактических осмотрах учащейся и работающей молодежи с целью раннего выявления групп высокого риска по развитию ССЗ.

Выводы

- Уже в молодом возрасте можно обнаружить первичные нарушения липидного обмена в виде ГЛП и ДЛП.
- Нарушения липидного обмена выявлены только у лиц мужского пола с неудовлетворительными параметрами адаптационного потенциала.
- Лица с ДЛП имели высокую наследственную отягощенность по основным ССЗ.
- Активное выявление лиц молодого возраста с неудовлетворительными адаптационными возможностями организма и исследование у них липидного состава крови следует рассматривать как одни из приоритетных направлений первичной профилактики ССЗ.

Литература

1. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. Москва «Медицина» 1997.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Приложение к журналу Кардиоваск тер профил. Москва 2004.
3. Доборджинидзе Л.М., Нечаев А.С., Грацианский Н.А. Некоторые показатели липидного и углеводного обмена и гемостаза у мальчиков 6-15 лет с семейным анамнезом преждевременной ишемической болезни сердца. Кардиология 1996; 2: 11-24.
4. Дорофеева Т.Г., Тубол И.Б., Жуковский Г.С. и др. Формирование дислипидотеидемий у школьников 10-13 лет (проспективное эпидемиологическое исследование). Педиатрия 1987; 3: 11-5.
5. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения. Руководство для врачей. Санкт-Петербург 1999.
6. Ковалев И.А., Филиппов Г.П., Желтоногова Н.М., Коломин Е.Ю. Уровень липидов крови и динамика их изменений у детей из семей с отягощенной по атеросклерозу наследственностью. Кардиология 1998; 9: 26-31.
7. Липовецкий Б.М. Клиническая липидология. Санкт-Петербург «Наука» 2000.
8. Медик В.А., Котова Т.Е., Сеченева Л.В. Особенности состояния здоровья детей (по результатам Всероссийской диспансеризации). Здравоохранение РФ 2004; 2: 46-9.
9. Метельская В.А., Андреев Г.В., Белоконов Н.А. и др. Факторы риска атеросклероза у подростков в зависимости от их наследственности. Клиническая медицина 1988; 6: 36-40.
10. Оганов Р.Г. Первичная профилактика ишемической болезни сердца. Москва «Медицина» 1990; 160с.
11. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 4-8.
12. Первушин Ю.В., Евсевьева М.Е., Мириджанян Э.М., и др. Применение анализатора «БИОМ-01» для популяционных исследований уровня липидов крови у молодых людей. Клиническая лабораторная диагностика 2004; 9: 86.
13. Первушин Ю.В., Ивченко Л.Г., Клемин В.А. и др. Ультразвуковой метод исследования липидов сыворотки крови, новая технология лабораторных исследований. Актуальные проблемы клинической лабораторной диагностики. Саратов 2004; 75-8.
14. Чазов Е.И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Тер архив 2002; 9: 5-8.
15. Шерашов В. С., Шерашова Н. В. Современные научные представления о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (по материалам XIV Всемирного Конгресса Кардиологии, состоявшегося 5-9 мая 2002 г. в г. Сиднее, Австралия). Часть II. Кардиоваск тер профил 2002; 1(4): 86-91.
16. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: A statement for health professionals. Circulation 1991; 83: 356-62.
17. Assman G. Lipid metabolism and atherosclerosis. Schattauer Verlag, Stuttgart 1982.
18. Blacket PR, Taylor T, Russel D, et al. Lipoprotein changes in relation to body mass index in Native American adolescents. Pediatr Res 1996; 40: 77-81.
19. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Result of a risk estimation study in Europe. Eur Heart J 2003; 24: 987-1003.
20. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003; 24(17): 1601-10.
21. Kuehl KS, Cockerham JT, Hitchings M, et al. Effective control of hypercholesterolemia in children with dietary interventions based in pediatric practice. Prev Med 1993; 22: 154-66.
22. Lee L, Lauer RM, Clarke WR. Lipoproteins in the progeny of young men with coronary artery disease: children with increased risk. Pediatrics 1986; 78: 336-7.
23. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. Task force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. Eur Heart J 1997; 18(8): 1231-48.
24. Tietz NW. Clinical guide to laboratory tests. W.B. Saunders Company 1995; 942.
25. World Health Organization (WHO) – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 2003; 21:1983-92.

Поступила 22/04-2005

Ранняя диагностика «кифосколиотического сердца» у больных грудным сколиозом

Р.В. Еналдиева¹, А.Г. Автандилов¹, Г.Ч. Махакова¹, Д.И. Неманова¹, С.Т. Ветрилэ², А.А. Кулешов², И.В. Велитченко³

¹Российская медицинская академия последиplomного образования; ²Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова; ³Городская клиническая больница № 81. Москва, Россия

Early diagnostics of «kyphoscoliotic heart» in patients with thoracic scoliosis

R.V. Enaldieva¹, A.G. Avtandilov¹, G.Ch. Makhakova¹, D.I. Nemanova¹, S.T. Vetrile², A.A. Kuleshov², I.V. Velitchenko³

¹Russian Medical Academy of Continuous Medical Education; ²N.I. Priorov Central Institute of Traumatology and Orthopedy; ³City Clinical Hospital No. 81. Moscow, Russia

Цель. Оценить функциональное состояние кардиогемодинамики больных грудным диспластическим сколиозом методом доплерэхокардиографии (ДЭхоКГ) и выявить наиболее значимые ранние признаки формирования «кифосколиотического сердца».

Материал и методы. Обследованы 90 больных сколиозом II-IV степеней в возрасте 13-18 лет обоего пола. ДЭхоКГ выполняли с помощью аппарата «Megas» (Италия) по стандартной методике. Изучали легочную гемодинамику и диастолическую функцию правых отделов сердца у подростков с различной степенью сколиоза.

Результаты. Выявлено повышение систолического, диастолического и среднего давления в легочной артерии у подростков с выраженными степенями сколиотической болезни. Установлено, что у таких больных увеличены толщина стенок и размер правого желудочка (ПЖ), изменены скоростные и временные параметры транстрикуспидального диастолического потока крови.

Заключение. При тяжелой степени грудного сколиоза развивается легочная гипертензия и диастолическая дисфункция миокарда ПЖ, т.е. формируется «кифосколиотическое» сердце с самого раннего возраста.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, легочная гипертензия, сколиоз, подростки.

Aim. To assess functional cardiohemodynamics status in patients with thoracic dysplastic scoliosis, by Doppler echocardiography (DEchoCG) and diagnose the most valuable early signs of «kyphoscoliotic heart» development.

Material and methods. The study included 90 adolescent boys and girls, with Stage II-IV scoliosis, aged 13-18. DEchoCG was performed by TMegasV device (Italy), according to standard protocol. Pulmonary hemodynamics and right heart diastolic function in scoliotic adolescents were examined.

Results. In scoliotic adolescents, increase in systolic, diastolic, and mean hemodynamic pressure in pulmonary artery was registered. These patients also had increased right ventricular wall thickness and chamber size; velocity and temporal characteristics of diastolic tricuspidal blood flow were disturbed.

Conclusion. In severe thoracic scoliosis, pulmonary hypertension and right ventricular myocardial dysfunction «kyphoscoliotic heart» develops at young age.

Key words: Diastolic dysfunction, pulmonary hypertension, scoliosis, adolescents.

Понятие «сколиотическая болезнь» включает в себя не только деформацию позвоночника и грудной клетки, но и изменения во многих

системах организма, в т.ч. сердечно-сосудистой и дыхательной [1-4]. По данным литературы, у больных с тяжелой степенью сколиотической

болезни развивается недостаточность функции внешнего дыхания (ФВД) вследствие деформации грудной клетки в виде реберного горба на выпуклой и западение ребер на вогнутой стороне искривления. Сближение и веерообразное расширение межреберных промежутков по выпуклой и вогнутой сторонам искривления, высокое стояние куполов диафрагмы и ее косое положение приводят к уменьшению объемов грудной полости, ограничению подвижности ребер и диафрагмы, ослаблению межреберных мышц, а также повышению внутригрудного давления [5-9]. Нарушения механики дыхания и кислородная задолженность не компенсируются даже значительной гипервентиляцией легких, которая при сколиозе IV степени достигает до 300%.

Выраженные рестриктивные и обструктивные изменения у больных сколиозом нарушают функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС), в связи, по мнению ряда авторов, с развитием легочной гипертензии (ЛГ), гипертрофией и дилатацией правых отделов сердца [1,9,10]. Не имея в своем распоряжении достаточно эффективных методов профилактики сколиоза, важно на ранних стадиях его развития определить характер течения болезни и выявить наиболее доступные и прогностически значимые признаки нарушения функционального состояния кардиопульмональной системы, т.е. признаки формирования «*cor pulmonale*» или «кифосколиотического сердца» у этой группы больных [9].

Наиболее эффективным неинвазивным методом диагностики нарушений кардиогемодинамики в настоящее время является метод доплер-эхокардиографии (ДЭхоКГ). К сожалению, исследование больных сколиозом методом ДЭхоКГ еще не стало обязательной процедурой для диагностики нарушений функционального состояния ССС, в т.ч. ЛГ, что во многом связано с особенностями положения сердца и сосудов в грудной клетке при ее кифосколиотической деформации и затруднениями эхолокации, которые при этом возникают. Однако профилактика серьезных нарушений кардиогемодинамики может быть достаточно эффективной только при выявлении ранних признаков патологии, что возможно при использовании инструментальных методов, в т.ч. ДЭхоКГ.

Для больных сколиозом характерны повышенная общая заболеваемость, а также сниже-

ние трудовой активности вплоть до инвалидизации [11]. Частота сколиоза имеет тенденцию к увеличению; растет смертность среди пациентов идиопатическим сколиозом вследствие кардиопульмональной недостаточности [8,11]. Это определяет актуальность изучения изменений кардиогемодинамики при данном заболевании.

Цель исследования – многопараметрическая оценка функционального состояния кардиогемодинамики у больных грудным диспластическим сколиозом методом ДЭхоКГ и определение наиболее значимых, ранних признаков формирования «кифосколиотического сердца».

Материал и методы

Обследованы 90 больных со сколиозом II-IV степеней (ст.), в возрасте 13-18 лет обоого пола. Больные с III-IV ст. сколиотической болезни ранее не подвергались хирургической коррекции сколиоза. Пациенты были разделены по группам в зависимости от тяжести сколиотической деформации. Длительность заболевания в среднем составила 8,3 года. В контрольную группу включены 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу, у которых при обследовании были исключены сколиотическая болезнь и заболевания легких и сердца.

ДЭхоКГ выполняли с помощью аппарата «Megas» (Италия) по стандартной методике. Систолическую функцию миокарда правого желудочка (ПЖ) оценивали по величине ударного объема (УО) ПЖ, которую вычисляли по величине кровотока в выносящем тракте ПЖ (RVOT) и его диаметра по формуле $\pi D^2/4 \cdot VTI_{RVOT}$, где VTI_{RVOT} – это интеграл скорости потока крови в выносящем тракте ПЖ. Измерялись передне-задний размер ПЖ в диастолу (ПЖД, мм) и толщина передней стенки ПЖ (ТПСПЖ, мм) в М-режиме из парастернальной позиции [12,13]. Полученные величины индексировали к площади поверхности тела ($мм^2$).

Диастолическую функцию ПЖ и легочную гемодинамику оценивали в импульсно-волновом доплеровском режиме по трикуспидальному кровотоку и кровотоку в легочной артерии (ЛА). Измеряли показатели максимальной скорости раннего диастолического наполнения ПЖ (V_e , м/с), скорость позднего диастолического наполнения – фаза систолы правого предсердия (ПП) (V_a , м/с) и рассчитывали соотношение между ними (V_e/V_a) [12,13]. Указанные величины также индексировали к площади поверхности тела ($мм^2$). Определяли время замедления потока раннего диастолического наполнения (DTe, мс).

Максимальное систолическое давление в ЛА (СДЛА, мм рт.ст.) определяли по скорости потока трикуспидальной регургитации [12,14,15]. Диастолическое давление в ЛА (ДДЛА, мм рт.ст.) рассчитывали как сумму конечного диастолического градиента между ЛА и ПЖ и давления в ПП [14,15]. В импульсно-волновом доплеровском режиме измеряли время ускорения кровотока из ПЖ (AccT, мс), продолжительность изгнания крови из ПЖ (RVET, мс), рассчитывали соотношение AccT/RVET с последующим определением среднего гемодинамического давления в ЛА (ср.ДЛА, мм рт.ст.) [15].

Изменения показателей кардиогемодинамики правых отделов сердца в зависимости от степени сколиоза

Показатели	Контрольная группа	Больные сколиозом		
		2 ст.	3 ст.	4 ст.
ПЖд, мм/м ²	22,1±1,7	22,1±1,5	24,9±1,8	25,3±1,4
ТПСПЖ, мм/м ²	2,2±0,19	2,6±0,13	3,8±0,16**	4,1±0,13**
УО ПЖ, мл/м ²	54,47±9,69	57,21±2,53	51,37±6,86	49,54±5,81
Е/А	1,59±0,09	1,43±0,21	1,37±0,08*	1,23±0,07**
DTe TV, мс	187,67±5,78	185,89±2,32	194,38±4,71	209,81±3,43**
IVRT, мс	74,33±6,27	71,27±13,70	79,35±9,47	87,28±8,59
СДЛА, мм рт.ст.	17,01±0,39	20,56±1,71	26,89±2,4**	37,16±3,1***

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ в сравнении с контролем.

Результаты исследования

Результаты исследования систолической и диастолической функций миокарда ПЖ у больных с разной степенью тяжести течения сколиоза представлены в таблице 1.

При ДЭхоКГ у подростков, страдающих II ст. сколиоза, не были обнаружены отклонения от нормальных показателей систолической функции ПЖ, т.е. колебания диастолического размера ПЖд и УО ПЖ в этой группе больных соответствовали контрольным значениям. Однако, при тяжелой степени грудного сколиоза, особенно в сочетании с кифозом, была обнаружена тенденция к снижению УО ПЖ до $49,54 \pm 5,81$ мл/м² (в контрольной группе $54,47 \pm 9,69$ мл/м²). Только у 16,8% больных IV ст. сколиоза снижение УО ПЖ было более существенным – на 25,3% по сравнению с контрольной группой. У 42,9% больных при III и IV ст. сколиоза было выявлено увеличение размера ПЖ в диастолу соответственно до $24,9 \pm 1,8$ мм/м² и $25,3 \pm 1,4$ мм/м² ($p < 0,05$). ТПСПЖ, индексированная к площади поверхности тела, также существенно увеличилась в группах с тяжелой степенью сколиоза, составляя в группе сравнения – $2,2 \pm 0,1$ мм/м²; при III ст. – $3,8 \pm 0,16$ мм/м²; при IV ст. – $4,3 \pm 0,03$ мм/м² ($p < 0,01$).

Нарушение диастолической функции миокарда ПЖ наблюдалось в большей степени у больных с тяжелыми деформациями грудной клетки. Если при II ст. сколиоза отношение V_e/V_a лишь незначительно отличалось от контрольных значений, то при III и IV ст. произошло снижение этого показателя до $1,37 \pm 0,08$ ($p < 0,05$) и $1,23 \pm 0,07$ ($p < 0,01$) соответственно. Наряду со скоростными показателями транстрикуспидального потока изменялись и временные его харак-

теристики. Наиболее существенным было удлинение DTe транстрикуспидального потока при IV ст. сколиоза ($p < 0,01$). Время изоволюмического расслабления (IVRT) также увеличилось соответственно тяжести сколиоза, однако различие с контрольной группой не было достоверным.

Изучение легочной гемодинамики показало, что лишь у части больных с тяжелыми сколиотическими деформациями грудной клетки (30%-40% подростков) можно обнаружить значительную трикуспидальную регургитацию крови и достоверное повышение максимального СДЛА до $37,16 \pm 3,1$ ($p < 0,001$) при IV ст. сколиоза. При легкой степени сколиоза трикуспидальная регургитация была I-II ст., а колебания максимального СДЛА оставались в пределах контрольных значений.

Более детальный анализ транстрикуспидального потока и соотношения V_e/V_a (таблица 2) показал, что у 28,4% подростков с III ст. сколиоза в отсутствие трикуспидальной регургитации (группа А) возрастал вклад предсердной систолы в диастолу ПЖ, т.е. V_a увеличилась до $0,43 \pm 0,02$ м/с/м², а соотношение V_e/V_a снизилось до $1,35 \pm 0,07$ ($p < 0,05$). У 36,8% больных с IV ст. сколиоза V_a увеличилась в еще большей степени, что соответственно привело к более значительному снижению соотношения V_e/V_a до $1,08 \pm 0,12$ ($p < 0,001$). Эти изменения происходили параллельно с увеличением DTe до $194,38 \pm 4,71$ мс при III ст. и до $209,81 \pm 3,43$ мс ($p < 0,01$) при IV ст. сколиоза. Подобный характер нарушения показателей потоков диастолического наполнения желудочков встречается при I типе диастолической дисфункции миокарда.

У больных с III-IV ст. сколиоза при наличии значимой трикуспидальной регургитации

Таблица 2

Показатели транстрикуспидального кровотока в зависимости от степени сколиоза и наличия трикуспидальной регургитации

	Группа сравнения	Больные сколиозом				
		II степени	III степени		IV степени	
			Группа А	Группа Б	Группа А	Группа Б
V_e , м/с/м ²	0,55±0,04	0,57±0,05	0,58±0,04	0,65±0,04	0,51±0,06	0,59±0,07
V_a , м/с/м ²	0,34±0,03	0,35±0,04	0,43±0,02*	0,38±0,04	0,47±0,04*	0,28±0,04
V_e/V_a	1,62±0,07	1,62±0,04	1,35±0,07*	1,69±0,08	1,08±0,12***	2,11±0,08***
AccT, мс	145,03±5,08	139,41±2,30	126,80±3,36**		108,01±3,37***	
ET, мс	295,01±4,07	285,32±3,42	304,41±8,41		306,59±6,21	
AccT/ET	0,49±0,02	0,48±0,01	0,41±0,03*		0,35±0,02**	
Ср.ДЛА, мм рт.ст.	9,86±2,41	10,47±2,42	16,88±1,90*		27,31±2,10**	

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ в сравнении с контролем

($V_{max} > 3,0$ м/с) изменения носили обратный характер. Анализ транстрикуспидального потока у этих подростков выявил тенденцию к уменьшению вклада систолы ПП в диастолическое наполнение ПЖ и соответственно увеличение соотношения V_e/V_a до сопоставимых с контрольными значениями, т.е. «псевдонормализацию» диастолического потока.

Характерным для обеих групп наблюдения (группы А и Б) были однонаправленные изменения потока крови из ПЖ в ЛА. AccT уменьшалось до $126,80 \pm 3,36$ ($p < 0,01$) и $108,01 \pm 3,37$ ($p < 0,001$) соответственно III и IV ст. сколиоза. Общая RVET достоверно увеличилась также в группах больных с III-IV ст. деформации позвоночника, вследствие чего отношение AccT/RVET прогрессивно снижалось соответственно тяжести сколиоза с высокой ст. достоверности до $0,35 \pm 0,02$ при IV ст. (в группе сравнения $0,49 \pm 0,02$).

Значения среднего гемодинамического давления в ЛА в группе сравнения и при II ст. сколиоза оказались в пределах физиологической нормы (таблица 2). При III ст. среднее гемодинамическое давление повысилось до $16,88 \pm 1,90$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), при IV ст. до $24,6 \pm 2,0$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Таким образом, срДЛА было повышено как у больных группы А, так и в группе Б. Указанные изменения свидетельствовали о формировании ЛГ у детей и подростков с тяжелой степенью сколиоза.

Обсуждение

Динамика изменений, полученных при исследовании, свидетельствует о развитии гипертрофии миокарда и дилатации полости ПЖ у больных сколиозом, существенно нарастающих при III-IV ст. сколиотической болезни.

V_e , соответствующая фазе быстрого наполнения ПЖ, в группе пациентов с III-IV ст., у которых отсутствовала трикуспидальная регургитация, значительно уменьшалась ($p < 0,05$) в сравнении с группой здоровых подростков вследствие замедления снижения давления в ПЖ, вероятно, в результате нарушения его расслабления, т.е. диастолической дисфункции.

При наличии значимой трикуспидальной регургитации наблюдалась обратная картина – V_e несколько возрастала, а вклад систолы ПП в диастолическое наполнение ПЖ значительно уменьшался. Можно предположить, что эти изменения происходили из-за повышения венозного давления и давления в ПП. Наряду с изменением скоростных характеристик транстрикуспидального потока при диастолической дисфункции следует обращать внимание на изменение DTe (мс), увеличение которого диагностировали при тяжелой сколиотической деформации.

При анализе данных обследования больных детей следует иметь в виду, что у 26% практически здоровых подростков контрольной группы были зафиксированы высокие значения V_e ($0,8$ м/с - $1,6$ м/с) и V_a ($0,6$ - $1,2$ м/с). Соотношение E/A также увеличивалось $\geq 2,0$. Время диастолического наполнения у них значительно уменьшалось – колебания DTe (мс) были в пределах 110-130 мс. Подобные результаты можно объяснить высокой скоростью кровотока и эластичностью миокардиальных структур у здоровых молодых людей. Их не следует путать с нарушениями скорости и времени транстрикуспидального потока диастолического наполнения при диастолической дисфункции II типа.

Укорочение АсСТ (мс) и снижение отношения АсСТ/RVET отражало тенденцию к увеличению легочного сопротивления. СДЛА, ДДЛА и среднее гемодинамическое давления в ЛА имели четкую тенденцию к повышению у больных с III-IV ст. сколиоза, что свидетельствовало о формировании ЛГ в малом круге кровообращения у пациентов с выраженной сколиотической деформацией позвоночника.

Таким образом, проведенное ДЭхоКГ у детей и подростков с тяжелой степенью сколиоза позволило выявить наиболее значимые ранние признаки диастолической дисфункции ПЖ в сочетании с ЛГ, т.е. формировании у них «кифосколиотического» сердца уже в молодом возрасте.

Следует отметить, что у 56,2% больных с III и 34,9% подростков с IV ст. сколиоза не были обнаружены признаки диастолической дисфункции миокарда ПЖ и гемодинамических нарушений по данным ДЭхоКГ. Это, несомненно, имеет положительное значение при решении вопроса о хирургической коррекции кифосколиотической деформации у детей и подростков, т.к. уменьшает периоперационный риск и улучшает послеоперационный прогноз.

При II ст. сколиоза изменения показателей транстрикуспидального и легочного кровотока были незначительны и недостоверны, вследствие чего достаточным следует признать для этой группы больных консервативное лечение (лечебную физкультуру, массаж, плавание и т.д.)

Литература

1. Капустина Г.М. Внешнее дыхание и некоторые показатели гемодинамики у больных сколиозом. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1969.
2. Мовшович И.А. Сколиоз. Москва 1964; 254 с.
3. Чаклин В.Д., Абальмасова Е.А. Сколиоз и кифозы. Москва 1972; 255 с.
4. Шувчинская В.В. Влияние лечебной физкультуры на динамику функции внешнего дыхания у больных сколиозом с учетом возраста. Вопр курортол 1977; 3: 26-9.
5. Черкасова Т.И., Казьмин А.И. Функция внешнего дыхания у больных тяжелыми формами сколиоза. Вест хир 1964; 9: 76-83.
6. Черноусова Л.Н., Ганюшкина С.М. О легочных объемах у подростков со сколиозом. Ортоп травмат 1970; 8: 65-70.
7. Boffa P, Stavin P, Shneerson J. Lung developmental abnormalities in severe scoliosis. Thorax 1984; 9: 681-2.
8. Day GA. Pulmonary functions in congenital scoliosis. Spine 1994; 9: 1027-31.
9. Фищенко В.Я. Патогенез «cor pulmonale» при сколиозе. Материалы международного симпозиума “Адаптация различных систем организма при сколиотической деформации позвоночника. Методы лечения”. Москва 2003; 101-2.
10. Дворецкий Д.П., Ткаченко Б.И. Гемодинамика в легких. Москва 1987; 288 с.
11. Bjure J. Why is the fourth decade dangerous for non-treated patients with scoliosis. J Bone Jt Surg 1974; 2: 443.
12. Струтынский А.В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация. Москва 2001; 208 с.
13. Feigenbaum H. Echocardiography. 4th ed; Philadelphia 1986; 695.
14. Али Садек Али, Сергакова Л.М., Атьков О.Ю. Диагностика легочной гипертензии с помощью доплерэхокардиографии. Тер архив 1987; 3: 138-41.
15. Воробьев А.С., Бутаев Т.Д. Клиническая эхокардиография у детей и подростков. Санкт-Петербург 1999; 423.

Поступила 15/11-2004

Ультразвуковое исследование вазодилатационных реакций эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа, ассоциированным с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией

Я.В. Евсева, Т.Е. Курильская, А.А. Рунович

Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. Иркутск, Россия

Ultrasound assessment of vasodilatory endothelial reactions in patients with Type 2 diabetes mellitus, associated with coronary heart disease and arterial hypertension

Ya.V. Evseeva, T.E. Kurilskaya, A.A. Runovich

Reconstructive and Reparatory Surgery Research Center, East Siberian Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Science. Irkutsk, Russia

Цель. Оценить особенности гетерогенных механизмов вазодилатации у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и артериальной гипертонией.

Материал и методы. Обследованы 62 больных СД-2 в возрасте 41-60 лет. По степени компенсации СД-2 больные были разделены на две группы: 1 группа (n=37) с компенсированным течением; 2 группа (n=25) с декомпенсированным течением СД-2. Контролем служили 30 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ПА) изучали с помощью ультразвукового сканирования и доплерографии кровотока при пробе на реактивную гиперемию; оценивали эндотелий-независимую вазодилатацию, используя пробу с нитроглицерином сублингвально.

Результаты. У пациентов с декомпенсированным течением СД-2 уже в условиях покоя были обнаружены сравнительно низкие величины кровотока в ПА на фоне снижения ее эластичности. У пациентов этой группы прирост диаметра ПА оказался вдвое ниже, чем у здоровых лиц. У больных СД при наличии атеросклероза сонных артерий отмечены достоверно более низкие значения прироста диаметра ПА при пробе с нитроглицерином, чем у лиц с отсутствием атеросклеротического изменения периферических сосудов.

Заключение. У больных СД-2 атерогенные нарушения липидного обмена снижают чувствительность эндотелия к напряжению сдвига и увеличивают степень дисфункции эндотелия артерий среднего калибра. При неудовлетворительной компенсации гипергликемии эндотелиальная дисфункция встречается существенно чаще.

Ключевые слова: эндотелий-независимая и эндотелий-зависимая вазодилатация, сахарный диабет.

Aim. To assess heterogeneous vasodilatation mechanisms in coronary heart disease (CHD) patients with Type 2 diabetes mellitus (DM2) and arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 62 DM2 patients aged 41-60 years were examined. By DM2 compensation, all participants were divided into two groups: Group I (n=37) with compensated DM2, and Group 2 (n=25) with DM2 decompensation. Age- and gender-matched control group consisted of 30 relatively healthy volunteers. Endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) of brachial artery (BA) was measured by ultrasound scanning and flow dopplerography, in reactive hyperemia test. Shear stress and endothelium sensitivity to shear stress were calculated. Endothelium-independent vasodilatation (EIVD) was assessed in sublingual nitroglycerin test.

Results. In decompensated DM2 patients, even at rest, BA blood flow and elasticity were reduced. In Celermajer D.S. test, BA diameter increase was twice as low as in healthy individuals. Shear stress endothelial sensitivity

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (8-395) 38-53-51

e-mail: head@surgery.eastcomm.ru

was reduced in DM2 participants. In diabetic patients with carotid atherosclerosis, BA diameter increase in nitroglycerine test was significantly lower than in participants without peripheral artery atherosclerosis.

Conclusion. In DM2 patients, atherogenic lipid metabolism disturbances resulted in reduced endothelial sensitivity to shear stress, and endothelial dysfunction in middle-size arteries. In inadequate hyperglycemia compensation, endothelial dysfunction was observed more often.

Key words: Endothelium-independent and endothelium-dependent vasodilatation, diabetes mellitus.

Введение

В развитых странах мира от атеросклероза, главным образом от ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений ежегодно умирает > 1 млн. человек, что составляет около 30% от общей смертности. К настоящему времени основные вопросы ранней диагностики и лечения коронарной недостаточности при атеросклерозе можно считать решенными в определенной степени. Большие проблемы в лечении больных ИБС возникают при наличии сопутствующей патологии эндокринной системы и, в первую очередь, сахарного диабета (СД) [1,2].

Среди больных СД распространенность ИБС в 2-4 раза, риск развития инфаркта миокарда (ИМ) в 6-10 раз и мозгового инсульта (МИ) в 4-7 раз выше, чем среди пациентов без СД.

Главное следствие СД 2 типа (СД-2) – ускоренное развитие атеросклероза. Гипергликемия приводит к интенсивному образованию свободных радикалов, которые соединяясь с молекулами липидов способствуют раннему развитию атеросклероза, а связывание молекулы оксида азота (NO) еще более усугубляет эндотелиальную дисфункцию, которая ускоряет поражение сосудов [8,9].

В настоящее время разработан неинвазивный метод исследования эндотелиальной функции с помощью ультразвука высокого разрешения [5], что расширило возможности ранней диагностики доклинических стадий сосудистого поражения при атеросклерозе. С помощью ультразвукового метода исследования (УЗИ) возможна дифференцированная оценка констрикторных и дилататорных механизмов регуляции сосудистого тонуса.

Известно, что вазодилатация определяется неоднородными механизмами. Один из них эндотелий-зависимый, или поток-индуцированный, а второй эндотелий-независимый [5,6]. Последний изучается путем применения экзогенных донаторов NO, которым чаще всего является нитроглицерин (НГ), используемый сублингвально.

Цель исследования – оценить особенности гетерогенных механизмов вазодилатации у больных ИБС, ассоциированной с СД и артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы

Методом случайной выборки был отобран 61 больной ИБС и АГ, ассоциированных с СД-2, в возрасте 44-60 лет, из них 39 женщин в постменопаузе и 22 мужчины.

Для диагноза СД-2 типа использовали общепринятые клинико-лабораторные критерии в соответствии с современной классификацией ВОЗ. Качество компенсации углеводного обмена оценивали по величине тощачковой и постпрандиальной (через 2 часа после еды) гликемии, уровню гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}, %).

По уровню компенсации углеводного обмена больные были разделены на две группы:

1 группа – субкомпенсированный СД-2 (n=36), 15 мужчин, 21 женщина с уровнем HbA_{1c} < 7,0%.

2 группа – декомпенсированный СД-2 (n=25) 7 мужчин, 18 женщин с уровнем HbA_{1c} > 7,0%.

Диагноз АГ устанавливали после тщательного клинико-инструментального обследования на основании критериев ВОЗ. У всех больных была исключена вторичная АГ на основе двухэтапной схемы, рекомендованной РКНПК Росздрава. Степень АГ оценивали согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ 1999, ориентируясь на результаты многократных «случайных» измерений. Артериальное давление (АД) измеряли общепринятым способом по методу Н.С. Короткова.

Для верификации ИБС использовали опросник Розуза, электрокардиограмму (ЭКГ) в покое, эхокардиографию (ЭхоКГ).

Гипергликемию корригировали диетическими мероприятиями, пероральными сахароснижающими средствами (препараты сульфонилмочевины) и с помощью инсулинотерапии.

Группу контроля составили 27 практически здоровых добровольцев (10 мужчин и 17 женщин) в возрасте 41-60 лет, с нормальным АД, без заболеваний сосудов в анамнезе, не страдающих СД.

С целью получения достоверной информации о механизмах гетерогенной регуляции регионарного кровообращения, а также изучения функционального состояния эндотелия периферических артерий в условиях стресс-тестов и выявления скрытой сосудистой патологии был выбран комплекс неинвазивных методов исследования.

Исследуя эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) использовали окклюзионную пробу, предложенную Celermajer D.S., et al. 1992, с размещением манжеты на предплечье, дистальнее сканируемой плечевой артерии (ПА) [5,7]. Применяли ультразвуковые системы «Acuson 128 XP 10» (США), «SIGMA 44 HVCD» («KONTRON», Фран-

ция) с помощью линейного и анулярного датчиков 7 МГц с фазированной решеткой. ПА лоцировали на 3-15 см выше локтевого сгиба. Исследования проходили в триплексном режиме (двухмерное сканирование, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот) с синхронной записью ЭКГ.

Диаметр (Д) артерии измеряли с использованием двух точек, устанавливаемых ультразвуковым курсором: одной – на границе «адвентиция-медия» передней стенки артерии, другой – на границе «медия-адвентиция» задней стенки [5, 7]. В режиме двухмерного сканирования измеряли ДПА в исходном состоянии и на пике пробы с гиперемией. При исследовании в спектральном доплеровском режиме оценивали основные количественные линейные параметры кровотока.

В день исследования ЭЗВД пациентам исключали курение, прием лекарственных препаратов и тонизирующих напитков. До начала исследования пациент находился в горизонтальном положении, в покое не < 10 минут. В исходном состоянии измеряли ДПА и основные количественные линейные параметры кровотока. Затем для получения увеличенного кровотока на предплечье накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до давления 300 мм рт. ст. на 5 мин. Редуцированный кровоток контролировали с помощью цветного доплеровского картирования. За 30 секунд (с) до сдутия манжеты, сразу после этого и через каждые 15 с измеряли ДПА и основные параметры кровотока. Измерения прекращали на 120 с от начала гиперемии. Через 15 мин отдыха, после восстановления исходного ДПА, записывали изображение ПА в покое. ДПА измеряли на фиксированном расстоянии от анатомических маркеров. Для каждого измерения анализировали 3 сердечных цикла; полученные результаты усреднялись. Измерение ДПА и доплеровских показателей кровотока оценивали в процентном отношении к исходной величине.

Для оценки эндотелий-независимой вазодилатации (ЭЗВД) ПА использовали пробу с НГ сублингвально [5]. До проведения пробы пациент находился в горизонтальном положении, в покое не < 10 минут. Исходно фиксировали все вышеуказанные показатели, и пациент получал сублингвально 500 мкг НГ. Изображение и кровоток записывали в течение 5 минут, измерения осуществлялись каждую минуту, регистрировали ЭКГ, измеряли ДПА и основные количественные линейные параметры кровотока. Каждый показатель анализировали в течение 3 сердечных циклов по видеозаписи; полученные данные усреднялись. Изменения ДПА и показателей кровотока оценивали в процентном отношении к исходной величине.

Учитывая сложность сравнения результатов исследования функции эндотелия в разных группах, когда у одних больных значительно возрастала скорость кровотока, но при этом не происходило достоверного изменения ДПА, а у других достоверно меньше изменился ДПА при сравнимых скоростях кровотока, была рассчитана чувствительность ПА к изменению механического стимула – напряжение сдвига на эндотелий (НС) [3].

Поскольку НС пропорционально произведению расхода жидкости на ее вязкость, повышение скорости кровотока должно, увеличивая НС, вызывать расширение артерии [4]. С помощью формулы, предложенной Ивановой О. В. 1998 [3], рассчитывалось НС на эндотелий; по формуле вычисляли исходное НС на эндотелий и НС при гиперемии. Зная изменение стимула – напряжение и со-

ответствующее ему изменение ДПА, вычисляли чувствительность ПА к НС, т.е. ее способность к вазодилатации.

Результаты

В контрольной группе средние значения ДПА в состоянии покоя составили $0,43 \pm 0,03$ см при колебаниях абсолютных значений в диапазоне 0,23–0,55 см; средняя величина систолической скорости кровотока в условиях покоя равна $80,5 \pm 8,3$ см/с (диапазон изменения значений 56–106 см/с).

При индивидуальной оценке результатов дуплексного сканирования ПА в контрольной группе обнаружено достоверное увеличение ДПА у мужчин – $0,38 \pm 0,03$ см по сравнению с женщинами – $0,26 \pm 0,03$; ($p < 0,01$).

Оценка результатов пробы Celermajer DS.

Необходимо указать, что средние значения изменения показателей линейной и объемной скоростей кровотока в ПА оценивались в первые секунды после снятия манжеты, когда происходит максимальное НС на эндотелий. Тогда как изменения ДПА определяли на 75 с пробы, т.к. экспериментально установлено, что на 60–75-й с от начала гиперемии, дилатация ПА достигает своей максимальной величины [4].

В контрольной группе при пробе Celermajer DS. средние значения прироста ДПА составили $13,2 \pm 0,7\%$ при колебаниях абсолютных значений в диапазоне 9%–23%. При индивидуальной оценке результатов окклюзионной пробы в группе контроля прирост ДПА не различался у мужчин и женщин – $13,6 \pm 0,7$ и $14,0 \pm 0,2\%$ соответственно. Прирост пиковой систолической скорости кровотока при этой пробе в среднем по группе составил $75,5 \pm 9,2\%$. Прирост объемной скорости кровотока в ПА был равен в среднем $502 \pm 98\%$, достигая в отдельных случаях 600% увеличения. Следует заметить, что Celermajer DS, et al. 1992, 1994 [5,7] отметили у здоровых людей обратную зависимость между дилатацией ПА и возрастом. Учитывая, что в настоящем исследовании здоровые лица из группы контроля не отличались по возрасту от пациентов клинических групп, авторы посчитали достаточно корректным использование полученных результатов для межгрупповых сравнений.

При индивидуальном анализе результатов пробы Celermajer DS. среди всех больных СД ($n=61$) удалось выделить три типа характерных реакций ЭЗВД, описанных в литературе [6,7].

Известно, что нормальной реакцией ПА на увеличение скорости кровотока считается расширение не менее чем на 10% от исходной величины, а меньшие ее значения, либо вазоконстрикцию принято рассматривать как патологические реакции. У 14 больных СД-2 реакция ЭЗВД была классифицирована как нормальная, с приростом ДПА $\geq 10\%$. У 47 (77%) больных СД-2 реакция ЭЗВД была определена как патологическая с недостаточной вазодилатацией – $< 10\%$ или ее отсутствием, или извращенная реакция сосудистого русла в виде констрикции ПА в ответ на увеличение скорости потока крови. Следует заметить, что практически у всех больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий (n=31) наблюдались патологические формы реакций ПА при пробе на ЭЗВД.

При межгрупповом анализе результатов пробы на ЭЗВП установлено (таблица 1), что у больных СД-2, ассоциированным с ИБС и АГ, наблюдалось статистически значимое уменьшение степени прироста ДПА, нарушение показателей ее тонуса и эластичности, а также недостаточный прирост линейных и объемных параметров кровотока.

У пациентов 2 группы с декомпенсированным течением СД уже в условиях покоя были обнаружены сравнительно низкие величины

кровотока в ПА на фоне снижения ее эластичности. Во время окклюзионной пробы у пациентов этой группы прирост ДПА оказался вдвое ниже, чем у здоровых лиц.

Оценка результатов пробы с сублингвальным приемом НГ. Изучение ЭНЗВД связано с применением НГ. Нормальной ответной реакцией гладкомышечных сосудистых клеток на НГ считается увеличение ДПА $> 15\%$ [6].

В группе контроля средняя величина прироста ДПА при изучении реакции ЭНЗВД составила $16,9\% \pm 1,6\%$, при этом абсолютные значения изменялись от 14% до 26%. Прирост объемной скорости кровотока составил $61,2\% \pm 27,7\%$, варьируя в широком диапазоне 34%-88%.

НГ-индуцированная ЭНЗВД у больных СД-2 была статистически достоверно менее выражена. Прирост ДПА в первой группе составил $13,9\% \pm 0,9\%$, а во второй $12,2\% \pm 1,06\%$.

Анализируя динамику ЭНЗВД, обнаружили, что у больных с диагностированным атеросклеротическим поражением сонных артерий наблюдалось отсроченная реакция на препарат с максимумом расширения артерии на 5 минуте от момента приема НГ.

При индивидуальном анализе результатов пробы с нитроглицерином было установлено, что снижение ЭНЗВД $< 15\%$ наблюдалось у 19

Таблица 1

Основные количественные показатели кровотока в ПА и ее Д в исходном состоянии и степень их изменения во время пробы на ЭЗВП у лиц контрольной группы и обследованных больных ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контроль (n=27)	1 группа (n=36)	2 группа (n=25)	P
D, см	0,43 \pm 0,03	0,46 \pm 0,02	0,56 \pm 0,04*	
ΔD , %	13,2 \pm 0,7	6,81 \pm 0,34*	5,93 \pm 0,52**	
Vps, см/с	80,5 \pm 8,3	65,3 \pm 5,8*	47,2 \pm 12,1**	0,05
ΔVps , %	75,5 \pm 9,2	88,9 \pm 6,1*	104,2 \pm 9,5**	0,05
Ved, см/с	7,41 \pm 1,35	5,46 \pm 0,49*	4,80 \pm 0,54**	
ΔVed , %	73,8 \pm 18,3	29,1 \pm 9,6**	16,2 \pm 6,5***	0,05
Vvol, мл/мин	87,3 \pm 9,2	97,2 \pm 5,8	153,4 \pm 12,8**	0,05
$\Delta Vvol$, %	502 \pm 98	453 \pm 42	426 \pm 54	
S/D, усл.ед.	24,6 \pm 6,7	17,4 \pm 2,8*	13,1 \pm 1,6**	
$\Delta S/D$	24,6 \pm 6,7	56,3 \pm 14,2*	-17,0 \pm 10,3**	0,01
PI, усл.ед.	4,95 \pm 0,27	4,51 \pm 0,20	4,11 \pm 0,45	
ΔPI , %	-14,1 \pm 4,5	-6,78 \pm 3,69*	0,14 \pm 0,91**	0,01
RI, усл.ед.	0,83 \pm 0,03	0,89 \pm 0,01	0,95 \pm 0,02*	
ΔRI , %	3,59 \pm 2,40	2,21 \pm 1,08	2,16 \pm 0,92*	

Примечание: – достоверность различий по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; P – достоверность межгрупповых отличий в 1 и 2 группах; Δ – степень изменения показателя в %; Vps, см/с – пиковая систолическая скорость кровотока; Ved, см/с – конечная диастолическая скорость кровотока; TAMX, см/с – усредненная максимальная скорость кровотока; RI – индекс периферического сопротивления; PI – индекс пульсации; S/D – систоло-диастолическое соотношение; Vvol – объемная скорость кровотока.

(61%) пациентов среди всех больных СД-2 с признаками каротидного атеросклероза (n=31).

При сравнении средних значений ЭНЗВД было обнаружено, что больные СД-2, ассоциированным с ИБС и АГ, при наличии атеросклероза сонных артерий имели достоверно более низкие значения прироста ДПА при пробе с НГ – $11,3\% \pm 0,9\%$, чем больные с отсутствием атеросклеротического изменения периферических сосудов – $14,3\% \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты согласуются с проведенными ранее исследованиями, где у больных ИБС НГ напике пробы вызывал достоверно более слабое расширение сосудов, чем в контроле. По-видимому, это связано с более глубокими органическими изменениями сосудистой стенки. В настоящем исследовании нельзя исключить эффект привыкания к сосудорасширяющим лекарственным препаратам.

Известно, что поток-индуцированная или ЭЗВД при пробе Celermajer DS. определяется двумя взаимосвязанными параметрами – степенью изменения скорости кровотока и степенью изменения Д изучаемой артерии.

Для того чтобы оценить сразу оба показателя, было введено понятие чувствительности артерии к НС на эндотелии. Поскольку НС пропорционально произведению кровотока на вязкость крови, повышение либо вязкости крови, либо кровотока должно, увеличивая НС, вызывать расширение артерии. Используя

формулу Ивановой О.В. 1998, был произведен расчет НС на эндотелии (τ) и чувствительности ПА к НС (К). Последний показатель определяет, насколько идеальна регуляция ДПА при изменении НС.

В этом исследовании НС на эндотелии в первые секунды после снятия компрессии ПА достоверно не отличалось во всех группах, составляя в контроле $64,1 \pm 8,5$ дин/см² и в группе больных СД-2 $62,9 \pm 9,5$ дин/см². Между тем, среднее значение чувствительности ПА к НС составило в группе контроля $0,180 \pm 0,004$ усл.ед., а в группе больных СД-2 этот показатель был снижен до $0,058 \pm 0,009$ усл.ед. ($p < 0,001$).

Таким образом, корреляционный анализ подтвердил наличие прямой взаимосвязи между чувствительностью ПА к НС на эндотелии и выраженностью ЭЗВД ($r=0,55$; $n=61$; $p < 0,05$).

Выводы

- Нарушение ЭЗВД определяется у всех больных СД-2 с признаками периферического атеросклероза, при сочетании дислипидемии и неудовлетворительного контроля гипергликемии.
- При одинаковом увеличении НС, чувствительность ПА к НС, обусловленного увеличенным потоком крови и ЭЗВД, была достоверно ниже у больных СД, ассоциированным с атеросклерозом и АГ.

Литература

1. Александров А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: неразгаданная тайна сульфаниламидов. *Sops med* 2001; 10: 500-2.
2. Балаболкин М.И. Диабетология. Москва «Медицина» 2000; 67.
3. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология* 1998; 3: 37-41.
4. Bayliss WM. On the local reaction of arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol (London)* 1902; 28: 220-37.
5. Celermajer DS, Sorensen KE, Cooh VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
6. Celermajer DS. Endothelial function-does it matter? Does it reversible? *JACC* 1997; 30: 325-33.
7. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of symptomatic subject relates to coronary risk factors and their interaction. *JACC* 1994; 1.24: 1468-74.
8. Dart MA, Chin-Dusting JPF. Lipids and endothelium. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 308-22.
9. Hayakawa H, Leopoldo R. Relationship between hypercholesterolemia, endothelial dysfunction and hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 611-9.

Поступила 14/01-2005

Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у женщин с артериальной гипертензией в климактерическом периоде. Особенности антигипертензивной терапии

А.Е. Брагина, Ю.Н. Салимжанова, Е.Ю. Панфилова, И.Г. Фомина

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

Renin-angiotensin-aldosterone system in climacteric women with arterial hypertension. Antihypertensive therapy features.

A.E. Bragina, Yu.N. Salimzhanova, E.Yu. Panfilova, I.G. Fomina

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

В статье представлен обзор литературы, посвященный патогенезу артериальной гипертензии (АГ) у женщин в климактерическом периоде, роли гуморальных систем и, в особенности, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в становлении АГ у этой категории пациентов. В статье обсуждается патогенетическая обоснованность применения антигипертензивной терапии у женщин в климактерическом периоде.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, климактерий, эстрогены, прогестерон, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, антигипертензивная терапия.

The article contains literature review on arterial hypertension (AH) pathogenesis in climacteric women, and the role of humoral systems, in particular, renin-angiotensin-aldosterone system, in AH development among these patients. Pathogenetic features of antihypertensive therapy in climacteric women are discussed.

Key words: Arterial hypertension, climacteric period, estrogens, progesterone, renin-angiotensin-aldosterone system, antihypertensive therapy.

Заболееваемость артериальной гипертензией (АГ) значительно увеличивается с возрастом, при этом темпы роста этого показателя у женщин особенно высоки после 40 лет. В возрастной группе 40-49 лет распространенность АГ увеличивается в 2 раза по сравнению с более молодыми женщинами и составляет 34,7%, в возрасте 50-59 лет достигает 57,6%, а > 70 лет – > 80%, что превышает аналогичные показатели в мужской популяции [1-3]. Среди женщин пожилого возраста АГ является причиной сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 30%, инсультов (МИ) – в 70% случаев [4]. Около 27% всех случаев смерти женщин связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и еще 25% с другими ССЗ [5].

Изучение механизмов развития и поддержания АГ необходимо не только для выявления патогенетического каскада АГ, но и для разработки рациональных подходов к антигипертензивной терапии. Особый интерес в этой связи представляет роль нейрогуморальных звеньев и, в особенности, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в ста-

новлении АГ у женщин.

Внимание к проблеме обусловлено тем, что РААС является одним из основных патогенетических механизмов ремоделирования сердечно-сосудистой системы (ССС), отражающего суть кардиологического континуума. На клеточном уровне ангиотензин II (АТ II), являющийся центральным звеном РААС, выступает в качестве индуктора синтеза β -трансформирующего ростового фактора, который стимулирует хемотаксис макрофагов и фибробластов, пролиферацию клеток стромы и трансформацию их в миофибробласты [6], что приводит к ускорению фиброзной перестройки ССС. В сердце эти процессы проявляются ремоделированием интрамиокардиальных артериол, накоплением коллагена в стенках коронарных артерий и диффузным фиброзом миокарда [7].

Структурные изменения стенок артерий, главным образом мелкого калибра и артериол, под воздействием АТ II заключаются в пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) и синтезе соедини-

тельнотканного матрикса. Структурная перестройка сосудистого аппарата реализуется повышением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), что впервые было показано в работах Folkow В 1982 [8]. Рост ОПСС приводит к снижению почечного кровотока и стимуляции секреции ренина, что усугубляет патологический каскад, вызванный активацией РААС. Важнейшим компонентом гипертензивного эффекта АГ II служит истощение депрессорной системы почек вследствие гиперпродукции вещества мезангиального матрикса, синтеза супероксид аниона, цитокинов и интерлейкина-6.

АГ II представляет собой не только мощнейший эндогенный вазоконстриктор, но и важный фактор гуморальной регуляции сосудистого тонуса, способный стимулировать активность симпатoadреналовой системы (САС), а также синтез и секрецию альдостерона. Это приводит к активации канальцевой реабсорбции натрия, повышению объема циркулирующей крови (ОЦК), ОПСС и ремоделированию миокарда посредством специфических минералкортикоидных рецепторов, активация которых стимулирует синтез коллагена [9].

Понимание особенностей патогенеза АГ у женщин старших возрастных групп необходимо не только с теоретической точки зрения, но и для разработки рациональных с медицинской и экономической позиций методов лечения этой увеличивающейся категории пациентов.

Эстрогены оказывают существенное воздействие на ССС посредством метаболических эффектов, и непосредственно влияя на миокард и сосуды. Прямые сердечно-сосудистые эффекты эстрогенов связаны с увеличением сердечного выброса (СВ) [10], улучшением эластических свойств сосудистой стенки [11] и системной вазодилатацией за счет усиления синтеза оксида азота (NO) [12], повышения эндотелий-зависимой реакции на эндогенный ацетилхолин [13,14], подавления пролиферации ГМК сосудистой стенки [15], снижения активности циркулирующего ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [16,17], эффекта подобного антагонистам кальция [18-20].

Дефицит эстрогенов формирует каскад патологических процессов в сосудистой стенке, реализующихся дисфункцией эндотелия (ДЭ), повышением ОПСС и, как результат, увеличением артериального давления (АД) (рисунок 1).

Современные исследования указывают на особенности состояния РААС у женщин в климактерическом периоде. Выявлена зависимость активности ренина плазмы (АРП) от функционального состояния половых желез. АРП у здоровых женщин в постменопаузе достоверно ниже, чем у сопоставимой группы мужчин и женщин репродуктивного возраста [21]. АРП находится в обратной зависимости от возраста пациенток; наиболее высокие показатели АРП обнаружены у женщин < 41 года, а самые низкие

зарегистрированы в возрастной группе > 50 лет [22-25]. При этом функциональная активность половых желез является более важным фактором воздействия на АРП, чем возраст.

Частота низкорениновой формы АГ у женщин репродуктивного возраста и мужчин сопоставимого возраста достоверно не различается, в то время как у женщин в постменопаузе этот показатель достоверно выше, чем у мужчин [23].

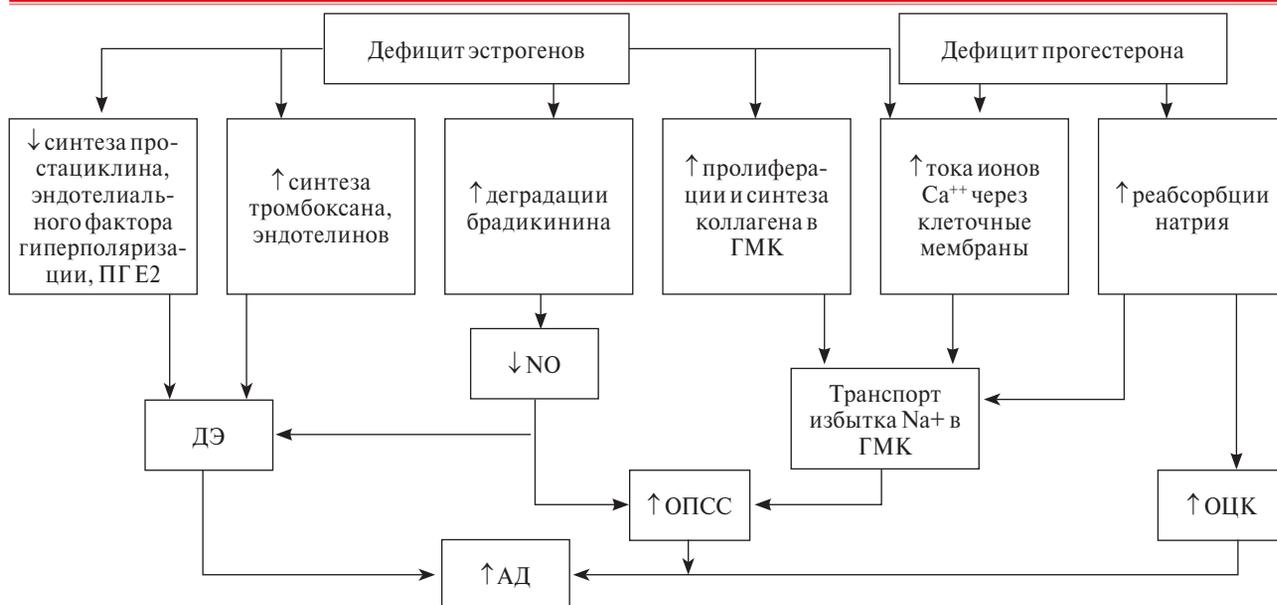
Эндогенным антагонистом еще одного важного компонента РААС альдостерона служит прогестерон, который обладает антиминералкортикоидным эффектом, действуя на уровне собирательных канальцев почек [26-28]. Альдостерон и прогестерон оказывают противоположные действия на реабсорбцию натрия в дистальном сегменте нефрона: альдостерон стимулирует реабсорбцию, а прогестерон сокращает ее [29-31]. В связи с этим нарушение соотношения между этими двумя гормонами может привести к усилению реабсорбции натрия, его накоплению в стенках артерий и повышению АД. Действительно, важнейшими механизмами повышения АД у женщин в постменопаузе являются задержка и перераспределение натрия в организме [32]. Возможно, что усиление реабсорбции натрия связано с гиперинсулинемией, характерной для больных с андронидным типом ожирения, развивающегося в постменопаузе [33-35].

Степень выраженности изменений функционального состояния РААС находится в прямой зависимости от длительности постменопаузального периода, тяжести АГ, вариабельности суточных профилей АД и степени снижения вазомоторной функции эндотелия.

Показатель отношения концентраций альдостерона и прогестерона достоверно выше у пациенток с АГ в постменопаузе, чем у больных АГ женщин репродуктивного периода. Помимо этого, у больных АГ женщин в постменопаузе соотношение концентраций альдостерона и АРП также нарушено в пользу преобладания альдостерона, в связи с чем, сравнительно высокую концентрацию альдостерона у этой категории больных нельзя объяснить активацией РААС. Высказано предположение о возможной роли функциональной активности половых желез, а именно дефицита прогестерона [23].

Многие исследователи связывают формирование низкорениновой формы АГ с уменьшением активности САС. Подтверждением этому служат данные о снижении экскреции катехоламинов с мочой у женщин в постменопаузе [36].

Однако функциональная активность САС у женщин в климактерическом периоде является динамичным показателем и меняется в зависимости от этапа климактерия, наличия или отсутствия климактерического синдрома. Существуют данные о повышении возбудимости гипоталамо-гипофизарных структур и активности САС [1,37,38]. При этом у



Примечание: ПГ E₂ – простагландин E₂

Рис. 1 Патогенетический каскад АГ у женщин в климактерическом периоде.

женщин в перименопаузе по сравнению с женщинами репродуктивного периода наблюдается увеличение базального уровня норадреналина (НА) в плазме крови, что проявляется гиперреактивностью САС и большим приростом концентрации НА в ответ на стресс [39,40]. Подобные изменения характерны для пациенток на раннем этапе инволютивных изменений, сопровождающемся вегетативно-сосудистыми симптомами климактерического синдрома, и обусловлены дефицитом эндогенных эстрогенов, которые обладают симпатолитическими свойствами, снижая выброс НА из периферических нервных окончаний [41], концентрацию НА и адреналина в крови [42]. Это сопровождается лабильностью АД и частоты сердечных сокращений с наклонностью к тахикардии, гипертонической реакцией при ортостатической и нагрузочной пробах.

На более поздних стадиях климактерического синдрома характерно формирование гипокинетического синдрома со снижением ударного объема и выраженным повышением ОПСС [43,44], что на гуморальном уровне реализуется в снижении симпатической активности, АРП и относительном гиперальдостеронизме.

Вопрос тактики лечения АГ и выбора оптимального антигипертензивного препарата у женщин в постменопаузе является предметом многих публикаций. В ряде крупномасштабных исследований, проведенных в соответствии с требованиями доказательной медицины: MRC (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults), TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study), SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) и др. различия в эффективности и переносимости основных классов антигипертензивных препаратов у мужчин и женщин отсутствовали [45-47].

Данные статистики свидетельствуют о том, что у женщин с АГ в постменопаузе антагонисты кальция (АК) в качестве монотерапии используются в 16% случаев, диуретики – в 14%, ингибиторы АПФ (ИАПФ) – в 14%, β-адреноблокаторы – в 9% [48,49]. Подобный выбор антигипертензивных средств определяется особенностями АГ у данной категории пациентов в виде высокого ОПСС и задержки натрия, что делает предпочтительным использование препаратов с вазодилатирующими и натрийуретическими свойствами. Высокая распространенность метаболического синдрома (МС) диктует необходимость выбора метаболически нейтральных препаратов.

Однако решение о выборе препарата для лечения АГ должно базироваться не только на патогенетических особенностях АГ, но также на спектре побочных эффектов и переносимости терапии. Результаты исследования TOMHS свидетельствуют о том, что распространенность побочных эффектов антигипертензивных препаратов у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин [46].

Результаты мета-анализа показали, что женщины больше, чем мужчины привержены терапии диуретиками [50]. Более того, в ходе Фремингемского исследования было показано, что длительное применение тиазидных диуретиков сокращает экскрецию кальция с мочой, что сопровождается значительным уменьшением скорости костной резорбции и способствует снижению распространенности перелома шейки бедра [51,52], что было подтверждено рядом рандомизированных исследований [53,54]. Тем не менее, такие осложнения как гипонатриемия и гипокалиемия на фоне приема диуретиков у женщин развиваются чаще, чем у мужчин [55]. Следует учитывать возможность наличия такого урологического проявления климактерического синдрома, как неде-

ржание мочи, которое усугубляется на фоне лечения диуретиками [39].

Препараты с преимущественно сосудорасширяющим эффектом, в т.ч. АК особенно дигидропиридинового ряда и прямые вазодилататоры могут усугублять приливы [39]; на фоне приема АК у женщин чаще, чем у мужчин развиваются отеки лодыжек [55,56]. Следует, однако, подчеркнуть, что эти результаты получены при использовании дигидропиридиновых и бензотиазепиновых АК первого поколения.

Применение иАПФ может быть оправдано в связи с высокой распространенностью у женщин в постменопаузе гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [57,58] и МС. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании MADAM (Moexipril as Antihypertensive Drug After Menopause) продемонстрирована сопоставимая эффективность представителей основных антигипертензивных классов: нитрендипина, атенолола, гидрохлортиазида и моэксиприла [59-61]. Тем не менее, существуют данные о том, что побочный эффект в виде сухого кашля на фоне приема ИАПФ у женщин развивается в 2 раза чаще, чем у мужчин [55].

Литературные данные об эффективности и переносимости β -адреноблокаторов у женщин противоречивы. В ряде исследований выявлена более низкая эффективность β -адреноблокаторов у женщин по сравнению с мужчинами [44,62,63]. С другой стороны, следует еще раз подчеркнуть, что результаты исследования MADAM свидетельствуют о сопоставимой эффективности у женщин в постменопаузе всех четырех антигипертензивных классов (диуретиков, АК, ИАПФ и β -адреноблокаторов) [59-61]. Продемонстрирован хороший антигипертензивный эффект бетаксолола при отсутствии неблагоприятного влияния на липидный и углеводный обмены, и

уменьшение выраженности климактерических расстройств [64].

В ряде руководств по ведению больных с климактерическим синдромом рекомендуется назначение клонидина для лечения климактерических расстройств [65,66]. При наличии противопоказаний к применению гормональных препаратов прием клонидина у женщин приводит к уменьшению количества приливов и степени выраженности других климактерических симптомов [67].

Учитывая эффективность симпатолитических средств в терапии АГ и климактерического симптомокомплекса у женщин в перименопаузе предпринимаются попытки использования сходных с клонидином по механизму действия селективных агонистов имидазолиновых рецепторов. Их высокая антигипертензивная эффективность, метаболическая нейтральность и благоприятное действие на качество жизни (КЖ) у женщин с АГ и климактерическим синдромом продемонстрированы в ряде исследований [68,69]. Имеются данные, свидетельствующие об их сопоставимой эффективности с ИАПФ [70,71].

Проблема АГ у женщин в климактерическом периоде имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение. Современные представления о патогенезе АГ у этой категории пациентов позволяют проводить полноценное, патогенетически оправданное и индивидуализированное лечение с учетом антигипертензивной эффективности, переносимости, влияния на КЖ и метаболические проявления климактерия. Однако ряд противоречий в доступной медицинской литературе не позволяют считать вопрос о тактике лечения АГ у женщин решенным и не требующим дальнейшего изучения.

Литература

1. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А., Капустина А.В. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. РМЖ 1997; 5: 551-8.
2. World Health Organization. World Health Statistics Annual. Geneva: World Health Organization 1995.
3. Oparil S, Yiu-Fai Chen. Cardiovascular disease in women: overview. In: Hypertension after menopause. Ed. M.Stimpel, A.Zanchetti. Berlin, New York, Walter de Gruyter 1997; 3-19.
4. Applegate WB. Hypertension in the elderly. Generations. Fall 1987; 16-9.
5. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. N Eng J Med 1993; 329: 247-56.
6. Моисеева О.М., Лясникова Е.А., Семенова Е.Г. и др. Трансформирующий фактор $\beta 1$ и маркеры активации лейкоцитов при гипертонической болезни. Артер гипертенз 2003; 9(1): 14-6.
7. Шулуток Б.И. Артериальная гипертония. Санкт-Петербург «Ренкор» 2001; 382с.
8. Folkow B. Physiological aspect of primary hypertension. Physiol Rev 1982.
9. Klug D, Robert V, Swynghedaw B, et al. Role of mechanical and hormonal factors in cardiac remodeling and biologic limits of myocardial adaptation. Am J Cardiol 1993; 71: 46A-54.
10. Magness RR, Rosenfeld CR. Local and systemic estradiol-17 beta: effects on uterine and systemic vasodilatation. Am J Physiol 1989; 256: E536-42.
11. Gangar KF, Vyas S, Whitehead M, et al. Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. Lancet 1991; 338: 939-42.
12. Majumdar NG, Robinson SC, Ford GA. Effect of the Menopause, Gender and Hormone Replacement Therapy on Vascular Nitric Oxide Activity. J Clin Endocrin Metabol 2000; 85(4): 1577-83.
13. Lieberman EH, Cerhard MD, Uehata A, et al. Estrogens improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilatation in postmenopausal women. Ann Intern Med 1994; 121: 936-41.
14. Collins P, Rosano GMC, Sarrel PM, et al. 17 -estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary artery constriction in women but not men with coronary heart disease. Circulation 1995; 92: 24-30.
15. Mendelsohn ME, Karas RH. Estrogen and blood vessel wall. Curr Opin Cardiol 1994; 9: 619-26.

16. Proudler A, Ahmed A, Crook D, et al. Hormone replacement therapy and serum angiotensin-converting enzyme activity in postmenopausal women. *Lancet* 1995; 346: 89-90.
17. Harvey PJ, Wing LM, Savage J, Molloy D. The effects of different types and doses of oestrogen replacement therapy on clinic and ambulatory blood pressure and the renin-angiotensin system in normotensive postmenopausal women. *J Hypertens* 1999; 17(3): 405-11.
18. Jiang C, Poole-Wilson P, Sarrel P, et al. Effects of 17 α -oestradiol on contraction, Ca²⁺ current and intracellular free Ca²⁺ in guinea-pig isolated cardiac myocytes. *Br J Pharmacol* 1992; 106: 739-45.
19. Wood MJ, Cox JL. 1- HRT to prevent cardiovascular disease. What studies show, how to advise patients. *Postgrad med* 2000; 108(3): 59-72.
20. Collins P, Rosano GMC, Jiang C, et al. Cardiovascular protection by oestrogen - a calcium antagonist effect? *Lancet* 1993; 341: 1264-5.
21. Schunkert H, Danser AH, Hense HW, et al. Effects of oestrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997; 95(1): 39-45.
22. Шхвацабая И.К., Устинова С.Е., Учитель И.А. и др. Низкорениновая форма гипертонической болезни: особенности функциональных соотношений прессорной системы ренин-альдостерон. *Кардиология* 1983; 23 (4): 5-10.
23. Маслова Н.П., Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин. Санкт-Петербург «изд-во СПб ГМУ» 2000; 214с.
24. Vetter H, Zunkley H, Glanzer K, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System bei essentielle Hypertonier. Inadaquat hohes Plasmaaldosteron bei jungeren Patienten mit schwerer Hypertonie Sowie bei alteren Hypertoniken. *Schweiz Med Wschr* 1980; Bd. 110: S1938-47.
25. Karpanou EA, Vyssoulis GP, Georgoudi DG, et al. Ambulatory blood pressure changes in the menstrual cycle of hypertensive women. *Am J Hypertension* 1993; 6: 654-9.
26. Брин В.Б. Гормональная регуляция функции почек и водно-солевого обмена. *Орджоникидзе* 1989; 20с.
27. Sharp GW, Komack CL, Leaf A. Studies on the binding of aldosterone in the toad bladder. *J Clin Invest* 1966; 45: 450-6.
28. Kem DC. Sex steroids. In: *Hypertension Primer*. Izzo J.L., Black H.R. (eds). Dallas 1993; 21-2.
29. Landau RL, Poulos JT. The metabolic influence of progestins. *Adv Metab Disord* 1971; 5: 119-47.
30. Laragh JH. Renin-angiotensin-aldosterone system for blood pressure and electrolyte homeostasis and its involvement in hypertension, in congestive heart failure and in associated cardiovascular damage (myocardial infarction and stroke). *J Hum Hypertens* 1995; 9(6): 385-90.
31. Sealey JE, Itskovitz-Eldor J, Rubattu S, et al. Estradiol and progesterone related increases in renin-aldosterone system during ovarian stimulation and early pregnancy. *J Clin Endoc Metab* 1994; 79(1): 258-64.
32. Staessen JA, Bieniaszewski L, Brosens I, Fagard R. The epidemiology of menopause and associated cardiovascular disease. In: *Hypertension after menopause*. Stimpel M, Zanchetti A. (ed.). de Gruyter, Berlin, New York 1997; 21-9.
33. Ярных Е.В. Артериальная гипертония у женщин в климактерическом периоде: клинические особенности, состояние дофаминергической активности и инсулинорезистентности. Обоснование гипотензивной терапии: Автореф дисс канд мед наук. Москва 2000.
34. Маличенко С.Б., Овчинникова С.Г. Постменопаузальный метаболический синдром: новые возможности терапии. *Фарматека* 2004; 6(84): 73-8.
35. Pasquali R, Casimirri F, Pascal G, et al. Influence of menopause on blood cholesterol level in women: the role of body composition, fat distribution and hormonal milieu. *Virgilio Menopausal Health Group. J Intern Med* 1997; 241(3): 195-203.
36. Stanosz S, Kuligowski D. Excretion of free catecholamines in urine and water electrolyte balance in women with hypertension in the period before and after menopause. *Gynecol Polska* 1992; 63(3): 300-3.
37. Ильина Э.М. Генез вегетативно-сосудистых расстройств у больных с климактерическим синдромом. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1986.
38. Ткаченко Н.М. Состояние вегетативной нервной системы при физиологическом течении климактерического периода и климактерическом синдроме. Москва 1988; 65-157.
39. Кириченко А.А. Лечение гипертонической болезни у женщин в постменопаузе. *Практик врач* 2003; 1: 5-8.
40. Назаренко Н.В., Туева Р.С. Особенности артериальной гипертонии и обмен катехоламинов у больных патологическим климаксом. Пермь, Пермский мед институт. Сб науч тр 1983; 140: 43-5.
41. Sudhir K, Esler MP, Jennings GL, Komesaroff PA. Estrogen supplementation decreases norepinephrine-induced vasoconstriction and total body norepinephrine spillover in perimenopausal women. *Hypertension* 1997; 30: 1538-43.
42. Mercurio G, Zoncu S, Pilia J, et al. Effect of acute administration of transdermal estrogen on postmenopausal women with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 80: 652-5.
43. Клименченко Н.И. Влияние заместительной гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему у женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе: Автореф дисс канд мед наук. Москва 1996.
44. Вебер В.Р. Возрастные и биоритмологические особенности гипертонической болезни у мужчин и женщин. Автореф дисс докт мед наук. Новосибирск 1992.
45. Medical Research Council Working Group Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291: 2572-7.
46. Neaton JP, Grimm RH, Prineas RJ, et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
47. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated «systolic» hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
48. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36(5): 780-9.
49. Al-Azzawi F. The menopause and its treatment in perspective. *Postgrad Med* 2001; 77(907): 292-304.
50. Rosenthal T, Oparil S. Hypertension in women. *J Hypertens* 2000; 14(10-11): 691-704.
51. Felson DT, Sloutskis D, Anderson JJ, et al. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Results from the Framingham Study. *JAMA* 1991; 265(3): 370-3.
52. Morton DJ, Barrett-Connor EL, Edelman SL. Thiazide and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1994; 139(11): 1107-15.
53. Wasnisch RD, Davis JW, He YF, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled trial of chlorthalidone and bone loss in elderly women. *Osteoporosis Int* 1995; 5(4): 247-51.
54. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2000; 109(5): 362-70.
55. Calhoun DA, Oparil S. Gender and blood pressure. In: *Hypertension primer*. Izzo JL, Black HR (eds). Dallas 2003; 253-7.
56. Nilsson P, Lindholm LH, Hedner T. The Diltiazem Different Doses Study - a dose-response study of once-daily diltiazem therapy for hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27(4): 469-75.
57. Пахомова Ю.В. Клинические особенности артериальной гипертонии у женщин в постменопаузальном периоде и пути ее коррекции. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2000.

58. Fisher T, Schmider RE, Aepfelbacher FC, Messerli FH. Antihypertensive treatment in hypertensive postmenopausal women. In: Messerli F.H. (ed.). Hypertension in postmenopausal women. Marcel Dekker 1996; 241-66.
59. Prusse DI, Stimpel M. Blood pressure response and safety profile of moexiprile and nitrendipine in postmenopausal women. Hypertension 1997; 29: 844.
60. Stimpel M., Koch B. Moexipril is better tolerated than hydrochlorothiazide in postmenopausal women with hypertension. Hypertension 1997; 29: 844.
61. Stimpel M, Koch B. Safety and efficacy of moexipril and atenolol in postmenopausal women with hypertension. Hypertension 1997; 29: 843.
62. MRC Working Party. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. Br Med J 1992; 304: 405-12.
63. Lewis CE. Characteristics and treatment of hypertension in women: a review of literature. Am J Med Sci 1996; 311(4): 193-9.
64. Быстрова М.М., Бритов А.Н., Горбунов В.М., Лебедев А.В., Елисева Н.А., Метельская В.А. Применение бетаксолола у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе. Тер архив 1999; 71(6): 67-9.
65. 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.
66. Medical guidelines for practical practice for management of menopause. Endocrine Practice 1999; 5: 355-66.
67. Schindler AE, Muller D, Keller E, et al. Studies with clonidine (dixarit) in menopausal women. Arch Gynecol 1979; 227(4): 341-7.
68. Ольбинская Л.И. Артериальные гипертензии. Москва «Медицина» 1998; 319с.
69. 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.
70. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Антигипертензивная эффективность рилменидина при метаболическом синдроме у женщин: сравнение с лизиноприлом. РКЖ 2003; 2: 53-7.
71. Reid JL. Update of rilmenidine: clinical benefits. Am J Hypertens 2001; 14(11 Pt2): 322S-4.

Поступила 20/01-2005

Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии – фактор риска сердечно-сосудистых осложнений

Б.А. Намаканов, М.М. Расулов

Московский городской педагогический университет. Москва, Россия

Endothelial dysfunction in arterial hypertension - cardiovascular complication risk factor

B.A. Namakanov, M.M. Rasulov

Moscow State Pedagogical University. Moscow, Russia

В обзоре представлены результаты изучения патофизиологических основ эндотелиальной функции (ЭФ) и методов ее исследования в клинике; сопоставляются основные нейрогормональные механизмы регуляции ЭФ у здорового человека. Подробно разбираются диагностическое и прогностическое значения показателей нарушения ЭФ в качестве предиктора сердечно-сосудистых осложнений. Приведены современные данные о фармакологической и нефармакологической коррекции нарушений ЭФ у больных. Высказана точка зрения о генетической предрасположенности нарушений ЭФ у человека.

Ключевые слова: функция эндотелия, сердечно-сосудистые осложнения, факторы риска, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

This review contains the results of the studies in pathophysiological basis of endothelial function (EF), and clinical methods for its assessment. Main neurohormonal mechanisms of EF regulation in healthy persons are compared. Diagnostic and prognostic value of EF disturbances, as cardiovascular event predictors, is analyzed in details. Modern data on pharmaceutical and non-pharmaceutical EF correction are presented. The authors also deliver a hypothesis on genetic causes for EF disturbances in humans.

Key words: Endothelial function, cardiovascular complications, risk factors, ACE inhibitors.

Исследования последних лет убедительно показали важную и самостоятельную роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эндотелий – тканевая структура, определяющая и регулирующая гемоваскулярный гомеостаз. Эндотелиоциты реагируют на изменения в физическом, химическом и гуморальном окружении, продуцируя биологически активные вещества, определяющие функцию гладкомышечных клеток сосудов (ГМК), поддерживающие неадгезивность интимы, регулируя клеточную пролиферацию, воспалительные и иммунные механизмы в сосудистой стенке [1,4].

Основные функции эндотелия сосудов:

- высвобождение вазоактивных агентов: оксида азота (NO), эндотелина, ангиотензина I (АТI), простациклина, тромбксана;
- препятствие коагуляции и участие в фибринолизе: синтез простациклина и NO – естественных дезагрегантов, образование тканевого активатора плазминогена, экспрессия на поверхности

клеток эндотелия тромбомодулина, белка способного связать тромбин;

- иммунная функция: представление антигенов иммунокомпетентным клеткам, секреция интерлейкина-I (стимулятора Т-лимфоцитов);
- ферментативная активность;
- участие в регуляции роста ГМК: секреция эндотелиального фактора роста (ЭФР);

Патофизиологические основы эндотелиальной дисфункции (ЭД)

Регуляция тонуса сосудов в значительной мере определяется балансом вырабатываемых эндотелием сосудорасширяющих агентов: эндотелий-продуцируемый гиперполяризующий фактор (EDHF), простаглицлин, эндотелий-продуцируемый расслабляющий фактор (EDRF) и сосудосуживающих: эндотелин, ангиотензин II (АТII), тромбксан A2, простаглицлин H II. EDHF является метаболитом арахидоновой кислоты и образуется при участии цитохрома P 450, действует на ГМК через повышение

K⁺ проводимости. Считается, что в норме преобладает релаксация, вызываемая NO, а действие EDRF является минимальным. Именно этот фактор обеспечивает регуляцию тонуса сосудов при снижении секреции NO. В эксперименте показано, что релаксация изолированных артерий в ответ на действие ацетилхолина нуждается в присутствии эндотелиальных клеток. Этот эффект, названный эндотелий-зависимой релаксацией, обусловлен высвобождением EDRF. Вазодилатация, вызванная высвобождением EDRF, связана с активацией цитоплазматического фермента – растворимой гуанилатциклазы, и образованием циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), ингибирующего сократительный аппарат ГМК. EDRF идентифицирован как NO. Последний является основным фактором, определяющим сосудистый тонус, он может регулировать и распределять кровоток в различных сосудистых бассейнах, изменяя диаметр как крупных, так и мелких артерий и артериол [2,9].

EDRF может выделяться под воздействием различных фармакологических и физиологических стимулов, опосредованных и не опосредованных рецепторами, вызывая таким образом эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД). Рецептор-независимыми стимулами высвобождения NO могут быть: механическое напряжение на эндотелий (смещение крови), гипоксия, механическое растяжение сосуда. Течение крови является постоянно действующим стимулом синтеза NO, что обуславливает определенную степень дилатации артерий; подавление чувствительности к потоку крови привело бы к вазоконстрикции и увеличению артериального давления (АД). Силы внутреннего трения, действующие в потоке крови через неподвижный, пристеночный слой плазмы, передаются на эндотелий и вызывают его деформации. Интенсивность этих деформаций воспринимают механосенсоры мембран эндотелиоцитов, роль которых выполняют чувствительные к растяжению K⁺ ионные каналы. Их активация приводит к гиперполяризации мембраны, в результате чего увеличивается концентрация ионов Ca²⁺ в цитоплазме. Ca²⁺ стимулирует синтез NO, вызывающего расслабление гладких мышц сосудов и вазодилатацию [3,8].

В настоящее время известно много эндогенных веществ, обеспечивающих рецептор-зависимое высвобождение NO. Это циркулирующие в крови гормоны (катехоламины, вазопрессин), физиологически активные вещества (гистамин, брадикинин, субстанция P), вещества, выделяемые тромбоцитами (серотонин), и вещества, формирующиеся в процессе коагуляции крови (тромбин). Мембрана эндотелиальных клеток содержит большое количество рецепторов, реагирующих на эндогенные субстанции. Эти рецепторы связаны с синтезом, так называемых, Gi-белков. Мощным стимулятором высвобождения NO служит брадикинин. В присутствии больших

концентраций брадикинина высвобождается как NO, так и не менее важные для выделения NO, тромбин и тромбоцитарные продукты. Локальная агрегация тромбоцитов с высвобождением серотонина и аденозинфосфата, как и продукция тромбина, ведут за собой локальную секрецию NO [5].

NO не только поддерживает артериальный тонус, противодействуя сосудосуживающим стимулам, но и участвует в регуляции физиологических процессов в сердечно-сосудистой системе. Например, активное участие NO доказано при адгезии и агрегации форменных элементов крови, проницаемости эндотелия для макромолекул, миграции и пролиферации ГМК. Таким образом, функция эндотелия (ФЭ) складывается как баланс регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения. К ним относятся факторы, регулирующие сокращение и расслабление мышц сосудистой стенки, определяющие ее тонус, факторы, участвующие в процессе коагуляции и фибринолиза, регуляции жидкостного состояния крови и ее взаимодействия с сосудистой стенкой, факторы, контролирующие рост сосудистой стенки. Ведущим модулятором ФЭ является NO. При различных заболеваниях способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, и таким образом формируется дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальный эндотелий-зависимый процесс, что называется и определяется как ЭД. Механизмы ЭД во многом связаны с изменением активности универсального биологического медиатора – NO, выделяемого клетками эндотелия, уменьшением его синтеза или усилением его распада. Курение увеличивает уровень окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛНП), действие которых направлено на усиление вазоконстрикторной ФЭ [6,10].

Методы обнаружения ЭД основаны на оценке способности эндотелия продуцировать NO в ответ на фармакологические (ацетилхолин, метахолин, брадикинин, гистамин, тромбин) или механические стимулы (изменение скорости кровотока в пробе с гиперемией), что изменяет сосудистую реактивность. NO является ключевым эндотелиальным ангиопротектором, влияющим на сосудистый тонус, свертывание крови, миграцию и рост ГМК. Широкое распространение получил метод изучения ФЭ с помощью веноокклюзионной плетизмографии. Метод позволяет определить изменение кровотока в предплечье в ответ на эндотелий-зависимые и эндотелий-независимые раздражители. В качестве эндотелий-зависимых стимулов, вызывающих расширение артерии, используют внутриартериальное введение ацетилхолина (АХ), метахолина. В качестве эндотелий-независимых стимулов, действующих непосредственно на ГМК сосудов – нитропруссид натрия, нитроглицерин. Более современным явля-

ется неинвазивный тест, с механической стимуляцией потоком крови синтеза и выделения NO, что обуславливает ЭЗВД, оцениваемую с помощью ультразвука высокой частоты. Плечевая артерия может служить адекватной моделью для изучения функционального состояния эндотелия [12].

Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии – фактор риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО)

ЭД является предиктором повышенного риска развития ССО и важным звеном в патогенезе артериальной гипертензии (АГ). Нарушение ФЭ продемонстрировано на различных моделях АГ: спонтанно-гипертензивные крысы, экспериментальные модели с задержкой NaCl и воды – дезоксикортикостероновая АГ. Нарушение ФЭ – ключевая патология при АГ. У больных АГ обнаружены изменения функции эндотелия коронарных артерий (КА). Показано нарушение ФЭ в КА при введении АХ у больных АГ при наличии гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ); нарушение ФЭ у больных АГ коррелирует со степенью ГЛЖ и может рассматриваться в качестве предиктора ССО [7].

Циркадные ритмы величины АД имеют негативные последствия на гемодинамику и заметно ухудшают ФЭ у больных АГ, особенно в утренние часы, и это является фактором, определяющим частоту развития ССО [4].

Изучались показатели суточного мониторинга АД в связи со степенью нарушения ФЭ. Обследованы 187 больных АГ; определялись масса тела (МТ), биохимические показатели, маркер воспаления С-реактивный белок (СРБ), гемодинамические параметры. Наибольшее влияние на ФЭ у больных АГ оказывают МТ, пиковые значения систолического и диастолического АД, а также содержание СРБ, что может иметь диагностическое и прогностическое значения для оценки ЭД у больных [5,12].

Возможным механизмом ЭД при АГ может стать снижение базального синтеза NO, что подтверждают исследования сосудистых эффектов ингибитора эндогенного синтеза NO аналога L-аргинина – L-NMMA (NG-monomethyl-L-arginin). Многочисленные клинические исследования позволили предположить, что ЭД играет заметную патофизиологическую роль в нарушении периферического кровообращения у больных АГ. У пациентов с АГ исходные плазменные уровни NO снижены. Стимулированное высвобождение NO, оцененное по вазодилататорным эффектам АХ у пациентов с эссенциальным, реноваскулярным или эндокринным вариантами АГ было снижено. После введения индометацина (ингибитора циклооксигеназы) значительно увеличивался кровоток в сосудах предплечья в ответ на АХ. Результаты исследования свидетельствуют о снижении базальной и стимулированной секреций NO при АГ и увеличе-

нии констрикторных веществ, продуктов циклогеназной реакции [9].

Напряжение сдвига положительно коррелирует со скоростью продукции эндотелина – сильного вазоконстриктора эндотелиального происхождения. Эндотелин обладает большим спектром биологической активности: выраженная и длительная вазоконстрикция, стимуляция сократимости миокарда. Физиологическими стимулами высвобождения эндотелина служат: напряжение сдвига на эндотелий, ишемия, гипоксия, тромбин, АП II, инсулин. Эндотелин способствует повышению уровня АД. В качестве биохимических маркеров ЭД предлагаются СРБ, фактор Виллебранда, плазминогенный активатор, Е-селектин, Р-селектин, которые можно использовать для оценки прогноза ССО при АГ [6].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет важную роль в развитии ЭД. Механизм участия ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в развитии ЭД связан со способностью АПФ ускорять деградацию брадикинина. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых V_1 рецепторов клеток эндотелия приводит к сокращению синтеза NO и повышению тонуса ГМК сосудов. При повреждении эндотелия происходит резкое нарушение дисбаланса NO\АП II в сторону уменьшения первого и увеличения второго. Последствия такого дисбаланса многогранны и включают активацию процессов сосудистого ремоделирования, воспалительные реакции в стенке сосуда, облегчение разрыва бляшки с последующим тромбозом [12].

По мнению ряда исследователей, нарушение ФЭ при АГ – ФР развития атеросклероза. При изучении маркеров ЭД и маркеров атеросклероза у больных АГ обнаружена четкая связь между степенью ЭД и маркерами атеросклероза, особенно селектинами и тканевым ингибитором металлопротеиназ (тип-1). ЭД у лиц с семейными формами гиперхолестеринемии (ГХС) продемонстрирована в ряде исследований. Помимо нарушения синтеза NO, причиной снижения его биологической активности при ГХС является его усиленное разрушение [11].

Сочетанное влияние на сосудистую стенку повышенного АД, нарушенной ФЭ, реологических свойств крови, углеводного и липидного обменов, активации симпато-адреналовой системы (САС) и РААС, приводят к морфологическим изменениям сосудистой стенки и структурно-функциональным нарушениям органов и систем. Зафиксировано повышение концентрации некоторых ЭФР при эссенциальной АГ с микроальбуминурией (МАУ). Причина развития МАУ объясняется сосудосуживающим эффектом эндотелина -1 на эфферентные артериолы почечных клубочков, приводящим к повышению давления

внутри клубочка и увеличению проницаемости гломерулярной базальной мембраны. МАУ может служить маркером ЭД [13].

Таким образом, по результатам большинства исследований АГ сопровождается заметным нарушением ФЭ. Возникновение и прогрессирование ЭД при АГ зависят от уровня АД и от наличия других ФР ССО. Данные литературы свидетельствуют о генетической предрасположенности к ЭД у больных АГ. Обследуя больных эссенциальной АГ, специалисты обратили внимание на то, что признаки ЭД возникают у больных задолго до появления клинических симптомов заболевания [4].

Фармакологические возможности коррекции эндотелиальной дисфункции

Участие эндотелиальных факторов во многих физиологических и патофизиологических процессах побуждает к пересмотру стратегии воздействия на эндотелий с целью предупреждения развития ССО. В качестве коррекции ЭД применяли различные группы лекарственных препаратов, включая антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, ирбесартан, антагонисты АТ₁ рецепторов, статины и другие. Полученные терапевтические эффекты по данным различных авторов противоречивы [11].

В настоящее время принято, что ингибиторы АПФ (ИАПФ) являются наиболее известной груп-

пой препаратов в отношении их способности улучшать ФЭ. На фоне приема ИАПФ происходит улучшение ФЭ; в основе чего лежит двойной эффект ИАПФ: снижение образования АТ II и торможение распада брадикинина [6].

Механизм положительного действия ИАПФ на ЭД связан со снижением выработки АП II, участвующего в ингибировании активности NO-синтетазы. Положительный эффект ИАПФ обусловлен наибольшим сродством к эндотелиальной РААС [4,12].

О положительном влиянии 3-месячного лечения небивололом – селективным β_1 -адреноблокатором больных АГ свидетельствуют клинические исследования [13].

Антигипертензивные препараты способны не только регулировать повышенное АД, но и влиять на синтез NO и тем самым регулировать ФЭ. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда способны улучшать ЭФ. Патогенетически обоснованным представляется применение агонистов имидазолиновых рецепторов. Нарушенную ФЭ можно улучшить регулярной физической тренировкой. При сравнении ФЭ у спортсменов и нетренированных лиц получены результаты, свидетельствующие о заметном улучшении защитных антиокислительных свойств под влиянием регулярных физических тренировок [6,10].

Литература

1. Ageev Ф.Т. Овчинников А.Г. Мареев В.Ю. Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность. *Cons med* 2001; 3(2): 61-5.
2. Schiffrin EL. Endothelin: potential role in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension* 1995; 25: 1135-43.
3. Cottone S, Vadalà A, Mangano MT. Endothelial factors in essential hypertension with microalbuminuria. *Am J Hypertens* 2000;13: 172-6.
4. Ferrari R, Bachetti T, Giurdigli G, et al. Bradikinin and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2000; 2(Suppl.H): H14-9.
5. Bernal E, Ugalde-Caristrot A, Sanchez O, Bajo-Martinez A. Endothelial Dysfunction Associated with the peak level of 24-hour mean blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22(Suppl.2): S195.
6. Badilía E, Bartos D, Dorobantu M. Endothelial dysfunction evolution in hypertensive patients treated with nebivolol versus metoprolol. *J Hypertens* 2004; 22(Suppl. 2): S327.
7. Akkaya V, Erk O, Demirel S. Genetic predisposition to endothelial dysfunction in essential hypertension: a controlled study. *J Hypertens* 2004; 22(Suppl 2): S329.
8. Widimsky I, Petrak O, Mrazkova J. High levels of markers of endothelial dysfunction in pheochromocytoma. *J Hypertens* 2004; 22 (Suppl 2): S184.
9. Larroussie M, Bragulat E, Segarra M. Adhesion molecules, metalloproteinases and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Hypertens* 2004; 22(Suppl. 2): S191.
10. Delles C, Lee WK, John S, Scneider RE. A single nucleotide polymorphism (SNP) in the human glutathion S-transferase MU type 4 gene (GSTM 4) is associated with impaired endothelial function and arterial hypertension. *J Hypertens* 2004; 22(Suppl. 2): S212.
11. Makris Th, Papazachou O, Papadopoulos D. Circadian rhythm affects unfavourably haemostasis balance parameters in untreated hypertensive patients. *J Hyperetens* 2004; 22(Suppl. 2): S168.
12. Plantinga Y, Ghiadoril L, Franzoni F, Galetta F. Regular physical activity prevents age-related decline in plasma antioxidant capacity and endothelium-dependent vasodilatation of conduit artery. *J Hypertens* 2004; 22(Suppl. 2): S50.
13. Zervoudaki A, Vyssoulis GP, Karpanou EA. Relation of metabolic syndrome to albuminuria and the effect of smoking in hypertensive patients. *J Hypertens* 2004; 22(Suppl. 2): S228.

Поступила 26/01-2005

В.А. Сулимов. Внезапная сердечная смерть М: «Боргес» 2004; 218

V.A. Sulimov. Sudden cardiac death Moscow, «Borgges» 2004; 218

Увеличение к концу XX века частоты возникновения внезапной сердечной смерти (ВСС) и ограниченные современные возможности ее профилактики являются наиболее серьезными проблемами кардиологии, пока еще далекой от своего разрешения. Для профилактической медицины чрезвычайно важно выявление лиц с высоким риском развития ВСС, у которых возможно проведение тех или иных профилактических мероприятий. Этому способствует расширение и изменение в последнее десятилетие инвазивных и неинвазивных методов исследования больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), медикаментозная и немедикаментозная профилактика.

Появление монографии профессора В.А. Сулимова «Внезапная сердечная смерть» имеет важное значение для освещения этой проблемы. В монографии изложены самые важные клинические проблемы. Автор представил комплексный патофизиологический и клинический подход к пониманию развития ВСС при различных ССЗ – диагностике, оценке риска ее возникновения и к профилактике. Особое внимание уделено ведению больных с риском возникновения ВСС. Рекомендации, приведенные в монографии, основаны на Международных рекомендациях по стратификации риска ВСС в зависимости от характера ССЗ с последующим выбором оптимальной, современной тактики медикаментозной или немедикаментозной терапии, позволяющей существенно улучшить прогноз у этой категории больных.

Монография состоит из предисловия автора, 28 глав и указателя используемой литературы. В первой главе изложена краткая история вопроса, дано подробное клиническое определение термина «внезапная сердечная смерть». В главах II и III подробно освещены вопросы эпидемиологии и приведен детальный анализ факторов риска ВСС, являющихся теоретической базой для разработки программ по борьбе с ВСС. В главе IV обсуждаются причины ВСС с выделением основных заболеваний с возможным развитием ВСС. Уже первые главы свидетельствуют о новом клиническом осмыслении автором проблемы ВСС.

Последующие главы отличаются однотипной структурой изложения материала и посвящены непосредственно заболеваниям, которые могут привести к ВСС. В них кратко изложены причины развития и клинические симптомы тех или иных па-

тологических состояний; более подробно даны рекомендации по стратификации риска, ведению больных с особым вниманием к первичной и вторичной профилактике ВСС при анализируемой патологии.

В V и VI главах монографии обсуждаются проблемы ВСС у больных ишемической болезнью сердца, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и страдающих сердечной недостаточностью (СН). Основной причиной возникновения ВСС у этих групп больных является ишемия миокарда, приводящая к развитию различных фатальных желудочковых аритмий, как в случаях перенесенного ранее ИМ, так и в отсутствии постинфарктного кардиосклероза. Автором представлены показатели риска ВСС у больных, перенесших ИМ: демографические параметры, величина фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), вариабельность сердечного ритма (ВСР) или барорецепторная чувствительность, объем ЛЖ, желудочковые экстрасистолы, неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ), частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое, поздние потенциалы желудочков, интервал QT, альтернация зубцов Т на ЭКГ, вариабельность ЧСС, данные электрофизиологического исследования, проходимость инфаркт-связанной коронарной артерии. Одновременно показано, что, несмотря на большое число различных методик, используемых для стратификации риска, все они имеют один главный недостаток – низкая положительная прогностическая значимость, которая может быть улучшена совместным использованием нескольких методов; например, сочетание уменьшения ФВ ЛЖ со сниженной ВСР или барорефлекторной чувствительностью. Подробно рассмотрена проблема первичной и вторичной профилактики ВСС у больных, перенесших ИМ и имеющих СН.

Автор дает оценку использованию лекарственных препаратов и имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) с целью первичной и вторичной профилактики ВСС у больных с высоким риском, определяет значимость результатов международных клинических испытаний с позиции личного врачебного опыта. Рекомендации по первичной и вторичной профилактике ВСС, представленные в таблицах, значительно облегчают выбор лечебной тактики. Целесообразность имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС предстоит обсудить после завершения ряда международных исследований, которые в настоящее время еще не завершены. В настоящее время ИКД рассматри-

ваются как основное средство вторичной профилактики ВСС у больных, перенесших ранее остановку кровообращения из-за ЖТ или фибрилляции желудочков (ФЖ) либо имеющих приступы устойчивой ЖТ, сопровождающиеся тяжелыми расстройствами гемодинамики.

В VII, VIII и IX главах рассмотрена ВСС у больных кардиомиопатиями. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — достаточно часто встречающееся заболевание. Показано, что основной задачей является выявление относительно небольшой подгруппы больных ГКМП, требующих осуществления профилактических мероприятий в связи с высоким риском развития ВСС. Автор приводит рекомендации по стратификации риска ВСС у больных ГКМП. Отдельно рассматривается правожелудочковая кардиомиопатия (ПКМП): аритмогенная дисплазия правого желудочка, являющаяся одной из основных причин ВСС у молодых лиц без коронарного атеросклероза. Обоснован различный подход к лечению больных ПКМП с устойчивой мономорфной ЖТ, медикаментозная антиаритмическая терапия позволяет добиться благоприятного прогноза. У лиц с ЖТ, не поддающейся медикаментозной антиаритмической терапии целесообразно использовать ИКД. У больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) ВСС возникает вследствие злокачественных желудочковых аритмий, и для снижения риска ВСС у больных ДКМП с желудочковыми аритмиями целесообразно использовать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторы, амиодарон и имплантацию ИКД.

В главах X, XI и XII изложены проблемы ВСС при синдроме удлинённого интервала QT (СУQT), синдроме Бругада и при катехоламинергической полиморфной ЖТ. Представленный материал важен и интересен. Приведенные данные указывают на высокий риск ВСС как при СУQT, так и при синдроме Бругада. При СУQT стратификация риска базируется на наличии в анамнезе синкопальных состояний, эпизодов полиморфной ЖТ и остановок кровообращения. Предлагаемые рекомендации по первичной профилактике основаны на применении β -адреноблокаторов. Имплантация ИКД рекомендуется в качестве вторичной профилактики при СУQT и при синдроме Бругада. В связи с тем, что стратификация риска у больных с синдромом Бругада разработана недостаточно, стратегия лечения больных без клинических проявлений и первичная профилактика дискутируются и сейчас. Следует отметить, что автор в небольшой по объёму монографии обратил внимание на редко встречающееся заболевание — «катехоламинергическая полиморфная ЖТ», течение которого изучено плохо. Однако автором предложены рекомендации по стратификации риска возникновения ВСС и по ее профилактике у этой группы больных.

Главы XIII и XIV информируют читателя о риске возникновения и профилактике ВСС у больных с по-

ражением клапанного аппарата сердца. Несмотря на краткость изложения, они дают достаточно полное представление о современном состоянии проблемы. Основным методом лечения и предупреждения ВСС у больных со стенозом устья аорты является хирургическое лечение. Проплапс митрального клапана (ПМК) характеризуется доброкачественным течением. Причинно-следственные связи между ПМК и ВСС не были убедительно доказаны. Поэтому отсутствуют данные, позволяющие выработать профилактические мероприятия, направленные на уменьшение риска ВСС у этих пациентов. Однако автор предложил рекомендации по стратификации риска возникновения и по профилактике ВСС у больных с ПМК, что, бесспорно, окажет большую помощь врачам, наблюдающим эту категорию больных.

В XV и XVI главах рассмотрены редкие патологические состояния, которые могут вызвать развитие ВСС: аномальное отхождение коронарных артерий и миокардиальные мостики. Показано, что основными методами диагностики указанных состояний являются коронароангиография, доплеровская флоуметрия, а основным способом лечения — хирургическое вмешательство.

В XVII главе автор обращается к синдрому Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), несмотря на то, что ВСС у больных с синдромом WPW достаточно редкое осложнение. Для оценки риска ВСС у больных с синдромом WPW было предложено множество неинвазивных и инвазивных диагностических методов. Автором в собственных исследованиях было установлено, что чреспищеводное электрофизиологическое исследование — (ЭФИ), выполненное у больных с синдромом WPW, по своей информативности близко к внутрисердечному ЭФИ. Последнее проводится с целью стратификации риска у пациентов с эпизодами ВСС в семейном анамнезе, либо, чей образ жизни или профессии требуют оценки риска ВСС, а также больным, которым планируется выполнение радиочастотной катетерной абляции дополнительного пути проведения — основного метода лечения синдрома WPW.

В XVIII и XIX главах уделено внимание причинам ВСС у больных с нарушением проводимости в синусовом узле, атриовентрикулярном соединении, атриовентрикулярной и желудочковой проводимости. Рассмотрены возможные причины возникновения указанной патологии, показатели для стратификации риска возникновения ВСС. Особый интерес вызывает изучение особых ситуаций, приводящих к дисфункции синусового узла и нарушениям проводимости.

Весьма актуальны главы XX и XXI «Спортивное сердце» и «Внезапная сердечная смерть у лиц со здоровым сердцем», в которых рассматриваются причины их развития и клиническая картина. Обращается внимание, что внезапная и неожиданная смерть у молодых спортсменов, участвующих в соревновани-

ях, в основном связана с наличием нераспознанных врожденных ССЗ, наиболее значимыми среди которых являются ГКМП, аномальное отхождение коронарной артерии и ПКМП; у здоровых лиц вероятнее всего – идиопатическая ФЖ. Приведены рекомендации по стратификации риска возникновения ВСС у спортсменов; у здоровых лиц сегодня стоит задача разработки принципов стратификации риска у тех, кто имеет высокий риск повторной остановки кровообращения. Тактика ведения данной группы больных не определена.

В XXII и в XXIII главах обсуждаются миокардиты и травмы грудной клетки как причины ВСС. Рекомендации по стратификации риска ВСС и по ее предупреждению у данных групп больных отсутствуют.

Для врачей всех специальностей интересна и необходима для практического применения глава XXIV «Внезапная сердечная смерть и полиморфная ЖТ типа «пируэт» (torsades de pointes), вызванная лекарственными препаратами». В этой главе дискутируется проблема появления приобретенного СУQT. Изложены данные по применению различных групп препаратов и их комбинаций, использованы результаты собственных наблюдений и многочисленных клинических исследований. Внимание акцентируется на вероятности возникновения побочных, кардиотоксических эффектов лекарств, а также их выраженности, которая определяет возможность ухудшения состояния больного и даже его смерть, трудностях диагностики и устранения их. Информированность врача о возможных условиях развития проаритмических осложнений, связанных с применением лекарственных препаратов, позволит снизить риск развития ВСС у больных, возможно путем соотношения оценки кардиотоксичности лекарственного препарата и тяжести того заболевания, для лечения которого данный препарат используется.

На современном уровне представлены XXV и XXVI главы о клинической характеристике больных с остановкой кровообращения и о лечебных мероприятиях при ВСС. Изложены особенности организации реанимационных мероприятий в России, странах Европы и США, указаны их недостатки у больных с ВСС у нас в стране. Детально рассмотрены вопросы по проведению основных мероприятий по поддержанию жизни, а также лечебные методы и алгоритмы действий при расширенных мероприятиях по поддержанию жизни у лиц с внезапной остановкой кровообращения вследствие ФЖ либо ЖТ, сопровождающейся тяжелыми расстройствами гемодинамики. Главы содержат обобщающие таблицы, схемы и рисунки, которые помогают читателю лучше усвоить опубликованный материал.

Дефибрилляция является единственным эффективным методом устранения ФЖ и ЖТ с тяжелыми расстройствами гемодинамики, а результаты реанимационных мероприятий зависят от того, как быстро после ВСС. В отдельных главах автор дает рекомендации по применению автоматических наружных дефибрилляторов и ИКД для профилактики ВСС при различных патологических состояниях сердечно-сосудистой системы с использованием принципов доказательной медицины.

В заключении следует подчеркнуть, что несомненным достоинством книги является комплексность освещения проблемы ВСС. Все главы монографии написаны интересно, ясным языком, проиллюстрированы информативными таблицами, рисунками. Поскольку автор прекрасно ориентируется в проблеме, используя данные литературы и богатый клинический опыт, эта монография представляет особый интерес для кардиологов, терапевтов, врачей скорой медицинской помощи, анестезиологов, реаниматологов и является хорошим подспорьем в лечебной и научно-исследовательской деятельности.

Заведующая кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета ММА им. И. М. Сеченова, член Европейского общества кардиологов, профессор И.Е. Фомина

Доцент кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова
Т.И. Ишина