

Сравнительная информативность трех методов измерения артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии

В.М. Горбунов, Р.Г. Оганов, Е.В. Платонова, А.Д. Деев

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

Comparative informative value of three blood pressure measurement methods in antihypertensive therapy effectiveness assessment

V.M. Gorbunov, R.G. Oganov, E.V. Platonova, A.D. Deev

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить сравнительную информативность различных характеристик самоконтроля (СКАД) и суточного мониторирования артериального давления (СМАД) в оценке эффективности длительной антигипертензивной терапии.

Материал и методы. Проведено перекрестное, рандомизированное исследование эналаприла (Э) и дилтиазема (Д) у 22 женщин с артериальной гипертензией (АГ) в периоде менопаузы. Суточная доза Э – 5-20 мг, Д – 180-360 мг. СМАД выполняли исходно, в конце каждого курса лечения и в промежутке между курсами; СКАД – на протяжении всего исследования. Для оценки воспроизводимости исходных данных изучали источники дисперсии. Индивидуальную информативность характеристик АД изучали, используя ранжирование на основании расстояния Махалонобиса и t-критерия.

Результаты. Доля «ошибки» в дисперсии усредненных показателей СМАД составила 19-40%, усредненных показателей СКАД – 7-22%. Значения t-критерия составили: для усредненных величин СМАД – 3,2-1,2; для усредненных величин СКАД – 1,6-0,6; для коэффициентов конечный эффект/пиковый эффект – 1,7-0,6; для индекса сглаживания 3,6-3,0 и 1,3-0,4 соответственно. С помощью процедуры логистического регрессионного анализа были отобраны следующие независимо информативные переменные: усредненная величина среднего АД для СКАД ($p=0,003$); индекс времени среднего АД ($p=0,0007$) и диастолического АД (ДАД) ($p=0,02$) (СМАД); клиническое ДАД ($p=0,003$). СКАД оказался более «специфичным», чем СМАД в выявлении случаев скрытой неэффективности лечения в утренние часы.

Заключение. Преимуществами СМАД являются высокая формальная информативность и возможность оценки равномерности эффекта антигипертензивных препаратов. СКАД обеспечивает возможность более точно обнаружить «скрытое неблагополучие» лечения. Достоинством СКАД является высокая воспроизводимость получаемых результатов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, самоконтроль артериального давления, суточное мониторирование артериального давления, индекс сглаживания, скрытая гипертензия.

Aim. To compare informative value of various blood pressure self-control (BPSC) and 24-hour BP monitoring (BPM) characteristics in long-term antihypertensive therapy effectiveness assessment.

Material and methods. A cross-over, randomized trial of enalapril (E) and diltiazem (D) included 22 menopausal women with arterial hypertension (AH). Daily doses were 5-20 mg for E, and 180-360 mg for D. 24-hour BPM was performed at baseline, at the end of each treatment phase, and between the phases; BPSC was performed during the whole study period. Dispersion sources were examined, to assess baseline data reproducibility. Informative values for individual BP parameters were investigated with Mahalanobis distance and t-test ranging.

Results. «Error» prevalence for dispersion of averaged 24-hour BPM data was 19-40%, averaged BPSC data – 7-22%. T test values were 3,2-1,2 for averaged 24-hour BPM data, 1,6-0,6 – for averaged BPSC data, 1,7-0,6 – for final/peak effect indices, 3,6-3,0 and 1,3-0,4 - for smoothness index, respectively. In logistic regression analysis, the following independent informative parameters were identified: averaged mean BP for BPSC ($p=0,003$); time

index for mean BP ($p=0,0007$) and diastolic BP, DBP ($p=0,02$) (24-hour BPM); clinical DBP ($p=0,003$). BPCS was more «specific» than 24-hour BPM in diagnosing masked treatment ineffectiveness in the morning hours.

Conclusion. The benefits of 24-hour BPM include high formal informative value and a chance for assessing evenness of antihypertensive medication effects. BPCS facilitates more precise diagnostics of masked treatment ineffectiveness, and also provides highly reproducible results.

Key words: Arterial hypertension, blood pressure self-control, 24-hour blood pressure monitoring, smoothness index, masked hypertension.

В последнее время метод самоконтроля артериального давления (СКАД) привлекает все большее внимание исследователей. Достоинствами СКАД является возможность получения информации об уровне АД в естественной для пациента обстановке, доступность, малая подверженность результатов тревожной реакции. Применение СКАД позволяет уменьшить количество визитов больного к врачу, учесть естественную спонтанную динамику АД. Высокая прогностическая значимость результатов СКАД доказана в исследовании Ohasama Study [1].

Одной из важных областей практического использования СКАД является оценка эффективности антигипертензивной терапии. По мнению авторов первых Международных Рекомендаций по СКАД [2], использование СКАД для этой цели даже предпочтительнее, нежели суточное мониторирование (СМАД), т.к. результаты СМАД подвержены регрессии к среднему. Однако, как показали исследования, проведенные в ГНИЦ ПМ [3], определение усредненной величины антигипертензивного эффекта не является единственной целью применения СМАД; важнейшим преимуществом данного метода является возможность оценки равномерности действия препаратов. Таким образом, фактор регрессии к среднему, вероятно, не является определяющим для суждения о сравнительной ценности двух способов измерения АД; следует учитывать также объективно имеющиеся возможности более или менее подробного анализа данных СМАД и СКАД.

В связи с этим целью исследования было изучить сравнительную информативность различных характеристик СКАД и СМАД в оценке эффективности длительной антигипертензивной терапии.

Материал и методы

В исследование включались женщины в возрасте 45-59 лет, со стабильной АГ I-II степени согласно классификации ЕОГ/ЕОК [4], если по данным СМАД исходная средняя величина систолического артериального давления (САДср.) в дневной период была > 135 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) > 85 мм рт.ст. Включенные в

исследование пациентки были в периоде менопаузы. Каждая из них подписала информированное согласие на участие в программе.

Было проведено открытое, рандомизированное, перекрестное исследование. Перед включением в программу у больных в течение двух недель была отменена предшествующая антигипертензивная терапия. Исследование состояло из двух 7-дневных контрольных периодов (перед назначением препарата) и двух периодов активной терапии длительностью 4 недели для каждого препарата. По завершении первого контрольного периода каждая из пациенток в случайном порядке получала дилтиазем (Д) (Алтиазем-РР, Berlin-Chemie) в дозе 180-360 мг 1 раз/сут. или эналаприл (Э) (Берлиприл, Berlin-Chemie) в дозе 5-20 мг 1 раз/сут. Рандомизация проводилась методом случайных чисел. Увеличение дозы препаратов осуществлялось при уровне АД по данным клинических измерений $> 140/90$ мм рт.ст. после одной недели лечения. По окончании первого курса терапии препарат постепенно отменяли. Второй курс лечения выполняли по аналогичной схеме.

На протяжении всего исследования пациентки выполняли самоконтроль АД (СКАД) с помощью валидизированного автоматического электронного тонометра UA-767PC (A&D, Япония) с функцией памяти на 126 измерений. АД измерялось в положении сидя, после 10 мин отдыха, на одной и той же руке. Измерения проводились утром до завтрака и приема изучаемых препаратов и перед сном по 3 процедуры с минутной паузой между измерениями. Данные из электронного тонометра переносились в персональный компьютер с использованием специального программного обеспечения.

СМАД выполняли аппаратами Spacelabs Medical, США (модели 90207 и 90217). АД в дневное («д») время (7.00-23.00) измерялось с интервалом 15 мин, в ночное («н») время (23.00-7.00) с интервалом 30 мин. У каждой пациентки было проведено 4 СМАД: в начале обоих контрольных периодов и в конце периодов активного лечения Э и Д.

Традиционное измерение АД (ТАД) выполнялось в дни выполнения СМАД, а также после недели лечения каждым из препаратов для контроля эффективности терапии и уточнения дозы.

Из исследования исключались больные с серьезными сопутствующими заболеваниями, требующими медикаментозной терапии. Специфическими критериями исключения в работе были:

- тревожная реакция на СКАД;
- склонность к самостоятельному изменению предписанного лечения на основании результатов СКАД [4];
- регистрация высоких значений АД ($> 200/115$ мм рт.ст.) любым из трех методов измерения;
- недостаточно аккуратное выполнение СКАД ($< 75\%$ от запланированного числа измерений).

Статистический анализ. Статистический анализ дан-

Таблица 1

Антигипертензивная эффективность препаратов по данным трех методов измерения АД (M±m)

метод	показатель препарат	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)		ЧСС (уд/час.)	
		Д	Э	Д	Э	Д	Э
ТАД	исходно	154,2±1,4*	147,5±1,4*	96,7±0,9	93,8±0,9	75,7±0,8	75,4±0,8
	4 недели	137,1±2,6*	129,0±3,0*	83,6±1,7	83,6±2,0	68,3±1,4	71,1±1,6
СМАДс	исходно	140,3±1,6	140,2±1,6	84,5±0,9	85,3±0,9	71,8±0,7	71,3±0,7
	4 недели	129,4±2,2	125,0±2,5	78,5±1,3	75,7±1,5	69,6±1,0	71,0±1,2
СМАДд	исходно	150,9±1,6	152,6±1,6	94,7±1,0	95,8±1,0	71,8±0,7	71,3±0,7
	4 недели	137,9±2,2	135,1±2,6	87,4±1,2	88,0±1,0	69,6±1,0	71,0±1,2
СМАДн	исходно	135,0±1,8	134,0±1,8	79,4±1,1	80,0±1,1	66,7±0,9	66,4±0,9
	4 недели	125,1±2,5	119,9±2,9	74,5±1,5	70,4±1,7	65,9±1,2	66,4±1,4
СКАДу	исходно	152,4±0,8	152,2±0,9	96,4±0,4	96,2±0,5	72,4±0,5	71,7±0,5
	4 недели	149,2±0,4	147,9±0,4	94,8±0,2	95,0±0,2	72,9±0,2	71,1±0,2
СКАДв	исходно	154,0±0,8	149,8±0,9	94,7±0,5	93,4±0,6	75,3±0,6	74,9±0,6
	4 недели	149,0±0,4*	141,8±0,4*	91,2±0,2	88,7±0,2	72,0±0,2	73,7±0,2

Примечание: * – $p < 0,05$; ЧСС – частота сердечных сокращений; с – сутки, д – день, н – ночь, у – утро, в – вечер.

ных состоял из двух этапов. На первом этапе была проведена предварительная оценка результатов СКАД и СМАД, на втором этапе – обобщение результатов.

Для анализа результатов СМАД дополнительно были использованы специальные статистические пакеты АВРМ-FIT и CV-SORT [5], обеспечивающие вычисление характеристик суточного профиля АД и ряд других функций.

Изучали следующие основные группы показателей СМАД:

- усредненные величины суточного профиля (СП) АД и их аналоги: средневзвешенные значения, средние значения АД в специально выделенные «утренние» («у») и «вечерние» («в») периоды; для расчета последних было проанализировано фактическое время выполнения пациентами СКАД и определены медианы времени утренних и вечерних измерений; усредненные характеристики АД определяли в двухчасовом временном «окне» (медиана времени ± 1 час); изучали также средние величины амбулаторного пульсового АД (ПАД);

- показатели «нагрузки давлением» – индекс времени (ИВ);

- показатели вариабельности (ВАР) АД [мм рт.ст.] рассчитывали традиционным способом как SD, этот показатель дополнительно рассчитывали также для ПАД;

- амплитудные и фазные характеристики – месоры, амплитуды, акрофазы и статистические погрешности их определения;

- максимальные и минимальные уровни АД;

- показатели равномерности антигипертензивного эффекта: для вычисления коэффициента конечный эффект/пиковый эффект (КЭ/ПЭ) величину снижения АД относительно исходных данных СМАД в точке, соответствующей КЭ препарата (в момент приема следующей дозы) делили на аналогично рассчитываемую величину снижения АД на пике действия; величины КЭ и ПЭ рассчитывали с применением временных «окон»; для определения КЭ использовали результаты последних 3 часов перед приемом следующей дозы препарата; для определения ПЭ оценивали данные первых 4 часов после приема изучаемой дозы препарата; индекс сглаживания (ИС) вычисляли как величину обратную коэффициенту вариации почасовых разностей уровней АД до лечения и на фоне терапии [6]. Расчет ИС проводили следующим образом: изучали 24 почасовых эффекта препарата (Δ); вычисляли ус-

редненный эффект (MΔ); определяли ВАР эффекта (SDΔ); определяли ИС по формуле: $ИС = MΔ / SDΔ$.

Характеристики СМАД рассчитывали отдельно для САД, ДАД и среднего АД. Средние величины, показатели ВАР, ИВ анализировали за 24 часа и отдельно за «д» и «н» периоды, а также в специально выделенные «у» и «в» интервалы, соответствующие времени выполнения пациентами СКАД.

Все показатели, для вычисления которых было необходимо разделение СП АД на «д» и «н» периоды рассчитывали с исключением из анализа «переходных» измерений АД («pagtow approach») [7]: «д» – 8.00-22.00, «н» – 0.00-6.00.

Показатели СКАД определяли:

- с учетом а) всех имеющихся измерений [2]; б) с исключением первого из каждой триады измерений [8]

- отдельно для «у» и «в» периодов;

- для САД, ДАД, среднего АД и ПАД.

Изучали следующие показатели:

- Усредненные величины САД, ДАД, среднего АД и ПАД.

- Показатели равномерности антигипертензивного эффекта. Для оценки равномерности антигипертензивного эффекта при длительном наблюдении использовали методику, аналогичную расчету ИС для СМАД. ВАР антигипертензивного эффекта (SD Δ) оценивали на основании сопоставления двух 7-дневных периодов наблюдения: исходных данных и результатов лечения. ИС определяли по той же формуле, что и при анализе результатов СМАД. Отдельно рассматривали также переменные, используемые для расчета ИС: ВАР эффектов (SD Δ), усредненный эффект (M Δ).

Для обобщения результатов проводили: дискриминантный анализ (процедура PROC DISCR системы SAS 6.12), логистический регрессионный анализ (процедура PROC LOGISTIC), дисперсионный анализ с использованием процедур GLM (General Linear Model – общая линейная модель дисперсионного анализа) и MIXED (дисперсионный анализ смешанного типа). Достоверность различий оценивали с помощью Fкритерия Фишера.

Использовали следующие специальные методы статистического анализа:

- «Расстояние Махаланобиса» [9] – возможность на основании тех или иных показателей СКАД и СМАД раз-

личать два класса данных (исходные данные и результаты лечения).

– Пошаговый и логистический регрессионный анализ – определение показателей СКАД и СМАД, дающих независимую информацию для оценки эффективности антигипертензивной терапии.

– Определение «источников дисперсии» – подробный анализ воспроизводимости результатов СМАД и СКАД (влияние тех или иных источников вариации на изучаемые показатели).

Результаты

Исследование полностью закончила 21 пациентка, средний возраст больных – $55,7 \pm 3,7$ лет, средняя длительность АГ – $13,1 \pm 7,5$ лет, менопаузы – $4,9 \pm 3,8$ года и средний индекс массы тела (ИМТ) – $30,8 \pm 4,1$ кг/м².

Группы, начавшие лечение с Э или Д, достоверно не отличались по исходным клиническим, анамнестическим, социальным и демографическим данным ($p=0,12-0,83$). Оба препарата оказывали достоверный антигипертензивный эффект по результатам используемых методов измерения АД. Для ТАД и СМАД, полученные данные логично соответствовали ожидаемым результатам. Согласно СКАД эффект изучаемых препаратов был значительно менее выражен (таблица 1).

Влияние режима проведения СКАД на его результаты. Для объективной оценки результатов СКАД с помощью дисперсионного анализа было изучено влияние типа вмешательства – контрольный период и лечение Д или Э; фактора времени – полный период лечения и последняя неделя, «у» и «в» периоды; количества измерений – только первое измерение либо, напротив, исключение каждого первого измерения из триады; межиндивидуальной ВАР на результаты измерения АД. С помощью математической модели, включавшей 16 вариантов источников вариаций, были отобраны 5 ($p<0,05$), значимых для величин усредненных характеристик СКАД.

Учет всех измерений из полной триады приводил к системному смещению в сторону увеличения значений СКАД по отношению к референсному методу СМАД. Усредненная величина утреннего САД в контрольный период при учете только первого измерения при СКАД составила $156,5 \pm 1,1$ мм рт.ст., а без включения первого измерения – $151,5 \pm 0,7$ мм рт.ст. ($p<0,05$). Среднее значение дневного САД при СМАД исходно было $151,8 \pm 1,6$ мм рт.ст. Поэтому все расчеты в дальнейшем выполнялись с

Таблица 2

Сравнительная воспроизводимость результатов СМАД и СКАД

Метод	Источник дисперсии (%)			
	Ошибка		Межиндивидуальная ВАР	
	СМАД	СКАД	СМАД	СКАД
Показатель:				
Средние величины				
24 часа	19-33	-	47-81	-
Д	13-25	-	51-86	-
Н	25-40	-	44-74	-
ПАД	18-25	7-10	69-72	86-91
У	24-39	12-18	44-69	80-86
В	32-50	16-22	42-59	67-77
Нагрузка давлением				
ИВ				
ИВ (24 часа)	20-24	-	51-63	-
ВАР (24 часа)	37-60	-	39-62	-
Индексы равномерности эффекта				
ИС	24-32	24-34	45-54	60-71
КЭ/ПЭ	30-65	-	30-66	-
SDΔ	-	17-24	-	23-28

Примечание: в таблице суммированы данные для значений САД, ДАД и среднего АД.

исключением первого из триады измерений, что не отразилось на информативности данных и позволило корректно выполнить сравнительный анализ с референсным методом.

При расчете усредненных величин СКАД за весь период лечения и за каждую неделю в отдельности отсутствовали достоверные различия в течение четырех недель наблюдения. Это позволило изучить равномерность эффекта препаратов в последнюю неделю терапии без утраты информативности результатов.

Воспроизводимость результатов трех методов измерения АД. Для изучения воспроизводимости данных использованных методов измерения АД сравнивали результаты, полученные в двух контрольных периодах. Были проанализированы 2 источника дисперсии: собственная ошибка и межиндивидуальная ВАР. За референсную была принята в данном случае воспроизводимость результатов ТАД, для которых при межиндивидуальной ВАР в пределах 38-50% для САД, ДАД и среднего АД доля собственной ошибки колебалась в диапазоне 30-52%. Чем меньше процент собственной ошибки, тем выше воспроизводимость данных (таблица 2).

Воспроизводимость усредненных величин СКАД оказалась наилучшей. Основные показатели СМАД также характеризовались хорошей воспроизводимостью, превосходящей «устойчивость» результатов ТАД.

Таблица 3

Сравнительная индивидуальная информативность усредненных показателей амбулаторных методов измерения АД

Показатель	Т-критерия	
	СКАД	СМАД
САД	1,5 - 0,7	3,2*** - 2,1*
ДАД	1,3 - 0,6	2,9*** - 1,2
Среднее АД.	1,6 - 0,7	3,2*** - 2,0
ПАД	0,7 - 0,5	1,6 - 1,3

Примечания: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,005$; в таблице обобщены результаты для полных суток и отдельно «д», «н», «у» и «в» периодов.

Индивидуальная информативность характеристик трех методов измерения АД. Под информативностью показателей понимали возможность на основании их результатов различить два класса данных (исходные и результаты лечения). После анализа результатов для каждого метода измерения АД – на фоне приема антигипертензивных препаратов (43 наблюдения) и исходных данных к ним (44 наблюдения), показатели были ранжированы на основании расстояния Махаланобиса и t-критерия. Исходные значения характеристик равномерности эффекта были получены на основании сопоставления результатов первого и второго контрольных периодов. Достоверные значения t-критерия превышали 1,96.

Для корректности интерпретации полученных данных был проведен, прежде всего, анализ индивидуальной информативности показателей ТАД, значения t-критерия которых были достаточно высокими и составили 2,8 для САД и 2,1 для ДАД.

В таблице 3 представлены полученные результаты. Анализ усредненных значений СКАД продемонстрировал сравнительно низкую их информативность. Усредненные признаки СМАД и ИВ, напротив, характеризовались высокой информативностью в оценке эффективности лечения. Показатели амбулаторного ПАД, ВАР АД, амплитудные и фазные характеристики по информативности уступали ТАД. Из дополнительных показателей СМАД высокой информативностью обладали параметры, характеризующие абсолютный уровень АД – максимумы, минимумы, усредненные величины в специально выделенных «у» и «в» «окнах» (таблица 4).

При анализе динамики результатов длительного проведения СКАД обращала на себя внимание большая амплитуда колебаний АД в

Таблица 4

Индивидуальная информативность некоторых показателей СМАД

Показатели	Т-критерий
ИВ	3,3*** - 1,8
Максимумы АД	2,8* - 2,4*
Минимумы АД	2,6* - 2,4*
Амплитуды	1,1 - 1,2
Акрофазы	0,9 - 0,2
У (средние)	2,9*** - 2,8***
В (средние)	2,1* - 1,2
ВАР (24 часа)	1,1 - 0,1

Примечания: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,005$; в таблице обобщены результаты для САД, ДАД и среднего АД.

контрольном периоде. На фоне антигипертензивной терапии эти колебания были значительно менее выражены. Поэтому для изучения равномерности эффекта длительной терапии применялись методы анализа характерные для СМАД (рисунок 1).

Результаты анализа подтвердили высокую информативность ИС для СМАД в отличие от коэффициента КЭ/ПЭ, «чувствительность» которого к терапии была значительно ниже.

По аналогии с СМАД ИС определяли также по данным СКАД. Информативность ИСв превышала информативность ИСу, однако оба показателя значительно уступали в этом аспекте ИС, рассчитанному на основании СМАД (таблица 5).

Были изучены также «промежуточные» параметры, используемые для вычисления ИС – SDΔ и MΔ, которые обычно при анализе результатов СМАД отдельно не рассматриваются. Обращала на себя внимание исключительно высокая информативность SD Δ для СКАД (таблица 5).

Совместная информативность показателей.

Под совместной информативностью понимали возможность признака дать статистически достоверную дополнительную информацию об антигипертензивном эффекте. В начале были выделены наиболее информативные показатели. Затем в логистической регрессионной модели отбирались переменные, дающие статистически достоверную дополнительную информацию. Такой анализ вначале был проведен в каждой из 9 групп признаков, сформированных по «математическому» смыслу:

- усредненные величины СКАД, СМАД и ТАД,
- ИВ,
- ВАР для СКАД и СМАД,

Информативность показателей равномерности эффекта для СМАД и СКАД

Показатели	Т-критерий							
	СМАД		СКАД		Расчетные параметры СКАД			
	КЭ/ПЭ	ИС	ИС _у	ИС _в	М Δ _у	М Δ _в	SD Δ _у	SD Δ _в
САД	1,7	3,3***	0,4	1,3	1,3	2,2*	4,0****	3,0***
ДАД	0,6	3,0***	0,0	1,3	0,7	2,5*	3,7****	4,2****
АДСР	1,1	3,6****	0,4	1,3	1,1	2,4*	3,9****	3,5***
ПАД	1,6	3,1***	0,4	1,1	1,2	1,6	4,6****	3,1***

Примечание: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,005$; **** – $p < 0,0005$.

- амплитуды гармоник,
- акрофазы гармоник
- максимумы АД,
- минимумы АД,
- ИС для СМАД и СКАД,
- коэффициент КЭ/ПЭ.

Затем все основные параметры трех методов измерения АД были проанализированы совместно. Отобраны следующие показатели: усредненная величина АД_{ср} для СКАД ($p=0,003$); ИВ для АД_{ср} ($p=0,0007$) и ДАД ($p=0,02$); «офисное» ДАД ($p=0,003$). Таким образом, все три метода измерения АД в созданной модели вносят свой «вклад» в информацию об антигипертензивном эффекте.

Обсуждение

Современные международные рекомендации по АГ высоко оценивают возможности СКАД как метода оценки эффективности антигипертензивной терапии [2,10]. В литературе, однако, можно встретить упоминания о некоторых ограничениях СКАД. В частности, как показало исследование ТНОР (Treatment of Hypertension according to home or Office blood Pressure) [11], в группе пациентов, АД которых контролировалось традиционным способом, достигнутый эффект лечения был выше, чем в группе СКАД.

В настоящем исследовании формальная информативность СКАД заметно уступала информативности СМАД. Возможным объяснением этому служит влияние на результаты СКАД тревожной реакции, усугубляющейся при использовании метода для контроля проводимого лечения. Принципиально важно, что против такой точки зрения можно выдвинуть сразу несколько аргументов.

Результаты СКАД были уже «очищены» от влияния тревожной реакции путем исключения из анализа первых измерений каждой триады. При этом отмечались идентичные величины АД_у по данным СКАД и СМАД. Это прибли-

зительно соответствует соотношению результатов двух методов измерения АД в исследовании [12], в котором отмечались сходные уровни АД_у по данным СКАД и амбулаторного АД в точке, соответствующей времени КЭ изучаемых препаратов.

В исследовании была показана высокая воспроизводимость результатов СКАД. В то же время известно, что измерения, подверженные тревожной реакции, «эффекту белого халата», отличаются плохой воспроизводимостью.

Информативность усредненных «у» величин СКАД уступает информативности «в» величин. Проявление тревожной реакции преимущественно в утренние часы противоречит физиологии этого явления, которое может проявляться в любое время суток.

Была показана независимая информативность СКАД в оценке эффективности антигипертензивной терапии.

В последнее время большое внимание уделяется проблеме скрытой АГ (masked hypertension), которая может наблюдаться как у больных, не получающих лечение, так и на фоне антигипертензивной терапии [13]. Сравнительное изучение возможностей СКАД и СМАД в диагностике скрытой АГ не являлось специальной задачей настоящего исследования. Однако можно отметить, что исходно оба метода не обнаружили больных с АД < 135/85 мм рт.ст. [2,4,13] в «у» период. Этот результат был логичен и подтвердил стабильный характер АГ у пациенток, включенных в исследование. На фоне лечения результаты СМАД и СКАД различались. В 18,6% наблюдений СКАД дополнительно выявлял повышенный уровень АД при нормальных результатах СМАД. Поскольку СМАД классифицировал как «хороший эффект» некоторые случаи, где по данным СКАД эффект отсутствовал, то с определенной долей осторожности можно говорить о случаях особой скрытой неэффективности лечения.

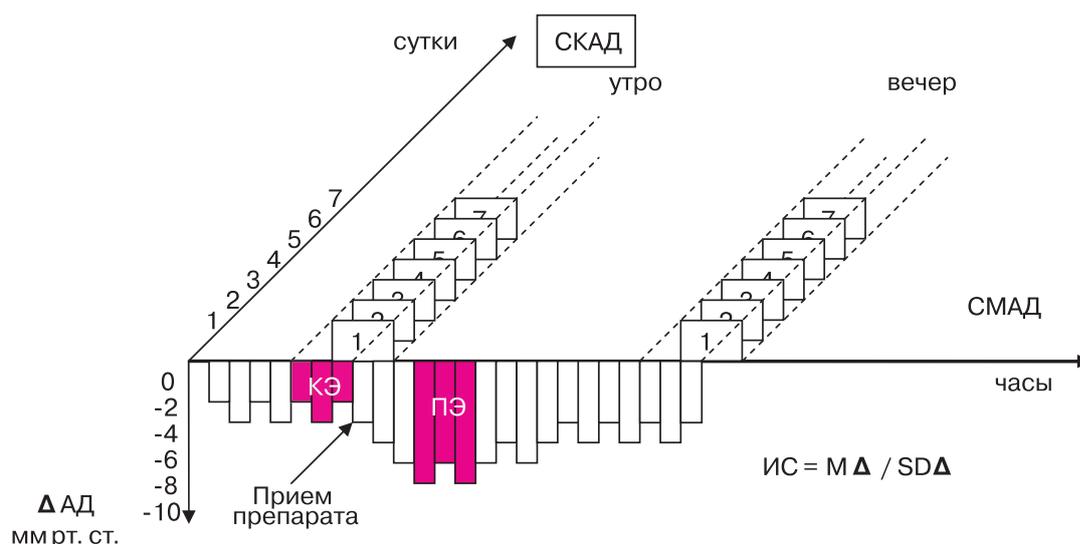


Рис. 1. Схема расчета равномерности антигипертензивного эффекта за 24 часа и длительный период наблюдения.

Таким образом, более низкая формальная информативность СКАД по сравнению со СМАД объясняется скорее всего тем, что данный метод позволяет зарегистрировать антигипертензивный эффект лишь в течение небольших отрезков времени, в основном соответствующих периоду КЭ препарата (рисунок 1).

В то же время значение СКАД может состоять в выявлении скрытого «неблагополучия» в результатах проводимой терапии. В этой связи представляет интерес вопрос о рациональном режиме выполнения СКАД. Поскольку выраженность эффекта лечения в течение каждой из четырех недель наблюдения достоверно не изменялась, осуществление СКАД в течение одной недели представляется достаточным для суждения о величине усредненного антигипертензивного эффекта. Эти результаты находятся в соответствии с современными Рекомендациями по измерению АД [14]. С другой стороны, высокая информативность SDA свидетельствует о перспективах оценки равномерности антигипертензивного эффекта с помощью СКАД. Однако представляется, что в этом случае желательно более длительное использование СКАД в контрольном периоде. Значительная ВАР антигипертензивного эффекта в течение длительного наблюдения может быть неблагоприятным фактором и свидетельствовать о необходимости коррекции схемы лечения.

Проведенное исследование имело свои ограничения. В частности, в целях более точной оценки характеристик равномерности антигипертензивного эффекта назначалась монотерапия. Однако такое лечение могло оказаться не-

достаточно эффективным у отобранных пациентов со стабильно повышенным амбулаторным АД. Тем не менее, представляется, что этот факт существенно не повлиял на сравнительную информативность СМАД и СКАД, поскольку снижение амбулаторного АД у обследованных больных было достаточно значительным.

Таким образом, основными преимуществами СМАД являются более высокая формальная информативность и возможность оценки равномерности эффекта препаратов. СКАД дает возможность более точно обнаружить «скрытое неблагоприятие» назначенного лечения — недостаточную эффективность препарата в утренние часы и значительные колебания величины эффекта при длительном наблюдении. Несомненным достоинством СКАД служит высокая воспроизводимость получаемых результатов.

В целом, в настоящее время три основных метода измерения АД являются взаимодополняющими, что подтвердил анализ их совместной информативности. По-видимому, в этом случае обеспечивается достаточно полная информация об антигипертензивном эффекте препаратов даже без использования специальной обработки результатов, например расчета ИС. При этом ТАД дает информацию о величине ПЭ, СКАДу — о величине ПЭ, а ИВ описывает распределение эффекта в течение 24 часов. Интересно, что сходные результаты были получены ранее при рассмотрении результатов подробного анализа СМАД [3]. Помимо ИВ были отобраны следующие характе-

ристики: ИС – описание равномерности действия препаратов в течение 24 часов; величина ПЭ – комбинированный индекс «у» часов [15], фактически – один из вариантов характеристики величины КЭ.

Литература

1. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama Study. *Hypertension* 2000; 36: 901-6.
2. Asmar R, Zanchetti A. Guidelines for the use of self blood pressure monitoring: a summary report of the first international consensus conference. *J Hypertens* 2000; 18: 493-508.
3. Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. *Кардиоваск тер профил* 2003; 2(1): 17-25.
4. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
5. Zuther P, Witte K, Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 1996; 1: 347-54.
6. Rizzoni D, Castellano M, Muiesan ML, et al. Beyond trough: peak ratio: a new index of the smoothness of the antihypertensive effect of a drug. *High Blood Press* 1997; 6: 110-5.
7. Fagard R. Task Force I: Methodological aspects. Definitions of daytime and night-time blood pressures. *Blood Press Monit* 1999; 4: 287-90.
8. Цагареишвили Е.В., Ощепкова Е.В., Зелвян П.А. и др. Возвращаясь к материалу статьи, следует особо подчеркнуть роль традиционных клинических измерений АД, которыми не следует пренебрегать, даже имея в своем распоряжении современные методы СМАД и СКАД. Возможности метода самоконтроля артериального давления оценки эффективности гипотензивной терапии индапамидом и повышении приверженности к лечению у больных гипертонической болезнью в амбулаторных условиях. *Кардиология* 2004; 8: 62-6.
9. Рао К.Р. Линейные статистические методы и рекомендации по их применению. Москва «Наука» 1968.
10. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure. *J Hypertens* 2003; 21: 821-48.
11. Den Hond E, Staessen J, Celis H, et al. Antihypertensive treatment based on home or office blood pressure – the THOP trial. *Blood Press Monit* 2004; 9: 311-4.
12. Mancia G, Korlipara K, van Rossum P, et al. An ambulatory blood pressure monitoring study of the comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and valsartan. *Blood Press Monit* 2002; 7: 135-42.
13. Kario K. Early morning risk management in hypertension. *Current Medicine Group Ltd* 2005; 68 pp.
14. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure. *J Hypertens* 2003; 21: 821-48.
15. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии (методические вопросы). Москва 1996.

Поступила 30/06-2006
Принята к печати 14/09-2006

Моксонидин в терапии артериальной гипертензии у женщин с метаболическим синдромом в период менопаузы

В.В. Трусов, К.В. Аксенов, Т.Е. Чернышова

Ижевская государственная медицинская академия. Ижевск, Россия

Moxonidine for arterial hypertension treatment in menopausal women with metabolic syndrome

V.V. Trusov, K.V. Aksenov, T.E. Chernyshova

Izhevsk State Medical Academy. Izhevsk, Russia

Цель. Изучить клиническую эффективность агониста имидазолиновых рецепторов – моксонидина в терапии артериальной гипертензии у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. 38 женщинам (средний возраст $51,4 \pm 0,3$ года) с менопаузальным МС был назначен моксонидин в дозе 0,2-0,6 мг/сут. (в зависимости от антигипертензивного эффекта) в течение 6 месяцев. Проводилось детальное обследование по специальной программе: суточное мониторирование артериального давления (АД) и электрокардиография, оценка микроциркуляции и функционального состояния эндотелия, уровень вазоактивных гормонов, инсулинорезистентность (НОМА IR). Анализировались показатели углеводного обмена и липидный спектр крови. Следует отметить, что пациентки не принимали заместительной гормональной терапии.

Результаты. На фоне терапии моксонидином отмечено снижение среднесуточных значений систолического ($p < 0,01$) и диастолического АД ($p < 0,01$). Наблюдалась положительная динамика суточных профилей АД. Уменьшились вариабельность АД ($p < 0,05$), величина утреннего подъема АД ($p < 0,01$). После 6 месяцев приема моксонидина наблюдалось существенное улучшение микроциркуляции по всем параметрам. На фоне терапии показана положительная динамика эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ($p < 0,05$). Терапия моксонидином сопровождалась уменьшением инсулинорезистентности ($p < 0,05$). Следует отметить, что индекс массы тела через 6 месяцев приема моксонидина достоверно снизился.

Заключение. Препарат моксонидин может быть рекомендован в качестве базового терапевтического средства коррекции АД у больных с менопаузальным МС.

Ключевые слова: моксонидин, артериальная гипертензия, метаболический синдром, менопауза.

Aim. To investigate clinical effectiveness of imidazoline receptor agonist, moxonidine, in arterial hypertension (AH) treatment among women with menopausal metabolic syndrome (MMS).

Material and methods. In total, 38 women (mean age $51,4 \pm 0,3$ years) with MMS received moxonidine (0,2-0,6 mg/d, according to antihypertensive effect) for 6 months. Detailed examination included: 24-hour blood pressure monitoring (BPM), electrocardiography (ECG), microcirculation and endothelial function, vasoactive hormone levels, and insulin resistance (НОМА IR) assessment. Carbohydrate and lipid metabolism parameters were also analyzed. None of the participants received hormone replacement therapy.

Results. Moxonidine therapy was associated with decreased mean systolic and diastolic BP levels ($p < 0,01$). Circadian BP profiles improved, and BP variability reduced ($p < 0,05$), as well as morning BP surge ($p < 0,01$). Six-month moxonidine treatment resulted in microcirculation improvement. Positive dynamics of endothelium-dependent brachial artery vasodilatation in reactive hyperemia test was observed ($p < 0,05$). Moxonidine therapy was also associated with insulin resistance decrease ($p < 0,05$), and body mass index reduction by 6 months.

Conclusion. Moxonidine can be recommended as a basal antihypertensive medication in MMS patients.

Key words: Moxonidine, arterial hypertension, metabolic syndrome, menopause.

В последние годы все большую актуальность приобретают медико-социальные проблемы постменопаузального периода в связи с увеличением продолжительности жизни женщин. И это неслучайно, т.к. в настоящее время > 90% женщин в мире переступают рубеж менопаузы (по данным ВОЗ в мире > 500 млн. женщин > 50 лет) и около трети своей жизни проводят в состоянии постменопаузы. Менопауза, не являясь собственно заболеванием, нарушает эндокринное равновесие в организме женщины. Наступление менопаузы ассоциируется с целым комплексом гормональных, метаболических и гемодинамических нарушений. С наступлением менопаузы увеличение массы тела (МТ) наблюдается у > 50% женщин. Следует отметить, что увеличение МТ часто сопровождается появлением синдрома инсулинорезистентности (ИР), повышением артериального давления (АД), дисфункцией эндотелия и дислипидемией [3,6,8,9,12].

На основании анализа работ, посвященных влиянию менопаузы на чувствительность тканей к инсулину, показатели липидного и углеводного обменов, распределения жировой ткани и систему гемостаза в 1997г впервые была выдвинута концепция «менопаузального метаболического синдрома» (ММС), как комплекса факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [11]. По данным ряда исследований распространенность ММС составляет 22-49% у женщин в постменопаузе: NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III), DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe), и частота распространения ММС неуклонно увеличивается [5].

С современных позиций компоненты МС связаны друг с другом активацией симпатической нервной системы (СНС), которой многими авторами придается ведущее значение в развитии целого комплекса патологических процессов, обусловленных ИР [2,4,7].

С учетом существующих современных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии (АГ) и ведущих патогенетических механизмах развития ММС наиболее обоснованным представляется назначение антигипертензивных препаратов, обладающих определенными свойствами. Такие препараты должны эффективно контролировать АД на протяжении суток, снижать повышенную гиперсимпа-

тикотонию, оказывать положительное влияние на углеводный и липидный обмены. Учитывая, что ведущим патогенетическим механизмом формирования ММС является гиперактивность СНС, а также наличие выраженных метаболических нарушений, одним из возможных классов антигипертензивных препаратов при данном синдроме могут быть рекомендованы представители нового класса антигипертензивных препаратов – агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР) – моксонидин (Физиотенз®, СОЛВЕЙ ФАРМА, Германия).

Благоприятное воздействие моксонидина на ИР и метаболизм глюкозы были отмечены академиком В.А. Алмазовым с соавт. [1], которые описали уменьшение площади под кривой инсулина в ответ на нагрузку глюкозой у больных АГ. Новые результаты, подтверждающие эффективность моксонидина у больных с нарушением толерантности к глюкозе были продемонстрированы в рандомизированном, контролируемом исследовании ALMAZ, ставшим продолжением исследований В.А. Алмазова. Сравнение метаболических эффектов моксонидина и ателолола у женщин в постменопаузе представил Кааја R. в 2004г [14]. В исследовании принимали участие женщины с диастолическим АД (ДАД) > 95 мм рт.ст. и индексом МТ > 25 кг/м², которые не применяли заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Было показано, что использование моксонидина способствует снижению уровня гликемии как натощак, так и после теста толерантности к глюкозе (ТТГ). На фоне приема моксонидина концентрация инсулина плазмы достоверно уменьшалась после ТТГ, в то время как применение ателолола, наоборот, увеличивало концентрацию инсулина, усугубляя тем самым ИР у данной категории женщин.

Таким образом, экспериментальные и немногочисленные клинические исследования позволяют предположить высокую эффективность моксонидина в терапии АГ у женщин с ММС. Однако, данные исследований о влиянии АИР на другие составляющие МС: тонус СНС, ИР, углеводный и липидный обмены, параметры центральной и микроциркуляторной гемодинамики, функцию почек у данной категории пациенток крайне немногочисленны.

Цель исследования – изучение клинической эффективности АИР – моксонидина в терапии АГ у женщин с ММС.

Материал и методы

В исследование были включены 38 женщин (средний возраст $51,4 \pm 0,3$ года) с верифицированным диагнозом ММС согласно рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ) 2002. Средняя продолжительность сахарного диабета (СД) составила $6,5 \pm 0,4$ года, а АГ – $2,4 \pm 0,2$ года. Ожирение по «андроидному» типу отмечалось у 31 женщины (81,6%). Средний показатель индекса МТ (ИМТ) составил $33,1 \pm 1,1$ кг/м². Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I-II функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) имела место у 30 (78,9%) больных (I ФК – у 12 пациенток, II ФК – у 18 пациенток). Пациентки находились в компенсированном и субкомпенсированном состоянии по показателям углеводного обмена ($HbA_{1c} = 7,6 \pm 0,3\%$) на фоне приема сахароснижающих препаратов (Манинил 1,75 и 3,5; Ново-Норм).

До включения в программу исследования пациентки либо не лечились, либо получали антигипертензивную терапию препаратами следующих групп: β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, петлевые диуретики, а также трирезид, аделфан, которые они принимали нерегулярно или без достаточного антигипертензивного эффекта.

Все больные обследовались смежными специалистами эндокринологического центра г. Ижевска (кардиологом, окулистом, невропатологом, нефрологом, гинекологом). Прошли курс занятий в «Школе больного сахарным диабетом» по модифицированной программе адаптированной к больным АГ. Перед началом исследования у всех пациентов было получено согласие на его проведение; помимо этого с каждым пациентом проводилась беседа о возможных негативных последствиях не леченой АГ и (или) нерегулярного приема антигипертензивных лекарств. Все больные имели возможность самостоятельно контролировать АД, обеспечивались дневниками самоконтроля и были мотивированы на прием препарата, соблюдение режима питания и физической активности (ФА). При включении пациента в исследование отменялись все назначенные ранее антигипертензивные препараты.

После двухнедельного «отмывочного» периода всем пациентам в качестве монотерапии назначали моксонидин в первоначальной дозе 0,2 мг/сут. с поэтапным титрованием до 0,6 мг/сут. каждые 2 недели исходя из уровня АД.

Для оценки антигипертензивного эффекта проводимого лечения использовались следующие критерии: «отлично» – в случае нормализации АД, достижение уровня 130/85 мм рт.ст.; «хорошо» – снижение уровня ДАД и/или систолического АД (САД) > 10% при условии отсутствия достижения оптимального уровня АД; «удовлетворительно» – при снижении ДАД и/или САД < 10%; «неудовлетворительно» – при отсутствии эффекта или гипертензивной реакции.

При недостаточном эффекте монотерапии дополнительно назначали диуретики (гипотиазид в дозе 12,5–25 мг/сут.). Общий курс терапии продолжался 24 недели. Пациентки не принимали ЗГТ.

До начала лечения и после 6 месяцев терапии проводили детальные клиническое и лабораторное обследования участников по специальной программе. Для оценки антигипертензивного эффекта препарата на протяжении суток и всего периода исследования вариабельности сер-

дечного ритма (ВСР) использовали суточное мониторирование (СМ) на аппаратно-компьютерном комплексе КТ4000АД (фирма «ИНКАРТ», Санкт-Петербург).

Анализировали следующие показатели СМ АД: средние значения САД и ДАД в дневное и ночное время суток; нагрузка давлением – индексы времени (ИВ) гипертензии; суточный индекс (СИ) – снижение АД (%) в ночное время; вариабельность (Var) АД; величина подъема АД в утренние часы (УП АД), которая оценивалась как разница между максимальным и минимальным АД в период с 4 до 10 часов утра. Осуществлялся подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Изучение ВСР включало: определение вариационного размаха (ВР) RR интервалов как маркера снижения парасимпатикотонии; определение амплитуды моды (АМо) – частоты наиболее часто встречающегося интервала RR как маркера повышения тонуса СНС; расчет индекса напряжения регуляторных систем (ИНРС) = $A_{Mo}/2BP \cdot Mo$.

Состояние микроциркуляции (МЦ) определяли с помощью оригинальной установки компьютерной цифровой обработки микроциркуляторных изображений (С.Б. Жуплатов, 1994), в основу которой положен метод бульбарной биомикроскопии по Knizelly M. 1968г. Анализировали состояние периваскулярного пространства, сосудов и интраваскулярного кровотока с последующим расчетом конъюнктивальных индексов: ПКИ1 – «периваскулярный» конъюнктивальный индекс; СКИ2 – «сосудистый»; ИКИ3 – «интраваскулярный»; ОКИ – общий конъюнктивальный индекс – интегративный показатель нарушения МЦ.

Оценивали эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) при помощи ультразвуковой системы с линейным датчиком 7 МГц. Изменение диаметра D плечевой артерии (ПА) и скорости кровотока в пробе с реактивной гиперемией рассчитывали в % к исходной величине.

Для определения содержания простаглицина (бкетоПГГ_{1A}), тромбоксана (ТХ), инсулина, С-пептида, альдостерона в плазме крови, активности ренина плазмы крови, концентрации β_2 -микроглобулина использовали радиоиммунологические методы. Анализировали показатели углеводного обмена: HbA_{1c} , используя систему «Гликомат DS5»; ИР рассчитывали по методу НОМА IR [10].

Экскрецию альбумина с мочой определяли методом «Orion Diagnostica Micro albuminuria Assay», а эффективный почечный плазмоток (ЭПП) радионуклидным методом на гамма-камере МВ 9100.

Исследовали липидный спектр (ЛС) сыворотки крови (FP-901M «LAB Systems»).

При статистической обработке результатов пользовались пакетом программ «STATISTICA 6.0». Для оценки межгрупповых различий непрерывных величин применяли t-критерий Стьюдента. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 26 пациенток (68,4%) на фоне монотерапии моксонидином получены «отличный» и «хороший» эффекты. Остальным 12 потребовалось дополнительное назначение диуретиков – гипотиазид в дозе 12,5–25 мг/сут.

Следует отметить, что антигипертензивный эффект препарата был достаточно выраженным. В среднем уровень САД через 6 месяцев терапии снизился со $159,1 \pm 1,8$ до $134,8 \pm 1,5$ мм рт.ст. ($p < 0,01$); ДАД – с $98,1 \pm 1,5$ до $84,9 \pm 1,4$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

С целью детальной оценки динамики АД у части пациенток ($n=18$) было проведено СМАД. Динамика показателей СМАД на фоне терапии моксонидином представлена в таблице 1. Отмечено достоверное уменьшение показателей стандартного отклонения и амплитуды колебаний САД и ДАД, что свидетельствует о нормализации Вар АД. Следует отметить, что у больных с исходно нормальной Вар АД, она существенно не изменялась. В то же время у больных с исходно высокой Вар АД наблюдали достоверное ее уменьшение. В этой группе пациентов среднесуточная Вар САД снизилась на 26,2% ($p < 0,05$), а среднесуточная Вар ДАД на 18,1% ($p < 0,05$). На фоне 6 месяцев приема моксонидина произошла нормализация суточных профилей (СП) АД. Число больных с нормальным СП АД «dipper» составляло до лечения 5 (27,8%), в то время как СП «non-dipper» был выявлен у 11 женщин (61,1%), а «over-dipper» – у 2 женщин (11,1%). После курса терапии число пациенток с СП «dippers» увеличилось до 11 (61,2%), с СП «non-dippers» напротив, уменьшилось, и составило к окончанию лечения – 7 женщин (38,8%). Следует особо отметить, что к завершению курса терапии моксонидином не был зафиксирован СП АД «over-dipper».

Таким образом, результаты СМАД свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности препарата моксонидин у пациенток с ММС. Особо следует отметить нормализацию двухфазного профиля АД, снижение величины УП АД, а также уменьшение Вар АД на протяжении суток. В ходе исследования не отмечено кризоподобных гипертензивных реакций на эмоциональные и физические нагрузки. За все время наблюдения не зафиксировано ни одного случая развития у пациентов гипертензивных кризов. Следует подчеркнуть, что антигипертензивный эффект моксонидина не сопровождался достоверным изменением ЧСС.

При анализе ВСР у женщин с ММС было показано, что с увеличением степени ИР происходит снижение ВР RR интервалов – маркера снижения парасимпатического тонуса и возрастание АМо – маркера повышения тонуса

Таблица 1

Показатели СМ АД у пациенток с ММС на фоне терапии моксонидином

Показатель	До лечения	Через 6 месяцев терапии
Среднесуточные		
САД, мм рт.ст.	$155,9 \pm 3,0$	$132,1 \pm 2,8^*$
ДАД, мм рт.ст.	$94,1 \pm 2,4$	$82,3 \pm 2,5^*$
ИВ САД, %	$84,2 \pm 2,4$	$41,4 \pm 2,1^*$
ИВ ДАД, %	$89,3 \pm 2,6$	$40,1 \pm 1,7^*$
УП САД, мм рт.ст.	$23,8 \pm 1,2$	$12, \pm 0,3^*$
УП ДАД, мм рт.ст.	$13,7 \pm 1,2$	$11,2 \pm 0,4^*$
ЧСС, уд/мин.	$88,8 \pm 3,0$	$74,8 \pm 3,3$
Дневные		
САД, мм рт.ст.	$161,9 \pm 2,4$	$139,2 \pm 2,3^*$
ДАД, мм рт.ст.	$99,4 \pm 2,6$	$87,3 \pm 2,1^*$
Ночные		
САД, мм рт.ст.	$143,6 \pm 2,4$	$126,3 \pm 2,5^*$
ДАД, мм рт.ст.	$90,9 \pm 2,3$	$77,1 \pm 2,2^*$

Примечание: * $p < 0,01$.

СНС. ИНРС, который отражает взаимосвязь симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС), также, соответственно, увеличивался при росте ИР (рисунки 1, 2). На фоне 6 месяцев приема моксонидина достоверно снизилась АМо ($p < 0,05$) и ИНРС ($p < 0,05$) (рисунок 3).

При изучении статуса МЦ в исходном состоянии ($n=38$) отмечалось значительное увеличение ПКИ, СКИ и ИКИ по сравнению с нормальными значениями. После 6 месяцев приема моксонидина наблюдалось существенное улучшение МЦ по всем параметрам: отмечалось уменьшение периваскулярного отека, сокращалась площадь ишемического «запустения» перилимба, возрастала скорость микроциркуляторного кровотока, разрешался «сладж-синдром», уменьшалось число интраваскулярных агрегатов ПКИ1 уменьшился с $2,01 \pm 0,14$ до $1,48 \pm 0,09$ ($p < 0,01$); СКИ2 – с $14,1 \pm 0,20$ до $9,45 \pm 0,21$ ($p < 0,01$); ИКИ3 – с $4,1 \pm 0,1$ до $3,1 \pm 0,13$ ($p < 0,01$).

Анализ состояния тромбоксан-простацклиновой системы показал, что у пациенток с ММС уровень ТХ в крови составил $175,3 \pm 4,2$ пг/мл, что достоверно выше контрольных значений – $91,4 \pm 2,1$ пг/мл ($p < 0,01$), а содержание бкетоПГF_{1A} – $35,9 \pm 1,03$ пг/мл, что ниже нормы – $59,3 \pm 1,2$ пг/мл ($p < 0,01$). Длительный прием моксонидина сопровождался снижением уровня ТХ в крови до $137,2 \pm 4,11$ пг/мл, ($p < 0,05$) и повышением содержания бкетоПГF_{1A} до $48,9 \pm 4,0$ пг/мл, ($p < 0,05$). Рассматривалось влияние моксонидина на нейрогумо-

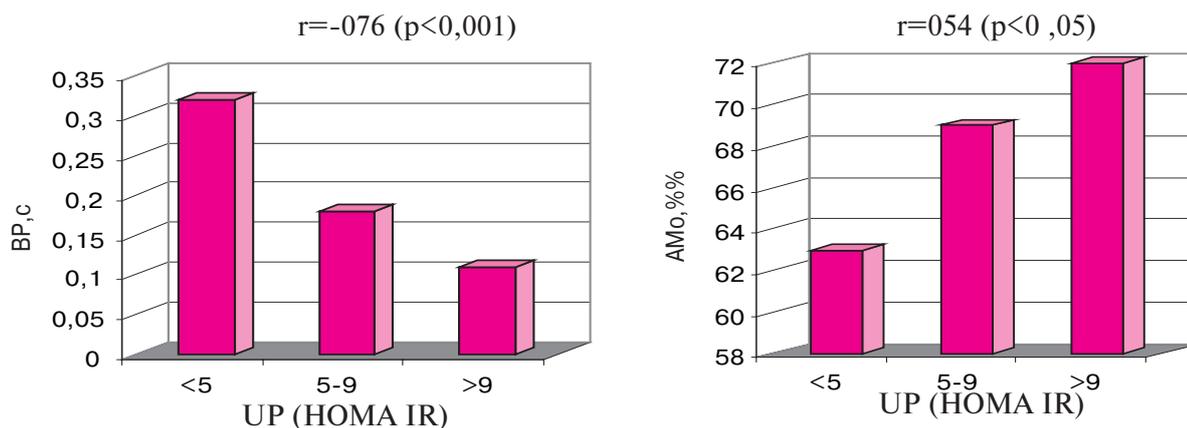


Рис. 1 Взаимосвязь ИР и характеристик вегетативной регуляции у женщин в менопаузе.

ральные факторы (n=10): при однократном приеме 0,4 мг моксонидина в положении лежа отмечено снижение уровня норадреналина с $650,6 \pm 12,1$ до $506,9 \pm 11,8$ пг/мл ($p < 0,05$), уровень адреналина уменьшался с максимумом снижения концентрации через 4 часа после приема препарата – 21,8% ($p < 0,05$). Отмечено и уменьшение активности ренина плазмы крови в покое на 20,9% ($p < 0,01$), а при ФА на 11,7% ($p < 0,05$), с максимумом между 4 и 5 часами после приема 0,4 мг моксонидина (n=10). Уровень альдостерона (n=20) достоверно снижался с $468,3 \pm 34,4$ до $302,4 \pm 42,5$ ($p < 0,05$).

При оценке ЭЗВД на фоне приема моксонидина произошло достоверное увеличение прироста Д ПА, которое в среднем составило 3,3% ($4,2 \pm 0,4\% - 7,5 \pm 0,9\%$) ($p < 0,05$).

Следует отметить уменьшение степени выраженности симптомов ХСН, отмеченное на фоне приема моксонидина. В ходе 6 месяцев терапии произошел переход 9 пациентов (50%) из II в I ФК (NYHA).

При определении дистанции шестиминутной ходьбы исходные значения до начала лече-

ния составили в среднем $351,1 \pm 11,8$ м, тогда как после 6 месяцев приема моксонидина этот показатель вырос до $411,9 \pm 8,2$ м ($p < 0,01$).

Анализ показателей углеводного обмена через 6 месяцев приема моксонидина позволил выявить улучшение компенсации СД в исследуемой группе. В ходе 6-месячного приема моксонидина зафиксирована некоторая положительная динамика в показателях HbA_{1c} : $7,6 \pm 0,3\% - 7,1 \pm 0,4\%$, однако она была статистически недостоверной ($p > 0,05$).

Расчетный индекс ИР (НОМА IR) достоверно изменялся в положительную сторону; до назначения терапии моксонидином выявлено значительное его повышение (НОМА IR = $7,68 \pm 0,9$) у изучаемой категории пациентов; на фоне 6-месячного приема моксонидина индекс НОМА IR достоверно снижался и к окончанию курса лечения составил $5,53 \pm 0,5$ ($p < 0,05$).

Под влиянием 6-месячного приема моксонидина произошло улучшение функционального состояния почек: у всех пациенток, включенных в исследование, исходно определялась микроальбуминурия (МАУ). Через 6 месяцев терапии МАУ снизилась со $190,9 \pm 19,1$ до $95,5 \pm 11,1$ мг/сут. ($p < 0,01$). Через 6 месяцев приема моксонидина ЭПП составил $522,4 \pm 24,4$ мл/мин, что достоверно выше исходных значений – $409,2 \pm 26,8$ мл/мин ($p < 0,05$). Прежде повышенный уровень β_2 -микроглобулина, отражающий функциональное состояние канальцевого аппарата почек, в плазме крови и моче статистически значимо снизился после 6 месяцев терапии – с $6,2 \pm 0,55$ до $3,5 \pm 0,23$ мг/л ($p < 0,05$), а в моче с $202,9 \pm 23,8$ до $111,9 \pm 19,9$ мкг/л ($p < 0,01$).

Анализ биохимических параметров крови показал в целом метаболическую нейтральность

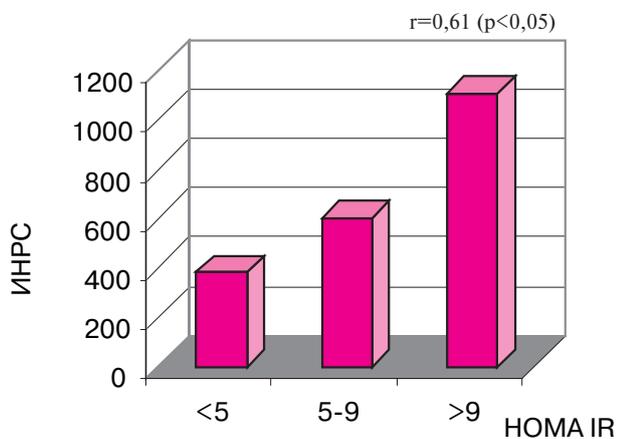


Рис. 2 Взаимосвязь ИР и ИНРС у женщин в менопаузе.

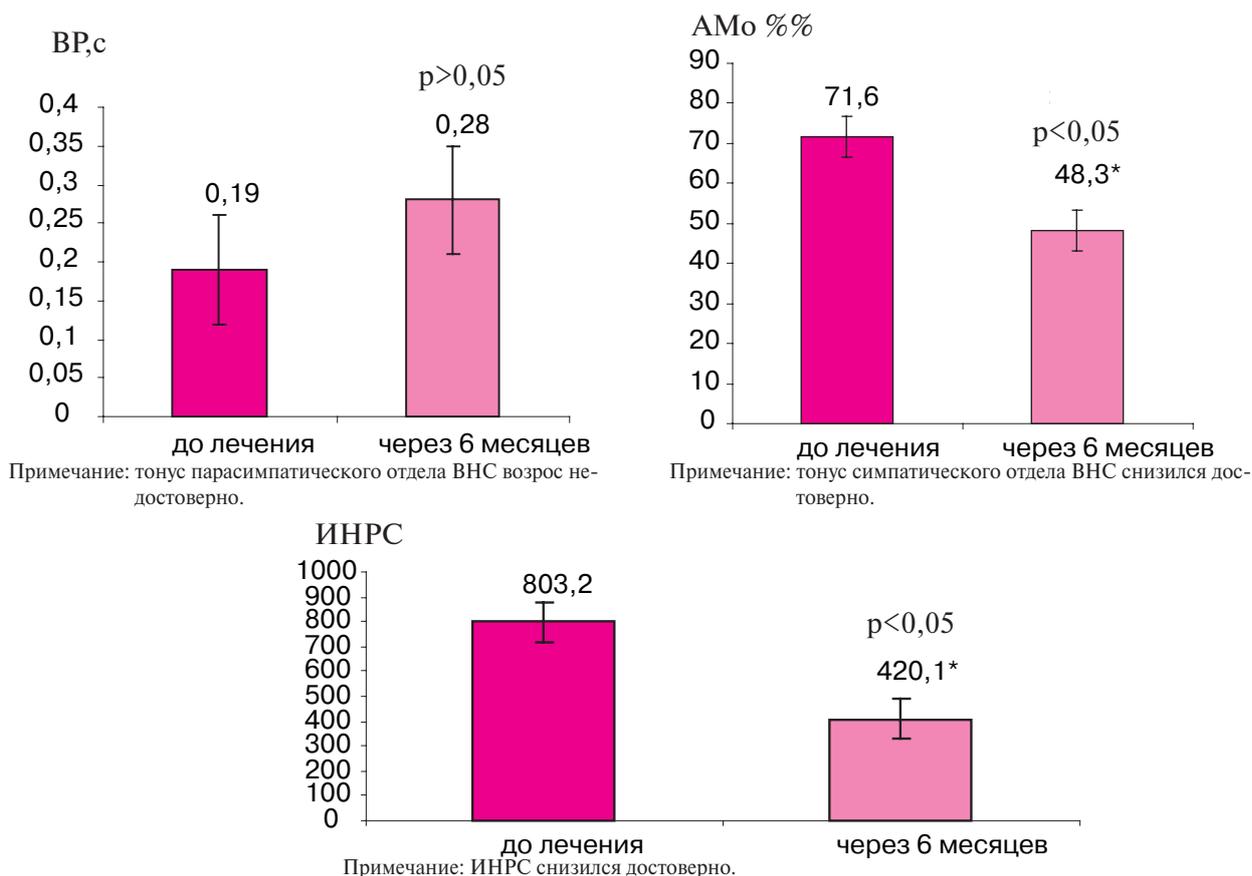


Рис. 3 Динамика ВСР на фоне лечения моксонидином (n=15).

препарата. Однако следует особо отметить достоверное снижение уровня триглицеридов ($p < 0,05$) и тенденцию к снижению содержания общего холестерина на фоне приема препарата. Следует также отметить достоверное уменьшение и ИМТ на фоне приема моксонидина – $33,1 \pm 1,1$ vs $28,4 \pm 0,9$ кг/м² ($p < 0,05$). Данное обстоятельство можно объяснить тем, что пациентки, включенные в исследование, достаточно четко соблюдали рекомендации по режиму питания. Однако в современной литературе появились сообщения о снижении уровня лептина на фоне приема моксонидина, который непосредственно может влиять на пищевое поведение и МТ [13], поэтому стоит продолжать исследования в данном направлении.

Таким образом, препарат моксонидин может быть рекомендован в качестве базового терапевтического средства коррекции АД у больных с ММС.

Выводы

Моксонидин способствует снижению гиперактивности СНС и ИР у больных с ММС, благоприятно влияет на углеводный обмен и ЛС крови.

Пролонгированная терапия моксонидином пациенток с ММС способствует улучшению показателей СМАД: среднесуточных значений САД и ДАД, величины УП АД, Вар АД, ИВ; нормализуются СП АД.

Моксонидин улучшает состояние системной гемодинамики и МЦ у больных ММС. На фоне пролонгированного приема моксонидина происходит уменьшение периваскулярного отека, сокращается площадь ишемического «запущения» перилимба, возрастает скорость МЦ кровотока, разрешается «сладж-синдром», уменьшается число интраваскулярных агрегатов.

Терапия моксонидином уменьшает МАУ, тем самым оказывает нефропротективный эффект.

Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Санкт-Петербург 1999; 208 с.
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ 2001; 2: 56-61.
3. Григорян О.Р. Коррекция инсулинорезистентности в гинекологической практике. Москва 2001; 76 с.
4. Подзолков В.И., Хомицкая Ю.В., Можарова Л.Г. Менопаузальный метаболический синдром как один из аспектов сердечно-сосудистых заболеваний. Сердце 2004; 3(6): 290-4.
5. Answell VJ. The metabolic syndrome in postmenopausal women. <http://www.contemporaryobgyn.net/> - 2003.
6. Caihoun DF, Oparil S. The sexual dimorphism of High blood pressure. *Cardiol Rev* 1998; 6(6): 356-63.
7. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404-11.
8. Edmunds E, Lip GY. Cardiovascular risk in women: the cardiologist perspective. *QJM* 2000; 93(3): 135-45.
9. Kaplan NM. Lifestyle modifications for prevention and treatment of hypertension. *J Clin Hypertens* 2004; 6(12): 716-9.
10. Haffner SM, Miettinen HP, Michael S, et al. Homeostasis Model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997; 20(7): 1087-99.
11. Spenser CP, Godsland IF, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol* 1997; 11(5): 341-55.
12. Wilson PW, Kannell WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1104-9.
13. Sanjuliani AF, Genelhu de Abreu V, Ueleres Braga J, Francischetti EA. Влияние моксонидина на симпатическую нервную систему, артериальное давление, активность ренина плазмы, альдостерон, лептин и метаболический профиль препарата у больных артериальной гипертензией с ожирением. *Обзоры клинической кардиологии. ММБ* 2006; 5: 11-22.
14. Kaaja R, Manhem K, Tuomilehto J. Treatment of postmenopausal hypertension with moxonidine, a selective imidazoline receptor agonist. *Int J Clin Pract Suppl* 2004; 139: 26-32.

Поступила 05/10-2006
Принята к печати 14/11-2006

Повторные инсульты у больных артериальной гипертонией (по данным регистра инсульта в городе Нальчике)

Э.С. Улимбашева, Ю.Я. Варакин¹, С.М. Чудопал

Кабардино-Балкарский государственный университет. Нальчик; ¹НИИ неврологии РАМН. Москва, Россия

Recurrent strokes in arterial hypertension patients (Nal'chik City Stroke Registry data)

E.S. Ulimbasheva, Yu.Ya. Varakin¹, S.M. Chudopal

Kabardino-Balkar State University. Nal'chik; ¹Neurology Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, Russia.

Цель. Изучить особенности артериальной гипертонии (АГ) у больных повторным инсультом.

Материал и методы. Популяционный метод регистра инсульта, проводившийся в г. Нальчике в течение 2 лет (2003-2004гг.) в масштабе всего города с населением 245 тыс. человек. Выявлено 1018 больных инсультом; из них 863 с первичными инсультами и 155 с повторными.

Результаты. Заболеваемость инсультом составила 2,07 случая на 1 тыс. жителей в год: первичным инсультом – 1,76 и повторным – 0,31; смертность – 1,08 на 1 тыс. жителей в год. Летальность в первые 28 дней была 31,7% и к году составила 52,2%. АГ диагностирована у 70% больных инсультом. У больных повторным инсультом АГ выявлялась чаще и отличалась более высоким АД, чаще имели место гипертонические церебральные кризы (ГЦК). Степень повышения АД до инсульта ассоциировалась с его тяжестью и уровнем восстановления нарушенных функций. Среди больных АГ, перенесших инсульт, постоянно лечились только 47%; 29% больных продолжали курить и 30% злоупотребляли алкоголем.

Заключение. АГ у больных инсультом диагностируется в 2 раза чаще, чем в популяции, отличается более высокими уровнями АД и значительно чаще протекает с ГЦК. Менее половины больных, перенесших инсульт, переходят на постоянный прием антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антигипертензивная терапия, регистр инсульта, повторный инсульт, факторы риска.

Aim. To study arterial hypertension (AH) features in patients with recurrent stroke.

Material and methods. The population method of stroke registry (two-year follow-up (2003-2004) in the city with population of 245 000) was used. In total, 1018 stroke patients were identified, including 863 primary strokes and 155 recurrent strokes.

Results. Stroke incidence was 2,07 per 1000 per year: 1,76 for primary stroke, 0,31 for recurrent stroke; mortality - 1,08 per 1000 per year. Twenty-eight-day lethality was 31,7%, reaching 52,2% at one year. AH was diagnosed in 70% of stroke patients. In recurrent stroke individuals, AH was more prevalent, with higher blood pressure (BP) levels and hypertensive cerebral crises (HCC) rates. Pre-stroke BP increase was associated with stroke severity and functional recovery. In hypertensive stroke survivors, only 47% were treated regularly. Current smoking and alcohol abuse rates were 29% and 30%, respectively.

Conclusion. In stroke patients, AH was diagnosed twice as often as in general population, was characterized by higher BP levels and HCC rates. Less than one half of stroke survivors received antihypertensive medications regularly.

Key words: Arterial hypertension, antihypertensive therapy, stroke registry, recurrent stroke, risk factors.

Инсульт в России остается важнейшей медицинской и социально-экономической проблемой. По данным официальной статистики в 2002г смертность, связанная с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ), занимала второе место (20,8%) после ишемической болезни сердца (ИБС) (26,5%); на третье место переместились «внешние причины» (14,5%) и на четвертом месте в структуре смертности населения страны оказались злокачественные новообразования (12,4%), которые в экономически развитых странах Запада стабильно занимают второе место [3].

Обращает внимание тот факт, что показатель смертности от ЦВЗ в РФ выше, чем в большинстве других стран в 5-6 раз. В 2002г смертность от этой патологии в России составила 306,2 на 100 тыс. жителей (Евростандарт), тогда как аналогичный усредненный показатель для 15 стран Европы (членов ЕЭС) был 62,3 на 100 тыс. населения [6].

Следует иметь в виду, что зарубежные специалисты употребляют термины «смертность от ЦВЗ» и «смертность от инсульта» как синонимы. В РФ это далеко не так, что можно продемонстрировать данными регистра в г. Нальчике. За 2 года работы от врачей различных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) города поступила информация о 2093 случаях инсульта. После осмотра больных врачом-неврологом регистра, прошедшим специальную подготовку в НИИ неврологии РАМН, диагноз был подтвержден только в 48,6% случаев (1018 чел.). У остальных были диагностированы гипертонические кризы, заболевания периферической нервной системы и другие формы патологии.

Важнейшим корректируемым фактором риска (ФР) развития инсульта (ишемического и геморрагического), а также транзиторных ишемических атак (ТИА) и гипертонической ангиоэнцефалопатии является артериальная гипертония (АГ), с которой связывают значительную часть острых и хронических форм ЦВЗ в популяции.

В материалах отечественной официальной статистики по-прежнему указывается, что распространенность АГ среди населения, как и в 70-е годы XX века, составляет 4,4% [4]. Тогда как, популяционные исследования демонстрируют значительно более высокую ее распространенность, которая по данным исследования 2004г составила в частности на Юге России у мужчин 34,2%, у женщин 37,0% [11,12].

АГ в соответствии с рекомендациями ВНОК 2001 диагностировали при уровне ар-

териального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст. и разделяли на три степени (ст.): I ст. = 140-159/90-99 мм рт.ст., II = 160-179/100-109 мм рт.ст. и III $\geq 180/110$ мм рт.ст. [5].

Важным показателем, характеризующим тяжесть течения АГ, являются гипертонические церебральные кризы (ГЦК). В популяционных исследованиях НИИ неврологии РАМН используются следующие критерии их диагностики: при «внезапном возникновении у больного АГ общемозговых симптомов — головная боль, тошнота, рвота, появившихся на фоне дополнительного повышения АД, потребовавших от пациента лечь в постель и обратиться за экстренной медицинской помощью» [2].

Целью работы явился анализ основных клинических и эпидемиологических показателей у больных с повторным инсультом при АГ для совершенствования помощи таким больным и проведения научно-обоснованной вторичной профилактики ОНМК.

Материал и методы

Информацию о заболеваемости, смертности при инсульте, летальности больных, распространенности у них различных ФР, в частности АГ, ГЦК, и других эпидемиологических аспектах инсульта можно получить только при организации регистра. Такая работа выполнена на базе регистра инсульта в г. Нальчике при методическом участии НИИ неврологии РАМН. Врачи-неврологи прошли стажировку в Институте неврологии по организации и проведению эпидемиологических исследований ЦВЗ. Совместно подготовлена программа работы, карта для формирования компьютерного банка данных и другие материалы, который проводился в течение 2 лет (2003-2004гг) в масштабах всего города с населением 245 тыс. человек. Для верификации диагноза врачи-неврологи регистра не ограничивались сбором и анализом медицинской документации, а консультировали всех пациентов с возможным инсультом, независимо от того, находились они в стационаре или на дому. Установлены были фиксированные сроки обследования больных — первые 3 дня заболевания, 21-28 день и один год с момента развития инсульта. Повторные визиты к больным использовали не только для оценки их состояния, но также для окончательного уточнения диагноза.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, инсульт определяли как «острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), характеризующееся внезапным (в течение минут, реже часов) появлением очаговой неврологической (нарушения движений, чувствительности, координации, речи и др.) и/или общемозговой симптоматики (нарушения сознания, тошнота, рвота и др.), сохраняющихся > 24 часов или приводящих к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие причин цереброваскулярного происхождения» [7].

Преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) имеют сходные с инсультом клинические проявления и отличаются только тем, что при ПНМК очаго-

Показатели, характеризующие АГ в популяции, у больных первичным и повторным инсультом

Показатель	Популяция	Первичный инсульт	Повторный инсульт	Статистическая достоверность
Распространенность АГ	34,2%	67,4%	83,8%	$p < 0,01$
Удельный вес выраженной АГ (АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.)		3,6%	13,0%	$p < 0,01$
ГЦК	7%	51,7%	55,7%	$p < 0,05$
Постоянный прием АГП	12%	20,8%	43,8%	$p < 0,001$

вая неврологическая симптоматика менее выражена и, как правило, сохраняется в течение 10-15 минут, реже нескольких часов, но не более суток. Общемозговая симптоматика, как правило, отсутствует (кроме случаев субарахноидального кровоизлияния). За рубежом такие состояния называют ТИА. В России используют оба эти термина – ПНМК и ТИА как синонимы.

Для объективизации тяжести инсульта в острой и редуциальной стадиях, а также степени восстановления нарушенных функций использовались принятые в клинических работах, а также в контролируемых, многоцентровых исследованиях унифицированные оценки: шкала комы Глазго; Скандинавская шкала оценки выраженности нарушения функций; индекс Бартель, позволяющий унифицировать оценку степени самообслуживания больного.

Статистический анализ полученных данных проводили, применяя пакет прикладных программ «Statistica 6,0 StatSoft Inc. (USA)». Достоверность оценивали при помощи t-критерия и χ^2 критерия. Для получения стандартизованных показателей использовали метод прямой стандартизации.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования получены эпидемиологические данные, характеризующие ситуацию с ЦВЗ в городе в целом: заболеваемость инсультом (первичным и повторным) составила 2,07 случая на 1 тыс. жителей в год и была выше у мужчин (2,48), чем у женщин (1,67). Заболеваемость первичным инсультом составила 1,76 и повторным – 0,31. Смертность больных инсультом оказалась равной 1,08 на 1 тыс. жителей в год. Летальность в первые 28 дней была 31,7% и к первому году с момента развития инсульта ее кумулятивный показатель составил 52,2%. Среди всех случаев инсульта повторные отмечались в 15,2% [9].

Приведенные данные сопоставимы с материалами других Регистров, выполненных при методическом участии НИИ неврологии РАМН. Заболеваемость инсультом (все случаи – первичные и повторные) составила в Якутске 2,09, в Москве – 2,50 и Новосибирске – 2,45 на 1 тыс. жителей в год. Этот коэффициент оказался наиболее высоким в Краснодаре – 3,05. В тоже время, различия между максимальными и мини-

мальными показателями заболеваемости инсультом в указанных городах различались не более чем в 1,5 раза [8,10,13,14].

Банк данных больных АГ с инсультом включал 712 человек, в т.ч. 582 – с первичным инсультом и 130 с повторным.

Распространенность АГ у больных инсультом оказалась существенно выше чем в популяции; в настоящем исследовании АГ обнаружена у 70,0% больных. Сопоставление возраста развития инсульта у больных с повторным НМК при АГ и при нормотензии показало, что у лиц с АГ инсульт развивается в более молодом возрасте – 65,5 и 70,0 лет, соответственно ($p < 0,05$).

Был проведен анализ распространенности АГ у больных первичным и повторным инсультом; оценивались следующие параметры, характеризующие АГ: тяжесть – ст. по уровню АД; наличие ГЦК; регулярность антигипертензивной терапии (АГТ) (таблица 1).

Дополнительно изучали зависимость тяжести инсульта и уровня восстановления нарушенных функций от ст. повышения АД.

Сопоставление больных с первичным и повторным инсультом показало, что у пациентов, перенесших повторный инсульт, АГ диагностировали чаще – 83,8% и 67,4% соответственно ($p < 0,01$). Оценка тяжести АГ позволила установить, что наиболее выраженные ее формы (АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.) чаще имели место у лиц с повторным инсультом – 13,0% и 3,6% соответственно ($p < 0,01$). У больных с повторным инсультом течение АГ чаще сопровождалось ГЦК – 55,7% и 51,7% соответственно ($p < 0,05$). Выявлена прямая зависимость ст. повышения АД, тяжести инсульта и уровня восстановления нарушенных функций. Эта зависимость была характерной как для больных первичным, так и повторным инсультом.

При оценке тяжести инсульта по Скандинавской шкале (чем меньше сумма баллов, тем более выражена неврологическая симптомати-

Таблица 2

ФР у больных первичным и повторным инсультом

Показатели	Первичный инсульт	Повторный инсульт
АГ	67%	84%*
ТИА	16%	38%*
Курение	58%	29%*
Алкоголь	27%	30%
ИМ	11%	14%
ИБС	59%	49%
МА	16%	18%
СД	13%	4%*
ПЭН	72%	52%

Примечание: * – $p < 0,05$; МА – мерцательная аритмия; СД – сахарный диабет; ПЭН – психо-эмоциональное напряжение.

ка) отмечали следующую закономерность – при АГ I и II ст. сумма баллов колебалась от 30 до 56. При АГ III ст. она, как правило, не превышала 36 баллов. К концу года от развития инсульта у больных АГ I ст. индекс Бартель был высоким – 100-105 баллов, что указывало на значительное восстановление возможности самообслуживания больного. При АГ II и III ст. индекс не превышал 40-85 баллов.

По данным анамнеза последние два года, предшествовавшие развитию первичного инсульта, АГТ совсем не получали 33,8% больных АГ. Эпизодически принимали антигипертензивные препараты (АГП) 45,4%. Лечились постоянно только 20,8% больных АГ.

В группе с повторным инсультом не проводили АГТ 16,1% больных, эпизодически принимали препараты 40,1% и лечились постоянно 43,8% больных АГ, перенесших инсульт.

Повторное обследование через год от момента развития инсульта лиц с АГ показало, что постоянную АГТ по-прежнему получают менее половины больных (47%). Оценивая распространенность некоторых других (поведенческих) ФР, следует отметить, что даже после перенесенного инсульта продолжали курить 29% и злоупотребляли алкоголем 30% больных.

Оценка распространенности различных ФР показала, что при повторном инсульте, в отличие от первичного, получено значительное преобладание таких ФР, как АГ – 84% и 67% соответственно ($p < 0,05$) и ТИА – 38% и 16% соответственно ($p < 0,05$). (таблица 2).

Изучение АГ у больных инсультом представляется перспективным направлением получения дополнительной информации об этом заболевании. Отличается ли по своим характеристикам АГ в популяции, где основную массу сос-

тавляют пациенты с мягкой «неосложненной» АГ, без выраженной ИБС, инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта в анамнезе, от АГ у больных, перенесших инсульт? Ответ на этот вопрос имеет принципиальное значение, т.к. от его решения зависят рекомендации по профилактической АГТ у больных АГ, перенесших первый инсульт. Подобное исследование можно выполнить при создании банка данных больных инсультом, госпитализированных в различные клиники, используя унифицированные критерии отбора пациентов («госпитальный» регистр инсульта). Однако такая информация неизбежно окажется «искаженной», поскольку из поля зрения исследователей «выпадут» сведения о лицах, оставшихся дома, среди которых, как правило, оказываются пациенты в полярных по тяжести состояниях: крайне тяжелые и наиболее легкие с «малым» инсультом (полным восстановлением нарушенных функций в первые 3 недели от момента развития заболевания).

Более адекватной является оценка особенностей АГ у больных инсультом, производимая методом популяционного регистра, который позволяет получить сведения, соответствующие реальному состоянию проблемы. Естественно, что такой регистр также имеет недостатки, в частности, не достает современных инструментально-лабораторных диагностических исследований, что в большинстве случаев не позволяет верифицировать характер инсульта с использованием компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии.

Изучение повторных инсультов при АГ базируется на данных популяционного регистра в г. Нальчике. Обращаем внимание на совместную разработку Программы кафедрой неврологии медицинского факультета КБГУ и отделом эпидемиологии НИИ неврологии РАМН, в которой акцент сделан на качество получаемых данных. С этой целью Программой были предусмотрены: организация работы в масштабах целого города с населением 245 тыс. человек; регистрация всех случаев инсульта (первичных и повторных); продолжительность работы регистра в течение двух лет; проведение врачами-неврологами регистра верификации диагноза «инсульт» у большинства больных, включенных в данное исследование, независимо от того, находились они в стационаре или дома; повторные осмотры больных в определенные фиксированные сроки от момента развития инсульта, позволяющие уточнить диагноз и состояние больного.

Выполненная работа показала, что АГ у больных первичным и повторным инсультом диагностируется в 2 раза чаще, чем в популяции и протекает тяжелее. Определяются более высокая ее ст. (по уровню АД), в несколько раз чаще, чем в популяции возникают ГЦК.

Анализ показал, что в течение двух последних лет до развития инсульта, постоянную антигипертензивную терапию получали всего 20,8% больных АГ. Естественно, что после перенесенного тяжелого заболевания пациенты стали больше обращать внимание на состояние своего здоровья. Действительно, вдвое увеличилось количество больных АГ, которые принимали АГП. Однако половина этих больных (53%) по-прежнему адекватной АГТ не получала. Следует также обратить внимание на то, что даже после перенесенного инсульта 29% больных продолжали курить и 30% злоупотребляли алкоголем.

Литература

1. Бритов А.Н. и авторский коллектив. Результаты вторичной профилактики артериальной гипертензии. Бюлл ВКНЦ АМН СССР 1986; 1: 56-62.
2. Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты профилактики острых нарушений мозгового кровообращения: Автореф дисс докт мед наук. Москва 1994.
3. Варакин Ю.Я. Эпидемиология сосудистых заболеваний головного мозга. Очерки ангионеврологии. Ред. З.А.Суслина. Москва Изд. «Атмосфера» 2005; 66-81.
4. Заболеваемость населения Российской Федерации в 2002 г. (Статистические материалы) Часть 1. Москва 2003; 215 с.
5. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Ж артер гипертенз. Приложение 2002; 1-4.
6. Смертность населения Российской Федерации в 2002 году. (Статистические материалы). Минздрав РФ. Москва 2003; 187 с.
7. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики. Москва «МЕДпресс-информ» 2006; 256 с.
8. Третьякова Н.Н. Эпидемиология и этнические особеннос-

Сопоставление распространенности ФР у больных первичным и повторным инсультом, показало, что у пациентов с повторным инсультом существенно чаще имеют место два ФР – АГ и ТИА. Они хорошо известны клиницистам и поддаются медикаментозной коррекции (АГП, антиагреганты). Российскими исследователями [1] показано, что активное выявление и адекватная АГТ больных АГ позволяет снизить риск развития инсульта в 2 раза. Остается главное – повышение знаний врачей и информированности населения об АГ и ЦВЗ, их ранних проявлениях и необходимых мерах предупреждения. Это тем более актуально, что во многих регионах России и, в частности в Нальчике, в настоящее время действует федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации».

- ти инсульта в г. Якутске (по данным регистра): Автореф дисс канд мед наук. Москва 2006.
9. Улимбашева Э.С., Варакин Ю.Я., Чудопал С.М. Заболеваемость инсультом по данным регистра в Нальчике. IX Всероссийский съезд неврологов. Ярославль 2006; 493.
10. Фейгин В.Л. Эпидемиология и профилактика цереброваскулярных заболеваний в условиях Сибири. Автореф дисс докт мед наук. Москва 1991.
11. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Распространенность, информированность, лечение и контроль артериальной гипертензии среди населения России. Материалы 1-ой Всероссийской конференции по проблеме атеросклероза. Москва 1999; 104-5.
12. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии. Руководство по артериальной гипертензии. Ред. Е.И.Чазов, И.Е.Чазова Москва «Медиа Медика» 2005; 79-94.
13. Шмидт Е.В., Макинский Т.А. Мозговой инсульт. Заболеваемость и смертность. Ж невропатол психиатр 1979; 4: 427-32.
14. Щелчкова И.С. Эпидемиология инсульта в г. Краснодаре (по данным регистра). Автореф дисс канд мед наук. Москва 2001.

Поступила 13/11-2006
Принята к печати 28/12-2006

Конституционально-генетическая модель повышенного риска развития ишемической болезни сердца

О.И. Боева, А.В. Ягода, Е.А. Кошчеева

Ставропольская государственная медицинская академия. Ставрополь, Россия

Constitutional and genetic model of high coronary heart disease risk

O.I. Boeva, A.V. Yagoda, E.A. Koshcheeva

Stavropol State Medical Academy. Stavropol, Russia

Цель. Изучить комплекс соматотипологических и психотипологических конституциональных особенностей у больных коронарной болезнью сердца (КБС), оценить их прогностическое значение, обосновать возможности использования генетических маркеров для скрининга лиц, имеющих высокий риск развития ИБС.

Материал и методы. У 215 пациентов стабильной стенокардией напряжения I-IV функциональных классов исследованы антропометрические показатели, фенотипические маркеры, стигмы дизэмбриогенеза, психотипологическая структура личности. Контрольную группу составили 120 практически здоровых людей.

Результаты. Больным ИБС свойственно следующее взаимосочетание конституционально-генетических маркеров: истероидная структура личностного психотипа, ожирение, оттопыренные ушные раковины, низкая граница роста волос, группа крови А (II), ямка на подбородке, умеренная суставная гипермобильность, влажный тип ушной серы, волосяные дорожки, черный цвет волос. Разработано уравнение классификационной линейной функции. Полученное значение Y позволяет с высокой степенью вероятности классифицировать обследуемого как имеющего повышенный риск развития ИБС.

Заключение. Определен комплекс конституциональных психотипологических и соматотипологических особенностей больных ИБС, на основе которого создана модель выявления повышенного риска развития данной патологии. Предложенная модель в практике врачей поликлинического звена позволит осуществлять необходимые меры первичной профилактики ИБС в группе риска.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, генетические маркеры, модель риска.

Aim. To study the complex somato-typological and psycho-typological features of coronary heart disease (CHD) patients, to assess prognostic value of these features, to evaluate the potential of genetic markers in persons with high CHD risk.

Material and methods. In 215 patients with Functional Class I-IV stable angina, anthropometry parameters, phenotypical markers, dysembryogenesis stigmas, and psycho-typological personality structure were examined. The control group included 120 healthy persons.

Results. In CHD patients, the following constitutional and genetic markers were combined: isteroid personal psycho-type, obesity, protruded ears, low hair borderline, blood group A (II), chin dimple, moderate joint hypermobility, moist cerumen, hair lines, and dark hair color. Linear function classification equation was developed, where Y parameter classified individuals with increased CHD risk.

Conclusion. The complex of constitutional, psycho-typological and somato-typological features of CHD patients was used for creating high CHD risk identification model. In out-patient clinical practice, this model could facilitate primary CHD prevention measures in risk groups.

Key words: Coronary heart disease, genetic markers, risk model.

Показатели инвалидизации и смертности населения России от ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений год от года не снижаются [1-3]. Очевидна необходимость активных мероприятий первичной профилактики заболевания среди молодых, клинически здоровых лиц [1,3]. Решение этой задачи требует разработки критериев донозологической диагностики ИБС, по сути методов экспресс-диагностики повышенного риска развития коронарной болезни сердца (КБС).

ИБС относится к многофакторным заболеваниям, в формировании которых принимают участие как средовые факторы, так и полиморфный генетический базис [3-5]. Генетический компонент в патогенезе ИБС не вызывает сомнений, вместе с тем механизм его реализации остается неясным. В настоящее время насчитывают > 30 факторов риска (ФР), действие которых увеличивает вероятность проявления «неблагоприятной» в плане развития ИБС и ее осложнений наследственности – курение, гиподинамия, ожирение, длительные психоэмоциональные перегрузки, эмоциональный аффект, а также артериальная гипертензия (АГ), нарушение толерантности к углеводам (НТГ), гиперхолестеринемия (ГХС) и др. [4,6,7]. Степень их влияния различна и зависит, в т.ч. от конкретного индивидуума, взаимодействующего с окружающей средой и преломляющего влияние средовых факторов [8,9]. Взаимодействие и взаимовлияние наследственности и среды обитания человека в процессе формирования КБС целесообразно рассматривать с учетом такой структурно-функциональной категории как конституция, которая определяется как «явление, возникшее в ходе филогенеза, при участии средовых факторов, генетически детерминированное морфофункциональное единство организма и соматопсихическая целостность человеческой индивидуальности со сложными взаимозависимыми многозначными коррелятами, обеспечивающими определенную норму реакции, т.е. способ реагирования, зависящий от природы генотипа» и определяющий индивидуальное оформление патологии [10]. Следовательно, изучение predispositions к атеросклеротическому поражению коронарных сосудов должно базироваться на оценке комплекса генетически детерминированных особенностей организма человека, отражающего единство соматичес-

кой и психической составляющих конституции [11,12].

Целью исследования было выявление комплекса соматотипологических и психотипологических конституциональных особенностей больных КБС, оценка их прогностического значения, обоснование возможности использования генетических маркеров для скрининга лиц с высоким риском развития ИБС.

Материал и методы

В исследование были включены 215 пациентов, 62,4% мужчин, средний возраст $56,3 \pm 7,4$ года. Критериями отбора служили наличие ИБС, подтвержденной положительным результатом тредмил-теста, данными коронароангиографии; стабильная стенокардия напряжения (СШ) I-IV функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов; отсутствие тяжелой сопутствующей патологии (злокачественные новообразования, хроническая почечная недостаточность, обструктивные болезни легких, психотические психические расстройства и др.) и разного рода зависимостей (алкогольной, наркотической). Контрольную группу составили 120 практически здоровых людей, сопоставимых с больными по полу и возрасту, с отсутствием «классических» ФР и отрицательным результатом тредмил-теста. Обследованные были жителями Ставропольского края и не состояли в родстве.

Была использована оригинальная карта обследования больного, включающая наследственный анамнез, антропометрические показатели, фенотипические маркеры, стигмы дизэмбриогенеза.

Для определения типа конституции использовали индекс физического развития Пенье (ИП), определяемый по формуле: $ИП = L - (P + T)$, где L – длина тела (см), P – масса тела (кг), T – окружность грудной клетки (см). У гипостеников (астенический тип) $ИП > 30$, у гиперстеников (пикнический тип) $ИП < 10$, у нормостеников (атлетический тип) $ИП = 10-30$. Для характеристики массы тела (МТ) использовали индекс МТ (ИМТ), оптимальные значения которого $< 25 \text{ кг/м}^2$. Тип ушной серы оценивали отоскопически. Группу крови системы АВ0 определяли методом агглютинации на плоскости цоликлонами.

Внешние признаки дизэмбриогенеза изучали на основе глоссария стандартизированного описания регионарных морфодисплазий [13]. Синдром гипермобильности суставов оценивали при сумме баллов ≥ 3 [14].

С целью определения психотипологической структуры личности применяли клинико-психологическое интервью, дополненное данными экспериментально-психологического обследования с использованием личностного опросника К.Леонгарда. Характеристики типов личности соответствовали психологической феноменологии [15].

При математической обработке полученных результатов использовали пакет прикладных программ «StatPlus 2005 Professional» и компьютерную программу дискриминантного анализа «Фортран» [16]. О силе ассоциации между изучаемыми факторами и ИБС судили по критерию относительного риска (ОР), рассчитываемого с применением критерия χ^2 Пирсона. $ОР > 1$ свидетельствует о положительной ассоциативной связи маркера с заболеванием. $ОР > 2$ считается значимым.

Таблица 1

Распределение стигм дизэмбриогенеза и фенотипических маркеров у больных ИБС

Показатель	Здоровые, %	Больные, %	ОР
Низкая граница роста волос	7,4	38,3*	4,9
Волосяные дорожки	26,2	61,3*	2,5
Оттопыренность ушей	13,5	58,7*	5,2
Ямка на подбородке	24,8	56*	3,7
Гиперлордоз	13,7	24,8	2,3
Плоскостопие	22,1	38,2	1,9
Гипермобильность: вариант нормы умеренная	93,2 6,8	82,6 17,4*	0,78 2,9
Избыточная МТ	11,3	42,5*	5,8
Цвет волос: русые каштановые черные	32,1 45,9 22,0	15,8* 37,9 46,3*	0,57 0,81 2,4
Тип ушной серы: влажный сухой	38,4 61,6	77,4* 22,6*	2,7 0,29
Группа крови: 0 (I) A (II) B (III) AB (IV)	46,4 14,9 15,5 13,2	17,3* 54,6* 13,3 14,8	0,31 4,5 0,9 0,15

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с показателями здоровых.

Результаты и обсуждение

Больные в возрасте 34-45 лет составили 17%, 46-55 лет – 48%, 56-62 лет – 35% от числа обследованных, что характеризует общую тенденцию к «омоложению» ИБС. Возможно, в основе данного явления лежит генетически детерминированное, раннее развитие субклинического атеросклероза [11].

Больные ИБС отличались по некоторым показателям соматического статуса. Большинство имело нормостенический тип телосложения (49,5%), гиперстенический тип выявлен у 31,4%, и лишь 19,1% пациентов составили астеники. Тенденция к более частому развитию ИБС у нормостеников была статистически недостоверна (ОР=1,8). 42,5% больных имели избыточную МТ: среднее значение ИМТ – $29,3 \pm 5,7$ кг/м². Риск развития ИБС у пациентов с избыточной МТ, как и следовало ожидать, оказался высоким (ОР=5,8).

Сведения о распределении фенотипических маркеров и внешних морфодисплазий представлены в таблице 1. Стигмы дизэмбриогенеза отсутствовали у 3,4% больных, а у здоровых – в 15,8% случаев. С учетом величины ОР наибольший риск развития ИБС имеет место при наличии аномалии ушных раковин в виде оттопыренности, низкой границы роста волос, ямки на подбородке, влажного типа ушной серы и волосяных дорожек.

Фенотипы цвета волос, генетически обусловленного признака, в обследуемой группе больных имели следующий частотный ряд: черные волосы – каштановые – русые. В контрольной группе распределение частоты распространения цвета волос имело иной вид: каштановые – русые – черные.

Установлено, что риск развития ИБС значительно выше у пациентов с А(II) группой крови.

Относительно высокая частота искривлений позвоночника по типу гиперлордоза, связанная с неполноценностью фиксирующей роли связочного аппарата, достигала у больных ИБС 24,8% (ОР=2,3). Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении продольного плоскостопия, частота распространения которого составила 54%, хотя, учитывая низкий показатель ОР, этот признак не может характеризовать предрасположенность к заболеванию (таблица 1). Подвижность суставов у большей части пациентов была расценена как нормальная, и лишь у 17,4% из них установлена умеренная суставная гипермобильность. В то же время данный признак достоверно чаще встречался у больных по сравнению с группой здоровых.

У сравнительно небольшого числа пациентов с ИБС определялась 0(I) группа крови и сухой тип ушной серы. Интересен факт отсутствия среди больных лиц с рыжими волосами. Эти маркеры можно расценить как протекторные в отношении развития ИБС.

По результатам клинико-психологического обследования были отмечены пять основных вариантов психотипологической структуры личности, соответствовавших психологической феноменологии [14]. Частотное распределение психотипов у больных ИБС выглядело следующим образом: истероидная структура психотипа – 35,5% (ОР=3,6), циклоидная – 23,1% (ОР=0,8), смешанная – 18,9% (ОР=1,03), эпилептоидная – 15,8% (ОР=1,8) и шизоидная структура психотипа – 6,7% (ОР=0,46). Среди условно здоровых лиц преоб-

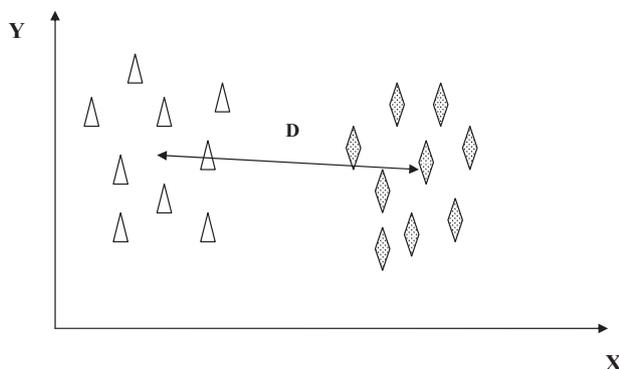
Таблица 2
Взаимосочетание маркеров дискриминации, характерное для больных ИБС

Маркеры дискриминации	Вклад показателей, %
Избыточная МТ	38,4
Истероидная структура психотипа	31,8
Оттопыренные ушные раковины	24,3
Низкая граница роста волос	21,9
Группа крови А (II)	20,5
Ямка на подбородке	16,7
Умеренная гипермобильность суставов	14,5
Влажный тип ушной серы	13,7
Волосяные дорожки	12,4
Черный цвет волос	11,9

ладали личности с циклоидной структурой психотипа (46,4 %).

Достоверная оценка влияния того или иного ФР на развитие заболевания трудна, т.к. не всегда представляется реальным отделить его от других факторов, присутствующих у конкретного индивидуума в совокупности. Наиболее эффективным методом статистической обработки материала в данном случае представляется дискриминантный анализ. Используя итоговые коэффициенты нагрузок признаков, можно определить степень близости конкретного человека к группе больных ИБС и, соответственно, вероятность повышенного риска заболевания.

Для выявления конституциональных различий между больными ИБС и лицами контрольной группы из общего набора признаков было выделено взаимосочетание маркеров дискриминации с удельным весом 5%, позволившее провести условную демаркационную линию между сравниваемыми подгруппами. В анализируемой выборке больным ИБС было свойственно следующее взаимосочетание сомато- и психотипо-



Примечание: D — квадрат Махаланобиса; \diamond — больные ИБС; \triangle — условно здоровые лица

Рис. 1 Проекция положения объектов сравнимых групп (больные ИБС и здоровые) в координатах линейных дискриминантных функций.

логических маркеров: ожирение, истероидная структура личностного психотипа, оттопыренные ушные раковины, низкая граница роста волос, группа крови А(II), ямка на подбородке, умеренная суставная гипермобильность, влажный тип ушной серы, волосяные дорожки, черный цвет волос (таблица 2).

На рисунке 1 визуализированы проекции объектов сравниваемых групп (больные ИБС и здоровые) в координатах линейной дискриминантной функции. Зоны перекрытия групп на рисунке отсутствуют, что свидетельствует о высоком качестве дискриминации. Квадрат Махаланобиса (D), составляющий 15,8 усл.ед., подчеркивает значительную удаленность координат центров проекций сравниваемых групп, подтверждая тем самым высокую достоверность в различии их патопсихологических характеристик. В каждом конкретном случае вероятность отнесения индивида к той или иной группе достаточно высока, тогда как, вероятность попадания в зону перекрытия векторов разных групп отсутствует, т.е. возможность неправильного отнесения субъекта к той или иной группе очень мала. Процент ошибки диагностики для больных не более 4,2%, для группы здоровых — 6,1%.

Разработано уравнение классификационной линейной функции следующего вида:

$$Y = 6,78 + 13,7X_1 - 0,545X_2 - 0,637X_3 - 0,039X_4 + 0,048X_5 + 0,97X_6 + 0,236X_7 + 0,169X_8 + 0,249X_9 + 1,462X_{10}$$

где X — показатели информативных шкал опросника К. Леонгарда и количественные значения информативных соматотипологических маркеров в баллах.

После размещения результатов осмотра и психологического тестирования в уравнение полученное значение Y позволяет с высокой степенью вероятности классифицировать обследуемого как имеющего повышенный риск развития ИБС, если значение $Y > R$, либо как условно здорового человека, если значение $Y < R$.

Заключение

Таким образом, определен комплекс конституциональных, психотипологических и соматотипологических особенностей больных ИБС, создана модель выявления и оценки повышенного риска развития патологии. Маркеры предрасположенности к ИБС можно обнаружить при врачебном осмотре и экспериментально-психоло-

гическом обследовании с помощью одной методики. Значения соответствующих психологических и соматотипологических параметров вводят в уравнение дискриминантной функции, что позволяет оценить индивидуальный риск ИБС.

Литература

1. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. Кардиология 1999; 2: 4-10.
2. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: новые ориентиры? РМЖ Кардиология 2002; 10 (19): 847-50.
3. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. Eur Heart J 1998; 19: 1434-503.
4. Шерашов В.С., Шерашова Н.В. Современные научные представления о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (по материалам XIV Всемирного Конгресса Кардиологов, 5-9 мая 2002, Сидней, Австралия). Кардиоваск тер профил 2003; 2: 95-100.
5. Ильинский Б.В., Ключева С. И. Ишемическая болезнь сердца и наследственность. Ленинград «Медицина» 1985; 368 с.
6. Оздоева Л.Д., Небиеридзе Д.В., Погосова Г.В. и др. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза и тревожно-депрессивных состояний у мужчин из неорганизованной популяции. Кардиоваск тер профил 2003; 1: 59-64.
7. Booth-Kewley S., Fridman H.S. Psychological predictors of heart disease: a quantitative review. Psychol Bull 1987; 101: 343-62.
8. Давиденкова Е.Ф., Колосова Н.Н., Либерман И.С. Медико-генетическое консультирование в системе профилактики ишемической болезни сердца и инсультов. Ленинград «Медицина» 1979; 199 с.
9. Делоне Н.Л., Солонищенко В.Г., Делоне Н.Л. Адаптивные фенотипы человека. Успехи физиол наук 1999; 2: 50-2.
10. Корнетов Н.А. Психогенные депрессии (клиника, патогенез). Томск 1993; 237 с.
11. Негашева М.А., Богатенков Д.В., Глашенкова И.А., Дробышевский С.В. Мегаполис и особенности соматотипа как факторы повышенного риска ишемической болезни сердца. Профил забол укреп здор 2001; 4(1): 32-7.
12. Филимонов С.Н., Грачева Л.В., Горбатовский Я.А., Беляевский А.И. Прогнозирование течения постинфарктного периода по клиническим признакам и генетическим маркерам. Клини мед 2002; 8: 22-5.
13. Корнетов Н.А. Глоссарий стандартизированного описания регионарных морфологических дисплазий для клинических исследований в психиатрии и неврологии. Томск 1996; 73 с.
14. Beighton PH, Grachame R, Bird HA. Hypermobility of joints. 2-nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1989.
15. Личко А. Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков. Ленинград «Медицина» 1983; 254 с.
16. Боев И.В. Пограничные психические расстройства, вызванные хроническим воздействием сложных химических композиций (фоторезисты, люминофоры). Автореф докт мед наук. Ленинград 1990.

Поступила 23/03-2006
Принята к печати 15/06-2006

Изменение сократительной функции миокарда и индекса массы тела у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа

А.Е. Васильева, З.О. Георгадзе, В.А. Володина, Т.С. Варгина, И.Г. Фомина
Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Myocardial contractility and body mass index in patients with coronary heart disease and Type 2 diabetes mellitus

A.E. Vasilyeva, Z.O. Georgadze, V.A. Volodina, T.S. Vargina, I.G. Fomina
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Цель. Изучить сократительную функцию миокарда левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД-2) с разными показателями индекса массы тела (ИМТ).

Материал и методы. В исследование были включены 120 больных, среди них 66 ИБС + СД-2 (I группа) и 54 больных только ИБС (II группа). Всем больным наряду с общеклиническими исследованиями, проводилась равновесная радионуклидная вентрикулография (РРВГ).

Результаты. У больных ИБС + СД-2 с нормальной (>50%) фракцией выброса (ФВ) ЛЖ вне зависимости от степени ожирения диагностируется диастолическая дисфункция обоих желудочков, которая проявлялась снижением наполнения за 1/3 диастолы и характеризовалась повышением жесткости миокарда по сравнению с больными только ИБС. При ИБС + СД-2 в сочетании с умеренным ожирением (ИМТ < 29 кг/м²) наблюдается гиперкинетический тип сокращения. По мере прогрессирования ожирения происходит достоверное увеличение объемных показателей ЛЖ и ПЖ у больных ИБС + СД-2. С увеличением степени ожирения значительно уменьшается инотропная функция миокарда ЛЖ и ПЖ, которая проявлялась достоверным снижением выброса за 1/3 систолы обоих желудочков и ФВ ПЖ.

Заключение. Наиболее чувствительными показателями РРВГ при прогрессировании ожирения являются: выброс за 1/3 систолы, конечные систолический и диастолический объемы обоих желудочков и ФВ ПЖ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, ожирение, индекс массы тела, равновесная радиовентрикулография, диастолическая дисфункция.

Aim. To investigate left and right ventricular (LV, RV) myocardial contractility in patients with coronary heart disease (CHD), Type 2 diabetes mellitus (DM-2), and various body mass index (BMI) levels.

Material and methods. The study included 120 patients: 66 with CHD + DM-2 (Group I), and 54 with CHD only (Group II). All participants underwent standard clinical examination and balanced radioventriculography (BRVG).

Results. In CHD and DM-2 patients with normal LV ejection fraction, EF (>50%), regardless of obesity level, LV and RV diastolic dysfunction (decreased 1/3 diastolic filling) was observed, pointing to increased myocardial stiffness, compared with CHD individuals. In CHD, DM-2, and moderate obesity (IMT < 29 kg/m²), hyperkinetic contractility type was registered. Obesity progression was associated with significant increases in LV and RV volumes among CHD and DM-2 participants. Moreover, obesity progression was linked to substantial reduction in LV and RV inotropic function (reduced 1/3 systolic LV and RV output, decreased RV EF).

Conclusion. In obesity progression, the most sensitive BRVG parameters were 1/3 systolic output, end-systolic and diastolic LV and RV volume, RV EF.

Key words: Coronary heart disease, Type 2 diabetes mellitus, obesity, body mass index, balanced radioventriculography, diastolic dysfunction.

На протяжении последних десятилетий одной из главных проблем здравоохранения остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), и, прежде всего ишемическая болезнь сердца (ИБС), являющиеся наиболее частой причиной смерти во многих странах мира [1,5]. Социально значимой проблемой является также сахарный диабет (СД). Тем более что распространенность этой патологии имеет ярко выраженную тенденцию к росту. СД является одной из наиболее острых тем современной медицины. В настоящее время 146,8 млн. людей в мире страдают СД 2 типа (СД-2), что составляет 2,1% всего населения планеты. К 2010г, по прогнозам ученых, число больных СД-2 может превысить 200 млн. (> 3% населения) [12]. В России 8 млн. (5%) человек страдают СД, из них 90% – СД-2 [4,5].

Основной причиной увеличения частоты СД-2 является возросшая распространенность избыточной массы тела (МТ) и ожирения. Почти 90% больных СД-2 имеют ожирение, которое признано важнейшим модифицируемым фактором риска (ФР) СД [10]. Проспективные исследования у мужчин и женщин доказали взаимосвязь ожирения и СД-2 [13,17]. Проблема ожирения в сочетании с различными метаболическими нарушениями и/или заболеваниями находится в центре внимания современной медицинской науки и здравоохранения. Распространенность ожирения в мире столь велика, что приобрела характер глобальной эпидемии. Увеличение частоты распространения ожирения обуславливает рост СД-2, артериальной гипертензии (АГ), ИБС, онкологических заболеваний и др., снижает качество жизни и повышает уровень смертности среди трудоспособного населения [6]. По сообщениям экспертов ВОЗ, от заболеваний, связанных с ожирением, только в Европе ежегодно умирает 320 тыс. человек [3,7].

Ожирение ассоциируется с гемодинамической перегрузкой. Увеличение метаболических потребностей, связанное с избытком жировой ткани и большим количеством МТ, приводит к гипердинамической циркуляции с увеличением объема циркулирующей крови. Описаны механизмы, способствующие гипертрофии левого, правого желудочков и левого предсердия. Отмечено, что ожирение сочетается с предсердной и желудочковой дисфункцией, эксцентрической и концентрической гипертрофией миокарда. Степень структурной и функциональной пе-

рестройки сердца увеличивается при повышении индекса МТ (ИМТ) и продолжительности ожирения; при ожирении увеличивается сердечный выброс [15]. Ожирение, ассоциируясь с концентрическим ремоделированием ЛЖ, снижает диастолическую и систолическую функции ЛЖ. Женщины с ожирением, находившиеся под наблюдением, имели большие значения конечно-диастолической толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки, массы миокарда ЛЖ, относительной толщины стенки миокарда ЛЖ, чем женщины с нормальным весом. Значения ИМТ достоверно коррелировали с каждым из этих параметров. Объем-зависимая систолическая и ранняя диастолическая сократимости миокарда были снижены, что также свидетельствует о нарушении систолической и диастолической функций ЛЖ [16].

Причинами прогрессирования сердечной недостаточности при СД являются нарушения энергетического обмена в кардиомиоцитах, которые обусловлены абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью [4]; наличие ожирения еще больше усугубляет этот процесс.

Таким образом, исследование ИБС, СД и ожирения очень актуально. В настоящее время всесторонне изученными считают изменения систолической и диастолической функций ЛЖ у больных ИБС и у больных СД (Соколов Е.И., 2002), однако инотропной функции правых отделов сердца при ИБС и СД уделялось мало внимания.

Цель исследования – изучить сократительную функцию миокарда ЛЖ и ПЖ у больных ИБС и СД-2 с разными показателями ИМТ.

Материал и методы

В исследование были включены 120 больных, среди них 66 пациентов с ИБС и СД-2 (ИБС+СД-2) основная группа и 54 больных ИБС без нарушений углеводного обмена – II группа сравнения.

Критериями включения в исследование служили – ИБС: стабильная стенокардия напряжения II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов в сочетании с СД-2 и без него; нормальные показатели фракции выброса (ФВ) ЛЖ (>50%); синусовый ритм на момент проведения исследования; стабильное состояние больного в течение ≥ 2 недель; длительность СД ≥ 1 года, компенсация углеводного обмена в момент выполнения радиоизотопного исследования; письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения были: инфаркт миокарда (ИМ) давностью < 1 месяца; гемодинамически значимые пороки сердца, гипертрофическая и дилатационная карди-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных I и II групп

Клиническая характеристика	I группа (n=66) ИБС+СД-2	II группа (n=54) ИБС	p
Средний возраст (лет)	61,75±8,81	58,48±10,64	н/д
Женщины	38 (57,58%)	29 (53,71%)	н/д
Мужчины	28 (42,42%)	25 (46,29%)	
ИБС: стабильная стенокардия II ФК	33 (50,0%)	29 (53,70%)	н/д
III ФК	30 (45,45%)	23 (42,59%)	
IV ФК	3 (4,55%)	2 (3,71%)	
Длительность ИБС (лет) по данным анамнеза	6,82±5,75	5,88±4,75	н/д
ИМ в анамнезе	8 (12,12%)	7 (12,96%)	н/д
АГ II-III степеней	44 (66,67%)	39 (72,22%)	н/д
Длительность СД (лет) по данным анамнеза	10,21±7,44	-	-
HbA _{1c} в момент проведения РРВГ	9,7±1,75%	-	-
ИМТ, кг/м ²	33,39±3,77	29,3±4,5	p<0,05
Пролиферативная ретинопатия	6 (9,09%)	-	-
Гангрена нижних конечностей, синдром диабетической стопы	3 (4,55%)	-	-

омиопатия; выпот в полости перикарда; тяжелые нейромышечные заболевания, сопровождающиеся нарушением сократительной функции миокарда; ФВЛЖ <50%, артериальная гипертензия (АГ) с систолическим артериальным давлением >180 мм рт.ст., диастолическим >110 мм рт.ст., хронические обструктивные заболевания легких; хроническая и острая почечная недостаточность (креатинин >200 мкмоль/л); заболевания крови – анемия, лимфопролиферативные процессы; онкологические заболевания; тяжелые прогностически неблагоприятные заболевания внутренних органов, психические нарушения, алкоголизм.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Обе группы были сопоставимы по возрасту, половому составу, длительности ИБС, тяжести стабильной стенокардии, количеству перенесенных ИМ, наличию АГ. Достоверные различия были по ИМТ, который у больных с ИБС + СД-2 был достоверно выше. Длительность СД всех наблюдаемых больных составила 1-37 лет, средняя продолжительность – 10,21±7,44 года. Больные ИБС+СД-2 в зависимости от ИМТ были разделены на подгруппы (таблица 2).

Большинство больных ИБС+СД-2 имели ИМТ=30-39 кг/м². Необходимо отметить, что больные I С подгруппы достоверно отличались от больных I Б подгруппы по ИМТ, возрасту, длительности ИБС и СД-2, от больных I А подгруппы только по ИМТ и длительности СД (p<0,05).

Больным СД-2 все исследования проводили после компенсации углеводного обмена. Для оценки степени компенсации углеводного обмена использовался уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}, в норме до 6,5%).

Всем больным наряду с общеклиническими исследованиями, проводили равновесную радионуклидную вентрикулографию (РРВГ) по стандартной методике после введения 550-740 МБк радиофармпрепарата 99 Тс-АЧС в объеме 1,0-2,0 мл. Исследование выполняли в утренние часы в горизонтальном положении больного, только при синусовом ритме. Информация регистрировалась с помощью гамма-камеры BASICAM (фирма «Siemens», Германия) и отечественной системы сбора и обработки данных «Голд Рада +».

Для определения основных характеристик систолической и диастолической функций ПЖ и ЛЖ исследовались следующие показатели: ФВ, наполнение за 1/3 диастолы (Нап. 1/3 д.), выброс за 1/3 систолы (Выб. 1/3 с.), максимальная скорость изгнания (МСИ), максимальная скорость наполнения (МСН), средняя скорость изгнания (ССИ), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), ударный объем (УО). В качестве нормальных значений показателей систолической и диастолической функций обоих желудочков были приняты результаты РРВГ, полученные при обследовании здоровых лиц.

Результаты исследования обрабатывались на ПЭВМ в программной оболочке M8 Excel V 7.0, Statistic 6.0. Данные представлены в виде: среднее значение ± стандартное (среднее квадратичное) отклонение – M±σ. При статистическом анализе независимых групп использовали t-критерий Стьюдента. Проводили корреляционный анализ при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена и Пирсона. Достоверными считали различия при p<0,05.

Таблица 2

Распределение больных ИБС+СД-2 по ИМТ

Показатели	I А подгруппа	I Б подгруппа	I С подгруппа	p
	ИМТ < 29 кг/м ² n=9 (13,64%)	ИМТ 30-39 кг/м ² n=47 (71,21%)	ИМТ > 40 кг/м ² n=10 (15,15%)	
ИМТ (кг/м ²)	28,33±0,50*	33,04±2,28*	40,80±0,53	p<0,05
Средний возраст (лет)	61,56±8,4	64,17±8,50*	57,30±9,33	p<0,05
Длительность СД (лет)	11,33±7,23*	11,04±7,68*	5,31±4,55	p<0,05
Длительность ИБС (лет)	4,33±3,14	8,24±6,27*	3,30±1,42	p<0,05

Примечание: * p<0,05 при сравнении с показателями I С подгруппы.

Таблица 3

Показатели ФВ ЛЖ и ПЖ у больных I и II групп

Показатели	ИБС+СД-2 (I группа)			II группа ИБС	p
	I A подгруппа ИМТ < 29 кг/м ²	I Б подгруппа ИМТ 30-39 кг/м ²	I С подгруппа ИМТ > 40 кг/м ²		
ФВЛЖ, %, (N=64,63±9,15)	66,11±7,34	61,25±8,78	59,6±6,08	63,12±8,15	p>0,05
ФВ ПЖ, %, (N=51,84±8,45)	52,89±6,29	50,94±10,29**	45,50±7,37***	56,45±9,82	p<0,05

Примечание: *** p<0,001 при сравнении с показателями II группы; N-нормальные значения.

Таблица 4

Показатели, характеризующие диастолическую функцию сердца у больных I и II групп

Показатели	ИБС+СД-2 (I группа)			II группа ИБС	p
	I A подгруппа ИМТ < 29 кг/м ²	I Б подгруппа ИМТ 30-39 кг/м ²	I С подгруппа ИМТ > 40 кг/м ²		
МСН ЛЖ, % /сек. (N=325,11±84,10)	299,11±108,57*	257,57±80,01	252,40±65,04	243,42±58,36	p<0,05
МСН ПЖ, % /сек. (N=200,89±51,05)	227,33±72,07	194,04±62,27	189,50±60,59	198,48±52,88	p>0,05
Нап.1/3 д. ЛЖ, % (N=31,84±12,89)	17,89±6,29***	19,13±7,08***	17,40±7,40***	25,88±9,49	p≤0,001
Нап.1/3 д. ПЖ, % (N=24,00±6,85)	14,67±5,77**	14,49±4,71***	11,50±5,26***	21,48±8,40	p≤0,001
КДО ЛЖ, мл. (N=148,26±32,36)	98,00±16,65*	124,00±35,63	132,50±26,28	118,81±30,46	p<0,05
КДО ПЖ, мл. (N=133,16±34,89)	105,67±21,17	122,66±41,53	132,00±33,89	114,42±36,47	p>0,05

Примечание: * p<0,05, ** p≤0,01, *** p≤0,001 при сравнении с показателями II группы; N-нормальные значения.

Результаты и обсуждение

Показатели систолической и диастолической функции миокарда у больных ИБС+СД-2

ФВ является одним из самых важных и чувствительных показателей сократительной функции сердца. В исследование были включены больные с нормальной ФВ ЛЖ (ФВ≥50%). ФВ ЛЖ у больных I и II групп достоверно не различалась. При этом ФВ ПЖ у больных I группы, точнее у больных I Б и I С подгрупп, была достоверно < ФВ ПЖ у пациентов II группы (таблица 3).

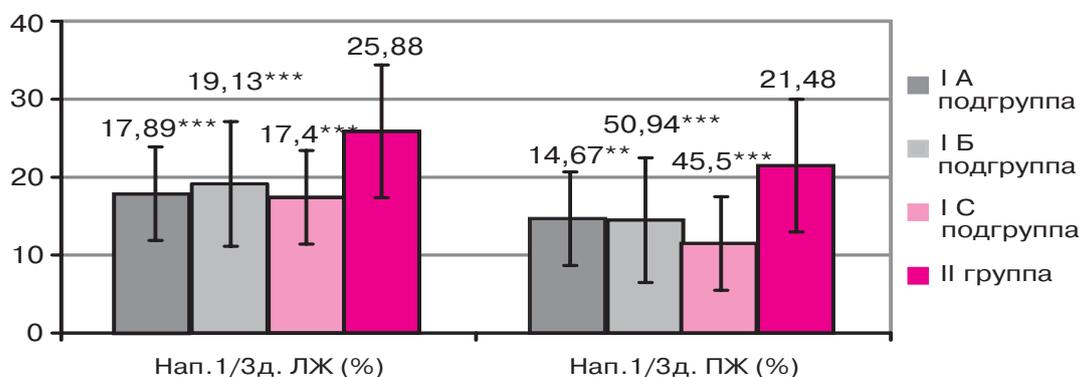
С увеличением ИМТ инотропная функция ПЖ значительно снижается.

Показатели диастолической функции миокарда представлены в таблице 4.

В группе больных ИБС+СД-2 при ИМТ<29 кг/м² имели место достоверные раз-

личия показателей функции ЛЖ: МСН, которая была больше, и КДО, который был достоверно меньше, чем у больных только ИБС. У больных ИБС+СД-2 достоверно меньше было Нап. 1/3 д. ЛЖ и ПЖ по сравнению с больными II группы, что отражено на рисунке 1.

В настоящем исследовании получены данные, свидетельствующие о том, что во всех группах наблюдаемых больных ИБС отмечены диастолические нарушения. Это вывод был сделан при анализе такого показателя как Нап. 1/3 д. Известно, что нормальное его значение соответствует 50% от ФВ. В результате расчетов получено, что Нап. 1/3 д. ЛЖ в I А подгруппе составило 54,11%, в I Б – 62,45%, в I С – 58,39%, а во II группе – 82,00% от должной величины. Нап.1/3д. ПЖ составила в I А подгруппе – 55,46%, в I Б – 56,89%, в I С – 50,55%, а во II группе – 76,09% от должной



Примечание: ** p<0,01, *** p<0,001 при сравнении с показателями II группы.

Рис. 1 Показатели наполнения за 1/3 диастолы ЛЖ и ПЖ у больных I и II групп.

Таблица 5

Показатели, характеризующие систолическую функцию сердца у больных I и II групп

Показатели	ИБС + СД-2 (I группа)			II группа ИБС	p
	I A подгруппа ИМТ < 29 кг/м ²	I Б подгруппа ИМТ 30-39 кг/м ²	I С подгруппа ИМТ > 40 кг/м ²		
МСИ ЛЖ, % /сек., (N=344,0±60,02)	336,00±61,62	333,92±93,21	350,10±65,06	304,19±73,82	p>0,05
МСИ ПЖ, % /сек., (N=275,58±83,04)	313,78±34,97	282,45±85,13	259,25±21,50	278,15±69,50	p>0,05
ССИ ЛЖ, % /сек., (N=210,26±45,73)	208,22±46,27***	181,19±43,79**	184,10±41,4	164,31±37,40	p≤0,01
ССИ ПЖ, % /сек., (N= 164,74±35,24)	172,00±27,14	155,38±42,06	137,75±28,24	151,73±41,53	p>0,05
Выб. 1/3 с. ЛЖ, % (N= 22,74±12,18)	29,00±13,04***	20,11±10,80	13,0±6,99**	20,17±8,13	p≤0,01
Выб. 1/3 с. ПЖ, % (N=19,00±6,84)	18,67±10,77	16,91±8,22	12,25±8,46***	18,30±7,14	p≤0,001
КСО ЛЖ, мл (N=51,74±14,77)	33,22±8,04	49,09±22,39	54,2±14,76	46,04±20,53	p>0,05
КСО ПЖ, мл (N=68,37±21,39)	50,11±14,56	61,55±30,71	71,50±16,50	52,73±24,51	p>0,05

Примечание: * p<0,05, ** p≤0,01, *** p≤0,001 при сравнении с показателями II группы; N-нормальные значения.

Таблица 6

Показатели инотропной функции ЛЖ у больных ИБС+СД-2 с различным ИМТ

Показатели	ИБС + СД-2 (I группа)			p
	I A подгруппа ИМТ < 29 кг/м ²	I Б подгруппа ИМТ 30-39 кг/м ²	I С подгруппа ИМТ > 40 кг/м ²	
ФВЛЖ, %, (N=64,63±9,15)	66,11±7,34	61,25±8,78	59,6±6,08	p>0,05
МСН ЛЖ, % /сек. (N=325,11±84,10)	299,11±108,57	257,57±80,01	252,40±65,04	p>0,05
Нап.1/3 д. ЛЖ, % (N=31,84±12,89)	17,89±6,29	19,13±7,08	17,40±7,40	p>0,05
КДО ЛЖ, мл. (N=148,26±32,36)	98,00±16,65◆	124,00±35,63	132,50±26,28*	p<0,05
МСИ ЛЖ, % /сек., (N=344,0±60,02)	336,00±61,62	333,92±93,21	350,10±65,06	p>0,05
ССИ ЛЖ, % /сек., (N=210,26±45,73)	208,22±46,27	181,19±43,79	184,10±41,4	p>0,05
Выб. 1/3 с. ЛЖ, % (N= 22,74±12,18)	29,00±13,04◆	20,11±10,80●	13,0±6,99*	p<0,05
КСО ЛЖ, мл (N=51,74±14,77)	33,22±8,04◆	49,09±22,39	54,2±14,76*	p<0,05

Примечание: ◆ p<0,05 при сравнении больных I A и I Б группы, ● p<0,05 при сравнении больных I Б и I С группы, * p<0,05 при сравнении больных I A и I С группы; N-нормальные значения.

величины. Таким образом, можно сделать вывод, что диастолические нарушения были в обеих группах больных, однако в I группе они достоверно более выражены.

Наблюдаемые у кардиологических больных нарушения диастолической функции ЛЖ вследствие ишемии и кардиосклероза при ИБС в настоящее время общепризнанны [8]. Доказано, что диастолическая дисфункция (ДД) может сочетаться с сохраненной или

незначительно сниженной систолической функцией [11]. Для характеристики таких пациентов в англоязычной литературе используются термины: «сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией» или «синдром жесткого сердца» [2,14]. Показатели систолической функции миокарда представлены в таблице 5.

Показатели ССИ ЛЖ у больных ИБС + СД-2 с ИМТ <29 кг/м² и ИМТ 30-39 кг/м² бы-

Таблица 7

Показатели инотропной функции ПЖ у больных ИБС+СД-2 с различным ИМТ

Показатели	ИБС + СД-2 (I группа)			p
	I A подгруппа ИМТ < 29 кг/м ²	I Б подгруппа ИМТ 30-39 кг/м ²	I С подгруппа ИМТ > 40 кг/м ²	
ФВ ПЖ, %, (N=51,84±8,45)	52,89±6,29	50,94±10,29	45,50±7,37*	p<0,05
МСН ПЖ, % /сек. (N=200,89±51,05)	227,33±72,07	194,04±62,27	189,50±60,59	p>0,05
Нап.1/3 д. ПЖ, % (N=24,00±6,85)	14,67±5,77	14,49±4,71	11,50±5,26	p>0,05
КДО ПЖ, мл. (N=133,16±34,89)	105,67±21,17	122,66±41,53	132,00±33,89*	p<0,05
МСИ ПЖ, % /сек., (N=275,58±83,04)	313,78±34,97	282,45±85,13	259,25±21,50	p>0,05
ССИ ПЖ, % /сек., (N= 164,74±35,24)	172,00±27,14	155,38±42,06	137,75±28,24	p>0,05
Выб. 1/3 с. ПЖ, % (N=19,00±6,84)	18,67±10,77	16,91±8,22●	12,25±8,46*	p<0,05
КСО ПЖ, мл (N=68,37±21,39)	50,11±14,56	61,55±30,71	71,50±16,50*	p<0,05

Примечание: ◆ p<0,05 при сравнении больных I A и I Б группы, ● p<0,05 при сравнении больных I Б и I С группы, * p<0,05 при сравнении больных I A и I С группы; нормальные значения.

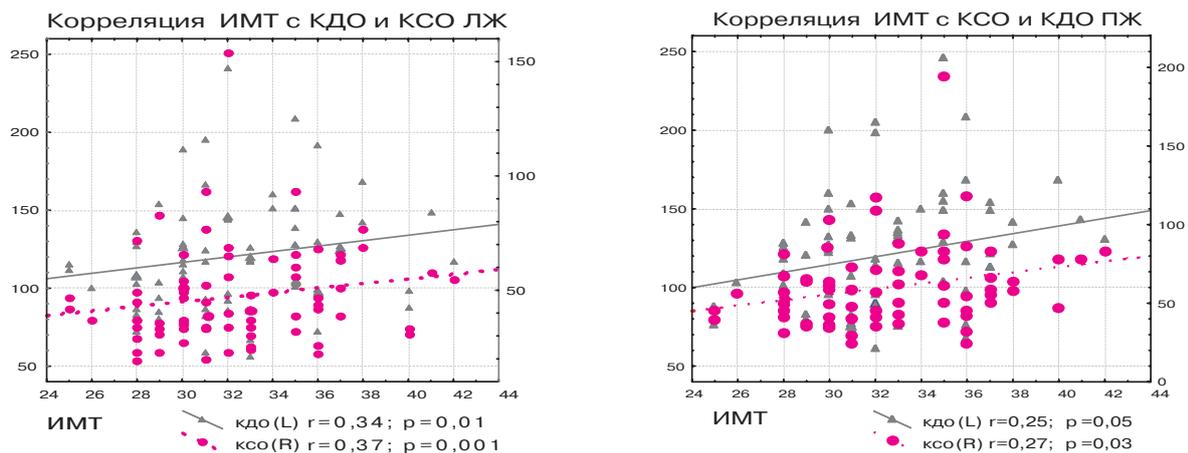


Рис. 2 Корреляции ИМТ с КДО и КСО обоих желудочков.

ли достоверно выше, чем у больных только ИБС. Выб. 1/3 с. ЛЖ в I A подгруппе был также достоверно больше, чем у больных II группы. Полученные данные о более высоких скоростных показателях систолической функции миокарда у больных СД-2 сопоставимы с результатами публикации [9], в которой автор считает, что для данной категории больных характерен гиперкинетический тип сокращения миокарда. Однако при выраженном ожирении, у больных ИБС + СД-2 с ИМТ > 40 кг/м² скоростные систолические показатели достоверно меньше, чем у больных только ИБС с ИМТ 29,3±4,5 кг/м². Таким образом, можно сделать вывод о значительном снижении инотропной функции миокарда под воздействием выраженного ожирения.

Результаты сравнения показателей РРВГ у больных I группы, по мере прогрессирования ожирения, представлены в таблицах 6 и 7.

С увеличением ИМТ появляется тенденция к снижению ФВ и МСН ЛЖ. Достоверные различия были у объемных показателей КДО и КСО ЛЖ, которые с увеличением степени ожирения достоверно увеличивались. При этом Выб. 1/3 с. ЛЖ достоверно снижался.

С увеличением ИМТ также наметилась тенденция к снижению ФВ, МСН ПЖ. Достоверно меньшее значение ФВ ПЖ у больных I C подгруппы по сравнению с ФВ больных I A подгруппы крайне неблагоприятный фактор, который, вероятно, свидетельствует о значительном снижении адаптационных возможностей ПЖ. По мере прогрессирования ожирения Выб.1/3с. ПЖ также достоверно уменьшался, что отражает снижение инотропной функции миокарда этого отдела сердца. Отмечены достоверные различия по объ-

Таблица 8
Коэффициенты корреляции показателей сократительной функции миокарда по данным РРВГ и ИМТ

	ЛЖ	ПЖ
ФВ, %	$r=-0,21$; $p=0,09$	$r=-0,19$; $p=0,13$
МСН, %/сек.	$r=-0,07$; $p=0,60$	$r=-0,001$; $p=0,98$
Нап. 1/3 д., %	$r=-0,06$; $p=0,65$	$r=-0,19$; $p=0,13$
КДО, мл.	$r=0,34$; $p=0,01$	$r=0,25$; $p=0,05$
МСИ, %/сек.	$r=0,04$; $p=0,74$	$r=-0,05$; $p=0,67$
ССИ, %/сек.	$r=-0,12$; $p=0,36$	$r=-0,14$; $p=0,27$
Выб. 1/3 с., %	$r=-0,32$; $p=0,01$	$r=-0,31$; $p=0,01$
КСО, мл.	$r=0,37$; $p=0,001$	$r=0,27$; $p=0,03$

Примечание: коэффициент корреляции, оценивается следующим образом: $r=0-0,1$ – корреляционной связи нет; $r=0,1-0,3$ – слабая связь; $r=0,3-0,5$ – умеренной силы; $r=0,5-0,7$ – средней силы; $r=0,7-0,9$ – сильная связь; $r=0,9-0,99$ – очень сильная. Корреляционная связь может быть положительной и отрицательной. Достоверная корреляционная связь выделена жирным шрифтом.

емным показателям КДО и КСО ПЖ, которые с увеличением степени ожирения достоверно увеличивались.

Таким образом, анализируя результаты исследования можно сделать вывод, что наиболее чувствительными показателями РРВГ при прогрессировании ожирения являются: Выб.1/3с., КДО, КСО обоих желудочков и ФВ ПЖ.

Результаты корреляционного анализа ИМТ с показателями РРВГ наблюдаемых больных отражены в таблице 8.

Все показатели РРВГ имели корреляционную связь с ИМТ, однако достоверной она была с показателем Выб. 1/3 с. и КСО, КДО обоих желудочков, что отображено на рисунке 2.

С повышением ИМТ показатели КДО и КСО обоих желудочков значительно и достоверно увеличиваются ($p<0,05$).

Выводы

У больных ИБС + СД-2 с нормальной (>50%) ФВ ЛЖ вне зависимости от степени ожирения диагностируется ДД обоих желудочков, которая проявлялась снижением Нап. 1/3 д. и характеризовала повышение жесткости миокарда по сравнению с больными только ИБС.

При ИБС + СД-2 в сочетании с умеренным ожирением (ИМТ < 29 кг/м²) наблюдается гиперкинетический тип сокращения, который проявлялся достоверно большей ССИ и Выб. 1/3 с. ЛЖ по сравнению с больными ИБС без нарушений углеводного обмена.

Литература

1. Балаболкин М.И. Диабетология. Москва 2000.
2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. Серд недостат 2000; 1(2): 40-4.
3. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ 2001; 2(9): 56-60.
4. Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: Causa Magna- Сердце 2004; 3(3): 5-7.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Москва 2003; 455 с.
6. Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В. Эпидемиология сахарного диабета. В кн.: Сахарный диабет. Рук для врачей. Москва 2003; 75-93.
7. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога. РМЖ 2001; 2(9): 82-7.
8. Ромашевский Б.В., Тыренко В.В. Диастолическая функция левого желудочка у больных с сахарным диабетом. Материалы II международного симпозиума «Клинические ЭКГ». 30-31 мая 1996; 85-6.
9. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. Москва 2002; 416 с.
10. Строжаков Г.И., Стародубова А.В., Кисляк О.А. Ожирение как фактор сердечно-сосудистой заболеваемости у женщин. Сердце 2003; 2(3): 137-40.
11. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Александрия Л.Г., Агеев Ф.Т. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности. Серд недостат 2000; 1(2): 61-5.
12. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия. Сердце 2003; 2(3): 102-4.
13. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. Am J Epidemiol 1990; 132: 501-13.
14. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. Eur Heart J 1998; 19: 990-1003.
15. Vasan RS. Cardiac function and obesity. Heart 2003; 89: 1127-9.
16. Peterson LJ. The geometry left ventricle have been changing by young fat women. JACC 2004; 43: 1399-404.
17. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Waist circumference as the best predictor of non- insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans. A 7-year prospective study. Obes Res 1997; 5: 16-23.

Поступила 16/02-2006

Принята к печати 07/03-2006

Влияние периндоприла на показатели суточной вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения

Н.А. Шарданов, Е.К. Аргасова, Л.М. Батырбекова, М.Х. Курданова, Х.А. Курданов

Центр медико-экологических исследований – филиал Государственного научного центра Российской Федерации Института медико-биологических проблем РАН. Нальчик, Россия

Perindopril effects on circadian heart rate variability in patients with coronary heart disease and stable angina

N.A. Shardanov, E.K. Argasova, L.M. Bатыrbekova, M.Kh. Kurdanova, Kh.A. Kurdanov

Medico-Ecological Research Center, Russian Federation State Research Center Branch, Institute of Medico-Biological Problems, Russian Academy of Sciences. Nal'chik, Russia

Цель. Изучить влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) периндоприла на динамику суточной вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией напряжения (ССН).

Материал и методы. В исследование включены 68 пациентов со ССН, без рубцовых изменений миокарда. Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей. Суточная ВСР изучалась с использованием переносных холтеровских мониторов на фоне терапии изосорбида динитратом и аспирином на 31 сутки после включения в схему лечения 4-8 мг/сут. периндоприла.

Результаты. Исходно выявлено снижение временных и спектральных показателей ВСР у больных ИБС со ССН. Терапия периндоприлом в дозе 4-8 мг/сут. сопровождается увеличением временных и спектральных показателей 24-часовой ВСР. Наибольшим изменениям подверглись показатели, характеризующие активность парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Отмечено снижение количества желудочковых экстрасистол на фоне терапии периндоприлом.

Заключение. Периндоприл в дозе 4-8 мг/сут. благоприятно действует на динамику суточной ВСР у больных ИБС со ССН. Наилучший эффект получен у пациентов с высоким функциональным классом заболевания. Препарат обладает антиаритмическим действием.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, вариабельность сердечного ритма, холтеровское мониторирование, периндоприл.

Aim. To study the effects of ACE inhibitor perindopril on circadian dynamic of heart rate variability (HRV) in patients with coronary heart disease (CHD) and stable effort angina.

Material and methods. The study included 68 patients with stable effort angina, without myocardial infarction in anamnesis, as well as 30 controls. Circadian HRV was assessed by Holter monitoring method, during isosorbide dinitrate and aspirin therapy, and 31 days after adding perindopril (4-8 mg/d).

Results. At baseline, temporal and spectral HRV parameters were decreased in CHD patients with stable angina, improving during perindopril therapy (4-8 mg/d). Positive dynamics was maximal for parasympathetic activity markers. Perindopril therapy also reduced ventricular extrasystole number in CHD patients.

Conclusion. Perindopril (4-8 mg/d) improved circadian BP dynamics in CHD patients with stable effort angina, especially in individuals with advanced functional classes. Perindopril also demonstrated antiarrhythmic effect.

Key words: Coronary heart disease, heart rate variability, Holter monitoring, perindopril.

В начале XXI века открываются новые горизонты применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Вслед за триумфальным шествием ИАПФ в терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) и артериальной гипертензии (АГ) появились новые перспективы в их применении при инфаркте миокарда (ИМ), атеросклерозе, ишемической болезни сердца (ИБС). Результаты исследования HOPE (**H**eat **O**utcomes **P**revention **E**valuation study) [2] показали снижение на 25% сердечно-сосудистой смертности и развития первого ИМ у больных с признаками атеросклероза, принимавших рамиприл, без прямых показаний к назначению ИАПФ. В 2003г было завершено исследование EUROPE (**E**uropean trial on **R**eduction **O**f cardiac events with **P**erindopril in stable coronary Artery disease) с похожими задачами и целями. Подтвердились чрезвычайно важные выводы исследования HOPE. Сердечная смерть при длительном применении ИАПФ периндоприла в лечении стабильной ИБС снизилась на 20% [3].

Одним из методов, используемых в настоящее время при оценке состояния сердечно-сосудистой системы и динамического контроля в ходе лечения, является вариабельность сердечного ритма (ВСР). С появлением исследования ВСР были обнаружены достоверные взаимосвязи между состоянием вегетативной нервной системы (ВНС) и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая жизнеугрожающие аритмии и внезапную смерть (ВС) [1]. ИАПФ, как показано в большом количестве исследований, оказывают выраженное позитивное влияние на динамику ВСР у больных с ХСН, АГ и постинфарктным кардиосклерозом [4-6]. Однако в доступной литературе отсутствует информация о влиянии ИАПФ на изменение ВСР у больных ИБС со стенокардией без сопутствующей ХСН и рубцовых изменений миокарда. Обоснованием необходимости изучения этого влияния служит тот факт, что при ишемии миокарда функциональное состояние вегетативной регуляции кровообращения подвергается значительным изменениям, что связано с повышением активности симпатoadrenalной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также централизацией управления кровообращением при ослаблении парасимпатической защиты [7]. ИАПФ оказывают противоположное действие [8,9].

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики показателей ВСР у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения (ССН) на фоне терапии одним из современных представителей класса ИАПФ периндоприлом.

Материал и методы

В исследование были включены 68 пациентов: 45 мужчин (средний возраст $45 \pm 0,89$ года) и 23 женщины (средний возраст $56 \pm 1,34$ года), находящихся на лечении в ГУЗ «Кардиологический центр» г. Нальчика. У 22 пациентов была диагностирована ИБС: ССН II функционального класса (ФК), у 28 больных III ФК и у 18 IV ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Диагноз верифицировали велоэргометрическим исследованием, либо чрезпищеводной электрокардиостимуляцией. Всем больным проводилось холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) с применением переносных мониторов КТ-4000 Санкт-Петербургской фирмы «Инкарт» с функцией определения ВСР. Больным была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ). Критериями исключения являлись перенесенный ИМ, ХСН, эндокринные, инфекционные, нервные и психические заболевания.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей, сопоставимых с группой больных по возрастному и половому признакам.

Дизайн исследования включал применение периндоприла (Престариум®, Сервье, Франция) в дозе 4-8 мг/сут. на фоне ранее подобранной терапии нитратами и аспирином в дозе 100 мг/сут. До и на 31 день лечения периндоприлом пациентам проводили суточное ХМ ЭКГ (ХСМ ЭКГ) и, одновременно, 24-часовая запись параметров ВСР. В исследование включали записи, в которых число артефактов не превышало 20%. При СМ ЭКГ оценивались нарушения ритма и суммарная длительность ишемических эпизодов. Для анализа ВСР использовались такие показатели как:

- SDNN (мс) – стандартное отклонение всех R-R интервалов;
- rMSSD (мс) – квадратный корень из средней суммы квадратов разности между соседними R-R интервалами;
- pNN 50% – % соотношения соседних пар R-R интервалов, различающихся более чем на 50 мс; и спектральные характеристики ВСР:
 - TP – total power – колебания частоты сердечных сокращений (ЧСС) в диапазоне 0,005-0,8 Гц – общая мощность спектра;
 - VLF – very low frequency – мощность в диапазоне очень низких частот 0,03-0,04 Гц;
 - LF – low frequency – мощность в диапазоне низких частот 0,04-0,15 Гц;
 - HF – high frequency – мощность в диапазоне высоких частот 0,15-0,4 Гц;
 - LFn – нормализованное значение мощности низких частот;
 - HFn – нормализованное значение мощности высоких частот;
 - LF/HF – соотношение мощностей низких и высоких частот

Таблица 1

Динамика 24-часовых временных и спектральных показателей ВСР у больных ССН при лечении периндоприлом

	До лечения			Контрольная группа
	II ФК	III ФК	IV ФК	
SDNN, мс	45,48±0,93*	43,65±1,09*	25,04±0,12*^	87,16±2,95
rMSSD, мс	38,65±0,12*	25,59±2,12*	12,43±0,43*^	45,82±1,23
pNN50 %	15,68±0,45	13,45±1,98	6,78±0,28	32,10±2,12
TP, мс ²	1992,79±34,45	1912,19±29,45	1769,36±12,23	3152±12,34
VLF, мс ²	1465,25±23,23	1492,23±13,50	1431,30±15,45	1968,34±8,23
LF, мс ²	342,30±12,78	299,34±12,15*	269,85±9,67*	768,38±1,21
HF ²	116,91±0,12	123,34±0,23*	69,34±0,19*^	417,11±0,11
LF/HF	2,94±0,54	2,43±0,12*	3,91±0,24*^	1,89±0,11
Общее время ишемических эпизодов, мин	17,41±0,63	19,51±0,18	24,81±0,35	-
Количество ЖЭ в сутки	144,51±1,06	149,16±	486,91±0,39	12,01±0,81
В т.ч. высоких градаций	1,63±0,09	5,72±0,13	92,8±1,47	-
На 31 день лечения периндоприлом				
SDNN, мс	55,67±1,24**	49,98±2,14**	39,87±1,94**	
rMSSD, мс	35,43±0,95	31,78±1,34**	18,78±1,24**	
pNN50,%	17,45±0,61	15,78±0,89	8,78±1,24	
TP, мс ²	2652,49±29,41	2603,48±25,81	1977,79±34,91	
VLF, мс ²	1967,43±43,95	1956,42±11,84	1575,29±23,15	
LF, мс ²	503,76±16,32	493,63±2,71**	309,24±12,24**	
HF, мс ²	178,56±21,61	157,56±15,81	90,23±2,41**	
LF/HF	2,85±0,09	3,13±0,14	3,43±0,73**	
Общее время ишемических эпизодов, мин	16,59±0,94	15,26±0,55	21,43±0,77	
Количество ЖЭ в сутки	92,36±2,85*	83,35±0,48*	212,34±55*	
В т.ч. высоких градаций	-	2,23±0,06*	25,36±0,14*	

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ^ - $p < 0,05$ между данными при стабильной стенокардии напряжения II и IV ФК; ** - $p < 0,05$ в сравнении с результатами до лечения.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования представлены в таблице 1.

В группах больных ССН отмечено достоверное снижение временных показателей ВСР SDNN и rMSSD по сравнению с контрольной группой. Снижение их связано с выраженностью клинических проявлений заболевания. Интегральный временной показатель SDNN в контрольной группе составил $87,16 \pm 2,95$ мс, при ССН он снижен до $45,48 \pm 0,93$ мс в группе II ФК и до $25,04 \pm 0,12$ мс в группе IV ФК. Почти вдвое по сравнению с контрольной группой снижены показатели, характеризующие активность парасимпатического звена ВНС (RMSSD и pNN 50%). Отмечается не только уменьшение всех спектральных показателей ВСР, но и смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатической нервной системы (СНС). Значение коэффициента LF/HF в контрольной группе составило $1,89 \pm 0,11$, в группе больных ССН IV ФК $3,91 \pm 0,24$. Выявлены также достоверные различия показателей

SDNN, rMSSD и HF между группами со ССН II и IV ФК.

С тяжестью клинической симптоматики ИБС связаны не только показатели ВСР, но и такие параметры ХСМ ЭКГ, как общая продолжительность коронарных эпизодов и количество желудочковых экстрасистол (ЖЭ), в т.ч. высоких градаций. Общая длительность ишемических эпизодов составляет от $17,41 \pm 0,63$ мин в группе больных ССН II ФК и $24,81 \pm 0,35$ – у больных IV ФК, а количество ЖЭ высоких градаций в группе больных ССН II ФК составляют $5,72 \pm 0,34$, у больных IV ФК – $38,2 \pm 1,8$.

При повторном исследовании на 31 сутки лечения пациентов периндоприлом отмечено достоверное улучшение временных показателей ВСР SDNN и rMSSD. В среднем на 60% увеличилось значение SDNN у больных ИБС со ССН IV ФК; прирост этого показателя в данной группе максимален. Достоверно увеличились значения rMSSD, что свидетельствует об увеличении парасимпатической защиты сердца: на 24% у больных со ССН III ФК, на 50% – IV ФК. Отме-

чено также достоверное увеличение частотных показателей LF в группах пациентов со ССН III и IV ФК и HF у больных IV ФК с уменьшением симпато-вагального индекса у больных с наиболее тяжелым течением заболевания.

На фоне терапии периндоприлом отмечена тенденция к снижению общей временной площади коронарных эпизодов и достоверное снижение количества ЖЭ у пациентов всех групп. К примеру, в группе больных со ССН II ФК количество ЖЭ в сутки уменьшилось от $144,51 \pm 1,06$ до $92,36 \pm 2,85$ с исчезновением ЖЭ высоких градаций, а в группе со ССН IV ФК произошло достоверное снижение их количества от $486,91 \pm 0,39$ до $212,34 \pm 55$. При этом значительно снизилось число ЖЭ высоких градаций у этой группы пациентов – от $92,8 \pm 1,47$ до $25,36 \pm 0,14$.

Литература

1. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology (membership of the Task Force listed in the appendix). Eur Heart J 1996; 17: 354-81.
2. The HOPE Study Investigators. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramiprili, on death. From cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke or transient ischemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-41.
3. The EUROpean trial. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease. Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (The EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782-8.
4. Malik M, Farrell J, Cannam AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. Eur Heart J 1989; 10: 1060-74.
5. Binkley PF, Haas EJ, Starling RC, et al. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin converting enzyme inhibitor with congestive heart failure. JACC 1993; 21: 655-61.
6. Derad I, Otterbein A, Molle M, et al. The angiotensin converting enzyme inhibitors fosinopril and enalapril differ in their central nervous effects in humans. J Hypertens 1996; 14(11): 1309-5.
7. Dreifus LS, Agearwal JB, Botvinick EH, et al. Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. JACC 1993; 22: 948-50.
8. Задионченко В.С., Мартынова Л.Н., Тимофеева Р.Ю., Анисина Т.Т. Вариабельность сердечного ритма в оценке прогрессирования сердечной недостаточности и эффективности терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. Серд недостат 2001; 2(5): 45-9.
9. Карпов Ю.А. Клинические последствия ингибирования тканевого ангиотензин-превращающего фермента: целесообразность при стабильной ишемической болезни сердца. Кардиология 2002; 6: 86-91.

Выводы

У больных ИБС со ССН снижены временные и спектральные показатели ВСР со смещением вегетативного баланса в сторону преобладания СНС. Степень изменения ВСР зависит от ФК заболевания.

Терапия периндоприлом в дозе 4-8 мг/сут. улучшает временные и спектральные 24-часовые показатели ВСР у больных ИБС со ССН. Причем динамика показателей (степень прироста) максимальна у пациентов с IV ФК ССН.

Наибольшим изменениям подвержены показатели, характеризующие активность парасимпатического звена ВНС с тенденцией к нормализации вегетативного баланса.

Выявлен антиаритмический эффект периндоприла у больных ИБС со ССН.

Поступила 15/07-2006
Принята к печати 07/12-2006

Влияние клопидогрела на эффективность тромболитической терапии и клиническое течение инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST (30-дневное наблюдение)

С.В. Шалаев, А.Х. Серещева, Л.А. Остроумова, Е.С. Петрик

Тюменская государственная медицинская академия. г. Тюмень, Россия

Clopidogrel effects on thrombolysis effectiveness and clinical course of ST elevation myocardial infarction (30-day follow-up)

S.V. Shalaev, A.Kh. Sereshcheva, L.A. Ostroumova, E.S. Petrik

Tumen State Medical Academy. Tumen, Russia

Цель. Изучить влияние клопидогрела на эффективность тромболитической терапии (ТЛТ) и последующий 30-дневный прогноз у больных инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST (ИМ ↑ ST).

Материал и методы. Наблюдались 111 больных ИМ ↑ ST. Всем больным на догоспитальном этапе назначали нагрузочную дозу аспирина (250 мг/сут.); 60 больных одновременно с аспирином получили нагрузочную дозу клопидогрела (300 мг/сут.): в 25 случаях на догоспитальном этапе и в 35 – при госпитализации до начала ТЛТ. В течение последующих 30 дней эти больные продолжали комбинированную антиромбоцитарную терапию (АТТ) (клопидогрел 75 мг/сут., аспирин 100 мг/сут.). Вторую группу (n=51) составили больные, лечившиеся на протяжении всего периода наблюдения только аспирином (нагрузочная доза + в дальнейшем 100 мг/сут.). Эффективность лечения в течение 30-дневного наблюдения оценивали по кумулятивной частоте случаев сердечно-сосудистых событий (ССС). О безопасности лечения судили по частоте кровотечений.

Результаты. Оценка степени «разрешения» ST через 60, 90 и 180 минут от начала ТЛТ не выявила существенных различий между двумя группами больных. Более детальный анализ показал тенденцию к достижению лучших показателей «разрешения» ST в случаях догоспитального назначения клопидогрела. Частота кровотечений была одинаковой в обеих группах. За время наблюдения умерли 8 (7,2%) больных; все летальные исходы зарегистрированы в госпитальном периоде. Кумулятивная частота СССР была достоверно меньшей в группе комбинированной АТТ – 6,7% vs 23,5% (p=0,01) и 21,7% vs 41,2% (p=0,02) соответственно. Снижение риска СССР в пользу комбинированной АТТ отмечено уже в первые дни наблюдения.

Заключение. Добавление клопидогрела к «стандартному лечению» больных ИМ ↑ ST, получающих АТТ, соотносится с существенным улучшением исходов болезни в течение последующих 30 дней.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, клопидогрел, тромболитическая терапия.

Aim. To study clopidogrel effects on thrombolysis (TL) effectiveness and 30-day prognosis in patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. The study included 111 patients with ECG-verified STEMI. Before hospital admission, all participants received loading aspirin dose (250 mg/d); 60 patients additionally received loading clopidogrel dose (300 mg/d): before admission (n=25) or at hospital, before TL (n=35). For the next 30 days, these patients received combined antiplatelet therapy (APLT): clopidogrel (75 mg/d) and aspirin (100 mg/d). Group 2 (n=51) included MI patients receiving aspirin only (loading dose followed by 100 mg/d dose). During 30-day follow-up, therapy effectiveness was assessed by cumulative incidence of cardiovascular events (CVE). Therapy safety was assessed by hemorrhage rates in two groups.

Results. ST normalization rates at 60, 90, and 180 minutes post-TL were similar in two groups. Further analysis demonstrated a tendency for better ST normalization in pre-hospital clopidogrel administration. Hemorrhage rates were similar in two groups. During the follow-up, 8 patients died (7,2%). All fatal cases were registered dur-

ing hospitalization. Cumulative CVE incidence was significantly lower in combined APLT group: 6,7% vs 23,5% (p=0,01) and 21,7% vs 41,2% (p=0,02), respectively. This beneficial effect of combined APLT was registered as early as the first days of the follow-up.

Conclusion. Adding clopidogrel to standard treatment of STEMI patients who underwent TL is associated with significant improvement in 30-day clinical outcomes.

Key words: Acute coronary syndrome, myocardial infarction, clopidogrel.

Общеизвестны жизнесохраняющие позиции антитромбоцитарных препаратов (АТП), прежде всего аспирина, в лечении больных инфарктом миокарда (ИМ). Применение аспирина, независимо от других вмешательств, снижает 35-дневный риск смерти больных острым ИМ на 23% [1]. В то же время очевидно, что аспирин, блокируя лишь один из множественных путей активации тромбоцитов, не исключает возможности тромбообразования за счет альтернативных механизмов, что позволяет относить его к «субоптимальным антитромбоцитарным средствам» [2]. Не менее важным обстоятельством является резистентность, по крайней мере, части больных ишемической болезнью сердца (ИБС) к аспирину.

Подход к антитромбоцитарной терапии (АТТ), предусматривающий применение одновременно двух АТП (аспирина, клопидогрела) с различными механизмами подавления функции тромбоцитов, показал существенно большую эффективность по отношению к использованию одного аспирина у больных с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: интракоронарные вмешательства у больных ИБС, острый коронарный синдром (ОКС) без стойких подъемов сегмента ST (ОКС БП ST) на электрокардиограмме (ЭКГ), ОКС с подъемами ST (ОКС ↑ ST) – исследования CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events), PCI-CURE

(Percutaneous Coronary Intervention – CURE), CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation), CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Ttombolysis in Miocardial Infarction 28), COMMIT/CCS-2 (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study) [3-7].

До публикации результатов CLARITY-TIMI 28, COMMIT/CCS-2 в 2004г авторами были представлены предварительные данные по применению клопидогрела у больных ИМ с подъемами ST [8]. В настоящей работе обобщен собственный опыт применения комбинированной АТТ в лечении больных ИМ ОКС ↑ ST без противопоказаний к тромболитической терапии (ТЛТ).

Материал и методы

Исследование было открытым, сравнительным, проспективным наблюдением больных ИМ. Критериями включения служили: ангинозный синдром продолжительностью ≥ 20 мин; давность развития симптомов предполагаемого ИМ < 6 часов; наличие подъема сегмента ST ≥ 1 мм в ≥ 2 последовательных отведениях ЭКГ; возраст ≥ 18 лет; информированное согласие пациента. В исследование не включали больных с противопоказаниями к ТЛТ; случаи с остро возникшей (предположительно остро возникшей) блокадой левой ножки пучка Гиса, в подобных случаях проводилась ТЛТ, но в настоящем исследовании такие больные не участвовали; известная непереносимость использовавшихся АТП – аспирина, клопидогрела. Набор больных в настоящее исследование проводи-

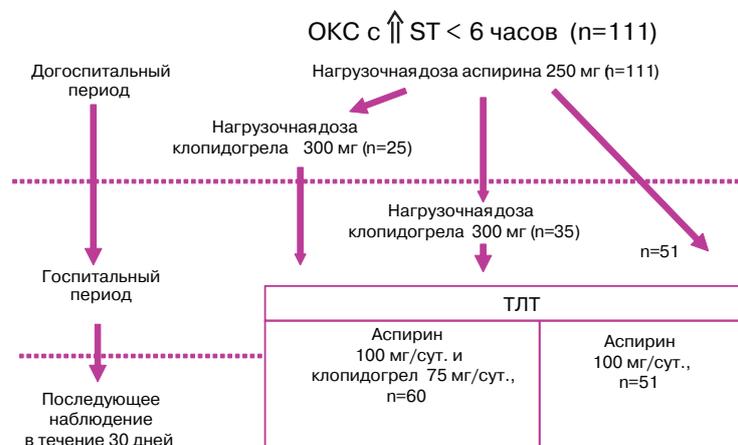


Рис. 1 Протокол исследования.

Таблица 1

Характеристика больных ИМ при включении в исследование (n=111)

Показатель	Частота
Средний возраст, лет	58±11,7 (18-85)
Мужчин	83 (74,8 %)
Артериальная гипертензия	90 (81,1 %)
Сахарный диабет	15 (13,5 %)
Повторный ИМ	22 (19,8 %)
ИМ < 2 часов	50 (45,1 %)
ИМ 2-4 часа	39 (35,1 %)
ИМ 4-6 часов	22 (19,8 %)
Передняя локализация ИМ	56 (50,5 %)
«Новый» зубец Q на ЭКГ при поступлении	63 (56,8 %)
30-дневный риск смерти по шкале TIMI, баллы	3±1,9 (0-9)
Нагрузочная доза аспирина на догоспитальном этапе	111 (100 %)
Нагрузочная доза клопидогрела на догоспитальном этапе	25 (22,5 %)
Нагрузочная доза клопидогрела при госпитализации	35 (31,5 %)
Стрептокиназа	61 (54,9 %)
Альтеплаза	50 (45,1 %)
В/в β-блокаторы	64 (57,7 %)
В/в нитроглицерин	101 (91 %)
НФГ	26 (23,4 %)
Эноксапарин	28 (25,2 %)

ли в отделении неотложной кардиологии (руководитель – проф. С.В. Шалаев) филиала НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (г. Тюмень) в период 2002–2005гг.

Всем больным на догоспитальном этапе назначали нагрузочную дозу 250 мг аспирина (ацетилсалициловая кислота – АСК). Часть больных ИМ (n=60) одновременно с аспирином получили нагрузочную дозу 300 мг клопидогрела (Плавикс®, Санофи-Авентис, Франция): 25 больных на догоспитальном этапе, 35 – при госпитализации до начала ТЛТ. В зависимости от проводимых антиромбоцитарных вмешательств все больные были разделены на 2 группы (рисунок 1). I группу составили больные ИМ (n=60), получившие перед началом ТЛТ нагрузочные дозы аспирина и клопидогрела. В течение последующих 30 дней эти больные продолжали получать комбинированную АТТ – клопидогрел 75 мг/сут. + аспирин 100

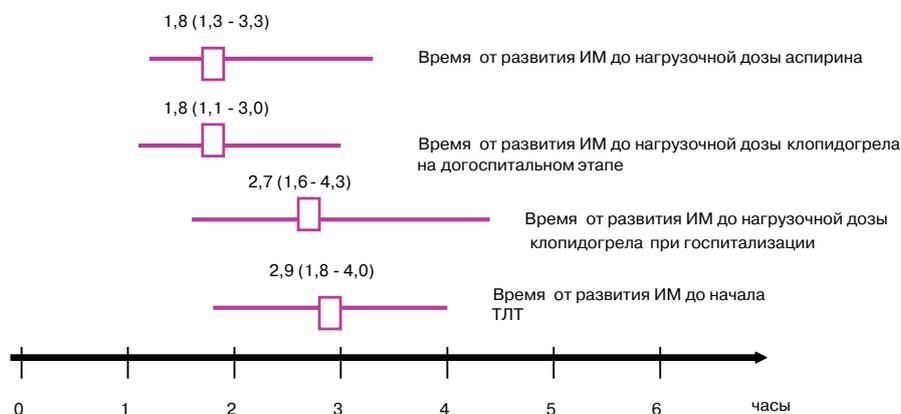
мг/сут. II группу (n=51) составили больные ИМ, получившие нагрузочную дозу только аспирина. В течение последующих 30 дней эти больные продолжали принимать аспирин в дозе 100 мг/сут.

При госпитализации всем пациентам выполняли ЭКГ в 12 отведениях, количественное определение тропонина Т (ТнТ), МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК). Повторные записи ЭКГ, определение ТнТ, МВ-КК проводили через 60, 90, 180 минут от начала ТЛТ. Динамику сегмента ST оценивали по степени его суммарного смещения («разрешения»). При этом суммарное снижение ST ≥ 70% расценивали как признак наибольшей вероятности полного восстановления коронарного кровотока, снижение ST в пределах 30-70% как признак частичного восстановления кровотока; увеличение подъема ST, либо снижение его < 30% по сравнению с исходным уровнем – отсутствие эффекта ТЛТ.

В качестве тромболитических средств использовали стрептокиназу 1,5 млн. ЕД внутривенно (в/в) в течение 30-60 минут или альтеплазу 100 мг в/в. Нефракционированный гепарин (НФГ) либо низкомолекулярный гепарин – НМГ в качестве «стандартного лечения» применяли только в случаях введения альтеплазы. Инфузия НФГ в/в осуществлялась в течение 48 часов под контролем активированного частичного тромбопластинового времени. НМГ вводили подкожно через 12 часов из расчета 1 мг/кг в течение последующих, как минимум, 2 дней.

Проспективное наблюдение пациентов вели в течение 30 дней. При этом учитывали случаи смерти от любых причин, сердечных причин (СС), развитие нефатальных повторных ИМ (реИМ), случаи возвратной стенокардии. Эффективность лечения в течение 30-дневного наблюдения оценивали по кумулятивной частоте случаев СС и нефатальных реИМ, а также СС либо нефатальных реИМ, либо возвратной стенокардии.

РеИМ в первые 18 часов наблюдения считали развитие повторного болевого приступа, продолжавшегося не менее 20 минут и сопровождавшегося увеличением подъема сегмента ST на ≥ 1 мм в двух и более последовательных отведениях ЭКГ в сравнении с предшествующей записью. РеИМ в более поздние сроки диагностировали с учетом рецидивов болевых приступов, повторного повышения МВ-КК, появления новых (расширения существовавших) зубцов Q по ЭКГ. Возвратную стенокардию определяли как возобновление приступов стенокардии в покое либо при незначительных физических нагрузках. Уро-



Примечание: данные представлены как Ме с указанием 25 и 75 перцентилей.

Рис. 2 Время от развития ИМ до АТТ и ТЛТ.

Исходы ИМ ↑ ST к 30 дню «по намерению лечить» (n=111)

События	Группа аспирина, n=51	Группа клопидогрела, n=60	p
ИМ с зубцом Q	44 (86,3%)	51 (85%)	0,53
СС	6 (11,8%)	2 (3,3%)	0,09
Нефатальный реИМ	5 (9,8%)	2 (3,3)	0,16
Возвратная стенокардия	11 (21,6%)	11 (18,3%)	0,42
СС или нефатальный реИМ	12 (23,5%)	4 (6,7%)	0,01
СС или нефатальный реИМ, или возвратная стенокардия	21 (41,2%)	13 (21,7%)	0,02

вень 30-дневного риска смерти больных ИМ определяли в баллах в соответствии с известной шкалой TIMI [9]. Безопасность лечения оценивали по частоте кровотечений в двух группах больных.

Всего в исследовании участвовали 111 пациентов, госпитализированных в связи с развитием ОКС ↑ ST. Характеристика больных при госпитализации отражена в таблице 1. Преобладали больные в возрасте 50-69 лет (57,7%). Большинство (74,8%) составляли мужчины. 45,1% больных были госпитализированы в первые 2 часа от развития симптомов ИМ. В 22 случаях ИМ был повторным. ТЛТ стрептокиназой была проведена 61 больному, альтеплазой – 50. 54 больных получали ингибиторы тромбина: НФГ, НМГ. Введение в/в β-адреноблокаторов осуществлялось у 64 (57,7%) пациентов. Большинству больных в/в вводили нитроглицерин. Сравнение 2 групп больных ИМ показало достоверно большую частоту курения – 66,7% vs 43,1% (p=0,011) и случаев переднего ИМ – 61,7% vs 41,2% (p=0,025) в группе комбинированной АТТ. Другие различия по представленным в таблице показателям между группами отсутствовали.

Анализ полученных результатов проведен с использованием статистических пакетов SPSS for Windows (версия 11.5) и STATISTICA 6.0. Данные описательной статистики протяженных переменных представлены как $M \pm SD$. При сравнении двух независимых групп протяженных переменных использовался U-критерий Манна-Уитни; для оценки динамических изменений внутри групп применяли тест Вилкоксона. Данные при расчете по вышеуказанным непараметрическим тестам представлены как Ме (25%-75%). При сравнении дискретных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона. Для оценки изменения дискретных переменных в динамике применяли критерий χ^2 Мак Немара. Для всех проведенных

анализов различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Влияние клопидогрела на степень «разрешения» сегмента ST при ТЛТ. На рисунке 2 указано время (ч) от развития клиники ИМ до назначения нагрузочных доз аспирина, клопидогрела, начала ТЛТ. Назначение нагрузочной дозы клопидогрела на догоспитальном этапе происходило в среднем на 54 мин раньше по отношению к госпитальному началу лечения. ТЛТ проводилась в среднем через 2 ч 54 мин от развития ИМ.

Оценка степени «разрешения» ST через 60, 90 и 180 мин от начала ТЛТ не выявила существенных различий между двумя группами больных. Более детальный анализ обнаружил тенденцию к достижению лучших показателей «разрешения» ST (смещение $\geq 70\%$) в случаях догоспитального назначения клопидогрела при сравнении с больными, лечившимися клопидогрелом при госпитализации и только аспирином (рисунок 3). Частота снижения подъема ST на $\geq 70\%$ по отношению к исходному уровню в вышеуказанных группах составляла 28%, 14,3%, 9,8% соответственно, (p=0,11) через 60 мин и 36%, 17,1%, 17,7% соответственно,

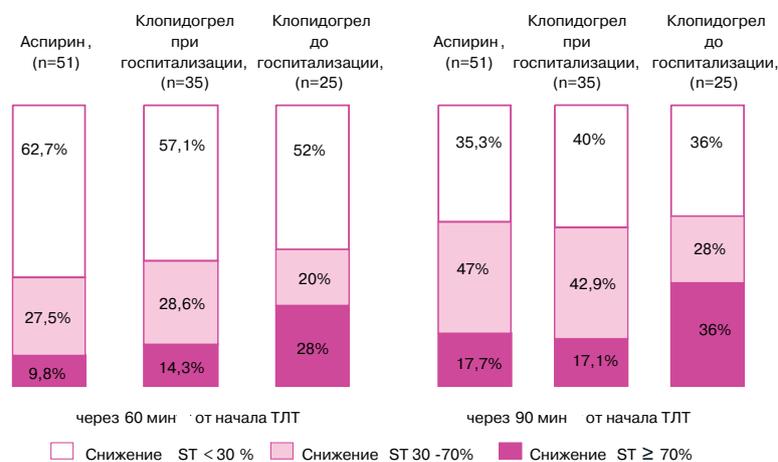


Рис. 3 Динамика сегмента ST через 60 и 90 мин от начала ТЛТ в зависимости от проводимой АТТ.

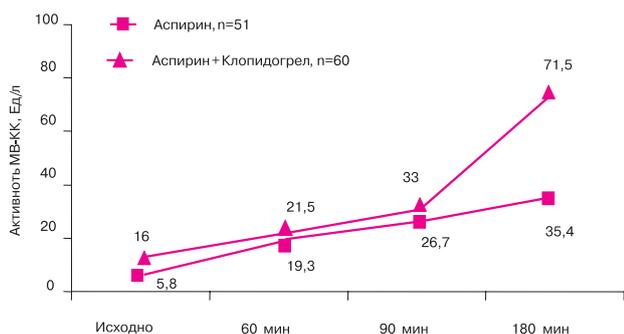


Рис. 4 Ме активности МВ-КК через 60, 90 и 180 мин от начала ТЛТ в зависимости от проводимой АТТ.

($p=0,14$) через 90 мин от начала ТЛТ. ЭКГ критерии отсутствия реперфузии отмечались практически с одинаковой частотой в 3 группах больных ИМ. Эффективность ТЛТ по данным оценки ЭКГ среди больных, получавших стрептокиназу и альтеплазу, также не различалась.

Полученные данные согласуются с результатами исследования CLARITY-TIMI 28, показавшего, что протективное действие клопидогрела у больных ИМ в большей степени реализуется за счет предупреждение реокклюзий в инфаркт-связанных коронарных артериях, нежели обусловлено непосредственным влиянием на результаты ТЛТ [6]. Тем не менее, данные небольшого субанализа больных ИМ в рамках этого исследования [10], равно как и данные настоящего исследования, свидетельствуют о тенденции к повышению эффективности ТЛТ при условии более раннего (догоспитального) назначения нагрузочной дозы клопидогрела.

Динамика МВ-КК и ТнТ при ТЛТ в зависимости от проводимой АТТ. При госпитализации увеличение МВ-КК выше верхней границы

нормы > 25 Ед/л отмечено у 22% больных, повышение ТнТ $> 0,05$ нг/мл было зарегистрировано в 20% случаев. Концентрации МВ-КК и ТнТ в плазме крови закономерно нарастали с течением времени. На рисунке 4 представлены медианы (Ме) активности МВ-КК через 60, 90 и 180 мин от начала ТЛТ в зависимости от вида АТТ. Наиболее значимыми различия в концентрации МВ-КК между двумя группами больных ИМ были через 180 мин от начала ТЛТ. При этом Ме активности МВ-КК в группе комбинированной АТТ практически в 2 раза превышала показатель больных из II группы. Практически идентичной была динамика ТнТ в двух группах больных ИМ. Эти данные могли быть связаны как с различиями в уровне восстановления коронарного кровотока, так и существенно большей частотой передних (более обширных) ИМ в I группе.

Результаты наблюдения больных ИМ с подъемом сегмента ST в течение последующих 30 дней. Во всех 111 случаях госпитализации по поводу ОКС \uparrow ST был диагностирован ИМ; в 95 (85,6%) случаях – с формированием патологических зубцов Q на ЭКГ. 30-дневное наблюдение закончили 110 из 111 включенных в исследование больных, 1 пациент отказался от стационарного лечения. 1 больному в группе аспирина и 3 – в группе комбинированной терапии прием АТТ был временно прекращен в связи с возникшими подозрениями на расслаивающую аневризму аорты ($n=1$) и внутреннее кровотечение ($n=3$). Во всех случаях эти подозрения не были подтверждены, в дальнейшем больные возобновили прием одного аспирина.

Случаи значительных кровотечений со

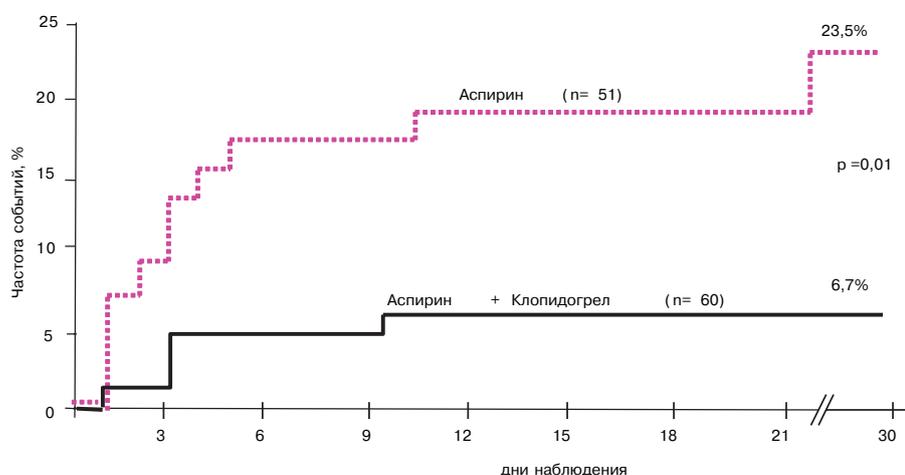


Рис. 5 Случаи СС или нефатальных РЕИМ в течение 30 дней в зависимости от проводимой АТТ.

снижением уровня гемоглобина на ≥ 5 г/л, потребностью в гемотранфузиях, внутричерепных и забрюшинных геморагиях среди больных обеих групп отсутствовали. Во II группе имели место 3 (5,9%) случая малых кровотечений: 2 желудочно-кишечных, 1 из десен. В I группе также наблюдали 3 (5%) случая малых кровотечений: 2 желудочно-кишечных и 1 рецидивировавшее носовое кровотечение. Все кровотечения были купированы с помощью консервативной терапии и не представляли угрозы для жизни. Полученные данные полностью согласуются с результатами крупных, рандомизированных исследований, свидетельствующих об отсутствии дополнительного риска геморрагических осложнений при назначении комбинации двух АТП в госпитальную фазу лечения ИМ [6,7].

При анализе исходов ИМ по истечении 30 дней наблюдения использовали принцип «по намерению лечить». За время наблюдения умерли 8 (7,2%) больных. Причинами смерти являлись разрыв миокарда ($n=6$), кардиогенный шок ($n=2$). Все летальные исходы зарегистрированы в период госпитализации. Среди больных ИМ, получавших комбинированную терапию, отмечены тенденции к снижению риска СС, развития нефатального реИМ (таблица 2). Кумулятивная частота СС или нефатальных реИМ, а также СС либо нефатальных реИМ, либо возвратной стенокардии была достоверно меньшей в группе комбинированной АТТ. Обращает внимание, что снижение риска коронарных событий в пользу комбинированной АТТ отмечено уже в первые дни наблюдения (рисунок 5).

В исследованиях CLARITY-TIMI 28, COMMIT/CCS-2 применение клопидогрела «поверх» аспирина ограничивалось госпитальной фазой лечения больных ИМ. При этом было продемонстрировано снижение риска смерти от всех причин либо нефатальных реИМ, либо мозговых инсультов на 9% ($p=0,002$) [7], кумулятивной частоты смертей от всех причин либо нефатальных реИМ, либо сохраняющейся окклюзии инфаркт-связанных коронарных артерий при коронарной ангиографии на 36% ($p<0,001$) [6]. Важно отметить, что оба независимых исследования показали отсутствие дополнительного риска геморрагических осложнений при назначении клопидогрела в комплексной терапии больных ИМ \uparrow ST.

Собственный опыт, подтверждая существенное снижение риска основных сердечно-сосудистых осложнений и безопасность, показывает возможность догоспитального начала и пролонгации комбинированной АТТ в лечении больных ИМ \uparrow ST.

Собственный опыт, подтверждая существенное снижение риска основных сердечно-сосудистых осложнений и безопасность, показывает возможность догоспитального начала и пролонгации комбинированной АТТ в лечении больных ИМ \uparrow ST.

Литература

1. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
2. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nature Reviews* 2003; 2: 15-28.
3. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001; 345: 494-502.
4. Mehta S, Yusuf S, Peters R, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
5. Steinhubl SR, Berger PB, Tift Mann III J, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
6. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2005; 352: 1179-89.
7. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
8. Шалаев С.В., Воробьева Н.М., Серешева А.Х. и др. Первый опыт применения клопидогрела при лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Тер архив* 2004; 6: 58-62.
9. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation. *Circulation* 2000; 102: 2031-7.
10. Montalescot G. Prehospital fibrinolysis with dual antiplatelet therapy in ST-elevation myocardial infarction. The Prehospital CLARITY-TIMI 28 substudy. *AHA* 2005. Presentation 2691.

Поступила 11/07-2006

Принята к печати 28/08-2006

Состояние вегетативной нервной системы и нарушения ритма у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий по данным длительного мониторинга электрокардиограммы

А.В. Ветлужский, И.Г. Фомина

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

Autonomous nervous system and cardiac arrhythmias in patients with recurrent atrial fibrillation: long-term electrocardiogram monitoring data

A.V. Vetluzhsky, I.G. Fomina

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

Цель. Изучить частоту сочетанных нарушений сердечного ритма (НСР) и вариабельность сердечного ритма (ВСР) у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. 41 пациенту с подтвержденной рецидивирующей ФП и 41 пациенту без ФП было выполнено 24-часовое и/или 48-часовое мониторирование (24чМ, 48чМ) электрокардиограммы (ЭКГ).

Результаты. При 48чМ ЭКГ чаще, чем при 24чМ, выявлялись серьезные и жизнеопасные НСР: нарушение АВ проводимости, кратковременные эпизоды желудочковой тахикардии, частая желудочковая экстрасистолия, эпизоды асистолии. У пациентов с ФП достоверно снижена общая ВСР, преимущественно за счет активности симпатического звена вегетативной нервной системы.

Заключение. 48чМ ЭКГ может использоваться у пациентов с рецидивирующей ФП для диагностики сочетанных НСР. ВСР у пациентов с ФП снижена и должна учитываться при лечении этих больных.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, вариабельность сердечного ритма, мониторирование электрокардиограммы.

Aim. To study combined cardiac arrhythmias (CCA) and heart rate variability (HRV) in patients with recurrent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. In 41 patients with verified recurrent AF and 41 AF-free patients, 24 and/or 48-hour electrocardiogram monitoring (24hM, 48hM) was performed.

Results. In 48hM, serious and life-threatening CCA (atrio-ventricular blocks, brief ventricular tachycardia episodes, frequent ventricular extrasystoles, asystolia episodes) were registered more often than in 24hM. In AF patients, HRV was significantly reduced, due to sympathetic activity of autonomous nervous system.

Conclusion. 48hM could be used in patients with recurrent AF for CCA diagnostics. HRV reduction, typical for these patients, should be taken into account in selecting therapeutic strategies.

Key words: Atrial fibrillation, heart rate variability, electrocardiogram monitoring.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным в повседневной клинической практике нарушением сердечного ритма (НСР) [8]. В большинстве случаев причиной возникновения ФП служит выраженная сердечно-сосудистая патология. У большинства пациентов заболевание развивается на фоне сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), осложненных структурными изменениями сердца: ишемическая болезнь сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), артериальная гипертензия (АГ), приобретенные пороки сердца. В редких случаях причину аритмии выявить не удается, и ФП рассматривают как идиопатическую. У подавляющего числа больных важное значение в развитии аритмии имеет состояние вегетативной нервной системы (ВНС), что продемонстрировано во многих исследованиях [1,3,12].

Принято выделять «симпатический» и «вагусный» типы ФП, однако эта классификация основана в основном на клинических данных [1]. Количественная оценка влияния ВНС на развитие ФП до настоящего времени остается до конца не изученной. Во многом это связано со сложностью получения и обработки достаточной статистической информации о тоне ВНС и его регуляторном влиянии на сердце. Одним из наиболее информативных инструментов, который позволяет дать количественную оценку влияния тону ВНС на работу сердца, является метод изучения вариабельности сердечного ритма (ВСР). Этот метод основан на статистической оценке изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение определенных периодов времени, зафиксированных при помощи регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) [2,9]. Развитие этого метода во многом обязано стремительному прогрессу в области электронных технологий и появлению специальной аппаратуры, позволяющей регистрировать, хранить и анализировать длительные периоды ЭКГ без потери информации. Накопление данных, демонстрирующей взаимосвязь ВСР с ССЗ: инфарктом миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), привело к созданию совместной Рабочей группы Европейского кардиологического общества и Северо-американского общества стимуляции и электрофизиологии для разработки руководства по клиническому исследованию и использованию метода ВСР, которое было утверждено и опубликовано в 2001г в виде

рекомендаций [6]. В них обсуждается использование для анализа ВСР, особенно ее временных характеристик (time domain), метода непрерывной регистрации ЭКГ в течение 24 часов (24чМ) (Холтеровское мониторирование ЭКГ). Существуют единичные публикации по использованию более длительных регистраций ЭКГ до 48 часов (48чМ) для анализа ВСР [7]. В связи с этим было проведено настоящее сравнительное исследование по изучению ВСР у пациентов с рецидивирующей ФП в сравнении с пациентами без НСР по данным 48чМ и 24чМ ЭКГ.

Материал и методы

В исследование были включены 82 пациента в возрасте 40-84 лет (средний возраст – 63,4±12,3); из них 48 (58,6%) женщин и 34 (41,4%) мужчины. Среди них 72 (87,8%) пациента находились на стационарном лечении в терапевтических отделениях ГКБ №61, а 10 (12,2%) были обследованы в амбулаторном порядке. Основной причиной для их госпитализации или обследования служили: АГ – у 64 (78%) пациентов, ИБС – у 53 (64,6%), АГ в сочетании с ИБС – у 57 (69,5%), ФП – у 30 (36,6%) пациентов.

В исследование не включали пациентов с синусной брадикардией < 50 уд/мин, верифицированной слабостью синусного узла, постоянной или преходящей атриовентрикулярной (АВ) блокадой II-III степеней, врожденным или приобретенным синдромом удлиненного интервала QT, перенесенным ИМ в течение последних 6 месяцев, воспалительными заболеваниями сердца (миокардиты, перикардиты, эндокардиты), тяжелой патологией почек с выраженными электролитными нарушениями, онкологическими заболеваниями, а также психическими или неврологическими заболеваниями, влияющими на соматическое состояние пациента, а также при известной непереносимости каких-либо исследуемых антиаритмических препаратов.

В зависимости от наличия ФП пациенты были распределены в две группы: в I группу включили 41 (50%) пациента с документально подтвержденной ФП, во II группу – 41 (50%) пациента без ФП. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты I и II групп достоверно не отличались по возрасту, полу, степени выраженности и тяжести ССЗ. Всем пациентам, помимо общего клинического обследования проводились: стандартные ЭКГ и эхокардиография; анализ гормонов щитовидной железы; определяли параметры системы свертывания крови. 24чМ ЭКГ выполнено у 10 (24,4%) пациентов из I группы и у 11 (26,8%) из II группы на аппаратуре Schiller Cardiovit MT-200 (Швейцария); 48чМ ЭКГ проводили 30 (73,1%) пациентам из I группы и 31 (76,6%) из II группы на аппаратуре Getemed CardioMem 3000 (Германия) с компьютерным автоматическим анализом по протоколу производителей и последующей коррекцией результатов вручную.

Анализировались НСР, паузы, динамика сегмента ST. Для оценки ВСР изучали временные (time domain) характеристики: средний интервал RR – арифметическое среднее значение всех учитываемых интервалов RR в миллисекундах (мс); медиану интервала RR; SDNN – стандартное отклонение в мс, рассчитанное по всем учитываемым интервалам RR; SDANN – стандартное отклонение интервала

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

	Группа I	группа II
Кол-во пациентов, n (%)	41 (50)	41 (50)
Возраст, лет	62±7,4	60±12,6
АГ всего, в т.ч., n (%)	30 (73)	24 (58)
I ст.	14 (34,1)	11
II ст.	13	9
III ст.	3	4
ИБС всего, в т.ч., n	19	22
I ФК	10	9
II ФК	14	15
III ФК	5	5
ПИКС	4	2
ХСН всего, в т.ч., n	14	10
I ст.*	9	5
II ст.*	4	4
III ст.*	2	1

Примечание: p>0,05; * – стадия ХСН по классификации В.Х.Василенко-Н.Д.Стражеско; ФК – функциональный класс по классификации Канадской ассоциации кардиологов; ст. АГ – степень АГ по классификации ВОЗ/МОАГ.

лов RR в мс, усредненных по 5-минутным отрезкам; SD – стандартное отклонение в мс от стандартного отклонения, рассчитанного по всем интервалам RR с усреднением по 5-минутным интервалам; ВЧСС – не обладающий размерностью триангулярный индекс вариабельности ЧСС; NN50 – количество интервалов RR, отличающихся от предыдущего интервала RR более чем на 50 мс. Показатель PNN50 – процентная доля интервалов RR, отличающихся от предыдущего интервала RR более чем на 50 мс; RMSSD среднее квадратичное отклонение разницы между последовательными интервалами RR в мс; индекс SDNN – среднее стандартное отклонение, рассчитанное по всем стандартным отклонениям для 5-минутных интервалов, а SDSD – стандартное отклонение разницы всех последовательных, учитываемых интервалов. При анализе записи учитывались данные дневников пациентов, в которых отражалась степень физической и эмоциональной активности, а также субъективные ощущения больного.

Результаты

В результате анализа временных показателей ВСР по данным 48чМ ЭКГ оказалось, что в группе пациентов с ФП высоко достоверно снижены общая ВСР – SDNN и активность симпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС) – SDANN по сравнению с группой больных без ФП.

Другие показатели ВСР также были ниже, однако эта разница статистически недостоверна. Подробнее характеристика результатов анализа ВСР у пациентов в обеих группах представлена в таблице 2.

Непрерывное 48чМ ЭКГ оказалось более эффективным в выявлении сопутствующих НСР у пациентов с ФП по сравнению с 24чМ ЭКГ в обеих группах пациентов (таблица 3).

Таблица 2

Показатели ВСР у пациентов обеих групп по данным 48чМ ЭКГ

	Группа I	Группа II	p
SDNN	139,8±30,8	157,6±33,7	0,028
SDANN	117,5±30,6	136,7±28,3	0,010
SD	36±14,7	41,1±15,4	0,166
ВЧСС	26,6±6,6	30,2±7,4	0,042
NN50%	17921,7±20323,3	17836,6±14184,2	0,984
pNN50%	10,7±11,5	14,8±10,9	0,132
RMSSD	69,7±56,1	69±54,7	0,960
index SDNN	38,1±33,5	46,6±26,9	0,280
SDSD	61±49,5	58,9±51,7	0,865

Желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия (ЖЭ и НЖЭ) при 48чМ ЭКГ регистрировались также часто, как при 24чМ. Парная ЖЭ, короткие пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) встречались одинаково редко.

Только при 48чМ ЭКГ у 2 (3,2%) пациентов с ФП удалось зарегистрировать эпизоды преходящей АВ-блокады и паузы > 2 секунд (с). Необходимо особо подчеркнуть, что эти эпизоды появились и были зарегистрированы только на 2 сутки (сут.) исследования.

Особое внимание при анализе уделялось диагностике эпизодов безболевой ишемии миокарда (ББИМ). При 24чМ и при 48чМ ЭКГ она регистрировалась примерно в равном количестве случаев, однако несколько чаще у пациентов с ФП (p>0,05).

Обсуждение

24чМ ЭКГ занимает важное место в программе обследования пациентов с ФП. В настоящее время оно проводится практически всем больным с ФП. В большинстве случаев мониторинг ЭКГ может помочь не только подтвердить диагноз ФП, если ранее ее не удавалось зарегистрировать при помощи стандартного ЭКГ исследования, но и выявить сопутствующие НСР. Согласно настоящему исследованию увеличение длительности записи повышает диагностическую эффективность. Только при 48чМ ЭКГ у нескольких пациентов с ФП удалось зарегистрировать эпизоды АВ блокады I степени (1,6% случаев) и паузы длительностью > 2 с (1,6% случаев). Кратковременные эпизоды ЖТ были выявлены у 4 пациентов при 48чМ ЭКГ и только в 1 случае при 24чМ (6,5% и 4,9% случаев соответственно).

Следует отметить, что важность 48чМ состоит в том, что такие серьезные и жизнеопасные

Изменения ЭКГ при 24чМ и 48чМ ЭКГ

Изменения	24чМ ЭКГ		48чМ ЭКГ	
	Группа I (n=10)	Группа II (n=11)	Группа I (n=31)	Группа II (n=30)
ФП (бессимптомная), n (%)	2 (2,4)	-	5 (6,1)	1 (1,2)
в т.ч. впервые выявленная ФП, n (%)	-	-	-	1 (1,2)
Синусовая тахикардия, n (%)	11 (13,6)	6 (7,3)	28 (34,1)	21 (25,6)
НЖЭ, n (%)	9 (10,8)	6 (7,3)	30 (36,6)	24 (29,2)
ЖЭ, n (%)	7 (8,5)	5 (6,1)	24 (29,2)	20 (24,4)
в т.ч. парная, n (%)	3 (3,6)	2 (2,4)	5 (6,1)	1 (1,2)
ЖТ, n (%)	1 (1,2)	-	3 (3,7)	-
АВ блокада I степени, n (%)	-	-	1 (1,2)	-
Паузы > 2 секунд, n (%)	-	-	1 (1,2)	-
ББИМ, n (%)	2 (2,4)	2 (2,4)	7 (8,5)	5 (6,1)

Примечание: $p > 0,05$.

НСР как пробежки ЖТ и паузы > 2 с были выявлены только на вторые сутки исследования. Такие НСР ранее не регистрировались у этих пациентов и были обнаружены впервые. Существуют немногочисленные исследования, посвященные изучению НСР у больных с ФП по данным непрерывного 48чМ ЭКГ. Во многом это обусловлено трудностью воспроизведения результатов исследований, т.к. НСР непостоянны во времени, и их частота зависит от многих факторов. Однако результаты настоящего исследования демонстрируют преимущества 48чМ ЭКГ для диагностики сопутствующих НСР, в т.ч. жизнеопасных, у пациентов с ФП.

Таким образом, при наличии соответствующих возможностей пациентам с ФП предпочтительнее проводить более длительное, чем 24чМ ЭКГ.

ВСР является объектом пристального изучения в последние годы. Известно, что снижение ВСР служит плохим прогностическим признаком в отношении летальности пациентов, перенесших ИМ, а также у больных с ХСН [4-5, 10-11]. Однако информации о ВСР у пациентов с рецидивирующей ФП недостаточно. Результаты исследования демонстрируют, что у пациентов с рецидивирующей ФП снижена общая ВСР, что может свидетельствовать об уменьшении общего ответа сердца на регуляторные влияния ВНС. Очень важно, что у пациентов с ФП снижен показатель SDNN, отра-

жающий вклад активности симпатического звена ВНС в регуляцию при сравнимых показателях $pNN50\%$ и $RMSSD$, отражающих вклад парасимпатического отдела ВНС.

Таким образом, общая ВСР у больных с ФП снижена преимущественно за счет уменьшения активности симпатических влияний на сердце при сохраненном ответе на парасимпатические. Эти результаты должны учитываться при назначении β -адреноблокаторов больным с ФП. Тем не менее, взаимосвязь ВСР и эффективности антиаритмического лечения у пациентов с ФП требует дополнительного изучения.

Заключение

Полученные результаты демонстрируют новые возможности длительного 48чМ ЭКГ в диагностике сочетанных НСР, особенно жизнеопасных аритмий – пробежек ЖТ и асистолии, у пациентов с рецидивирующей ФП. Всем пациентам с ФП, у которых могут быть заподозрены другие НСР, целесообразно проведение 48чМ ЭКГ.

ВСР у больных с рецидивирующей ФП продолжает активно изучаться. Полученные данные об изменении ВСР у пациентов с ФП свидетельствуют о наличии у них регуляторного дисбаланса, однако вопросы его влияния на течение заболевания и эффективность антиаритмической терапии остаются открытыми и требуют дополнительного исследования.

Литература

1. Кушаковский М.С. Аритмии сердца: руководство для врачей. Санкт-Петербург «Фолиант» 2004; 672 с.
2. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. Москва «Медпрактика» 2000; 216 с.
3. Недоступ А.В., Соловьева А.Д., Санькова Т.А. Психовегетативные соотношения у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии. Тер архив 2001; 9: 55-61.
4. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. Circulation 1992; 85: 164-71.
5. Bjokander I, Held C, Forslund L, et al. Heart rate variability in patients with stable angina pectoris. Eur Heart J 1992; 13(AbstrSuppl): 379.
6. Heart rate variability. Standarts of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix). Eur Heart J 1996; 17: 334-81.
7. Causse C, Allaert FA, Marcantoni JP, Wolf JE. Holter monitoring: are two days better than one? Arch Mal Coeur Vaiss 2001; 94(8):779-84.
8. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. Am J Cardiol 1998; 82(8A): 2N-9.
9. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability: What they really mean and what we really measure. Am J Cardiol 1993; 72: 821-2.
10. Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG, et al. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. Br Heart J 1994; 71: 422-30.
11. Singer DH, Ori Z. Changes in heart rate variability associated with sudden cardiac death. In: Malik M, Camm AJ, eds. Heart rate variability. Armonk: Futura 1995; 429-48.
12. Shin DG, Yoo CS, Yi SH, et al. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation using nonlinear analysis of the R-R interval dynamics before the spontaneous onset of atrial fibrillation. Circ J 2006; 70(1): 94-9.

Поступила 25/12-2006
Принята к печати 28/12-2006

Качество жизни у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана в зависимости от уровня артериального давления

Аль-Хасан Уасфи Хосни, А.В. Бурсиков, О.Ю. Скрицкая, Т.С. Полятыкина

ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава». Иваново, Россия

Quality of life and blood pressure level in young patients with mitral valve prolapse

Al-Hasan Uasfi Hosni, A.V. Bursikov, O.Yu. Skritskaya, T.S. Polyatykina

Ivanovo State Medical Academy, State Federal Agency for Health and Social Development. Ivanovo, Russia

Цель. Оценить качество жизни (КЖ) у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана (ПМК) при различных уровнях артериального давления (АД).

Материал и методы. Обследованы 65 человек с синдромом дисплазии соединительной ткани и ПМК, средний возраст которых составил $22,4 \pm 2,1$ года, и 20 здоровых лиц контрольной группы. С использованием модифицированной анкеты изучено КЖ пациентов с ПМК и нормальным АД, а также при его сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и артериальной гипотонией (АГип).

Результаты. КЖ пациентов с ПМК ниже, чем у практически здоровых лиц, наличие дисрегуляции АД снижает КЖ пациентов с ПМК. Определены отличия конкретных показателей КЖ у мужчин и женщин с ПМК в зависимости от варианта дисрегуляции АД.

Заключение. Наличие дисрегуляции АД снижает КЖ пациентов с ПМК, и оно в большей мере выражено у мужчин с АГ и женщин с АГип.

Ключевые слова: качество жизни, пролапс митрального клапана, артериальная гипертензия, артериальная гипотония.

Aim. To assess quality of life (QoL) in young persons with mitral valve prolapse (MVP) and various blood pressure (BP) levels.

Material and methods. In total, 65 individuals with connective tissue dysplasia (CTD) syndrome and MVP (mean age $22,4 \pm 2,1$ years), as well as 20 healthy controls were examined. Using a modified questionnaire, QoL was examined in MVP patients with normal BP, arterial hypertension (AH) and arterial hypotension.

Results. In MVP patients, QoL was worse than in controls. Dysregulated BP impaired QoL in MVP individuals. QoL features in males and females with MVP, according to BP dysregulation type, were determined.

Conclusion. Dysregulated BP impaired QoL in MVP patients, especially in males with high BP and females with low BP.

Key words: Quality of life, mitral valve prolapse, arterial hypertension, arterial hypotension.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной заболеваемости и смертности населения Российской Федерации [1]. Среди лиц молодого возраста широко распространен синдром дисплазии соединительной ткани (СДСТ) [2]. Одним из наиболее частых и клинически значимых проявлений СДСТ сердца является пролапс митрального клапана (ПМК). В общей популяции в зависимости от методов исследования и используемых критериев диагностики первичный ПМК диагностируют в 3-17% случаев [3]. Аномалии внутрисердечных структур нарушают интракардиальную и системную гемодинамику. Клинически у этих лиц определяются кардиалгии, аритмии, психовегетативные нарушения, изменение качества жизни (КЖ) и дисрегуляция артериального давления (АД). Последняя усугубляет степень ПМК, формируя своеобразные *circulum vitiosus*, увеличивая риск внезапной смерти, нарушений ритма сердца, тромбоэмболических осложнений, нарушения мозгового кровообращения [4,5].

У лиц с ПМК имеет место снижение переносимости физических нагрузок, стрессовых ситуаций, наблюдаются психо-эмоциональные нарушения [2,4]. Эти состояния способны приводить к существенным ограничениям во всех составляющих нормальной жизни человека. Лица с дисрегуляцией АД имеют субъективные проявления при скудных результатах физико-инструментального обследования; установлено наличие связи между КЖ и уровнем АД [6,7]. Отмечено более низкое КЖ у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) [8]. Данные о влиянии дисрегуляции АД – артериальной гипотонии (АГип) и АГ, на КЖ как интегрального показателя оценки здоровья пациентов с ПМК в доступной литературе отсутствуют.

Цель настоящей работы – оценить КЖ у лиц молодого возраста с ПМК при различных уровнях АД.

Материал и методы

Обследованы 65 человек с СДСТ и ПМК; из них 22 с нормальным уровнем АД, 24 с АГип и 19 с АГ. Средний возраст обследованных – $22,4 \pm 2,1$ лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц сопоставимого возраста.

Критериями для включения лиц в группу, страдающих АГип., служили показатели АД при трехкратном динамическом измерении $\leq 100/60$ мм рт.ст. (независимо от пола) и наличие одного или нескольких из следующих клинических признаков: АГип. в анамнезе, указания на имевшиеся ранее гипотензивные кризы, психовегетатив-

ный синдром с астеническими проявлениями [9]. АГ диагностировали по критериям ВОЗ/МОАГ, 1999 [10].

Диагноз АГип и АГ ставили после исключения симптоматических (вторичных) гипо- и гипертензивных состояний.

Для диагностики ПМК использовались критерии Perrloff JK, et al. 1987 [11] в модификации Э.В. Земцовского 1998 [12]. В соответствии с ними были выделены группы «больших» и «малых» диагностических критериев, а также неспецифические находки.

КЖ изучали по методу, разработанному и апробированному в ГНИЦ ПМ [13]. При его использовании, сочли целесообразным внести некоторые изменения. Желая сосредоточить внимание на возможно более адекватной оценке КЖ как объективной меры субъективного исключили построение идеальной (практически 100%-ной) розы КЖ и ограничились субъективной оценкой различных показателей КЖ как в плане степени удовлетворенности, так и в отношении их влияния на субъективное психологическое (эмоциональное) состояние. Это достигается заменой однонаправленной 100-балльной шкалы на bipolarную (тоже 100-балльную) шкалу. Критерии оценки: от +50 до +31 «хорошо»; от +30 до +11 – «удовлетворительно»; от +10 до -10 «приемлемо» (индифферентно, равнодушно, безразлично); от -11 до -30 – «плохо»; от -31 до -50 – «очень плохо».

Учитывая, что модифицированный опросник рассчитан не только на здоровых людей, но и на больных, вертикальную колонку дополнили перечнем 10 основных жалоб, характерных для того или иного заболевания.

В общей оценке КЖ использовали все 36 шкал удовлетворенности (ответы со знаком «+») или неудовлетворенности (ответы со знаком «-») респондента различными сторонами и показателями КЖ. Для каждого обследованного была построена индивидуальная кривая. Эта кривая заменяет розу КЖ и дает возможность количественно рассчитать степень удовлетворенности или неудовлетворенности КЖ.

Представления о степени неудовлетворенности (или удовлетворенности) можно получить путем определения разницы в баллах между суммой всех ответов со знаком «+» ($\Sigma n+$) и суммой всех ответов со знаком «-» ($\Sigma n-$).

После суммарной оценки КЖ все обследованные были разделены на 6 групп в зависимости от наличия ПМК, подтвержденного при эхокардиографии и величины АД. Первую (мужчины) и вторую (женщины) группы составили пациенты с ПМК с нормальным уровнем АД. Вторую и третью группы – мужчины и женщины с ПМК и АГип, пятую и шестую – мужчины и женщины с ПМК и АГ. В контрольную группу вошли лица с нормальным уровнем АД и без ПМК.

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью компьютерной программы «Microsoft Excel» и «Biostat». Для выявления межгрупповых различий вычисляли t-критерий Стьюдента.

Результаты

Были проанализированы показатели КЖ у лиц с ПМК в сравнении с контрольной группой (таблица 1).

Большинство обследованных лиц молодого возраста (~70%) как здоровых, так и с ПМК, оценивало свое КЖ как удовлетворительное.

Таблица 1

Суммарная оценка КЖ у лиц с ПМК (%)

Наименование группы	Оценка КЖ				
	Хорошо (+50 – +31)	Удовлетворительно (+30 – +11)	Приемлемо (+10 – -10)	Плохо (-11 – -30)	Очень плохо (-30 – -50)
Контрольная группа	17,07	68,29	14,63	0	0
ПМК	7,31	70,73	21,95	0	0

Таблица 2

Оценка показателей КЖ у лиц с ПМК (баллы)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	ПМК (n=65)	p
1. Удовлетворенность количеством еды, потребляемой за сутки	32,7±3,4	19,2±3,6	<0,01
2. Удовлетворенность суточным сном	5,0±2,5	-3,0±1,5	<0,05
3. Удовлетворенность использованием выходных дней для отдыха	22,4±5,2	6,4±3,6	<0,05
4. Количество времени в течение недели, используемое для физкультуры и спорта	11,5±3,9	2,5±1,5	<0,01
5. Отношения с руководством на работе/учебе	28,7±2,4	18,2±4,6	<0,05
6. Нервные нагрузки на работе/учебе	14,5±5,2	30,5±5,1	<0,05
7. Оценка здоровья в целом	28,5±3,2	15,6±3,4	<0,01

Оценка КЖ «хорошо» получена у 17,1% здоровых лиц и лишь у 7,3% больных с ПМК. Как приемлемое КЖ чаще определяли лица с ПМК – 21,9% vs 14,6% у здоровых (p<0,05).

Таким образом, констатировали снижение КЖ у больных с ПМК по сравнению со здоровыми той же возрастной категории.

По конкретным характеристикам КЖ достоверные различия получены только по 7 из 41 показателя (таблица 2). В основном, у лиц с ПМК имеет место неудовлетворенность питанием, сном, использованием выходных дней для отдыха, отношением с коллегами по учебе. Лица с ПМК меньше, чем здоровые занимались физкультурой и спортом. Важным критерием является оценка здоровья в целом, по которому больные с ПМК имеют значительно более низкие показатели, чем здоровые люди – 15,6±3,4; 28,5±3,2 (p<0,01).

Среди больных с ПМК и дисрегуляцией АД только гипертоники оценивали КЖ как «пло-

хое» – 2,4% мужчин и 4,9% женщин; 34,0% девушек с АГ оценивали свое КЖ как «хорошее»; 46,0% – «удовлетворительное» и 12,2% – «приемлемое». Среди мужчин-гипертоников процент лиц с оценкой КЖ «хорошо», составил всего 4,8%. Большинство из них рассматривали КЖ как «удовлетворительное» и «приемлемое» (таблица 3).

Оценка КЖ у девушек и юношей с нормальным АД практически совпадает.

При АГип процент девушек с оценкой КЖ «хорошо» в ~ 2 раза меньше, чем юношей-гипотоников; треть девушек со сниженным АД оценивали КЖ как «приемлемое».

В исследуемых группах только 12 показателей КЖ имели отличия в группах мужчин и женщин в зависимости от варианта дисрегуляции АД (таблица 4).

Мужчины с ПМК и АГип в меньшей мере удовлетворены поддержкой семьи и родственников (p<0,01), оценкой своего здоровья

Таблица 3

Оценка КЖ в зависимости от пола и уровня АД у лиц с ПМК (%)

	хорошо +50 – +34	удовлетворительно +30 – +11	приемлемо +10 – -10	плохо -11 – -30	очень плохо -30 – -50
Мужчины					
С нормальным АД	21,95	63,41	14,63	0	0
С пониженным АД	12,19	63,41	24,39	0	0
С повышенным АД	4,87	68,29	24,39	2,43	0
Женщины					
С нормальным АД	17,07	58,53	24,39	0	0
С пониженным АД	7,31	58,53	34,4	0	0
С повышенным АД	34,14	46,34	12,19	4,87	2,43

Таблица 4

КЖ пациентов молодого возраста с ПМК и дизрегуляцией АД

Показатель	Нормальное АД		АГип		АГ		Достоверность различий между группами					
	АД		АГип		АГ		P					
	1 м	2 ж	3 м	4 ж	5 м	6 ж	1-3	1-5	3-5	2-4	2-6	4-6
1. Удовлетворенность личным заработком	-3,00 ±4,76	-6,00 ±4,61	7,27± 4,07	-5,00 ±5,00	-19,0 ±7,95	-15,0 ±35,0	p>0,1	p>0,05	p<0,01	p>0,1	p>0,1	p>0,1
2. Оценка квартиры (места проживания)	26,75± 5,94	29,50± 2,35	15,00± 7,19	10,25± 6,55	19,00± 8,62	40,00± 10,00	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p<0,001	p>0,1	p>0,1
3. Удовлетворенность экологическими условиями в месте проживания (шум, пыль, загазованность и др.)	7,50 ±6,52	12,00 ±6,01	9,50± 7,01	-8,00 ±5,92	2,00± 10,41	45,00 ±5,0	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p<0,05	p>0,1	p<0,01
4. Удовлетворенность бытовыми условиями в месте проживания (магазины, услуги и т.д.)	23,50 ±4,94	25,50 ±2,26	8,50 ±7,82	13,50 ±6,42	22,00 ±6,96	45,00 ±5,00	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p<0,05	p<0,05	p>0,1
5. Удовлетворенность количеством еды, потребляемой за сутки	31,75 ±3,93	35,50 ±2,56	21,50± 7,60	19,47 ±6,0	28,00 ±5,93	40,00 ±10,0	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p<0,01	p>0,1	p>0,1
6. Считаете ли Вы, что Вам не хватает друзей	22,50± 7,43	24,50± 7,09	21,50± 5,38	24,00± 3,93	4,00± 9,21	-15,00 ±35,00	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p<0,01
7. Поддержка семьи и родственников (в случаях серьезных неприятностей)	47,50 ±1,76	47,50 ±1,60	37,00 ±3,67	47,00 ±1,79	45,00 ±2,24	50,00 ±0,00	p<0,01	p>0,1	p>0,05	p>0,1	p>0,1	p>0,1
8. Поддержка друзей (в случаях серьезных неприятностей)	35,25 ±2,75	40,00 ±2,29	31,00 ±4,82	26,25 ±4,05	29,00 ±5,04	47,50 ±2,50	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p<0,02	p>0,1	p>0,1
9. Оценка здоровья в целом	35,25 ±2,55	24,50 ±3,20	19,00 ±7,99	16,00 ±4,54	21,00 ±4,33	30,00 ±10,00	p<0,02	p<0,01	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p>0,1
10. Удовлетворенность политикой властей	-2,00 ±7,56	0,00± 6,20	2,00± 9,17	2,00± 6,55	-4,00± 11,06	17,50 ±17,50	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p<0,1
11. Безопасность существования	15,50 ±6,39	2,00 ±6,59	7,00 ±5,78	7,50 ±6,06	-5,00 ±9,10	17,50 ±17,50	p>0,1	p>0,05	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p>0,1
12. Переносимость стрессовых ситуаций	30,00 ±2,99	5,50 ±6,47	21,50 ±6,50	15,00 ±4,89	17,00 ±7,16	35,00 ±5,00	p>0,1	p<0,05	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p>0,1

(p<0,01), чем их нормотензивные сверстники. Женщины с ПМК и АГип в меньшей мере удовлетворены своим местом проживания (p<0,001), экологическими (p<0,05) и бытовыми условиями (p<0,05), количеством пищи, потребляемой за сутки (p<0,01), поддержкой друзей (p<0,01), чем их нормотензивные сверстницы.

Мужчины с ПМК и АГ были существенно менее удовлетворены своим заработком, чем мужчины с АГип. (p<0,01); они оценивали общее состояние своего здоровья ниже, чем мужчины с нормальным АД (p<0,01), хуже переносили стрессовые ситуации (p<0,05), чем нормотоники. Женщины с АГ в большей мере были не удовлетворены отношениями с друзьями (p<0,01) по сравнению с женщинами-гипотониками.

Женщины с ПМК и АГип в меньшей мере

удовлетворены экологическими условиями проживания, чем женщины с АГ (p<0,01). Женщины-гипотоники в меньшей мере удовлетворены бытом (p<0,05), количеством пищи, потребляемой за сутки (p<0,01), поддержкой друзей (p<0,01), чем их сверстницы с повышенным уровнем АД.

Выводы

КЖ пациентов с ПМК ниже, чем у практически здоровых лиц.

Наличие дизрегуляции АД снижает КЖ пациентов с ПМК, и оно в большей мере выражено у мужчин с повышенным АД и женщин с пониженным АД.

Выявлены отличия конкретных показателей КЖ у мужчин и женщин с ПМК в зависимости от варианта дизрегуляции АД.

Литература

1. Юганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 5-9.
2. Земцовский Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца. Санкт-Петербург: ТОО «Политекс-Норд-Вест» 2000; 115.
3. Barlet CC, Kirtley M, Manghan R. Mitral valve prolaps. J Ia State Med Soc 1991; 143(5): 41-3.
4. Нечаева Г.И. Кардио-гемодинамические синдромы при дисплазиях соединительной ткани (клиника, диагностика, прогноз). Автореф дисс докт мед наук. Томск 1994.
5. Перетолчина Т.Ф., Иорданиди С.А., Антюфьев В.Ф. Аритмогенное значение аномальных хорд сердца. Тер архив 1995; 3: 23-5.
6. Muller A, Montoya P, Schandry R, et al. Changes in physical symptoms blood pressure and quality of live over 30 deys. Behav Res Ther 1994; 32: 593-603.
7. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В. Качество жизни больных с эссенциальной артериальной гипертензией. ММЖ 1999; 2: 11-5.
8. Badoux A, Chiche J, Dushanel D, et al. Evaluation of well – being of hypertensive subjects before and after treatment. Press Med 1994; 23: 69-72.
9. Молчанов Н.С. Гипотонические состояния. Ленинград «Медгиз» 1962; 203 с.
10. 1999 World Health Organisation – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
11. Perrloff JK, Child JS, Calif LA. Clinical and epidemiologic issues in mitral valve prolapse: Overview and perspective. Am Heart J 1987; 113: 1324-32.
12. Земцовский Э.В. Соединительнотканные дисплазии сердца. Санкт-Петербург «Политекс» 1998; 94 с.
13. Матвеева С.В., Гундаров И.А. Низкая масса тела как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и особенности центральной гемодинамики. Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний. Москва 1995; 103.

Поступила 29/11-2006
Принята к печати 20/12-2006

Применение эналаприла у больных после протезирования митрального клапана

О.Л. Барбараш**, Е.В. Тавлуева**, Ю.В. Кротиков*, И.Н. Сизова*, Л.С. Барбараш*

*Научно-производственная проблемная лаборатория реконструктивной хирургии сердца и сосудов с клиникой; **Кемеровская государственная медицинская академия. Кемерово, Россия

Enalapril in patients after mitral valve replacement

O.L. Barbarash**, E.V. Tavluева**, Yu.V. Krotikov*, I.N. Sizova*, L.S. Barbarash*

*Scientific and Clinical Laboratory of Reconstructive Cardiovascular Surgery; **Kemerovo State Medical Academy. Kemerovo, Russia

Цель. Оценить эффективность эналаприла для коррекции процессов ремоделирования миокарда у пациентов после протезирования митрального клапана (ПМК).

Материал и методы. Обследованы 54 пациента с изолированным или преобладающим стенозом МК. Средний возраст – $46,3 \pm 7,6$ лет. Всем больным выполнена хирургическая коррекция порока. В раннем послеоперационном периоде у всех больных при отсутствии противопоказаний была начата терапия эналаприлом в дозе 2,5 – 20,0 мг/сут. Средний срок наблюдения $17,1 \pm 5,2$ месяцев. Клинико-функциональное состояние больных определяли с помощью классификации NYHA и пробы с физической нагрузкой – 6-минутной ходьбы. Всем больным до операции и при динамическом наблюдении выполнялись электрокардиограмма, эхокардиограмма. Обработка результатов производилась с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc).

Результаты. Оценивая послеоперационные показатели гемодинамики у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), выяснилось, что применение эналаприла у данной группы пациентов имеет большие гемодинамические эффекты по сравнению с пациентами с синусовым ритмом. Различия в показателях внутрисердечной гемодинамики у пациентов с синусовым ритмом, принимающих и не принимающих эналаприл в послеоперационном периоде, коснулись лишь давления в легочной артерии (ДЛА). Остальные показатели в обеих группах достоверно не различались.

Заключение. Применение эналаприла у больных после ПМК положительно влияет на динамику размеров полостей сердца и ДЛА, особенно у больных с постоянной формой ФП.

Ключевые слова: митральный клапан, протезирование, ремоделирование, эналаприл.

Aim. To assess enalapril effectiveness in myocardial remodeling correction among patients after mitral valve replacement.

Material and methods. In total, 54 patients (mean age $46,3 \pm 7,6$ years) with isolated or prevalent mitral valve stenosis were examined. All participants underwent surgical valve disease correction. In early post-surgery period, all subjects without contraindications started enalapril therapy (2,5-20,0 mg/d). Mean follow-up lasted for $17,1 \pm 5,2$ months after valve replacement. Clinical and functional status was assessed by NYHA classification and 6-minute walking stress results. Before the surgery and during dynamic follow-up, all patients underwent electrocardiography and echocardiography. Statistical analysis was performed with Statistica 6.0 software (StatSoft, Inc).

Results. Assessing post-surgery hemodynamic parameters in atrial fibrillation (AF) patients, the authors observed that enalapril therapy demonstrated more beneficial hemodynamic effects than in sinus rhythm participants. In patients with sinus rhythm, enalapril therapy significantly reduced only pulmonary artery pressure (PAP).

Conclusion. Enalapril therapy in patients after mitral valve replacement improves heart chamber size and PAP dynamics, especially in persistent AF participants.

Key words: Mitral valve, replacement, remodeling, enalapril.

Введение

Среди заболеваний сердца приобретенные пороки занимают 3 место по частоте распространения после артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Среди них первое место занимают поражения митрального клапана (МК) [2]. Современное состояние сердечно-сосудистой хирургии открыло возможности эффективной помощи больным со всеми приобретенными пороками сердца при своевременной диагностике и направлении их в кардиохирургическую клинику [1]. Известно, что протезирование клапанов сердца приводит к коренному улучшению показателей центральной гемодинамики. Вместе с тем даже после адекватного протезирования клапана сердца у пациентов в послеоперационном периоде сохраняются структурные изменения миокарда. По современным представлениям, медикаментозная терапия способна оптимизировать процесс сердечно-сосудистого послеоперационного ремоделирования, нейтрализовать последствия избыточной нейрогормональной активности и, таким образом, повысить качество и увеличить продолжительность жизни больных с приобретенными пороками сердца [9].

Применяемая с давнего времени традиционная терапия сердечными гликозидами [3] и мочегонными препаратами оказывает в большей степени симптоматическое лечение и не влияет на патогенетические процессы формирования сердечной недостаточности (СН) [6].

Эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) у больных ИБС с низкой фракцией выброса (ФВ) или клиническими симптомами СН в настоящее время достаточно хорошо изучена: SAVE (Survival And Ventricular Enlargement), CONSENSUS-II (COoperative Norht Scandinavian ENalapril SURvival Study) [7,11]. Однако до сих пор не оценена эффективность применения ИАПФ у больных с приобретенными пороками сердца, в частности в послеоперационном периоде после протезирования клапанов. В связи с этим, целью настоящего исследования явилась оценка эффективности использования эналаприла для коррекции процессов ремоделирования миокарда у пациентов с митральной недостаточностью после протезирования клапана.

Материал и методы

Обследованы 54 пациента с изолированным или преобладающим стенозом МК. Средний возраст составил $46,3 \pm 7,6$ года в пределах 32–62 лет; женщин 30 (55,6%), мужчин 24 (44,4%). В 98% ($n=53$) этиология поражения МК была представлена ревматической болезнью сердца, 1 случай вторичного инфекционного эндокардита на фоне ревматической болезни сердца. Средняя давность установления диагноза $14,3 \pm 13,1$ год (0,4–39 лет). 4 (7,4%) пациента в анамнезе перенесли закрытую митральную комиссуротомию. Функциональному классу (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) соответствовали: III ФК – 30 больных (55,6%), IV ФК – 24 больных (44,4%). Всем больным с января 2000г по декабрь 2003г была выполнена хирургическая коррекция порока. Большинству больных имплантирован диэпоксидообработанный биопротез «КемКор» 48 (88,9%) пациентов и 6 (11,1%) больным – дисковый протез «МИКС». 24 пациентам (44,4%) выполнено протезирование клапана с частичным или полным сохранением подклапанных структур. 6 (11,1%) пациентов подверглись одномоментной пластике трикуспидального клапана по DeVega N. 6 (11,1%) пациентам выполнена тромбэктомия из левого предсердия. В раннем послеоперационном периоде у всех больных при отсутствии противопоказаний была начата терапия эналаприлом (Энап® КРКА, Словения) в дозе 2,5–20 мг/сут. Лечение проводили на фоне стандартной терапии дигоксинном в дозе 0,25мг/сут. и мочегонными препаратами – гипотиазид 12,5–25,0 мг/сут. или фуросемид 20–40 мг/сут. Средний срок наблюдения $17,1 \pm 5,2$ месяцев (12–29 месяцев) после коррекции порока. Ретроспективно пациенты были разделены на две группы: больные с синусовым ритмом в дооперационном периоде – 14 пациентов и с фибрилляцией предсердий (ФП) – 40 пациентов. В каждой из групп были выделены подгруппы: больные ($n=24$), непрерывно принимающие терапию эналаприлом в рекомендованных дозах в течение всего срока наблюдения и больные ($n=30$), не принимающие эналаприл в связи с наличием противопоказаний (гипотония), выраженных побочных эффектов (кашель) или низкой приверженностью лечению. Обе подгруппы в каждой из групп были сопоставимы по полу, возрасту, давности проведения операции, а также проценту больных, оперированных с частичным или полным сохранением подклапанных структур.

Клинико-функциональное состояние больных определяли с помощью классификации NYHA и проведения пробы с физической нагрузкой (ФН) – 6-минутной ходьбой. Всем больным до операции и при динамическом наблюдении выполнялись электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиограмма (ЭхоКГ) в М-, В- и доплер-режимах на аппарате SONOS-2500 (фирма «Hewlett Packard», США). Исследование включало изучение структуры и функции клапанов. Измерялись следующие показатели внутрисердечной гемодинамики: переднезадний размер левого предсердия (ЛП, см), конечный диастолический (КДР, см), конечный систолический (КСР, см) и продольный размеры (ПР, см) ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, см), толщина задней стенки ЛЖ в систолу (ТЗСсЛЖ, см) и диастолу (ТЗСдЛЖ, см), переднезадний размер правого желудочка (ПЖ, см), гемодинамически эффективная площадь митрального клапана ($So, \text{см}^2$) по времени полураспада градиента давления $MVA = 220/T1/2$, где $T1/2 = V_{\max}/2$, среднее давление в легочной артерии (ДЛА, мм рт.ст.) по

Таблица 1

Динамика показателей ремоделирования миокарда после ПМК

Показатель	До операции n=54	через 17,1±5,2 мес. после операции n=54	p
ЛП, см	5,0±0,6	4,8±0,7	<0,05
КДР, см	5,3±0,5	5,3±0,5	>0,05
КДО, мл	135,1±35,1	133,8±30,4	>0,05
иКДО	76,2±19,8	74,5±16,8	>0,05
КСР, см	3,5±0,6	3,5±0,6	>0,05
КСО, мл	53,9±19,8	46,8±15,9	<0,05
иКСО	30,5±10,5	26,8±9,7	<0,05
ФВ, %	60,3±9,3	62,6±9,3	<0,05
So, см ²	1,0±0,2	2,4±0,3	<0,001
ИСд	0,66±0,08	0,66±0,07	>0,05
2Н/D	0,36±0,06	0,38±0,06	<0,01
ПЖ, см	1,9±0,5	1,9±0,4	>0,05
ДЛА, мм рт.ст.	37,4±17,7	16,7±8,7	<0,001
б мин., м	172,7±30,6	395,9±73,7	<0,001

формуле Kitabatake N [10]. Определены конечный диастолический (КДО, мл) и конечный систолический (КСО, мл) объемы ЛЖ по Teichgolz $V=(7/(2/4+D)) \cdot D^3$, где D – диаметр полости ЛЖ; масса миокарда (ММ) ЛЖ по формуле Devereaux R; ФВ ЛЖ (%); диастолический индекс сферичности (ИСд) по формуле $ИСд=КДР \text{ ЛЖ}/ПРЛЖ$; индекс относительной толщины стенки (2Н/D) по формуле $2Н/D=(МЖП+ТЗС_{дЛЖ})/КДРЛЖ$. ММ ЛЖ, КДО, КСО индексировались к площади поверхности тела (ППТ) – $ИММ=ММЛЖ/ППТ$, $иКДО=КДО/ППТ$, $иКСО=КСО/ППТ$. ППТ определялась по номограмме Dubois D [8]. Больных с признаками дисфункции протеза или пороками других клапанов сердца в исследование не включали.

Все величины представлены как среднее ± стандартное отклонение. Для определения статистически достоверных различий между независимыми выборками применялся критерий Колмогорова–Смирнова. Для сравнения зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона. Обработка данных производилась с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc).

Результаты и обсуждение

В дооперационном периоде III ФК СН имел место у 30 пациентов (55,6%), IV ФК – у 24 (44,4%). У всех больных после протезирования МК (ПМК) ФК СН снижался. Из пациентов с III ФК в дооперационном периоде после операции 4 (13,3%) имели I ФК, и 26 (86,7%) – II ФК СН. Из больных с IV ФК СН до оперативного лечения, в отдаленном послеоперационном периоде перешли в III ФК – 4 пациента (16,7%), во II ФК – 20 пациентов (83,3%). Пройденная больными дистанция при выполнении ФН – 6-минутной ходьбы увеличилась со 172,7±30,6 м до операции до 395,9±73,7 м в послеоперационном периоде (p<0,001) (таблица 1).

У 12 (85,7%) больных с наличием в предоперационном периоде синусового ритма при динамическом наблюдении после операции он сохранился. У 2 (14,3%) больных с синусовым

ритмом до операции и наличием в анамнезе пароксизмов ФП в послеоперационном периоде зарегистрирована ФП. Попытки восстановления ритма не привели к положительному результату. 4 больным (10%) с постоянной формой ФП в отдаленном послеоперационном периоде был восстановлен синусовый ритм методом электроимпульсной терапии (ЭИТ). Остальным пациентам с постоянной формой ФП в послеоперационном периоде или не пытались восстанавливать синусовый ритм, или попытки были безуспешны, учитывая давность аритмии (2-19 лет) и сохраняющиеся увеличенные размеры ЛП после оперативного лечения. Независимо от ритма сердца у пациентов в послеоперационном периоде достоверно увеличились показатели теста с ФН; у больных с синусовым ритмом: с 210,0±63,7 м – до операции до 435,7±60,2 м – в отдаленном послеоперационном периоде (p<0,001) (таблица 2), у больных с ФП: 161,7±41,3 м и 368,0±75,8 м соответственно (p<0,001) (таблица 3).

Всем пациентам в послеоперационном периоде в схему медикаментозной терапии был включен эналаприл в дозе от 2,5 до 20,0 мг/сут., средняя доза составила 11,7 мг/сут. В течение всего срока наблюдения прием эналаприла продолжили 24 пациента в рекомендованных дозах. Причинами отмены эналаприла служили: развитие гипотонии у 1 больного, появление кашля у 1 пациента. Основным поводом отсутствия в схеме лечения эналаприла стала низкая приверженность пациентов лечению (93,3%).

В предоперационном периоде переносимость ФН в исследуемых группах больных дос-

Таблица 2

Динамика показателей структуры и функции миокарда до и после
ПМК у больных с синусовым ритмом

Показатель	до операции	через 16,4±4,7 месяцев после операции	p
ЛП, см	4,4±0,3	4,2±0,3	>0,05
КДР, см	4,9±0,3	4,9±0,4	>0,05
КДО, мл	110,6±13,2	116,4±22,6	>0,05
иКДО	60,3±6,2	63,5±11,8	>0,05
КСР, см	2,9±0,2	3,1±0,3	>0,05
КСО, мл	37,8±3,4	39,5±7,6	>0,05
иКСО	21,2±1,6	21,6±4,6	>0,05
ФВ, %	67,9±7,1	65,1±7,6	>0,05
So, см ³	0,9±0,1	2,4±0,3	<0,001
ИСд	0,65±0,06	0,66±0,06	>0,05
2Н/D	0,40±0,04	0,40±0,06	>0,05
ПЖ, см	1,8±0,5	1,8±0,4	>0,05
ДЛА, мм рт.ст.	28,1±7,9	15,9±10,6	<0,001
6 мин., м	210,0±63,7	435,7±60,2	<0,001

Таблица 3

Динамика показателей структуры и функции миокарда
до и после ПМК у больных с ФП

Показатель	до операции	через 17,3±5,4 месяцев после операции	p
ЛП, см	5,2±0,6	4,9±0,6	<0,01
КДР, см	5,4±0,5	5,3±0,5	>0,05
КДО, мл	144,3±38,7	136,3±22,8	>0,05
иКДО	82,5±21,1	78,1±18,2	>0,05
КСР, см	3,7±0,5	3,5±0,6	<0,01
КСО, мл	68,1±15,9	53,0±12,3	<0,05
иКСО	37,9±11,7	30,4±12,4	<0,05
ФВ, %	57,7±8,5	61,8±9,9	<0,01
So, см ³	0,9±0,2	2,5±0,4	<0,001
ИСд	0,67±0,09	0,66±0,08	>0,05
2Н/D	0,35±0,06	0,38±0,06	<0,01
ПЖ, см	2,1±0,5	1,9±0,4	>0,05
ДЛА, мм рт.ст.	40,9±15,9	17,7±8,6	<0,001
6 мин., м	161,7±41,3	368,0±75,8	<0,001

товерно не различалась — 169,5±44,0 м и 176,8±58,6 м соответственно (p>0,05). При выделении подгрупп пациентов с синусовым ритмом (таблица 4) и ФП (таблица 5) в группе больных, принимающих эналаприл, и без него, не получено достоверных различий при выполнении нагрузочного теста в послеоперационном периоде.

Анализируя показатели ЭхоКГ в группе больных до оперативного лечения (таблица 1), было отмечено увеличение размеров ЛП, ДЛА. Обращает внимание, что увеличение среднего ДЛА соответствовало I степени легочной гипертензии (ЛГ) (37,4±9,7 мм рт.ст.), а размеры ПЖ (1,9±0,5 см) не отличались от таковых у здоровых лиц. Увеличенный диаметр фиброзного кольца трикуспидального клапана и регургитация 2-3 степени выявлены только у 8 больных (14,8%). Таким образом, оперативное вмешательство пациентам было проведено до форми-

рования патологического ремоделирования правых отделов сердца и резидуальной ЛГ.

Основным эффектом протезирования клапанов при митральном стенозе является увеличение площади открытия клапана, что приводит к коренному улучшению показателей центральной гемодинамики. В настоящем исследовании увеличение площади открытия МК с 1,0±0,2 см³ до 2,4±0,3 см³ (58,3%) (p<0,001), привело к достоверному уменьшению в отдаленном послеоперационном периоде (через 18,1±6,9 месяцев) ДЛА на 55,3% (p<0,001), размеров ЛП на 4% (p<0,05). При наличии стеноза митрального кольца ЛЖ работает в условиях «гиподинамии». Увеличение потока крови в ЛЖ сопровождается восстановлением его функции. Обнаружено, что в отдаленном послеоперационном периоде ФВ увеличилась с 60,3±9,3% до 62,6±9,3% (p<0,05) (таблица 1), это, соответственно, привело к достоверному уменьшению КСО на

Таблица 4

Динамика показателей структуры и функции миокарда после ПМК у больных с синусовым ритмом на фоне различной терапии в послеоперационном периоде

Показатель	до операции			через 16,4±4,7 месяцев после операции		
	1 группа (n=4)	2 группа (n=10)	p	1 группа (n=4)	2 группа (n=10)	p
ЛП, см	4,5±0,1	4,4±0,4	>0,05	4,1±0,5	4,3±0,2	>0,05
КДР, см	5,0±0,1	4,8±0,3	>0,05	4,8±0,6	5,0±0,3	>0,05
КДО, мл	114,0±11,4	109,2±15,5	>0,05	107,4±21,9	120,0±18,7	>0,05
иКДО	58,8±2,4	60,8±7,2	>0,05	55,1±13,6	66,9±9,8	>0,05
КСР, см	3,0±0,3	3,2±0,3	>0,05	2,9±0,5	3,2±0,1	>0,05
КСО, мл	41,7±0,9	35,9±2,0	>0,05	33,8±12,8	41,7±11,9	>0,05
иКСО	22,9±0,6	20,4±1,3	>0,05	17,3±5,7	23,4±2,7	>0,05
ФВ, %	69,5±8,7	65,6±6,1	>0,05	69±2,3	63,6±8,5	>0,05
So, см ³	0,95±0,1	0,94±0,2	>0,05	2,2±0,4	2,4±0,2	>0,05
ИСд	0,66±0,06	0,65±0,07	>0,05	0,63±0,02	0,68±0,06	>0,05
2H/D	0,4±0,01	0,39±0,04	>0,05	0,45±0,08	0,37±0,04	>0,05
ПЖ, см	1,8±0,7	1,9±0,4	>0,05	1,8±0,1	1,9±0,5	>0,05
ДЛА, мм рт.ст.	20,5±6,4	31,2±6,5	>0,05	14,5±2,9	16,5±9,6	>0,05
б мин., м	205,0±46,2	212,0±44,3	>0,05	475±28,9	422,2±49,2	>0,05

Примечание: группы: 1 – без ИАПФ, 2 – с ИАПФ.

Таблица 5

Динамика показателей структуры и функции миокарда после ПМК у больных с ФП на фоне различной терапии в послеоперационном периоде

Показатель	до операции			через 18,6±7,8 месяцев после операции		
	1 группа (n=26)	2 группа (n=14)	p	1 группа (n=26)	2 группа (n=14)	p
ЛП, см	5,3±0,6	5,1±0,7	>0,05	5,0±0,7	4,9±0,5	>0,05
КДР, см	5,2±0,4	5,6±0,7	>0,05	5,4±0,4	5,2±0,6	<0,05
КДО, мл	134,4±23,2	164,0±46,2	>0,05	139,1±26,1	131,0±23,5	<0,05
иКДО	78,9±14,5	89,4±24,2	>0,05	80,8±15,9	73,1±21,4	>0,05
КСР, см	3,7±0,5	3,8±0,7	>0,05	3,5±0,6	3,5±0,7	>0,05
КСО, мл	65,4±19,9	74,7±35,0	>0,05	52,1±18,3	54,7±28,9	>0,05
иКСО	36,5±10,3	41,5±15,8	>0,05	30,3±10,9	30,7±15,2	>0,05
ФВ, %	56,0±8,9	60,9±6,7	>0,05	61,9±9,8	61,4±10,6	>0,05
So, см ³	1,0±0,2	1,0±0,2	>0,05	2,5±0,4	2,3±0,5	>0,05
ИСд	0,65±0,06	0,69±0,1	>0,05	0,67±0,05	0,64±0,07	<0,05
2H/D	0,36±0,05	0,35±0,07	>0,05	0,39±0,06	0,37±0,06	>0,05
ПЖ, см	2,1±0,5	2,1±0,7	>0,05	1,9±0,3	1,9±0,5	>0,05
ДЛА, мм рт.ст.	40,8±14,5	41,0±18,9	>0,05	19,5±9,6	14,4±5,0	<0,05
б мин., м	159,4±36,8	165,8±49,7	>0,05	366,2±83,7	371,4±61,1	>0,05

Примечание: группы: 1 – без ИАПФ, 2 – с ИАПФ.

13,2% и ИКСО на 12,1% ($p < 0,05$). Подобное улучшение кровообращения благотворно сказывается на состоянии всех систем организма больного [2].

При сравнении линейных и объемных показателей ЛЖ у больных с сохранившимся синусовым ритмом через 16,4±4,7 месяцев после ПМК отмечается достоверное изменение показателей, связанных непосредственно с самим эффектом ПМК: уменьшение ДЛА с 28,1±7,9 мм рт. ст. до 15,9±10,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$); нормализация So МК ($p < 0,001$) (таблица 2).

В группе пациентов с ФП через 17,3±5,4 месяцев после оперативного лечения также отмечается достоверное уменьшение ДЛА и нормализация So МК ($p < 0,001$). У пациентов с ФП

имели место достоверное уменьшение размеров ЛП, КСР, КСО и их индексированных значений, увеличение ФВ, лучший показатель относительной толщины стенок ЛЖ ($p < 0,05$) (таблица 3).

Однако у пациентов с синусовым ритмом все эти показатели до оперативного лечения соответствовали нормативным величинам, в то время как пациенты с ФП демонстрируют признаки ремоделирования миокарда в предоперационном периоде.

Таким образом, можно предположить, что лучшая положительная гемодинамика у больных с ФП связана с более выраженными процессами ремоделирования миокарда уже в предоперационном периоде, которые должны реа-

гировать не только на механическую замену клапана, но и на воздействие регуляторов нейроромональных систем. Влияние ИАПФ на ЛГ изучалось в ряде исследований. Было доказано положительное влияние квинаприла на вазоконстрикцию и процессы ремоделирования сосудов малого круга кровообращения [12]. При изучении влияния эналаприла после ПМК, получено достоверное улучшение у больных с резидуальной ЛГ, выражающееся в снижении степени ЛГ, повышении толерантности больных к ФН [5]. При анализе влияния лозартана на ЛГ до оперативного лечения митрального стеноза, и после ПМК у пациентов с сохраняющимися признаками СН были получены положительные результаты в обеих группах [4]. И действительно, оценивая группы больных с синусовым ритмом и ФП в зависимости от терапии, обращает внимание более выраженный эффект на фоне приема ИАПФ, которые являются мощными модуляторами нейроромональных систем.

Различия в показателях внутрисердечной гемодинамики у пациентов с синусовым ритмом, принимающих и не принимающих ИАПФ в послеоперационном периоде, оказались нез-

Литература

1. Бокерия Л.А., Скопин И.И., Бобриков О.А. Современный взгляд на сроки оперативного лечения приобретенных пороков сердца и его результаты. *Клин мед* 2003; 8: 4-10.
2. Кнышова Г.В., Бендет Я.А. Приобретенные пороки сердца. Киев 1997; 55-6.
3. Нарусов О.Ю., Скворцов А.А., Мареев В.Ю. и др. Клинические и гемодинамические эффекты дигоксина у больных с ХСН. *Серд недостат* 2000; 1(1): 12-8.
4. Плечев В.В., Онегов Д.В., Сурков В.А. и др. Опыт применения лозартана при коррекции легочной гипертензии у больных с пороками митрального клапана. *Патол кровообр кардиохиру* 2002; 4: 48-51.
5. Привалов Е.В., Ершов В.И., Ермаков А.И. и др. Лечение резидуальной легочной гипертензии эналаприлом у больных, оперированных по поводу ревматических митральных пороков сердца. *Клин мед* 2000; 2: 40-2.
6. Carson P. Pharmacologic treatment of congestive heart failure. *Clin Cardiol* 1996; 19: 271-7.
7. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative

начительными, кроме уровня ДЛА (таблица 4). ДЛА у пациентов без ИАПФ снизилось на 29,3%, в то время как у пациентов на фоне ИАПФ – оно уменьшилось на 47,1% ($p < 0,05$).

Оценивая послеоперационные показатели гемодинамики у пациентов с ФП, выяснилось, что применение ИАПФ у данной группы пациентов имеет большую гемодинамическую эффективность по сравнению с пациентами с синусовым ритмом (таблица 5). Преимущество приема эналаприла проявилось в более выраженном уменьшении КДР, КДО и ИКДО, КСО. ДЛА у пациентов без ИАПФ в послеоперационном периоде снизилось на 52,2%, в то время как у пациентов на фоне приема ИАПФ – на 64,9%.

Объяснить полученный более выраженный эффект на фоне приема ИАПФ в группе больных с ФП можно наличием большего количества точек приложения для воздействия препаратов у пациентов с ФП.

Заключение

Применение эналаприла у больных после ПМК положительно влияет на динамику размеров полостей сердца и ДЛА, особенно у больных с постоянной формой ФП.

- North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
8. Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximative surface area if height and weight are known. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863-71.
9. Garg R, Yusuf S. For the collaborative group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
10. Kitabatake NA, Michitochi MD, Masato MD, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsod Doppler technique. *Circulation* 1983; 68: 302-9.
11. Pfeffer MA, Brounwald E, Moue LA, et al. on behalf of SAVE Investigators. The effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction following myocardial infarction: result of the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-70.
12. Nong Z, Stassen J-M, Moons L, et al. Inhibition of Tissue Angiotensin-Converting Enzyme With Quinapril Reduces Hypoxic Pulmonary Hypertension and Pulmonary Vascular Remodeling. *Circulation* 1996; 94: 1941-7.

Поступила 27/10-2005

Принята к печати 16/08-2006

Гемодинамические факторы эффективности физических тренировок у больных ревматоидным артритом

А.А. Заводчиков, И.Г. Красивина, А.С. Носкова, А.А. Лаврухина, С.М. Илларионова, С.В. Бутусова

Ярославская государственная медицинская академия. Ярославль, Россия

Hemodynamic determinants of physical training effectiveness in rheumatoid arthritis patients

A.A. Zavodchikov, I.G. Krasivina, A.S. Noskova, A.A. Lavrukhnina, S.M. Illarionova, S.V. Butusova

Yaroslavl State Medical Academy. Yaroslavl, Russia

Цель. Определить характер изменений центральной и периферической гемодинамики у больных ревматоидным артритом (РА) под воздействием лечебной физкультуры с физическими тренировками аэробной направленности (ЛФК-А).

Материал и методы. Объектом исследования были 20 женщин в возрасте 37-65 лет, страдающих серопозитивным РА ≥ 3 лет со средней и минимальной активностью заболевания. Контрольную группу составили 35 здоровых женщин в возрасте 35-64 лет без сердечно-сосудистой патологии. Всем исследуемым проводили ЛФК по индивидуальной программе с выполнением комплексов лечебной гимнастики и ежедневной 30-40-минутной ходьбой в среднем темпе в течение 4 и 12 недель. Каждому был проведен тест с определением расстояния 6-минутной ходьбы (6мх). Центральную гемодинамику оценивали с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). Функциональное состояние эндотелия определяли в постокклюзионной пробе с реактивной гиперемией.

Результаты. После 12 недель ЛФК-А расстояние 6мх увеличилось на 12,5% ($p < 0,05$). Оценка состояния внутрисердечной гемодинамики у больных РА не выявила достоверных изменений ЭхоКГ показателей по сравнению со здоровыми людьми. Достоверные нарушения систолической функции левого желудочка (ЛЖ) отсутствовали. Не отмечено нарушений локальной сократимости миокарда и общего периферического сосудистого сопротивления. Эндотелиальная дисфункция выявлена у 72% больных РА. После 12-недельного курса ЛФК-А зарегистрирован значительный и достоверный рост эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). В группе больных с исходной дисфункцией эндотелия ЭЗВД увеличилась на 83% ($p < 0,05$), в то время как у больных РА с исходно нормальной функцией эндотелия только на 5% ($p > 0,05$).

Заключение. Регулярные физические тренировки при РА необходимы для поддержания эффективного функционирования системы эндотелий-зависимой регуляции сосудистого тонуса. Существенно, что параметры центральной гемодинамики при этом практически не изменялись.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ЛФК, физические тренировки аэробной направленности, эндотелиальная дисфункция, эндотелий-зависимая вазодилатация.

Aim. To investigate central and peripheral hemodynamics in rheumatoid arthritis (RA) patients during aerobic physical training (APT) program.

Material and methods. The study included 20 women, aged 37-65 years, who suffered from sero-positive RA with mild-to-moderate activity, for at least 3 years. The control group included 35 healthy women aged 35-64, without any cardiovascular pathology. All participants underwent individual APT programs (gymnastics, brisk walking for 30-40 minutes per day) for 4 and 12 weeks. Six-minute walking test, echocardiography (EchoCG), post-occlusion test with reactive hyperemia were performed in all participants.

Results. At 12 weeks, walking distance in 6-minute walking test increased by 12,5% ($p < 0,05$). Cardiac hemodynamics, according to EchoCG data, did not differ significantly from that in healthy controls, without any substantial systolic left ventricular (LV) dysfunction, local myocardial dyskinesia, or impaired peripheral vascular resistance registered. APT did not affect LV ejection fraction, end-systolic or end-diastolic LV volumes. Endothelial dysfunction was observed in 72% of RA patients. After 12-week APT course, significant improvement of endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) was registered. In patients with initial endothelial dysfunction, EDVD

increased by 83% ($p < 0,05$), in patients with normal endothelial function – by 5% ($p > 0,05$).

Conclusion. Regular physical training in RA is essential for effective endothelium-dependent regulation of vascular tonus. Physical training does not affect central hemodynamics.

Key words: Rheumatoid arthritis, physical training, aerobic physical training, endothelial dysfunction, endothelium-dependent vasodilatation.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у больных ревматоидным артритом (РА) встречаются в 2-4 раза чаще, чем в общей популяции, и являются основной причиной преждевременной смерти, снижая продолжительность жизни в среднем на 7-10 лет [1-3]. При РА индукция раннего атеросклероза сопровождается нарушением вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия [4,5], а сердечная недостаточность (ХСН) проявляется чаще ухудшением диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) [6,7].

В последнее время коррекция клинических симптомов ХСН проводится с учетом периферических механизмов, включая легочную вентиляцию, микроциркуляцию и дисфункцию эндотелия (ДЭ) [8]. Приоритетным направлением среди возможных вариантов такого воздействия являются физические тренировки (ФТ).

Целью настоящего исследования было определить характер изменений центральной и периферической гемодинамики у больных РА под воздействием лечебной физкультуры с ФТ аэробной направленности (ЛФК-А).

Материал и методы

Объектом исследования были 20 женщин в возрасте 37-65 лет (средний возраст $50,8 \pm 8,1$), страдающих серопозитивным РА ≥ 3 лет. Активность заболевания оценивалась по индексу DAS4 (Disease Activity Score), предложенному EULAR (European League Against Rheumatism) [9]. Критерием включения в исследование была средняя и минимальная активность заболевания ($DAS4 = 2,12 \pm 0,44$). Больные получали стандартизованную терапию метотрексатом (7,5-10 мг/нед.) и преднизолоном (5-7,5 мг/сут.).

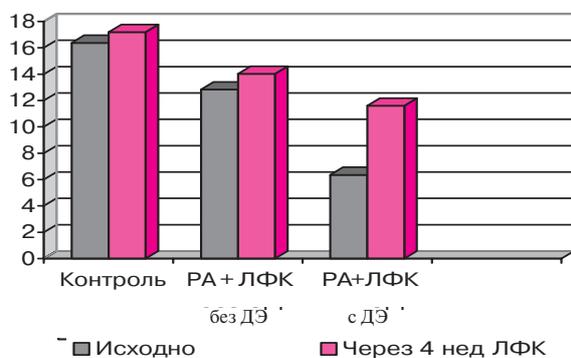


Рис. 1. Внутрисердечная гемодинамика при ФТ у больных РА.

Пациенты не принимали β -адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Контрольную группу составили 35 здоровых женщин в возрасте 35-64 лет (средний возраст $49,8 \pm 9,6$) без ССЗ.

Все исследуемые занимались ЛФК по индивидуальной программе с выполнением комплексов лечебной гимнастики [10] и ежедневной 30-40 минутной ходьбой в среднем темпе в течение 4 и 12 недель.

Каждому исследуемому был проведен тест с определением расстояния 6-минутной ходьбы (6мх) [11]. Центральную гемодинамику оценивали с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате ACUSON (Aspen Advanced) датчиком 3,5 МГц с определением следующих показателей: размер левого предсердия (ЛП, мл), конечные систолические и диастолические объемы ЛЖ (КСО и КДО ЛЖ, мл), фракция изгнания (ФВ, %), конечный диастолический размер (КДР, мм) ЛЖ, масса миокарда (ММ) ЛЖ (г), толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ (мм), межжелудочковой перегородки (МЖП) (мм), диастолическое наполнение ЛЖ (по трансмитральному доплеровскому потоку $= V_e/V_a$, ед), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, $\text{дин} \cdot \text{сек} \cdot \text{см}^{-5}$). Функциональное состояние эндотелия определяли в постокклюзионной пробе с реактивной гиперемией [12].

При статистической обработке использовали программу STATISTICA (Data analysis software system, Statsoft, Inc. 2004) версия 7.0. За уровень достоверности принимали значение $p < 0,05$.

Результаты

Расстояние 6-мх у больных РА составило 528 ± 81 м. После 12 недель ЛФК-А расстояние 6-мх увеличилось до 594 ± 72 м ($+12,5\%$; $p < 0,05$).

Результаты изучения параметров центральной гемодинамики представлены в таблице 1, на рисунке 1.

Оценка состояния внутрисердечной гемодинамики у больных РА не выявила достоверных изменений ЭхоКГ-структурных показателей по сравнению со здоровыми людьми. Не зафиксировано достоверных изменений систолической функции ЛЖ. Диастолическая дисфункция по скорости трансмитрального кровотока ($V_e/V_a < 1,0$) обнаружена у 14 больных (70%). В среднем этот параметр был на 18% ($p < 0,05$) ниже, чем у здоровых лиц. У обследованных больных РА отмечалась тенденция ($+8,6\%$; $p < 0,1$) к повышению ОПСС.

После ЛФК-А не изменились уровень ФВ ЛЖ, а также КСО и КДО ЛЖ. Отсутствовали изменения локальной сократимости миокарда

Таблица 1

Внутрисердечная гемодинамика при ФТ у больных РА

Показатель	Норма	Контроль n=35	РА до ФТ n=20	РА после ФТ n=20
Размер ЛП, мм	<40	33,6±2,2	37,4±3,3	36,5±3,2
КСО ЛЖ, мл	25-50	39,54±7,11	45,4±13,33	42,3±12,7
КДОЛЖ, мл	80-140	135,5±30,6	128,66±27,2	130,8±28,1
ФВ, %	>50	67,95±5,73	64,98±6,17	66,80±5,48
ФВ, %	22-40	30,4±2,36	32,32±2,24	32,20±2,14
КДР ЛЖ, мм	40-55	48,23±3,07	50,82±5,30	49,24±4,18
ММ ЛЖ, г	90-150	159,6±18,9	163,7±18,7	164±19,2
Толщина ЗСЛЖ, мм	<11	10,34±0,54	10,69±0,99	10,74±0,82
Толщина МЖП, мм	<10	9,51±0,71	9,84±1,07	9,92±0,96
Диастолическое наполнение ЛЖ, по трансмитральному доплеровскому потоку= V_e/V_a (ед)	1,0-1,6	1,39±0,15	1,14±0,37	1,30±0,32
ОПСС (дин·сек·см-5)	1000-1400	1249±301	1406±420	1310±384

и ОПСС. Одновременно отмечена положительная динамика со стороны скорости трансмитрального кровотока, которая достигла нормальных значений.

ДЭ выявлена у 72% больных РА. В группе РА обнаружена связь развития ДЭ со стажем заболевания (> 10 лет) ($r=0,39$; $p<0,05$), содержанием в плазме крови С-реактивного белка ($r=0,41$; $p<0,05$) и возрастом больных (> 55 лет) ($r=0,37$; $p<0,05$).

После 12-недельного курса ЛФК-А зарегистрирован значительный и достоверный рост эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). В группе больных с исходно выявленной ДЭ показатель ЭЗВД возрос на 83% ($p<0,05$), в то время как у больных РА с исходно нормальной функцией эндотелия всего на 5% ($p>0,05$). Данные представлены в таблице 2 и на рисунке 2.

Обсуждение

Изменения гемодинамики при хронической сердечной недостаточности (ХСН) характеризуются нарушениями как центральных, так и периферических механизмов. Внутрисердечные механизмы, такие как ухудшение сократимости, дилатация полостей сердца, нарушение диастолического наполнения, асинергия миокарда, определяют темп и тяжесть развития декомпенсации, но все это не существует в отрыве

от нарушений в периферическом звене кровообращения. Одним из основных показателей тяжести и прогноза ХСН служит снижение физической работоспособности, что ассоциируется в основном с периферическими нарушениями [13-15]. Улучшение центральной гемодинамики под влиянием медикаментозной терапии (положительные инотропные средства, ИАПФ) может быть быстрым, но не сопровождается одновременным повышением физической работоспособности. Средства физической реабилитации теоретически могут положительно влиять на толерантность к физическим нагрузкам (ТФН), легочную функцию и скелетную мускулатуру, а также на функцию сосудистого эндотелия у больных с ХСН. ФТ уникальны в своем терапевтическом воздействии, т.к. они проявляются влиянием именно на нарушенные звенья патогенеза при различных заболеваниях, не оказывая, при этом, видимого воздействия на нормально функционирующие системы. В настоящем исследовании у больных РА с сохраненной функцией сосудистого эндотелия ФТ не изменяли достоверно ЭЗВД, а у лиц с нарушенной функцией сосудистого эндотелия ФТ приводили к увеличению ЭЗВД на 83,0% ($p<0,024$). Это согласуется с данными других ав-

Таблица 2
ЭЗВД при ФТ у больных РА

Группы	Исходно	Через 12 недель	% изменений
Контроль	16,38±5,9	17,2±6,0	5,0%; $p>0,05$
РА+ЛФК с исходной ДЭ	6,36±3,94	11,61±3,42	83,0%; $p<0,024$
РА+ЛФК без ДЭ	12,84±2,6	14,02±2,6	9,1%; $p>0,05$

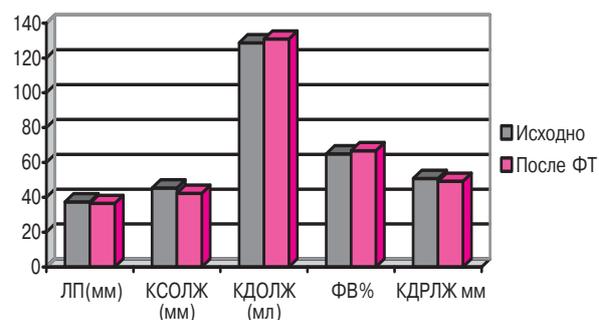


Рис. 2 ЭЗВД у больных РА.

торов о том, что благоприятные эффекты от физической реабилитации более выражены у лиц с изначально нарушенной функцией сосудистого эндотелия, т.е. там, где этот процесс является патогенетически значимым [16].

Вместе с тем, одна из основных задач эндотелия как нейроэндокринного органа связана с обеспечением дилатации сосудистого русла, соответствующей потребности периферической мускулатуры и внутренних органов в адекватном ФН кровоснабжении. Физические занятия улучшают ЭЗВД не только как локальный феномен в активных мышечных группах, но также как системный ответ на регулярную работу относительно больших мышечных масс.

В результате ФТ у пациентов с ХСН может наблюдаться повышение ТФН и улучшение качества жизни (КЖ), несмотря на отсутствие положительных изменений показателей центральной гемодинамики. Повышение выносливости периферических мышц при регулярных ФН вносит вклад в рост физической работоспособности, уменьшение одышки и сниженное восприятие одышки [17]. Периферическая мышечная адаптация вызывает увеличение спо-

собности к экстракции и утилизации кислорода, отсроченное начало анаэробного метаболизма в течение ФН, и меньшую усталость в результате физической деятельности и действий ежедневного проживания [18]. Логично предположить, что улучшение клинической картины при ХСН может быть достигнуто посредством повышения эффективности кислородного метаболизма в скелетных мышцах. Роль физической адаптации, в этом плане, не вызывает сомнений [19].

Дисфункция вазодилатирующей способности сосудистого эндотелия может у больных РА быть причиной общей слабости, патогенез которой при данном заболевании не ясен, а также лежать в основе низкого физического состояния. Таким образом, регулярные ФТ при РА необходимы для поддержания эффективного функционирования системы эндотелий-зависимой регуляции сосудистого тонуса, возможно, для улучшения КЖ при ХСН и замедления ее прогрессирования. Существенно, что доступный метод ультразвуковой детекции реактивной гиперемии может с успехом выполняться для контроля эффективности реабилитационных программ.

Литература

- Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. Вестн РАМН 2003; 7: 6-10.
- del Rincon I, Escalante A. Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5(4): 278-86.
- del Rincon I, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2737-45.
- Запругаева М.Е., Мач Э.С. Функциональное состояние эндотелия и его роль в патогенезе некоторых ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология 2003; 3: 60-2.
- Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 111: 310-4.
- Corrao S, Salli L, Arnone S, et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: evidence of silent heart disease *Eur Heart J* 1995; 16(2): 253-6.
- RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *JACC* 1997; 30: 8-18.
- Сыркин А.Л., Полтавская М.Г., Молчанова И.В. и др. Мышечные механизмы снижения физической работоспособности при хронической сердечной недостаточности и влияние на них бета-адреноблокаторов. *Кардиология* 2005; 10: 31-8.
- van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 916-20.
- Маргазин В.А., Носкова А.С., Бурухиным С.Ф. Лечебная физическая культура. Ярославль «Ремдер» 2006.
- Enright PL, Sherill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1384-7.
- Gelemaier DS. Endothelial function: Does it matter? Is it reversible? *JACC* 1997; 30: 325-33.
- Сыркин А.Л., Полтавская М.Г., Молчанова И.В. и др. Мышечные механизмы снижения физической работоспособности при хронической сердечной недостаточности и влияние на них бета-адреноблокаторов. *Кардиология* 2005; 10: 31-8.
- Wasserman K, Yong-Ta Zhang, Gitt A, et al. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2221-7.
- Cohen-Solal A, Logeart D, Gaul C, et al. Cardiac and peripheral responses to exercise in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 931-45.
- Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med* 2003; 33(14): 1013-35.
- Belardinelli R. Exercise training in heart failure patients. In: *Cardiopulmonary Exercise Testing and Cardiovascular Health*. Ed. K. Wasserman. Armonk (NY): Futura Publishing Company 2002; 209-20.
- McConnell TR. A review to develop an effective exercise training for heart failure patients. *Eura Medicophys* 2005; 41(1): 49-56.
- Levy WC, Maichel BA, Steele NP, et al. Biomechanical efficiency is decreased in heart failure during low-level steady state and maximal ramp exercise. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(7): 917-26.

Поступила 18/12-2006

Принята к печати 26/12-2006

Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин с гиперурикемией в климактерии

Н.В. Тагильцева, Н.В. Изможерова, А.А. Попов, А.Н. Андреев

Уральская государственная медицинская академия Росздрава. Екатеринбург, Россия

Cardiovascular risk factors in climacteric women with hyperuricemia

N.V. Tagiltseva, N.V. Izmozherova, A.A. Popov, A.N. Andreev

Ural State Medical Academy, State Federal Agency for Health and Social Development. Yekaterinburg, Russia.

Цель. Оценить факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин с гиперурикемией в климактерии.

Материал и методы. В одномоментное исследование включены 672 женщины. В зависимости от уровня мочевой кислоты (МК) пациентки разделены на кватили по 168 человек. Сравнивались пациентки 1 и 4 кватилей. Оценены антропометрические параметры, показатели липидного и углеводного обменов, диагностировали артериальную гипертонию (АГ), ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, из анамнеза выясняли перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения и инфаркт миокарда.

Результаты. Гиперурикемия обнаружена у 190 женщин. У пациенток 4 кватили частота распространения ожирения и избыточной массы тела была значимо выше, чем в 1: 62 (36,9%), 69 (41,1%) и 43 (25,6%), 63 (37,5%) соответственно. Более 50% пациенток 4 кватили имели окружность талии > 88 см. У пациенток с гиперурикемией значимо чаще регистрировали гипертриглицеридемию (ГТГ), снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), повышение ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) и коэффициента атерогенности (КА).

Заключение. У женщин с гиперурикемией в климактерии увеличивается частота абдоминального ожирения, ГТГ, повышается содержание ХС ЛОНП, КА и снижается концентрация ХС ЛВП.

Ключевые слова: женщины, климактерий, одномоментное исследование, мочевая кислота, абдоминальное ожирение, сердечно-сосудистые заболевания.

Aim. To study risk factors (RF) of cardiovascular disease (CVD) in climacteric women with hyperuricemia.

Material and methods. This cross-sectional study included 672 women, divided into quartiles (n=168 each) by uric acid (UA) levels. Patients from 1st and 4th quartiles were compared. Anthropometry, lipid and carbohydrate metabolism parameters were assessed, arterial hypertension (AH), coronary heart disease, and chronic heart failure were diagnosed. Stroke, transient ischemic attack, and myocardial infarction in anamnesis were also registered.

Results. Hyperuricemia was observed in 190 women. In 4th quartile, obesity and overweight prevalence was significantly higher than in 1st quartile: 62 (36,9%), 69 (41,1%) and 43 (25,6%), 63 (37,5%), respectively. More than 50% of the 4th quartile patients had waist circumference >88 cm. In hyperuricemic women, hypertriglyceridemia, low levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-CH), plus increased levels of very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-CH) and atherogenicity index (AI) were significantly more prevalent.

Conclusion. In climacteric women with hyperuricemia, abdominal obesity and hypertriglyceridemia prevalence, VLDL-CH and AI levels are increased, and HDL-CH levels are decreased.

Key words: Cross-sectional study, uric acid, abdominal obesity, climacteric period, cardiovascular disease.

Роль мочевой кислоты (МК) как фактора риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их исходов у женщин достаточно широко обсуждается в последние годы [6,7,11-13,21]. С наступлением менопаузы концентрация МК в крови увеличивается по сравнению с репродуктивным возрастом [5,18]. Высокая частота распространения гиперурикемии (ГУ) у женщин > 50 лет подтверждена во многих исследованиях [5,8,16,17]. Ожирение, гиперсимпатикотония, инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия (ГИ) могут способствовать повышению уровня МК [13,15].

Целью настоящего исследования явилась оценка ФР ССЗ у женщин с гиперурикемией в климактерии.

Материал и методы

В одномоментное исследование на условиях добровольного информированного согласия включены 672 жительницы г. Екатеринбурга, пришедшие на терапевтический прием по проблеме менопаузы, медиана возраста 52,0 года, (25 и 75 процентиля 49—: 55 года). Медиана длительности менопаузы составила 2,5 года, (25 и 75 процентиля 0—: 6 лет). МК определялась спектрофотометрическим методом на приборе «Clima MC-15 RAL Technica para el Laboratorio, S.A.». В зависимости от уровня МК участницы исследования были разделены на квартили. Сравнивались пациентки 1 и 4 квартилей.

Исследование предусматривало: клинический осмотр, физикальное обследование, измерение артериального давления (АД), массы тела (МТ), роста, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), вычисление индекса массы тела (ИМТ) и отношения ОТ/ОБ. Степень увеличения объема висцеральной жировой ткани оценивали по ОТ: < 80 см — норма, 81-88 см — умеренное увеличение, > 88 см — выраженное увеличение объема жировой ткани. Тяжесть климактерических расстройств определяли с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [4]. Выраженность нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных симптомов оценивали по 4-балльной системе — от 0 до 3 баллов. Сумма баллов по группам составляет значение ММИ. Значения ММИ < 10 баллов по шкале нейровегетативных симптомов расценивали как отсутствие климактерического синдрома (КС), 11-20 баллов — как КС легкой степени, 21-30 баллов — средней степени тяжести, ММИ ≥ 31 — тяжелый КС. Обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы оценивались однотипно. Индекс, равный 0 — отсутствие нарушений, 1-7 баллов — легкие нарушения, 8-14 баллов — нарушения средней степени тяжести, ≥ 15 баллов — тяжелое проявление КС.

Артериальная гипертензия (АГ) и стабильная стенокардия (СС) диагностировались согласно Российским рекомендациям Комитета экспертов ВНОК 2004. Диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) выставляли на основании «Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН». Диагностику нарушений углеводного обмена проводили согласно классификации ВОЗ 1999.

Уровень глюкозы определяли глюкозо-диоксидоредуктазной медиаторной реакцией на приборе «Accu-Chek

Active Roche» с использованием тест-полосок «Accu-Chek Active». Содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным способом на анализаторе «Cobas Integra», Roche: тест-системами «Roche Chol-2», «Roche HDL-C plus 2 gen», «Roche TG». Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле $КА = ОХС / ЛВП$. Уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) рассчитывали по формуле Friedwald WT 1972. Кровь для исследования брали натощак в 8 часов утра из локтевой вены после 14-часового голодания. В исследовании не участвовали пациентки, получавшие гиполипидемическую терапию.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ «Statistica for Windows 5.0» с использованием критерия Манна-Уитни; данные приведены в виде медианы, 25 и 75 процентиля. Достоверность различий частот в группах оценивали с помощью критерия χ^2 .

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Центральной городской больницы №6 г. Екатеринбурга.

Результаты

ГУ обнаружена у 190 участниц исследования, т.е. все члены 4 квартиля имели повышенные уровни МК. Группы не различались по возрасту, возрасту наступления менопаузы, длительности постменопаузы. Значимые различия получены по весу, ИМТ, ОТ, ОБ. По тяжести клинических проявлений КС, оцененного с помощью ММИ, значимые различия получены по обменно-эндокринным и психоэмоциональным симптомам. Суммарное значение ММИ было значимо > у лиц 1 квартиля (таблица 1).

Пациентки 4 квартиля в 62 (36,9%) случаях страдали ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²), 69 (41,1%) имели избыточную МТ (ИМТ 25,0-29,9 кг/м²), у 37 (22,0%) женщин ИМТ был < 25,0 кг/м². В 1 квартиле ожирением страдали 43 (25,6%), избыточную МТ имели 63 (37,5%) пациентки, 62 (36,9%) — нормальную МТ (рисунок 1). Таким образом, частота ожирения и избыточной МТ в 4 квартиле была значимо выше, чем в первом ($\chi^2=10,024$; $df=2$; $p=0,007$).

Группы значимо различались по частоте и степени выраженности увеличения ОТ; > 50% пациенток 4 квартиля имели ОТ > 88 см (рисунок 2).

Группы значимо различались по уровню ХС ЛВП, ТГ, ХС ЛОНП и КА. Достоверные различия по концентрации глюкозы между группами отсутствовали, но имела место явная тенденция к повышению этого показателя в группе 4 квартиля (таблица 2).

Частота АГ, ишемической болезни сердца

Таблица 1

Показатели	Антропометрические данные и показатели тяжести КС (Ме, 25 и 75 процентиля)		p
	Группы		
	1 квартиль (n=168)	4 квартиль (n=168)	
Возраст, лет	52 (48÷56)	52 (48÷55,5)	0,785
Длительность менопаузы, лет	2,5 (0÷6)	3 (0÷6,5)	0,534
Вес (кг)	69,0 (60,0÷77,2)	72,1 (65,0÷81,0)	0,003
ИМТ (кг/м ²)	26,8 (23,7÷30,1)	28,5 (25,2÷31,9)	0,005
ОТ (см)	84,5 (77,0÷93,0)	89,0 (80,0÷96,0)	0,026
ОБ (см)	105,5 (100,0÷111,0)	108,0 (102,0÷113,0)	0,015
ОТ/ОБ	0,80 (0,75÷0,85)	0,81 (0,76÷0,85)	0,317
Нейровегетативные симптомы, баллы	15,0 (11,0÷19,0)	14,0 (10,0÷18,0)	0,437
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	5,0 (4,0÷8,0)	5,0 (3,0÷7,0)	0,039
Психоэмоциональные симптомы, баллы	10,0 (7,0÷14,0)	9,0 (5,0÷13,0)	0,013
ММИ, баллы	31,0 (24,0÷39,0)	28,0 (20,0÷37,0)	0,044

Таблица 2

Показатели	Основные метаболические показатели (Ме, 25 и 75 процентиля)		p
	1 квартиль (n=168)	4 квартиль (n=168)	
МК, (мкмоль/л)	213,5 (182,2÷230,0)	413,9 (387,0÷480,6)	<0,001
Глюкоза, (ммоль/л)	4,9 (4,5÷5,6)	5,21 (4,4÷5,9)	0,093
ОХС (ммоль/л)	5,80 (5,20÷6,80)	5,80 (5,10÷6,70)	0,765
ХС ЛВП, (ммоль/л)	1,58 (1,32÷1,83)	1,44 (1,09÷1,75)	0,001
ТГ, (ммоль/л)	1,10 (0,90÷1,62)	1,49 (1,08÷2,04)	<0,001
ХС ЛНП, (ммоль/л)	3,69 (2,94÷4,47)	3,72 (2,94÷4,43)	0,948
ХС ЛОНП, (ммоль/л)	0,50 (0,41÷0,75)	0,68 (0,49÷0,93)	<0,001
КА	3,70 (2,97÷4,71)	4,09 (3,28÷5,21)	0,008

Таблица 3

Группы	Частота ССЗ и остеоартроза коленных суставов			p
	1 квартиль (n=168)	4 квартиль (n=168)	χ^2	
АГ	110 (65,5%)	111 (66,1%)	0,000	1,0
ИБС	13 (7,7%)	21 (12,5%)	1,603	0,205
ИМ	1 (0,6%)	4 (2,4%)	0,812	0,368
ХСН	41 (24,4%)	60 (35,7%)	4,587	0,032
ОНМК	6 (3,6%)	5 (3,0%)	0,000	1,0
Остеоартроз коленных суставов	77 (45,8%)	78 (46,2%)	0,000	1,0
Нарушение гликемии натощак	18 (10,7%)	16 (9,5%)	0,033	0,856
Нарушение толерантности к глюкозе	2 (1,1%)	8 (4,7%)	2,577	0,108
СД 2 типа	7 (4,1%)	7 (4,1%)	0,075	0,785

(ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), остеоартроза коленных суставов по группам не различалась. АГ и остеоартроз коленных суставов в обеих группах встречались чаще, чем в общей популяции. Пациентки значимо различались по частоте развития ХСН (таблица 3). Ни одна пациентка не имела в анамнезе типичных атак подагрического артрита. Никто из участниц не получал аллопуринол. По частоте сахарного диабета (СД) и другим нарушениям углеводного обмена группы значимо не различались. Частота приема препаратов, которые могут оказывать влияние на обмен мочевой кислоты, была сопоставима у пациенток 1 и 4 квартилей (таблица 4).

Обсуждение

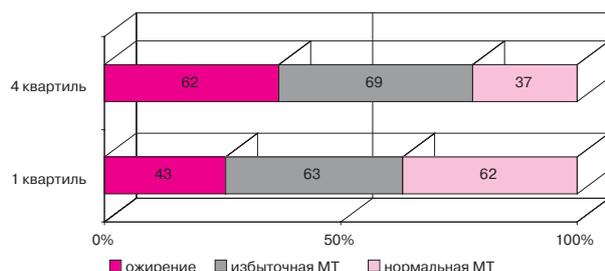
Полученные результаты подтверждают высокую частоту распространения сердечно-сосудистых ФР у женщин с ГУ в климактерии [6,7,11-13,21]. В многоцентровых исследованиях показано, что развитие ГУ у женщин, как и у мужчин, сопровождается увеличением распространенности избыточной МТ и ожирения, злоупотребления алкоголем и применением диуретиков [8,10,16,17]. Сегодня наличие ГУ у нормотоников рассматривается как предиктор развития у них АГ [19]. У пациентов, лечившихся диуретиками с антигипертензивной целью, ГУ и сердечно-сосудистые события распространены значимо чаще [7]. Концентрация МК увеличива-

Таблица 4

Частота приема препаратов, которые могут оказать влияние на обмен МК

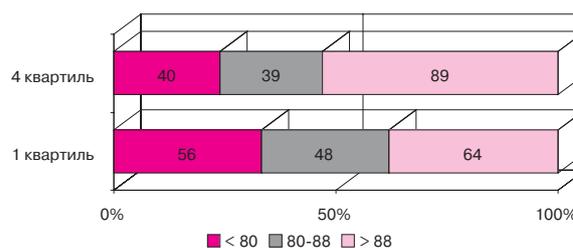
Группы	1 квартиль (n=168)	4 квартиль (n=168)	χ^2	p
Антигипертензивная терапия (все препараты)	64 (38,0%)	69 (41,1%)	0,118	0,66
Гидрохлортиазид	11 (6,6%)	12 (7,1%)	0,000	1,0
Индапамид	23 (13,7%)	21 (12,5%)	0,26	0,87
Комбинированные препараты, содержащие диуретики	10 (6,0%)	9 (5,4%)	0,000	1,0
Фуросемид	1 (0,6%)	3 (1,8%)	-	-
Лозартан	6 (3,6%)	3 (1,8%)	-	-
НПВП	21 (12,5%)	24 (14,3%)	0,103	0,75
Метформин	6 (3,6%)	8 (4,8%)	0,075	0,79

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.



$\chi^2=10,024$; $df=2$; $p=0,007$.

Рис. 1 Частота избыточной МТ и ожирения в группах.



$\chi^2=7,683$; $df=2$; $p=0,021$.

Рис. 2 Частота и степень выраженности увеличения ОТ.

ется с возрастом, и распространенность ГУ среди мужчин в несколько раз превышает таковую среди женщин [10,22]. Обнаружена обратная связь между уровнем эстрогенов и концентрацией МК в плазме крови [14,23], поэтому некоторые авторы предлагают считать наступление менопаузы самостоятельным ФР развития ГУ [5,17]. При назначении заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе зафиксировано значимое снижение ГУ [20].

Механизмы, лежащие в основе повышения содержания МК у пациентов с АГ, точно не известны. Показано, что увеличение уровня МК на 1 мг/дл ассоциируется с ростом частоты сердечно-сосудистых событий на 10% у больных АГ, что равноценно повышению систолического артериального давления (САД) на 10 мм рт.ст. или увеличению концентрации ХС на 20 мг/дл [7]. У женщин ГУ в большей степени ассоциировалась с наличием маркеров метаболического синдрома (МС), нежели с употреблением алкоголя по сравнению с мужчинами [10]. Также известно, что ГУ ассоциируется с абдоминальным ожирением (АО), АГ, ИР и другими проявлениями МС [1,3,9,13,23]. ИР и компенсаторная ГИ, сопровождающие ожирение, обуславливают гиперсимпатикотонию, реабсорбцию натрия и повышение АД [10]. Все эти механизмы могут спосо-

бствовать повышению уровня МК. После введения поправки на ИМТ, влияние обсуждаемых факторов на ГУ ослабевало [13], что отражает преобладание влияния избытка жировой ткани. ГУ может являться маркером ИР, что подтверждено 8-летним исследованием, доказавшим связь между содержанием МК и ИР [15].

Больные АГ и с уровнем МК в плазме крови > 300 мкмоль/л, представляют собой особую группу, в которой риск поражения органов-мишеней происходит не только под воздействием метаболических расстройств, но и нарушения суточного профиля АД [3]. У этих же пациентов более повышены уровни ОХС, ЛНП, ТГ, глюкозы сыворотки крови и снижены ЛВП [3]. Во многих исследованиях отмечается ассоциация содержания МК с гиперлипидемией, в особенности с гипертриглицеридемией (ГТГ) [2,10]. Связь между концентрацией МК, ЛВП и ЛНП была менее значимой. Эти нарушения являются проявлениями МС, наличие которого существенно увеличивает сердечно-сосудистый риск [13]. Высокая частота поражения коленных суставов, снижающая двигательную активность, возможно, вносит свой вклад в увеличение риска ССЗ, вызывая снижение ЛВП.

Таким образом, у женщин в климактерии диагностика АО и АГ должна сопровождаться

определением уровня МК с целью выбора активной антигипертензивной терапии.

Выводы

– ГУ ассоциируется с высокой частотой АО у женщин в климактерии.

Литература

1. Джанашия П.Х., Диденко В.А. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? РКЖ 2001; 1(27): 29-34.
2. Донсков А.С., Балкаров И.М., Голубь Г.В. и др. Клиническое значение индекса массы тела и индекса талия бедро у пациентов с артериальной гипертензией: связь с повышением мочевой кислоты. Клиническая медицина 2002; 1: 31-4.
3. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. РМЖ 2002; 10(10): 431-6.
4. Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А., Москаленко Н.П. Климактерический синдром. Москва «Медицина» 1988; 288 с.
5. Соловьева А.О., Балкаров М.И., Сметник В.П. и др. Особенности обмена мочевой кислоты у женщин в климактерии. Клиническая медицина 2005; 83(5): 42-5.
6. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension 1999; 34: 144-50.
7. Alderman MH. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease. Current Hypertension Reports 2001; 3: 184-9.
8. Chang HY, Pan WH, Yeh WT, Tasi KS. Hyperuricaemia and gout in Taiwan: results from the Nutritional and Health Survey in Taiwan (1993-1996). J Rheumatol 2001; 28(7): 1640-6.
9. Chiou WK, Lin JD, Weng HF, et al. Correlation of the dysmetabolic risk factors with different anthropometric measurements. Endocr J 2005; 52(1): 139-48.
10. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. BMC. Public Health 2004; 4: 9-17.
11. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999; 131: 7-13.
12. Fang J, Alderman MN. Serum uric acid and cardiovascular mortality – The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971–1992. JAMA 2000; 283: 2404-10.
13. Goya Wannamethee S. Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease. Cur Hypertens Reports 2001; 3: 190-6.
14. Heller HJ, Sakhaee K, Moe OW, Pak CY. Etiological role of estrogen status in renal stone formation. J Urol (Baltimore) 2002; 168(5): 1923-7.
15. Kerkalainen P, Sarlund H, Laakso M. Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance. Metabolism 2000; 49: 1247-54.
16. Lai S.W., Tan C.K., Ng K.C. Epidemiology of hyperuricaemia in the elderly. Yale J Biol Med 2001; 74(3): 151-7.
17. Lin KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricaemia and gout in Kin-hu, Kinmen. J Rheumatol 2000; 27(4): 1045-50.
18. Meyers AR, Epstein FH, Dodge HJ, et al. Hyperuricaemia of serum uric acid to risk factors in coronary artery disease. Am J Med 1966; 45: 520-8.
19. Nagahama K, Inoue T, Iseki K, et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Ok. Hypertens Res 2004; 27(11): 835-41.
20. Sumino H, Ichikawa S, Kanda T, et al. Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia. Lancet 1999; 354(2): 1643-4.
21. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the Piuma Study. Hypertension 2000; 36: 1072-8.
22. Yamamoto T. Influence of sex and age on serum uric acid level. Nippon Rincho 2003; 61(Suppl. 1): 131-3.
23. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. Circ J 2005; 69(8): 928-33.

Поступила 10/03-2006
Принята к печати 31/03-2006

Прогностическое значение избыточной массы тела у мальчиков-подростков: 10-летнее проспективное наблюдение

В.Б. Розанов, А.А. Александров, Е.Н. Шугаева, Г.Я. Масленникова, С.Г. Смирнова
Научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Overweight prognostic value in adolescent boys: 10-year prospective study

V.B. Rozanov, A.A. Alexandrov, E.N. Shugaeva, G.Ya. Maslennikova, S.G. Smirnova
State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development.
Moscow, Russia

Цель. Оценить динамику, устойчивость и прогностическое значение избыточной массы тела (ИМТ) у мальчиков-подростков.

Материал и методы. В проспективном исследовании участвовали 376 мальчиков-подростков. За 10-летний период наблюдения проведено 5 повторных обследований в возрасте 12, 13, 15, 17 и 22 лет. Программа обследования включала: измерение МТ, длины тела, индекса Кетле (ИК), толщины кожных складок под лопаткой, на животе и над трицепсом, оценку полового созревания (ПС).

Результаты. Динамика антропометрических показателей у мальчиков в периоде ПС отражала процесс формирования взрослого типа ожирения с централизацией подкожного жира и была сопряжена с увеличением распространенности ИМТ и ожирения уже в позднем периоде пубертата (после 15 лет). Более чем у 50% мальчиков-подростков ИМТ сохранялась в молодом взрослом возрасте. 54,5% молодых людей в возрасте 22 лет имели ИМТ или ожирение в раннем подростковом возрасте. С увеличением ИК у мальчиков-подростков увеличивалась его устойчивость (трекинг) в последующих периодах жизни и повышался риск развития ИМТ или ожирения в молодом взрослом возрасте. ИМТ или ожирение в молодом взрослом возрасте наблюдались не только у мальчиков с ИМТ, но и их сверстников с нормальным высоким значением ИК.

Заключение. Выявленные особенности возрастной динамики антропометрических показателей служат основанием для начала профилактического вмешательства в детском возрасте – в препубертатном или раннем пубертатном периодах, и не только в группах риска, но и на популяционном уровне.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, трекинг, подростки, проспективное наблюдение.

Aim. To assess dynamics, stability, and prognostic value of overweight (OW) in adolescent boys.

Material and methods. This prospective study included 376 adolescent boys. During 10-year follow-up, five clinical examinations were performed (at the age of 12, 13, 15, 17, and 22 years). Examination program included measuring body weight and height, body mass index (BMI), subscapular, abdominal, and triceps skin fold thickness, pubescence assessment.

Results. In pubescence period, anthropometry dynamics demonstrated formation of adult obesity type, with central subcutaneous adiposity. OW and obesity prevalence increased as early as in late pubertal period (after 15 years). More than in 50% of the adolescent boys, OW was registered in early adulthood period. Among 22-year-olds, 54,5% suffered from OW or obesity in early adolescence. BMI increase in adolescence was associated with its later stabilization (tracking) and increased risk of OW and obesity in early adulthood. OW and obesity in early adulthood were observed in adolescent boys with OW or high-normal BMI.

Conclusion. The observed age dynamics of anthropometric parameters points to the need for early preventive measures in risk groups and general population, starting in pre-pubertal or early pubertal periods.

Key words: Overweight, obesity, tracking, adolescents, prospective follow-up.

Массу тела (МТ) часто рассматривают в качестве индикатора здоровья — настоящего и будущего. Это обусловлено тем, что избыточная масса тела (ИМТ) и ожирение в связи с широкой их распространенностью среди взрослого населения являются одними из основных факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых (ССЗ) и других хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [1]. Распространенность ИМТ и ожирения у детей и подростков на протяжении последних двух десятилетий во многих развитых странах увеличивалась быстрыми темпами и в настоящее время достигла эпидемических размеров [2]. Предполагают, что к 2010г в государствах Европейского Союза количество детей и подростков с ИМТ и ожирением увеличится до 36,7% и 8,8% [2]. В США сложилась еще более тревожная ситуация: к 19 годам жизни 41,3% белых девушек имеют ИМТ, а 18% страдают ожирением [3]. По данным Russian Longitudinal Monitoring Survey, которое проводилось в стране в период 1992-1998гг во время экономических реформ и охватывало все регионы России, распространенность ИМТ у детей и подростков в стране в тот период даже снизилась: в возрасте 6-9 лет — с 26,4% до 10,2%, а в возрасте 10-18 лет — с 11,5% до 8,5% [4]. Детское и подростковое ожирение вызывает особый интерес из-за риска развития взрослого ожирения и связанных с ним заболеваний. Раннее выявление и профилактика ФР могут приостановить и замедлить развитие ССЗ в более зрелом возрасте.

Цель данного исследования заключается в том, чтобы оценить динамику, устойчивость и прогностическое значение ИМТ у мальчиков-подростков.

Материал и методы

Исходную репрезентативную популяционную выборку составили мальчики 11-12 лет двух районов г. Москвы в количестве 1005 человек. За 10-летний период проспективного наблюдения проведено 5 повторных обследований в возрасте 12, 13, 15, 17 и 22 лет. В объединенную когорту (группа профилактики и группа сравнения) вошли 376. Решение поставленной выше задачи в основном осуществлялось на лонгитудинальной когорте, представленной группой сравнения (n=163), для того, чтобы исключить влияние профилактического вмешательства на естественную динамику, устойчивость и прогностическое значение исследуемых показателей.

Во время каждого обследования оценивались МТ, длина тела (ДТ) и толщина кожных складок (КС). Для оценки соотношения МТ и ДТ использовали индекс Кеттелле (ИК), который вычисляли по формуле:

$$\text{ИК} = \text{МТ (кг)} / \text{ДТ (м)}^2.$$

ИМТ и ожирение у детей и подростков < 18 лет устанавливали на основании значений ИК, соответствующих возрастному-половому критерию ИМТ и ожирения [5]. Толщина КС измерялась над трицепсом (КСТ), под лопаткой (КСЛ) и на животе (КСЖ). В анализ включали среднее значение из двух измерений. Рассчитывался индекс централизации подкожного жира (ИЦЖ), как отношение $(\text{КСЛ} + \text{КСЖ}) / \text{КСТ}$. Половое созревание (ПС) оценивали визуально по наличию вторичных половых признаков, выраженность которых определялась в баллах по шкале Tanner JM 1962 [6]. Все измерения выполняли стандартизованными методами с регулярным контролем качества измерений.

При статистическом анализе рассчитывались простые описательные статистики. Межгрупповые различия проверялись с помощью ковариантного анализа и χ^2 -теста. Для оценки трекинга ИМТ и ожирения рассчитывались простые корреляции Пирсона, называемые ниже трекинг-коэффициентами. Связь исходных показателей с будущим значением ИК определялась с помощью множественного регрессионного анализа (рассчитывался коэффициент детерминации — R^2). Относительные риски (ОР) развития ИМТ и ожирения во взрослом состоянии оценивались с помощью метода Мантеля-Хэнзеля на базе таблиц сопряженности. Вычислялись отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ).

В группу сравнения вошли дети и подростки без указанных ФР (ОШ=1,00). Для описания силы трекинга ИМТ применялся коэффициент (к) каппа Коэна (Cohen's kappa) [7]. Критерием достоверности было выбрано значение $p < 0,05$. Статистическая обработка выполнена с помощью программного обеспечения SAS (Версия 8.2 для Windows) и SPSS (Версия 13.0 для Windows).

Результаты исследования

Естественная динамика распространенности ИМТ и ожирения среди лиц мужского пола в лонгитудинальной когорте группы сравнения представлена на рисунке 1. Распространенность ИМТ и ожирения в возрасте 12-15 лет оставалась на одном и том же уровне, к 17 годам увеличилась в полтора раза, а к 22 годам — более чем в 2,5 раза по отношению к исходной — с 5,5% до 13,5% ($p < 0,01$).

Средние значения антропометрических показателей у мальчиков-подростков из группы сравнения на 1 и последующих этапах 10-летнего проспективного наблюдения представлены в таблице 1. На всем протяжении проспективного исследования отмечалось непрерывное увеличение средних значений МТ, ДТ, ИК. В возрастном промежутке 13-15 лет наблюдался «пубертатный спурт» — самая высокая скорость и показатели прироста МТ и ДТ (таблицы 2 и 3); скорость и показатели прироста КС были минимальными по сравнению с другими возрастными промежутками. После 15-

Таблица 1

Средние значения (X) и стандартные отклонения (SD) антропометрических показателей у мальчиков-подростков на 1 и последующих этапах 10-летнего проспективного наблюдения (n=163)

Возраст, годы	МТ, кг		ДТ, см		ИК, кг/м ²		КСЛ, мм		КСЖ, мм		КСТ, мм		ИЦЖ		Суммарная оценка ПС по Tanner JM, баллы	
	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD
12	40,1	7,2	151,2	6,7	17,4	2,3	7,7	4,8	7,9	5,5	12,1	5,5	0,9	0,3	3,2	1,4
13	44,5	8,1	156,5	7,7	18,1	2,3	8,5	5,8	9,5	7,2	10,9	4,9	1,2	0,4	4,2	1,5
15	58,0	9,5	172,1	7,6	19,5	2,4	9,0	4,8	8,8	5,5	9,0	4,0	1,5	0,4	7,1	1,7
17	66,3	9,6	177,9	6,3	20,9	2,7	12,0	7,0	10,9	5,4	8,3	4,2	2,2	0,8	9,3	1,0
22	72,4	10,9	179,9	6,5	22,4	3,0	13,1	7,2	16,0	10,2	8,5	4,3	2,7	1,1	-	-

Таблица 2

Скорость изменения (v) антропометрических параметров (M±m) у лиц мужского пола в возрасте 12-22 лет

Переменные	M ± m ^a	v1	v2	v3	v4	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₁₋₄	P ₂₋₃	P ₂₋₄	P ₃₋₄
МТ, кг/год	40,1±0,6	4,7±0,20	6,5±0,14	4,4±0,16	1,1±0,10	0,001	н/д	0,001	0,001	0,001	0,001
ДТ, см/год	151,2±0,5	5,5±0,19	7,5±0,13	3,1±0,16	0,4±0,03	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
ИК, (кг/м ²)/год	17,4±0,2	0,7±0,07	0,7±0,04	0,8±0,04	0,3±0,03	н/д	н/д	0,001	н/д	0,001	0,001
КСЛ, мм/год	7,9±0,4	0,8±0,25	0,2±0,13	1,6±0,20	0,1±0,09	н/д	0,02	0,001	0,001	н/д	0,001
КСЖ, мм/год	7,7±0,4	1,7±0,40	-0,3±0,20	1,1±0,18	0,9±0,12	0,001	н/д	0,001	0,001	н/д	0,001
КСТ, мм/год	12,1±0,4	-1,3±0,25	-0,9±0,12	-0,4±0,12	0,0±0,05	н/д	0,001	0,001	0,003	0,001	0,014
ИЦЖ	0,9±0,3	0,3±0,03	0,1±0,02	0,4±0,03	0,1±0,02	0,001	н/д	0,001	0,001	н/д	0,001

Примечание: ^a – исходные значения антропометрических параметров у мальчиков в возрасте 12 лет; v1 – скорость изменения средних значений антропометрических параметров в возрастном интервале 12-13 лет; v2 – в возрастном интервале 13-15 лет; v3 – в возрастном интервале 15-17 лет; v4 – в возрастном интервале 17-22 лет.

летнего возраста происходил рост жировой массы с усилением централизации подкожного жира (таблица 1) в основном за счет увеличения толщины КСЖ (таблицы 2 и 3). «Пубертатный спурт» был сопряжен с динамикой показателей ПС.

На рисунке 2 отражены трекинг-коэффициенты для антропометрических показателей в 10-летней лонгитудинальной когорте, которые свидетельствуют о тесной положительной взаимосвязи между ИК и жировой компонентой МТ в раннем подростковом и молодом взрослом возрастах. Несмотря на то, что сила этой связи уменьшалась с увеличением продолжительности наблюдения, она оставалась сильной для ИК,

МТ и КСЛ, умеренно сильной – для КСЖ и КСТ и от умеренной до слабой – для ИЦЖ.

В таблице 4 представлена взаимосвязь ИК с другими антропометрическими показателями у мальчиков-подростков. ИК был тесно связан с МТ и жировой компонентой МТ (КСЛ, КСЖ и КСТ) во всех возрастах. Эти корреляции отличались стабильностью с колебаниями от умеренно сильных до сильных. Кожные складки в различных возрастах объясняли от 40,1% до 72,0% дисперсии ИК. Корреляция ИК с ДТ была слабой, но положительной и статистически значимой только в возрасте 12-15 лет. Корреляции ИК с ИЦЖ были менее устойчивыми и в ~ 2 раза слабее корреляций ИК с КС. Вклад ИЦЖ

Таблица 3

Изменения (Δ) антропометрических параметров у лиц мужского пола в возрасте 12-22 лет (n=163)

Переменные	M ± m ^a	Δ1	Δ2	Δ3	Δ4	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₁₋₄	P ₂₋₃	P ₂₋₄	P ₃₋₄
МТ, кг	40,1±0,6	+4,4	+13,4	+8,4	+6,1	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
ДТ, см	151,2±0,5	+5,2	+15,6	+5,9	+2,0	0,001	н/д	0,001	0,001	0,001	0,001
ИК, кг/м ²	17,4±0,2	+0,6	+1,4	+1,4	+1,4	0,001	0,001	0,001	н/д	н/д	н/д
КСЛ, мм	7,9±0,4	+0,8	+0,4	+3,1	+1,1	н/д	0,001	н/д	0,001	н/д	0,007
КСЖ, мм	7,7±0,4	+1,6	-0,7	+2,1	+5,0	0,001	н/д	0,001	0,001	0,001	0,001
КСТ, мм	12,1±0,4	-1,2	-1,9	-0,7	+0,2	0,050	н/д	0,001	0,001	0,001	0,040
ИЦЖ	0,9±0,3	+0,3	+0,3	+0,7	+0,5	0,001	н/д	0,001	0,001	н/д	0,001

Примечание: ^a – исходные значения антропометрических параметров у мальчиков в возрасте 12 лет; Δ1: изменения средних значений антропометрических параметров в возрастном интервале 12-13 лет; Δ2: в возрастном интервале 13-15 лет; Δ3: в возрастном интервале 15-17 лет; Δ4: в возрастном интервале 17-22 лет.

Таблица 4

Корреляции (r) между ИК и другими антропометрическими переменными у мальчиков-подростков в различных возрастах†

Возраст, годы	МТ	ДТ	КСЛ	КСЖ	КСТ	ИЦЖ‡
	г	г	г	г	г	г
12	0,87 ***	0,25 ***	0,80 ***	0,77 ***	0,81 ***	0,40 ***
13	0,84 ***	0,24 ***	0,80 ***	0,74 ***	0,74 ***	0,49 ***
15	0,84 ***	0,18 ***	0,85 ***	0,79 ***	0,70 ***	0,38 ***
17	0,87 ***	-0,01	0,75 ***	0,75 ***	0,64 ***	0,20 **
22	0,87 ***	-0,05	0,80 ***	0,73 ***	0,66 ***	0,37 ***

Примечание: † - количество корреляционных пар = 163; ** - p<0,01; *** - p<0,001.

в дисперсию ИК колебался от 4,0% до 16,0%.

С помощью линейного регрессионного анализа было оценено прогностическое значение исходных антропометрических показателей у мальчиков в отношении их ИК в последующих возрастах. Лучшими предикторами ИК у мужчин в молодом взрослом возрасте были ИК в раннем подростковом возрасте и скорость увеличения жировоголожения на туловище (толщина КСЛ и КСЖ) в пубертатном и постпубертатном периоде (таблица 5). Изменения в предикторах ИК у мальчиков-подростков отражали также усиливающийся с возрастом процесс централизации жировой ткани.

Феномен устойчивости («трекинг») ИК, МТ, КСЖ, КСЛ и КСТ оценивали по результатам воспроизводимости исходных квинтильных рангов этих показателей. Установлено, что 56,3% мальчиков, чьи значения ИК исходно (в возрасте 12 лет) находились в пятом квинтиле и 57,6% мальчиков, чьи значения ИК исходно находились в первом квинтиле, остались в тех же квинтильных рангах и по прошествии 10 лет. Для сравнения, доля лиц с нормальным ИК (3 квинтиль), сохранивших свою позицию по прошествии 10 лет, составила 27,3%. Следует отметить, что 25% мальчиков-подростков, находившихся исходно в 5 квинтиле ИК, спустя 10 лет переместились в квинтили ИК с 1 по

3, т.е. нормализовали свой ИК. Напротив, за 10 лет проспективного наблюдения из 1 квинтиля ИК переместились в 4 и 5 квинтили ИК всего 3% молодых людей. У 54,5% молодых людей с ИМТ в возрасте 22 лет значения ИК в возрасте 12 лет находились в 5 квинтиле.

Исследована также воспроизводимость жировой компоненты МТ (толщины КСЖ, КСЛ и КСТ). В частности установлено, что 51,5%, 50% и 50% мальчиков, чьи значения КСЖ, КСЛ и КСТ, соответственно, в возрасте 12 лет находились в 5 квинтиле, и 43,3%, 51,6% и 33,3% мальчиков, чьи значения КСЖ, КСЛ и КСТ, соответственно, в возрасте 12 лет находились в 1 квинтиле, остались в тех же квинтильных рангах по прошествии 10 лет (22 года). В целом, 84,8%, 76,5% и 78,1%, соответственно, мальчиков с исходным значением КСЖ, КСЛ и КСТ в 5 квинтиле оставались в самых высоких квинтилях этих показателей (4 и 5) и в молодом взрослом возрасте (22 года). От 15,2% до 23,5% мальчиков с избыточно развитым подкожно-жировым слоем в возрасте 12 лет нормализовали его к 22 годам. Для сравнения, доля лиц с нормальным КСЖ, КСЛ и КСТ (3 квинтиль), сохранивших свою позицию по прошествии 10 лет, составила 21,2%, 18,2% и 17,6% соответственно. У 51,5% 51,5% и 47,1%

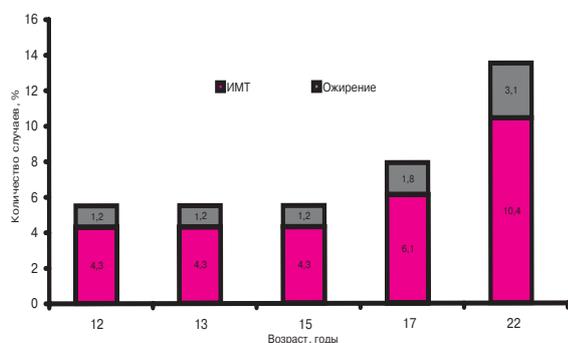
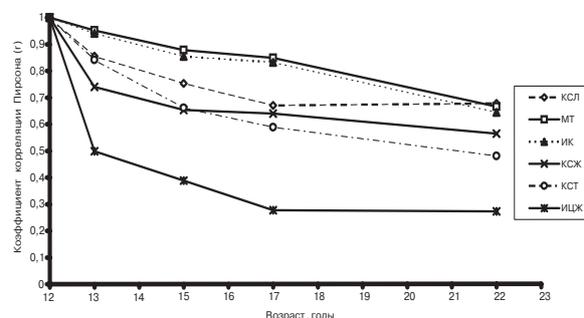


Рис. 1 Динамика распространенности ИМТ и ожирения в 10-летней лонгитудинальной когорте лиц мужского пола.



Примечание: Количество корреляционных пар=163; все значения коэффициентов корреляции Пирсона статистически высокозначимые (p<0,001).

Рис. 2 Значения трекинг-коэффициентов для антропометрических показателей в 10-летней лонгитудинальной когорте лиц мужского пола.

Предикторы ИК у мальчиков-подростков (зависимая переменная: ИК в возрасте 13, 15, 17 и 22 лет)

Независимые переменные	13 лет			15 лет			17 лет			22 года		
	B	t	P	B	t	P	B	t	P	B	t	P
Константа	1,38	3,11	0,002	5,31	7,22	< 0,001	3,89	3,76	< 0,001	5,55	5,17	< 0,001
ИК, кг/м ² (12 лет)	0,96	36,84	< 0,001	0,73	14,31	< 0,001	0,90	12,55	< 0,001	0,87	14,19	< 0,001
КСЛ, мм (12 лет)	-	-	-	0,13	5,11	< 0,001	0,14	3,39	< 0,001	-	-	-
КСЖ, мм (12 лет)	-	-	-	-	-	-	-0,09	-2,66	0,009	-	-	-
КСТ, мм (12 лет)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V ΔКСЛ, мм/год * (12-13 лет)	0,10	5,60	< 0,001	0,26	10,34	< 0,001	0,25	7,38	< 0,001	-	-	-
V ΔКСЛ, мм/год (13-15 лет)	-	-	-	0,68	13,41	< 0,001	0,57	8,22	< 0,001	-	-	-
V ΔКСЛ, мм/год (15-17 лет)	-	-	-	-	-	-	0,25	6,35	< 0,001	0,27	2,97	0,003
V ΔКСЛ, мм/год (17-22 лет)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,88	4,06	< 0,001
V ΔКСЖ, мм/год (12-13 лет)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,16	4,73	< 0,001
V ΔКСЖ, мм/год (13-15 лет)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,46	5,93	< 0,001
V ΔКСЖ, мм/год (15-17 лет)	-	-	-	-	-	-	0,15	3,41	< 0,001	0,40	4,36	< 0,001
V ΔКСЖ, мм/год (17-22 лет)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,62	4,52	< 0,001
V ΔКСТ, мм/год (12-13 лет)	0,05	2,42	0,017	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V ΔКСТ, мм/год (13-15 лет)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V ΔКСТ, мм/год (15-17 лет)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V ΔКСТ, мм/год (17-22 лет)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
R ²	0,910			0,876			0,828			0,703		

Примечание: B – коэффициент регрессии; R² – стандартизованный коэффициент детерминации; * V ΔКСЛ – скорость прироста КСЛ; V ΔКСЖ – скорость прироста КСЖ; V ΔКСТ – скорость прироста КСТ.

соответственно, молодых людей с КСЛ, КСЖ и КСТ в 5 квинтиле в возрасте 22 лет значения этих КС в возрасте 12 лет находились в том же квинтиле.

Определен риск развития ИМТ в молодом взрослом возрасте у мальчиков 12, 13, 15 и 17 лет в зависимости от значения их ИК. Для усиления статистической значимости результатов анализа были объединены группы профилактики и сравнения в единую когорту, поскольку отсутствовали межгрупповые различия в средних значениях ИК на всех этапах 10-летнего проспективного наблюдения. ОШ и к каппа Коэна, представленные в таблице 6, показывают, что с увеличением ИК у мальчиков-подростков увеличивалась его устойчивость (трекинг) в последующих периодах жизни и повышался риск развития ИМТ и ожирения в молодом взрослом возрасте. Угрожаемыми по развитию ИМТ и

ожирения в молодом взрослом возрасте были не только мальчики-подростки с ИМТ, но и их сверстники с нормальными высокими значениями ИК (от 75 до 84 перцентилей).

Обсуждение

Представленные результаты являются фрагментом популяционного исследования с длительным проспективным наблюдением за лицами мужского пола, начиная с детского возраста (12 лет), изначальной целью которого было изучение различных аспектов эпидемиологии ФР ССЗ, связанных с атеросклерозом, и возможностей их профилактики в детском и подростковом возрастах. Решение задач по оценке естественной динамики, устойчивости (трекинга) и прогностической значимости ИМТ у мальчиков-подростков в основном осуществлялось на лонгитудинальной когорте,

Таблица 6

Оценки риска (ОШ) развития ИМТ в молодом взрослом возрасте в когорте мальчиков 12, 13, 15 и 17 лет в зависимости от значения их ИК

Группы	Случаи ИМТ и ожирения в возрасте 22 лет	Чувствительность	Специфичность	ОШ	95% ДИ		k
					нижняя граница	верхняя граница	
Возраст - 12 лет							
ИК (< 50%)	4,7% (9 из 191)			1,0 (контроль)			
ИК (50%-74%)	4,4% (4 из 91)	30,8	67,7	0,9	0,3	3,1	-0,004
ИК (75%-84%)	25,0% (10 из 40)	52,6	85,8	6,7 ***	2,5	18,0	0,256 ***
ИК (≥ 85%)	53,7% (29 из 54)	76,3	87,9	23,5 ***	10,0	55,3	0,548 ***
Возраст - 13 лет							
ИК (< 50%)	2,2% (4 из 184)			1,0 (контроль)			
ИК (50%-74%)	9,9% (10 из 101)	71,4	66,4	5,0 **	1,5	16,2	0,096 **
ИК (75%-84%)	16,2% (6 из 37)	60,0	85,3	8,7 ***	2,3	32,6	0,198 ***
ИК (≥ 85%)	59,3% (32 из 54)	88,9	89,1	65,5 ***	21,1	202,6	0,647 ***
Возраст - 15 лет							
ИК (< 50%)	2,1% (4 из 190)			1,0 (контроль)			
ИК (50%-74%)	6,5% (6 из 92)	60,0	68,4	3,2	0,9	11,8	0,057
ИК (75%-84%)	17,9% (7 из 39)	63,6	85,3	10,2 ***	2,8	36,7	0,222 ***
ИК (≥ 85%)	63,6% (35 из 55)	89,7	90,3	81,4 ***	26,2	252,6	0,686 ***
Возраст - 17 лет							
ИК (< 50%)	3,2% (6 из 188)			1,0 (контроль)			
ИК (50%-74%)	4,2% (4 из 95)	60,0	66,7	1,3	0,4	4,8	0,013
ИК (75%-84%)	10,8% (4 из 37)	60,0	84,7	3,7 *	1,0	13,7	0,108 *
ИК (≥ 85%)	67,9% (38 из 56)	86,4	92,9	64,0 ***	23,8	172,0	0,699 ***

Примечание: k<0,20, слабый трекинг; k =0,21–0,40, приемлемый; k = 0,41–0,60, умеренный; k = 0,61–0,8, хороший; k=0,81–1,0, очень хороший [7]; * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001.

представленной группой сравнения (n=163). Такой подход определялся необходимостью исключения влияния профилактического вмешательства на результаты исследования. Объединение двух групп (профилактики и сравнения) в процессе статистического анализа в единую когорту проводилось лишь по тем показателям, на которые профилактическое вмешательство не оказало эффекта.

Результаты 10-летнего наблюдения за мальчиками-подростками показали, что распространенность ИМТ и ожирения в возрасте 12-15 лет была относительно невысокой, но стабильной (5,5%), а в возрасте 15-22 лет увеличилась более чем в 2,5 раза (до 15,5%). Полученные данные по динамике распространенности ИМТ и ожирения у лиц мужского пола в возрасте 12-22 лет согласуются с результатами исследований, выполненных в 80–90-х годах прошлого века [4,8-10] и значительно ниже, чем в большинстве стран Европы и в США [3,9]. Эти различия, по-видимому, обусловлены неблагоприятной социально-экономической ситуацией, сложившейся в стране в 90-х годах прошлого столетия. В сравнительно недавно проведенных одномоментных исследованиях в разных регионах России [10,11] распростра-

ненность ИМТ и ожирения среди детей и подростков по сравнению с европейскими и американскими данными [3,9] также оказалась невысокой. Однако среди подростков Новосибирска наметилась тенденция к росту ИМТ.

Изменения в распределении жировой компоненты МТ у мальчиков-подростков сопряжены с их ПС [8]. Анализ результатов исследований, относящихся к подростковому периоду, подтвердил полученные в настоящей работе данные об уменьшении толщины КС на талии у мальчиков в возрасте между 12,5 и 14-15 годами в период «пубертатного спурта». В связи с этим, некоторые исследователи рекомендуют с осторожностью применять ИК для оценки ИМТ и ожирения у мальчиков-подростков, особенно в периоде ПС [12]. Напротив, повышение ИК у мальчиков-подростков в позднем пубертате (после 15 лет) и в последующие годы жизни связывается с увеличением жировой составляющей МТ, о чем сообщалось ранее и в других работах [13]. Однако, ни у детей, ни у взрослых ИК не отражает тип распределения жировой компоненты МТ [14].

Существует точка зрения, согласно которой, характер распределения жира у детей и подростков является более важным независи-

мым коррелятом ФР ССЗ, чем ожирение в целом [15]. Большинство исследователей полагают, что в этой взаимосвязи ключевую роль играет количество жира в брюшной полости [16]. Однако конкретная роль внутрибрюшного жира у детей и подростков в заболеваемости и смертности взрослых еще не доказана [17], и поэтому показатели распределения подкожного жира у подростков по-прежнему играют большую роль в лонгитудинальных исследованиях ожирения от подросткового до взрослого возрастов [18].

Была обнаружена тесная взаимосвязь между показателями ИМТ и ожирения у лиц мужского пола в раннем подростковом и молодом взрослом возрастах. Значения трекинг-корреляций для ИК были сравнимы с аналогичными оценками в других продолжительных исследованиях [19]. Трекинг-корреляции для КСЛ и КСЖ в когорте были существенно выше, а для КСТ ниже, чем в 17-летнем Amsterdam Growth and Health Study [20] и сопоставимы с полученными оценками в Muscatine Study [21]. Выявленная тенденция к ослаблению связи между антропометрическими показателями с увеличением продолжительности наблюдения была обнаружена в других исследованиях [20].

В научной литературе до настоящего времени продолжается дискуссия о правильности использования ИК в качестве индикатора ожирения в детском и подростковом возрастах [22]. В настоящем исследовании ИК был тесно связан с толщиной КС у мальчиков-подростков во всех возрастах, которые вносили существенный вклад в его вариабельность, однако значительная доля его дисперсии осталась необъясненной. Основываясь на результатах исследования [23], было высказано мнение, что ИК в детском возрасте, несмотря на его сильную взаимосвязь с ИК во взрослом состоянии (по прошествии 50 лет), скорее всего, служит предиктором будущей формы тела (конституции), а не ожирения. Однако, по данным этих же авторов, ИК в подростковом возрасте (13 лет) является хорошим предиктором взрослого ожирения [23]. Точность прогноза развития ожирения во взрослом возрасте, базирующегося на значениях ИК у детей и подростков, определяется стабильностью его взаимосвязи с жировой компонентой МТ на протяжении детского, подросткового и последующих периодов жизни. Любые изменения, происходящие со временем во взаимосвязи

между ИК и жировой составляющей МТ, будут создавать несоответствие между текущими оценками ожирения у детей и прогнозируемым риском развития ожирения во взрослой жизни [24]. Результаты настоящей работы согласуются с данными Bogalusa Heart Study [25] и другими исследованиями в том, что ИК в детском и подростковом возрасте, по сравнению с другими показателями ожирения (КС и ИЦЖ), является более сильным предиктором ИК во взрослом состоянии [26].

Было установлено в настоящем исследовании и показано в других работах [13,19,21], что ИМТ и ожирение, появившиеся в раннем подростковом возрасте, в значительном количестве случаев (48,0% – 75,0%) сохранялись до взрослого состояния. В ряде продолжительных исследований [13,19] также было показано, что риск развития ИМТ или ожирения во взрослом состоянии возрастал с увеличением процентильного значения ИК в подростковом возрасте и не только у мальчиков с ИМТ (ИК > 85 процентиля), но и у их сверстников с ИК в пределах 50–84 процентиля. Эти данные указывают на то, что профилактические мероприятия в отношении ИМТ и ожирения среди детей и подростков должны быть направлены на более широкую аудиторию, а не только на лиц с ИМТ и ожирением [19].

Таким образом, проведенное исследование достигло своей цели, т.к. удалось ответить на интересовавшие вопросы [18]:

- Останутся ли «полные» дети (мальчики-подростки) «полными» до молодого взрослого возраста? - Да, > 50% мальчиков с ИМТ и «толстыми» КС остаются таковыми в молодом взрослом возрасте.

- Были ли взрослые мужчины с ИМТ «полными» в детском возрасте? - Да, только у 54,5% молодых людей с ИМТ значения ИК и размеры КС находились в 5 квинтиле в раннем подростковом возрасте.

- Какова сила взаимосвязи между детским и взрослым ожирением? - Сила связи ИМТ между ранним подростковым и молодым взрослым возрастом умеренная (кappa Коэна = 0,55).

- Увеличиваются ли ИМТ и ожирение в каком-то определенном возрасте - детском или подростковом? - Да, распространенность ИМТ и ожирения среди мальчиков начинает увеличиваться быстрыми темпами в позднем пубертате (после 15 лет).

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваск тер профил 2005; 4: 4-9.
2. Jackson-Leach R, Lobstein T. Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 1. The increase in the prevalence of child obesity in Europe is itself increasing. Int J Pediatr Obes 2006; 1: 26-32.
3. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA 2006; 295: 1549-55.
4. Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. Am J Clin Nutr 2002; 75: 971-7.
5. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320: 1240-3.
6. Blondell RD, Foster MB, Dave KC. Disorders of puberty. Am Fam Physician 1999; 60: 209-24.
7. Altman DG. Practical Studies for Medical Research. Chapman & Hall: London; 1991: 404-7.
8. Клиорин А.И. Ожирение в детском возрасте. 2-е изд. перераб. и доп. Ленинград «Медицина» 1989; 256 с.
9. Challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response: summary. Branca F, Nikogosian H. and Lobstein T., eds. WHO 2007.
10. Денисова Д.В., Завьялова Л.Г. Классические факторы риска ИБС у подростков Новосибирска: распространенность и многолетние тренды. Бюллетень СО РАМН 2006; 122: 40-51.
11. Бутрова С.А., Дедов И.И., Кучма В.Р. и др. Половое развитие детей и подростков Московского региона: влияние ожирения. РМЖ 2006; 14: 1872-7.
12. Franklin M. Comparison of weight and height relations in boys from 4 countries. Am J Clin Nutr 1999; 70(Suppl. 1): 157S-62.
13. Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. Am J Clin Nutr 2002; 76: 653-8.
14. McCarthy HD, Ellis SM, Cole TJ. Central overweight and obesity in British youth aged 11-16 years: cross sectional surveys of waist circumference. BMJ 2003; 326: 624.
15. Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, et al. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. Circulation 1999; 99: 541-5.
16. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, et al. Relationship of body fat distribution to metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab 1982; 54: 254-60.
17. Maffei C, Tato L. Long-Term Effects of Childhood Obesity on Morbidity and Mortality. Hormone Res 2001; 55: 42-5.
18. Power C, Lake JK and Cole TJ. Measurement and long-term health risks of child and adolescent fatness. Int J Obes 1997; 21: 507-26.
19. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, et al. The relation of childhood BMI to adult adiposity: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics 2005; 115: 22-7.
20. Lenthe FJ van, Kemper HCG, Mechelen W van, Twisk JWR. Development and Tracking of Central Patterns of Subcutaneous Fat in Adolescence and Adulthood: The Amsterdam Growth and Health Study. Int J Obesity 1996; 25: 1162-71.
21. Clarke WR, Lauer RM. Does childhood obesity track into adulthood? Crit Rev Food Sci Nutr 1993; 33: 423-30.
22. Demerath EW, Schubert CM, Maynard LM, et al. Do changes in body mass index percentile reflect changes in body composition in children? Data from the Fels Longitudinal Study. Pediatrics 2006; 117: e487-95.
23. Wright CM, Parker L, Lamont D, Craft AW. Implications of childhood obesity for adult health: findings from thousand families cohort study. BMJ 2001; 323: 1280-4.
24. Wells JC, Coward WA, Cole TJ, Davies PS. The contribution of fat and fat-free tissue to body mass index in contemporary children and the reference child. Int J Obes 2002; 26: 1323-8.
25. Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Morales M, et al. Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. Eur J Clin Nutr 2006; 60: 48-57.
26. Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, et al. Anthropometric indicators of body composition in young adults: relation to size at birth and serial measurements of body mass index in childhood in the New Delhi birth cohort. Am J Clin Nutr 2005; 82: 456-66.

Поступила 18/12-2006

Принята к печати 26/12-2006

Распространенность и интенсивность курения у мужчин неорганизованной популяции с выявленной сердечно-сосудистой патологией

Е. В. Акимова^{1,2}, В.А. Кузнецов¹, В.В. Гафаров², М.М. Каюмова^{1,2}, В.Ю. Смазнов¹

¹Филиал ГУ НИИК ТНЦ СО РАМН «Тюменский кардиологический центр». Тюмень;

²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний в Сибири СО РАМН и ЯНЦ РАМН и Правительства Республики Саха. Якутск, Россия

Smoking prevalence and intensity in non-organized male population with cardiovascular disease

E.V. Akimova^{1,2}, V.A. Kusnetsov¹, V.V. Gafarov², M.M. Kayumova^{1,2}, V.Yu. Smaznov¹

¹Tumen Cardiology Center, Tomsk Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tumen; ²Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology in Siberia; Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Sakha Republic Government. Yakutsk, Russia

Цель. Изучить распространенность и интенсивность табакокурения среди мужчин трудоспособного возраста с выявленной сердечно-сосудистой патологией г. Тюмени.

Материал и методы. Репрезентативная выборка мужчин 25-64 лет для кардиологического скрининга была сформирована методом случайных чисел из избирательных списков граждан г. Тюмени. Объективное исследование проводили с двукратным измерением артериального давления (АД), регистрацией электрокардиограммы с последующим кодированием по Миннесотскому коду. Опрос о курении проходил в соответствии с требованиями протокола проекта ВОЗ.

Результаты. Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) составила 11,7%, артериальной гипертензии (АГ) – 50,4%. Среди мужчин с ИБС отмечено снижение доли курящих нерегулярно и увеличение доли бросивших курить; у мужчин с АГ – увеличение распространенности и интенсивности регулярного курения. При повышении интенсивности курения наблюдали достоверный рост систолического АД (САД), а при выраженной интенсивности курения – и диастолического АД за счет группы лиц с выявленной АГ. В популяции имела место значимая положительная связь интенсивности курения со средним и повышенным уровнем САД, в возрастной категории 35-44 лет.

Заключение. Полученные результаты должны стать основой комплексной программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в открытой популяции г. Тюмени, базирующейся на коррекции поведенческих факторов посредством популяционной стратегии и стратегии высокого риска.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, курение, интенсивность курения, мужская популяция, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия.

Aim. To study tobacco smoking prevalence and intensity in working-age Tumen City men with diagnosed cardiovascular disease (CVD).

Material and methods. A representative sample of 25-64-year-old men to undergo cardiac screening was randomly selected from Tumen City voting lists. The examination included two blood pressure (BP) measurements and registration electrocardiogram, with Minnesota coding. Smoking survey was performed according to the WHO protocol.

Results. The prevalence of coronary heart disease (CHD) was 11,7%, arterial hypertension (AH) – 50,4%. In CHD men, the percentage of occasional smokers was reduced, and the percentage of ex-smokers was increased. In AH men, regular smoking rates and higher smoking intensity were observed. Increased smoking intensity was associated with significantly elevated systolic BP (SBP), and in higher smoking intensity group – also with increased diastolic BP, mostly among AH patients. In all population, smoking intensity directly correlated with mean SBP level, in 35-44-year-olds.

© Коллектив авторов, 2006

E-mail: akimova@cardio.tmn.ru

Тел.: (3452)20-98-90

Conclusion. The results obtained should be used for complex CVD prevention in open Tumen City population, with prevention programs based on behavioral risk factor control by both population and high-risk strategies.

Key words: Epidemiological study, smoking, smoking intensity, male population, coronary heart disease, arterial hypertension.

Увеличение риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) под влиянием курения подтверждено результатами многих исследований [1-3]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что роль ишемической болезни сердца (ИБС), связанной с курением, более важна в повышении смертности, чем роль рака легкого. Отмечено, что у курильщиков в 2 раза выше, чем у некурящих, риск развития несмертельного инфаркта миокарда (ИМ) и в 2-4 раза – риск внезапной смерти (ВС), с максимальными различиями в трудоспособном возрасте [4]. Известно, что курение увеличивает риск развития ИБС среди мужчин 40-59 лет в три раза в ближайшие 5 лет [5]. Относительный риск (ОР) фатальных исходов ССЗ у курящих по сравнению с некурящими приближается к 5,5 [2]. Подтверждается, что курение значительно увеличивает риск развития острого ИМ, нестабильной стенокардии (НС), ВС [3]. Выкуривание даже одной сигареты увеличивает частоту сердечных сокращений (ЧСС), сердечный индекс (СИ), потребность миокарда в кислороде, повышает артериальное давление (АД), ослабляет эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД), активизирует тромбоциты [3,6]. У курящих эпизоды ишемии встречаются в 3 раза чаще, а их продолжительность в 12 раз больше, чем у некурящих людей [7].

Результаты проспективного исследования подтверждают значимость эффекта количества выкуриваемых сигарет на риск сердечно-сосудистой смерти [8]. Взаимосвязь интенсивности курения и частоты определенных клинических проявлений ИБС у мужчин была подтверждена данными Фремингемского исследования, по результатам которого у заядлых курильщиков наблюдалась более высокая частота случаев развития сердечной недостаточности (СН), стенокардии и ИМ, чем у некурящих [9,10]. В американском исследовании бывших студентов Гарвардского колледжа градиент изменения риска развития ИБС в зависимости от числа выкуриваемых сигарет в сутки неуклонно возрастал у курильщиков по сравнению с некурящими, достигая почти удвоенного значения для заядлых курильщиков, с четкой дозозави-

симостью [11]. В то же время, нарастание риска развития ССЗ происходит даже при минимальной интенсивности курения, что свидетельствует о необходимости рекомендаций прекращения курения всем курильщикам, независимо от дозы. Подобные результаты получены среди других популяций, что повышает уверенность в справедливости гипотезы причинной обусловленности [12,13].

Целью исследования явилось изучение распространенности и интенсивности курения табака среди мужчин трудоспособного возраста с выявленной сердечно-сосудистой патологией г. Тюмени.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках плановой программы 1995-2003гг. филиала ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»: «Мониторинг основных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска в открытой популяции г. Тюмени». Репрезентативная выборка из избирательных списков граждан Центрального административного округа г. Тюмени 1000 мужчин 25-64 лет с откликом 79,5%, была сформирована методом случайных чисел.

Процедура обследования на кардиологическом скрининге включала: предварительный опрос с получением/уточнением паспортных данных, социального статуса, анамнеза; в режиме интервьюирования опрос по стандартным вопросам ВОЗ на стенокардию напряжения, курение; объективное исследование с двукратным измерением АД, регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ) в покое в 12 отведениях с последующим кодированием по Миннесотскому коду.

Опрос о курении проводили в соответствии с требованиями протокола проекта ВОЗ [14]. Регулярно курящими считали лиц, выкуривающих, по крайней мере, одну сигарету в день. Среди регулярно курящих были выделены группы в зависимости от интенсивности курения: курящие 1-9; 10-19; 20 и более сигарет в сутки. Выделяли лиц, никогда не куривших, и тех, кто курил нерегулярно, от случая к случаю и не имел привычки ежедневного употребления табака [15].

Результаты и обсуждение

Распространенность ИБС в тюменской популяции в целом составила 11,7%. При высокой распространенности «определенной» ИБС в популяции (7,1% у мужчин) по строгим критериям преобладала распространенность стенокардии напряжения, по нестрогим критериям – распространенность «возможной» ИБС.

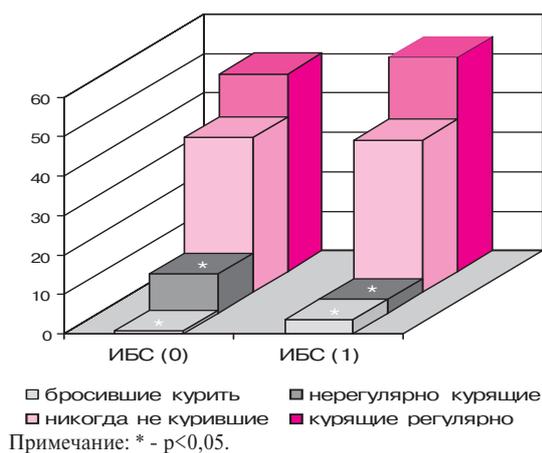


Рис. 1 Распространенность курения табака в группах мужчин с наличием и отсутствием ИБС.

Высокая распространенность ИБС среди мужчин г. Тюмени, соответствующая результатам исследований в других регионах с высокой степенью эпидемиологического неблагополучия [16-18], отличалась по своей структуре преобладанием «определенных» форм ИБС над «возможными», а также значимым увеличением ее распространенности по строгим критериям в пятом десятилетии жизни, по расширенным критериям – в четвертом, что указывало на необходимость изучения эпидемиологических условий в тюменской популяции.

Распространенность градаций как регулярного курения табака, так и «никогда не куривших» существенно не различалась в группах мужчин с выявленной ИБС и при ее отсутствии. Среди мужчин с наличием ИБС их доля равнялась 38,6%, с отсутствием ИБС – 39,2%. Среди мужчин с выявленной ИБС отмечалось достоверное снижение доли курящих нерегулярно – 3,5%, сравнительно с группой мужчин без ИБС – 10,0% ($p < 0,05$). Напротив, достоверное повышение доли бросивших курить отмечалось в тех же группах: 0,7% и 3,5% ($p < 0,05$) (рисунок 1). Полученные результаты оказались сопоставимы с результатами других эпидемиологических исследований, где регистрировалось меньшее число курящих среди лиц с ИБС по сравнению с группой обследованных без ИБС [18,19]. Такие данные закономерно объясняются субъективным желанием лиц с уже выявленной сердечно-сосудистой патологией отказаться от вредной привычки. Этот факт подтверждается результатами эпидемиологических исследований, когда меньшее число курящих среди больных ИБС по сравнению с группой обследованных без ИБС было зарегистрировано

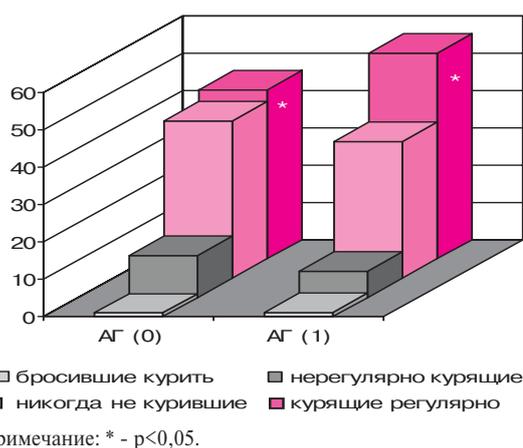


Рис. 2 Распространенность курения табака в группах мужчин с наличием и отсутствием АГ.

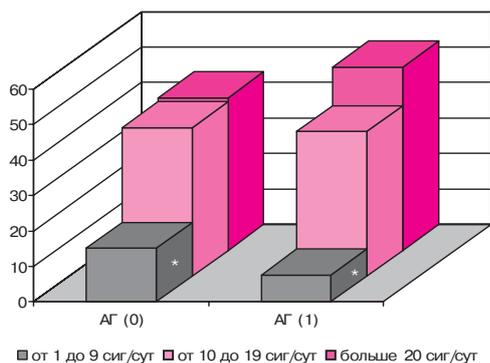
стрировано в основном за счет лиц с документированным ИМ [19].

Среди курящих регулярно между группами с наличием и отсутствием ИБС в отношении интенсивности курения достоверные различия отсутствовали.

Одновременно, согласно результатам предыдущих исследований на тюменской когорте [20], после поправок на возраст и социальный градиент в многофакторной модели риска сердечно-сосудистой смерти сохранялась сильная независимая связь интенсивности курения со смертностью в тюменской когорте. Полученные данные согласуются с результатами большинства проспективных исследований отечественных и зарубежных авторов [4,5,8,9].

Анализ результатов настоящего исследования показал достаточно высокую распространенность артериальной гипертензии (АГ) в мужской популяции – 50,4%. Показатель значимо нарастал с увеличением возраста на протяжении всего изучаемого возрастного периода. Популяционные характеристики систолического АД (САД) в открытой популяции мужчин 25-64 лет оказались сдвинуты вправо в пределах нормального распределения, что явилось причиной высокой распространенности АГ и изолированной систолической АГ (ИСАГ) – 8,1%. ИСАГ по возрастным десятилетиям значимо нарастала в возрасте 45-54 лет до 5,0%-10,7% ($p < 0,05$), диастолическая АГ (ДАГ) в возрасте 35-44 лет – 28,0%-40,2% ($p < 0,05$), в дальнейшем оставаясь практически стабильной.

В группах мужчин с отсутствием и наличием АГ отмечалась значимая разница по распространенности регулярного курения в популя-



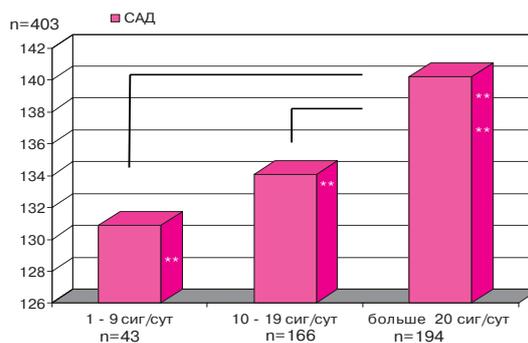
Примечание: * - $p < 0,05$.

Рис. 3 Интенсивность курения табака в группах мужчин с наличием и отсутствием АГ.

пии с достоверным превалированием показателя у последних — 45,5% vs 55,1% ($p < 0,05$). По другим градациям: на курящих нерегулярно, никогда не куривших и бросивших курить, достоверных различий между группами с отсутствием и наличием АГ не наблюдалось (рисунок 2). При изучении связи ИБС и факторов риска (ФР) среди водителей автотранспорта [21] оказалось, что подобные зависимости между распространенностью АГ и курения в организованной популяции мужчин были сопоставимы с результатами настоящего исследования.

Что касается интенсивности курения, среди мужчин, выкуривавших регулярно 1-9 сигарет/сут., имела место достоверно меньшая доля лиц с выявленной АГ по сравнению с числом лиц без АГ — 7,6% vs 15,2% ($p < 0,05$). Доля «злостных» и «умеренных» курильщиков среди мужчин с наличием и отсутствием АГ была практически одинаковой (рисунок 3).

Следовательно, среди мужчин г. Тюмени, больных ИБС, отмечалось достоверное снижение доли курящих нерегулярно и увеличение доли бросивших курить. Одновременно среди мужчин с выявленной АГ имели место достоверное увеличение распространенности регулярного курения и более высокая его интенсивность. Наблюдаемый феномен в тюменской популяции, вероятно, можно объяснить выраженной потребностью у лиц с тяжелой патологией изменить свой образ жизни, тогда как лица с АГ, большинство которых, согласно данным крупных российских исследований, не знает о своем заболевании и не лечится, напротив, как правило, имеют вредные привычки, тем самым поддерживая повышенный уровень АД.

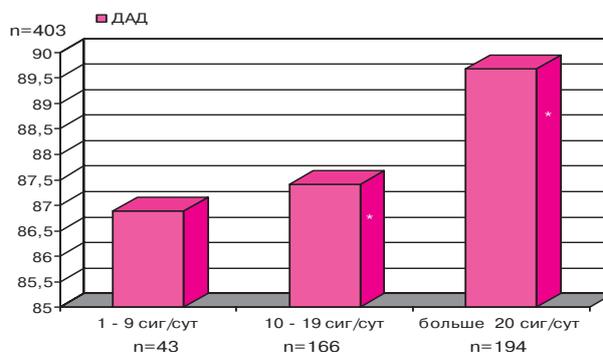


Примечание: ** - $p < 0,01$.

Рис. 4 Динамика уровней САД в зависимости от интенсивности курения в мужской популяции г. Тюмени.

В зависимости от интенсивности курения среди курящих мужчин открытой популяции Тюмени отмечался достоверный рост средних уровней САД от 130,9 до 134,1 мм рт.ст. при увеличении интенсивности курения от минимального до среднего уровня. У «злостных курильщиков», достоверный рост средних уровней САД достигал 140,2 мм рт.ст. (рисунок 4). Такая тенденция в популяции имела место за счет мужчин с АГ, среди которых наблюдался существенный рост средних уровней САД от 144,9 до 150,7 мм рт.ст. у курящих от 10-19 до 20 и более сигарет/сут. У мужчин с нормальным средним уровнем САД присутствовала тенденция к росту САД от 117,4 до 120,3 мм рт.ст. при увеличении интенсивности курения в группах малокурящих и умеренных курильщиков, и дальше до 122,4 мм рт.ст. в группе интенсивно курящих, однако различия между группами курящих разной интенсивности были недостоверны.

Существенный рост средних уровней ДАД в популяции (рисунок 5) наблюдался при увеличении интенсивности курения от 10-19 до 20 и более сигарет/сут. 87,4-89,7 мм рт.ст.



Примечание: $p < 0,05$.

Рис. 5 Динамика уровней ДАД в зависимости от интенсивности курения в мужской популяции г. Тюмени.

Таблица 1
Связь САД с интенсивностью курения в мужской популяции г. Тюмени

Возраст, годы	Число обследованных (n)	Курение ≥ 20 сигарет /сут.	
		САД ≥ 140 мм рт.ст.	Весь диапазон САД
25 - 34	34	-0,325	-0,116
35 - 44	71	0,344*	0,265*
45 - 54	35	0,058	0,193
55 - 64	54	0,107	0,301*
25 - 64	194	0,146	0,206*

Примечание: * - $p < 0,05$.

($p < 0,05$). Такой рост был обнаружен также за счет группы лиц с АГ, где отмечалась аналогичная тенденция к увеличению средних уровней САД от 93,1 до 95,0 мм рт.ст. ($p < 0,05$) при том же увеличении интенсивности курения. Тенденции к росту средних уровней ДАД среди курящих мужчин с нормальным средним уровнем ДАД не наблюдалось.

При изучении корреляционных зависимостей между величиной АД и интенсивностью курения в популяции не были выявлены связи интенсивности курения с уровнями ДАД. Одновременно обнаружена прямая корреляционная связь (таблица 1) интенсивности курения с повышенным САД в возрасте 35-44 лет ($p < 0,05$), а также со средним уровнем САД в возрастных группах 35-44, 55-64 лет и в целом в возрастном диапазоне 25-64 лет ($p < 0,05$).

В литературе приведено косвенное обоснование выявленных закономерностей. Взаимосвязь показателей смертности и риска развития летальных исходов ССЗ, обусловленных курением сигарет, с величинами АД была изучена американскими исследователями среди студентов Гарвардского колледжа. У лиц с нормальным АД в период наблюдения при уменьшении числа выкуриваемых сигарет сердечно-

Литература

1. McBride PE. The health consequences of smoking. Cardiovascular diseases. Med Clin North Am 1992; 76: 333-53.
2. Pyorala K, De Backer G, Graham I. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Atherosclerosis 1994; 110: 121-61.
3. Zhu B, Parmley WW. Hemodynamic and vascular effect of active and passive smoking. Am Heart J 1995; 130: 1270-5.
4. Wilhelmsen L. Coronary heart disease: Epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. Am Heart J 1988; 115: 242-9.
5. Жуковский Г.С., Глазунов И.С., Деев А.Д. Курение и риск развития ИБС. Кардиология 1987; 1: 11-4.
6. Barua RS, Ambrose JA, Saha DC, Eales-Reynolds L-J. Smoking

сосудистый риск снижался на 10-20%, тогда как у лиц с повышенным АД в случае уменьшения числа выкуриваемых сигарет от одной или более пачек в сутки до нуля относительный риск сердечно-сосудистой смерти снижался почти наполовину [11].

Представленные результаты могут быть логически обоснованы данными, полученными в предыдущих работах. Согласно проспективного исследования в тюменской когорте ОР смерти от сердечно-сосудистых причин существенно возрастал у мужчин, курящих регулярно, а также при увеличении интенсивности курения по сравнению с эталонной группой некурящих [20].

Настоящие результаты должны стать основой комплексной программы профилактики ССЗ в открытой популяции г. Тюмени, базирующейся на коррекции поведенческих факторов посредством не только популяционной стратегии, но и стратегии высокого риска.

Выводы

В открытой, мужской популяции г. Тюмени распространенность ИБС составила 11,7%, АГ – 50,4%. У мужчин с ИБС имели место снижение доли курящих нерегулярно и увеличение доли бросивших курить, у мужчин с АГ – увеличение распространенности регулярного курения и более высокая его интенсивность.

В мужской популяции г. Тюмени при увеличении интенсивности курения отмечался достоверный рост САД, а при выраженной интенсивности курения и ДАД за счет группы лиц с выявленной АГ.

В тюменской популяции имела место значимая положительная связь интенсивности курения со средним и повышенным уровнями САД в возрастной категории 35-44 лет.

7. Barry J, Mead K, Nabel EG. Effect of smoking on the activity of ischemic heart disease. JAMA 1989; 261(3): 398-402.
8. Оганов Р.Г., Деев А.Д., Жуковский Г.С. и др. Влияние курения на смертность от хронических неинфекционных заболеваний по результатам проспективного исследования. Профил забол укреп здор 1998; 3: 13-5.
9. Kannel W. Some lesions in cardiovascular epidemiology from Framingham. Am J Cardiol 1976; 37: 269-82.
10. Kannel W. Quest for an optimal population cardiovascular risk factor burden. Eur Heart J 2001; 22: 105-7.
11. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, Steinmetz CH. A natural history of athleticism and cardiovascular health. JAMA 1984; 252: 491-5.

12. Friedman GD, Dales LG, Ury HK. Mortality in middle-aged smokers and nonsmokers. *Akad Med* 1979; 300: 213-7.
13. Metz L, Waters DD. Implications of cigarette smoking for the management of patients with acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46(1): 1-9.
14. Multifactorial trial in the prevention of coronary heart disease: 3. Incidence and mortality results. WHO. Euro collaborative group. *Eur Heart J* 1983; 4: 141-7.
15. Чазова Л.В., Глазунов И.С., Олейников С.П., Шишова А.М. Профилактика ишемической болезни сердца. Москва 1983; 131 с.
16. Абина Е.А., Волож О.И., Солодкая Э.С. и др. Динамика распространенности ишемической болезни сердца и основных факторов риска у населения Таллинна 30-54 лет с 1984 по 1994 г. *Кардиология* 1997; 6: 13-8.
17. Блужас Й., Реклайтене Р., Тамошюнас А. и др. Распространенность ишемической болезни сердца и показатели смертности у населения Каунаса 35-64 лет по данным проспективного исследования *Кардиология*, 2002, 2, 72-5.
18. 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.
19. Реклайтене Р.А., Баубинене А.В., Домаркене С.Б. и др. Распространенность факторов риска и показатели смертности у мужчин 40-59 лет с различными формами ишемической болезни сердца (по данным 5-летнего проспективного наблюдения). *Кардиология* 1989; 8: 39-42.
20. Акимова Е.В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. Социальный градиент в Тюмени: точка зрения кардиолога. Тюмень: РГ «Проспект» 2005; 200 с.
21. Константинов В.В., Осипова О.Н., Кривошапкин В.Г., Иванов К.И. Связь ишемической болезни сердца и факторов риска среди водителей автотранспорта (по материалам одномоментного исследования). *Кардиология* 2001; 5: 13-7.

Поступила 18/05-2006
Принята к печати 28/09-2006

Смертность и летальность от болезней системы кровообращения, актуальность развития первой помощи для их снижения

С.А. Бойцов¹, П.В. Ипатов², А.В. Кротов³

¹Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава; ²Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко; ³Министерство здравоохранения и социального развития. Москва, Россия

Pre-hospital management role in cardiovascular mortality and lethality reduction

S.A. Boytsov¹, P.V. Ipatov², A.V. Krotov³

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development; ²Acad. N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital; ³State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Основной вклад (> 80%) в уровень сверхсмертности в России вносит смертность на догоспитальном этапе; при этом основная масса смертельных исходов происходит дома, на работе, на улице и в других местах еще до прибытия врача скорой помощи. По этой причине основным видом помощи у этой категории больных является первая помощь или неотложная само- и взаимопомощь. Эффективность существующей ныне первой помощи с использованием общемедицинских знаний человека и подручных средств чрезвычайно низка. Предлагается типовая врачебно-ориентированная неотложная само- и взаимопомощь с использованием карманных мини-аптечек. Мини-аптечка – это новый лекарственный комплекс, состоящий из 2-4 различных лекарственных препаратов, объединенных и упорядочено расположенных в одной блистерной упаковке. Какое неотложное состояние наиболее угрожает человеку – такую мини-аптечку неотложной помощи ему необходимо постоянно иметь при себе.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, смертность, догоспитальная летальность, госпитальная летальность, первая помощь, карманные мини-аптечки самопомощи.

Extremely high mortality in Russia is mainly explained by pre-hospital mortality (>80%). The majority of deaths occurs at home, work, or other places, before emergency medicine team arrives. Therefore, the importance of first aid, or emergency peer and self-aid, should be emphasized. At present, the level of first-aid knowledge and skills is inadequate in general population. The authors propose to use pocket mini-kits – combinations of 2-4 medications in one blister, according to the individual risks of emergency health hazards.

Key words: Cardiovascular disease, mortality, pre-hospital lethality, in-hospital lethality, first aid, pocket self-aid mini-kits.

В последние 5 лет в России ежегодно умирает более 2,2 млн. человек, что на 1,1 млн. человек больше, чем в 1970г, на 0,7 млн. – в 1980г и на 0,5 млн. – в 1990г. Основная причина смерти - болезни системы кровообращения (БСК), которые в 2004г обусловили 1,29 млн. смертей, что составляет 56,1% от общего числа умерших; при этом смертность по этой причи-

не выросла по сравнению с 1970г в 2,2 раза, по сравнению с 1990г – в 1,45 раза (таблица 1) [1,2].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в 2004г явилась причиной смерти 614 тыс. россиян, из них 110 тыс. умерли в работоспособном возрасте. Инфаркт миокарда (ИМ) явился причиной смерти у 62,8 тыс. человек, из них у 14,4 тыс. в трудоспособ-

© Коллектив авторов, 2007
e-mail: nmc@a5.kiam.ru
Тел.: (495) 263-50-82; 735-77-36.
Факс: (495) 263-08-39

ном возрасте. От цереброваскулярных болезней (ЦВБ) в 2004г погибли 469 тыс. человек, из них 44,9 тыс. в работоспособном возрасте. В 2004г смертность населения в трудоспособном возрасте от БСК в 6,5 раза превысила смертность от отравлений алкоголем и в 7,1 раза — от всех видов транспортных несчастных случаев [2,3].

Как правило, при оценке показателей смертности вопрос о том, где непосредственно умирают люди, специально анализируется редко. Для ответа на этот вопрос следует обратиться к наиболее полно опубликованным статистическим материалам за 2001г [4-6]. Результаты этого анализа представлены в таблице 2, где общее число умерших по основным классам болезней и отдельным нозологическим формам взято из статистических материалов [7]; число умерших в стационарах — из таблицы 3; число и процент умерших вне стационаров определен как разница между общим числом умерших и числом умерших в стационарах Российской Федерации (РФ).

Из таблицы следует, что из 2,2 млн. россиян, умерших в 2001г, 81,3% или > 1,8 млн. человек умерли вне стационаров, т.е. дома, на работе, на улице или в других местах. Из 1,25 млн. человек, умерших от БСК, вне стационаров умерло > 1,0 млн. (85,8%). Среди всех умирающих от ИБС 88% (n=0,5 млн.) умирает вне стационара. Аналогичным образом выглядит ситуация с лицами, умершими от ЦВБ, — 83,7% (n=0,4 млн.) из них умирает вне стационара.

Несмотря на то, что значимость артериальной гипертензии (АГ) как ведущего фактора риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) признана во всем мире, согласно данной официальной статистики страны, среди причин смертности от БСК болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением (АД), составляют всего 2,1% (n=26636) [7]. Основная часть этих больных — 94,8% (n=25 242) умирает вне стационаров.

В связи с публикацией результатов эпидемиологического исследования смертности от острого ИМ (на основе программ ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда», МОНИКА) [8], вызывает сомнение достоверность числа и доли умерших от ИМ вне стационаров (n=25 486 и 41,0%) и, соответственно, общего числа умерших от ИМ. По данным регистра из всех жителей г. Новосибирска в возрасте 25-64 лет, умирающих от ИМ, 80% мужчин и 69,5% женщин погибают вне стационара, причем 71,8% мужчин и 64,5% женщин умирают без какой-либо медицинской помощи (таблица 4), а у половины умерших мужчин и 1/3 женщин в анамнезе отсутствовала сердечно-сосудистая патология, т.е. это проявление болезни было первым и последним в их жизни.

Необходимо подчеркнуть, что эти данные относятся к работоспособному населению крупного промышленного города, а если взять все возрастные группы, сельские и отдаленные регионы России, то результат может оказаться не лучше, чем в столице

Азербайджана: в г. Баку 97% больных ИМ погибает вне стационаров [9].

Известно о чрезвычайно низкой достоверности статистических материалов, касающихся острых форм ИБС; такая ситуация обусловлена гиподиагностикой этих состояний и неадекватностью статистической сбора информации [11]. Число случаев госпитализаций с ИМ в 2003г в Москве составило 19635 (по данным статистической учетной формы № 14), а число случаев заболеваний (по данным статистической учетной формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения») — 9631, т.е. всего 46% от числа госпитализаций [11].

Согласно данным главного патологоанатома Комитета здравоохранения г. Москвы ИМ не диагностируются у умерших на дому в 52% случаев, т.е. из 100 ИМ, выявленных при вскрытии умерших на дому, 52 не были диагностированы при жизни. В связи с низкой частотой вскрытий, особенно умерших вне стационаров, вероятный процент ошибки эпидемиологических данных по причинам смерти населения, например, Москвы, > 10%, а для внебольничной смертности > 30% [12,13].

Если, опираясь на результаты [8], принять, что в целом по стране 20% погибающих от ИМ умирает в стационарах, а 80% — вне стационаров, то, имея достаточно точное число умерших от ИМ в 2001г в стационарах — 36614 человек (таблица 3), легко определить число умерших от ИМ в 2001г вне стационара (36614 x 80 : 20) — 146456 человек. Имея из таблицы 3 госпитальную летальность от ИМ (15,3%), легко определить общее число больных ИМ, поступивших в стационары страны: (36614 x 100 : 15,3) — 239307 человек. Прибавив к этому число умерших вне стационаров (n=146456) и ориентировочное число перенесших «на ногах» ИМ [8], оно может достигать 7%, получим общее число больных ИМ в 2001г — 412766 человек. Зная общее число больных ИМ и общее число умерших от ИМ (36614 + 146456 = 183070) получаем общую летальность от ИМ (183070 x 100 : 412766) — 44,4%.

Эта летальность соответствует таковой в 40-50-х годах прошлого столетия, когда больные ИМ рассматривались как нетранспортабельные, и большинство из них лечилось на дому. В сущности это закономерно: современные технологии способны отодвинуть смерть, но не исключить ее. Однако это было бы справедливо, если бы возраст умирающих, в частности от ИМ, увеличивался, а он в РФ прогрессивно уменьшается. В 2004г средний возраст смерти трудоспособного мужчины от острого ИМ стал < 50 лет [14].

Реальность приведенных выше расчетных значений частоты и общей летальности при ИМ подтверждают результаты исследования FINAMI (Acute Myocardial Infarction in Finland) [15] согласно которым общая 28-дневная летальность от ИМ за период 1983-1997г среди мужчин в возрасте 35-64 лет в от-

Смертность населения России в 2004г и темпы ее роста с 1990 по 2004гг по основным классам причин смерти и отдельным нозологическим формам [2]

Причина смерти	2004		1990	2004	2004
	Число умерших	% от числа всех смертей	Число умерших на 100 тыс.	Число умерших на 100 тыс.	1990 степень изменения
БСК, из них:	1287726	56,1	618,7	895,4	1,45
-гипертоническая болезнь с поражением сердца и/или почек;	20841	0,9	4,0	14,5	3,62
-ИБС, в т.ч. ИМ	613836	26,7	301,3	426,8	1,42
-ЦВБ	62787	2,7	39,5	43,7	1,11
Несчастные случаи, травмы и отравления, из них: -от случайных отравлений алкоголем	468039	20,4		228,1	326,1 1,43
-от всех видов транспортных несчастных случаев	327123	14,25	134,0	227,5	1,70
Новообразования	42715	1,86	10,9	29,7	2,72
Болезни органов дыхания, из них от пневмоний	41802	1,82	29,2	29,1	0,997
Болезни органов пищеварения	290027	12,6	194,4	201,7	1,04
Инфекционные и паразитарные болезни	92954	4,05	59,5	64,6	1,09
Другие причины	42637	1,86	9,1	29,6	3,25
Все причины	85302	3,7	28,7	59,3	2,07
	37030	1,6	12,1	25,7	2,12
	175300	7,6			
	2295402	100	1119,1	1596,0	1,43

дельных районах Финляндии составляла 37,6–33,6%, догоспитальная летальность – 27,4–25,3%, 28-дневная летальность в госпитале – 14,5–11,5%. В среднем, 74% всех фатальных событий среди мужчин и 61% среди женщин были догоспитальными, т.е. только 26% мужчин и 39% женщин, госпитализированных живыми, умерли за 28-дневный период пребывания в стационаре. Авторы справедливо считают, что их данные нельзя рассматривать как репрезентативные для популяции Финляндии в целом, т.к. полученные результаты относились только к группе пациентов в возрасте 35–64 лет и преимущественно в городских районах страны.

Уровень общей летальности при ИМ у жителей г. Новосибирска в возрасте 25–64 лет за период 1977–1996гг составил в среднем 33,9% с колебаниями от 26,8% до 47,9%, при этом внебольничная летальность за весь период наблюдения в 2–5 раз превышала больничную [16]. Интересен отмеченный авторами факт, что в связи с социально-экономическими преобразованиями в России, начиная с 1992г, эффективность оказания медицинской помощи больным ИМ резко ухудшилась. Временные интервалы от момента начала приступа до вызова скорой помощи и от вызова до ее прибытия к больному значительно увеличились, при этом рост общей летальности при ИМ в 2,5 раза, в основном, приходится на увеличение внебольничной летальности [16,17].

Весьма вероятно, что достижения в снижении госпитальной летальности при остром ИМ (15% в 2001г) в масштабах страны во многом обусловлены более поздней госпитализацией больных и связан-

ным с этим значительным увеличением внегоспитальной летальности. Факт значительно более высокой госпитальной летальности при ИМ в г. Москве (20% в 2001г) можно объяснить только тем, что в Москве скорая помощь работает значительно лучше, чем в среднем по России, и большее число тяжелых больных доставляется в стационары города.

С патофизиологической точки зрения вызывает удивление тот факт, что доля ИБС в структуре смертности от БСК среди лиц трудоспособного возраста и среди лиц старше работоспособного возраста имеет столь незначительные отличия (таблица 5). В структуре смертности населения работоспособного возраста от ИБС смертность при ИМ составляет всего 13,1%. Непонятно, какие формы ИБС у больных в возрасте < 60 лет могут давать 86,9% смертности. Ответ на этот вопрос в доступных источниках информации отсутствует. В этой связи возникает еще одна очень важная проблема: почему эта информация недоступна, когда она так необходима и не только для врачебного сообщества?

Аналогичная острям формам ИБС складывается ситуация со статистикой острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Согласно данным регистра инсульта в 19 городах России [18] в 2001г смертность от инсульта составила 1,28 на 1 тыс. населения. По предварительным данным национального 4-летнего регистра инсульта в 36 регионах РФ в 2001–2004гг выявлены «позитивные тенденции в виде уменьшения абсолютной и стандартизованной заболеваемости инсультом на 23% (с 3,93 до 3,02 на 1 тыс. населения в год) и 25% (с 4,56 до 3,41 на 1 тыс. насе-

Таблица 2

Число и процент умерших в стационаре и вне стационара в 2001г по основным классам болезней и отдельным нозологическим формам

Наименование причин смерти (коды МКБ X)	Общее n умерших по этой причине	n (%) умерших в стационарах	n (%) умерших вне стационаров
БСК (100-199)	1253102	177513 (14,2%)	1075589 (85,8%)
в т.ч.: острая ревматическая лихорадка, хронические ревматические болезни сердца (I00-I09)	7748	2618 (33,8%)	5130 (66,2%)
болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10-I14)	26636	1394 (5,2%)	25242 (94,8%)
ИБС (I20-I25), в т.ч.: острый ИМ, повторный ИМ (I21-I22)	588681	70811 (12%)	517889 (88,0%)
ЦВБ (I60-I69 за искл. I65, I66) из них:	475163	36614 (59%)	25486 (41,0%)
-все формы инсульта	187264*	77463 (16,3%)	397737 (83,7%)
-церебральный атеросклероз, закупорка и стеноз прецеребральных и церебральных артерий, другие ЦВБ	287899	65812 (35,1%)	121452 (64,9%)
прочие БСК (I26-I28, I30-I31, I70-I79, I80-I89, I95-I99)	154514	11651 (4,0%)	276248 (96%)
Несчастные случаи, травмы и отравления	331464	25227 (16,3%)	129287 (83,7%)
Новообразования	293131	68184 (20,6%)	263280 (79,4%)
Болезни органов дыхания	94704	49139 (16,8%)	243992 (83,2%)
Болезни органов пищеварения	69901	24 633 (26%)	70071 (74%)
Инфекционные и паразитарные болезни	69901	38 079 (54,5)	31 822 (45,5%)
Все причины	36078	22 513 (62,4%)	13 565 (37,6%)
	2254856	421583 (18,7%)	1833273 (81,3%)

Примечание: * по данным регистра инсульта в 19 городах России [10] в 2001г смертность от инсульта составила 1,28 на 1 тыс. населения. Население России в 2001г составляло 146,3 млн. человек, следовательно, от инсульта умерло в стране ориентировочно (1,28x146300000:1000=)187264 человек.

ления в год), соответственно, снижения абсолютной и стандартизованной смертности на 23% (с 1,47 до 1,12 на 1 тыс. населения в год) и 27% (с 1,81 до 1,32 на 1 тыс. населения в год), соответственно» [19].

В этот же период 2001-2004гг произошло резкое снижение (с 3,1 до 1,1 на 1 тыс. населения) смертности от инсульта в г. Москве. Однако следует отметить, что в 2005г по сравнению с 2004г смертность от инсульта в Москве увеличилась на 20% и составила 1,36 на 1 тыс. населения [13].

В целом по стране за период 1990-2004гг смертность от ЦВБ увеличилась на 53% [2]. Если принять, что по всей России смертность от инсульта имеет тот же уровень, что и в 36 регионах (1,12 на 1 тыс. населения в год), то в стране с населением 144 млн. человек в 2004г умерли от инсульта 161280 человек, что составляет 34% от всех случаев смерти от ЦВБ (469000 случаев в 2004г). Другие ЦВБ (кроме инсульта) вносят больший в 2 раза вклад (66%) в смертность от всех ЦВБ, чем все формы инсульта. Однако, как и в ситуации с ИБС конкретно не известно, какие заболевания обеспечивают такой основной вклад в смертность населения страны от ЦВБ.

Значительное отличие показателей смертности от ЦВБ в России в сравнении с экономически развитыми странами «...связано, вероятно, с тем, что

на всем постсоветском пространстве существует упрощенный подход к постановке диагнозов ИБС и ЦВБ... Это объясняется слабым техническим оснащением врачей соответствующей диагностической аппаратурой, сравнительно небольшим числом кардиологов в стране и полным их отсутствием в некоторых малых городах и сельской местности; аутопсии производятся не более чем 60% умерших. Вероятно, существовали и существуют определенные «установки» МЗ по данному поводу, сформировавшие определенную «школу» патологоанатомов, кардиологическую и неврологическую «школы» в постановке этих диагнозов. В конечном итоге, смертность от БСК явилась огромным «коллектором», в который можно поместить любого умершего больного пожилого возраста, особенно если вскрытие не производилось» ... «Если рассматривать класс «Болезни нервной системы и органов чувств», то наблюдаются практически те же особенности. Уровень смертности у лиц ≥ 75 лет от дегенеративных болезней центральной нервной системы (ЦНС), среди которых ведущее место занимает болезнь Альцгеймера, составляет в России лишь 35,4 случая на 100 тыс. населения. В других развитых странах мира эти показатели выше в 3 и более раза. Одновременно в РФ регистрируются очень

**Больничная летальность по классам, группам и отдельным заболеваниям
в лечебно-профилактических учреждениях РФ в 2001г [6]**

Болезни	Взрослые и подростки		Дети в возрасте ≤ 14 лет	
	абс. числа	в % к числу выбывших	абс. числа	в % к числу выбывших
Все болезни	401350	1,5	20233	0,4
БСК, из них:	177324	4,1	189	0,3
-острая ревматическая лихорадка	176	1,3	0	0,00
-хронические ревматические болезни сердца	2439	2,72	0,19	
-болезни, характеризующиеся повышенным АД	1394	0,19	-	-
-стенокардия	1323	0,2	--	-
-острый ИМ	36614	15,3	-	-
-другие формы острой ИБС	3351	12,1	-	-
-хроническая ИБС	29523	5,1	-	-
-ЦВБ, из них:	77463	8,2	-	-
-субарахноидальное кровоизлияние	4167	24,3	-	-
-внутричерепные и другие внутричерепные кровоизлияния	23844	45,8	-	-
-инфаркт мозга	30656	15,2	-	-
-инсульт неуточненный, как кровоизлияние или инфаркт	7145	19,6	-	-
-закупорка и стеноз прецеребральных, церебральных артерий, другие ЦВБ	3325	1,5	-	-
-церебральный атеросклероз	4859	1,9	-	-
Болезни нервной системы, из них:	5472	0,82	524	0,21
-преходящие церебральные ишемические приступы (атаки) и родственные состояния	43	0,10	1	0,03

высокие показатели смертности у лиц ≥ 75 лет от ЦВБ, как и в любой другой возрастной группе. Они достигают 3727,6 случаев на 100 тыс. населения, т.е. почти 25% лиц этого возраста погибают от данной патологии. В других странах уровни смертности от ЦВБ в 3-5 раз ниже, чем в РФ. Такие различия в показателях связаны с критериями диагностики, ее особенностями, шифровкой диагноза. Поскольку болезнь «сосудистая деменция» входит в класс психических расстройств, этот диагноз в России преимущественно ставит психиатр, наблюдавший больного, что происходит крайне редко, и врачи, как правило, выносят в качестве основной причины смерти более привычный диагноз – ЦВБ» [20].

С этими доводами можно было бы согласиться, если бы они могли объяснить следующие факты.

– Смертность населения России в 2004г составила 1596,0 на 100 тыс. населения, что почти в 2 раза выше, чем в 1970г (867,6 на 100 тыс. населения), а основной прирост смертности связан с увеличением ее у мужчин в возрастных группах 20-69 лет, у женщин – 25-65 лет. Смертность лиц в возрасте ≥ 70 лет изменилась незначительно, особенно у мужчин – всего на 2,1% [1]. В тоже время по данным Государственного доклада [21] в период 1990-2000гг произошло значительное омоложение смертности от БСК. В возрастных группах 20-24 года смертность от БСК выросла в 2,3 раза, 25-29 лет – в 2,2 раза, 30-34 года – на 85%, 35-39 лет – на 63,1%, 40-44 года – на 55%.

Особенно это относится к мужскому населению. Отсутствуют достаточные основания для утверждения, что значительный рост смертности от ЦВБ связан с гиподиагностикой дегенеративных болезней ЦНС и гипердиагностикой церебрального инсульта. По показателю ожидаемой продолжительности жизни для мужчин Россия занимает 134 место в мире, для женщин – 100 место [14]. В этих условиях сравнивать РФ с экономически развитыми странами мира не совсем корректно.

– Квалификация врачей и технические возможности для диагностики ЦВБ никак не могли ухудшиться за истекшие 30 лет. Если даже предположить, что они остались на прежнем уровне, то гипердиагностика должна соответствовать прежней, т.е. число умерших в 1960-70гг и число умерших в 2004г содержат одну и ту же ошибку, не влияющую на динамику изменения этого показателя.

– Согласно данным главного патологоанатома Комитета здравоохранения г. Москвы среди отдельных нозологических единиц наиболее частая причина смерти – инсульты; они выявляются значительно лучше ИМ. Последние не диагностируются в среднем в 13% случаев, а в непрофильных, особенно хирургических, отделениях – в 35-40%, у умерших на дому – в 52% случаев. Инсульты составляют по данным Горкомстата 20%, по данным патологоанатомической службы города – 33% от всех причин смерти в 2001г в г. Москве [12].

Место смерти населения г. Новосибирска в возрасте 25-64 года от ОИМ* [8]

Место смерти	n и % умерших по месту смерти		
	Всего	Мужчин	Женщин
Вне стационара	839 (77%)	613 (80,0%)	226 (69,5%)
Из них: - дома до прибытия врача	584 (53,5%)	416 (54,3%)	168 (51,6%)
- дома в присутствии врача	26 (2,4%)	15 (2%)	11 (3,5%)
- при транспортировке в больницу	14 (1,3%)	9 (1,2%)	5(1,5%)
- на улице	108 (9,9%)	91 (11,8%)	17 (5,0%)
- на рабочем месте	84 (7,7%)	63 (8,2%)	21 (6,5%)
- в других местах	23 (2,1%)	19 (2,5%)	4 (1,4%)
В стационаре	252 (23%)	153 (20,0%)	99 (30,5%)
Все места	1091 (100%)	766 (100%)	325 (100%)

Примечание: *качество диагностики ИМ осуществлялось Центром контроля качества в Шотландии, результаты признаны удовлетворительными. В 84,6% случаях диагноз подтвержден на вскрытии.

Из представленных материалов следует, что основной вклад в уровень сверхсмертности в стране вносит внебольничная смертность (> 80% от всех случаев смерти), при этом основная масса смертельных исходов происходит дома, на работе, на улице и других местах еще до прибытия врачебной скорой помощи. По этой причине основным видом помощи для этой категории больных являются первая помощь или неотложная само- и взаимопомощь.

Первая помощь при неотложных состояниях (НС) – это комплекс экстренных организационных, диагностических и лечебно-эвакуационных действий, предпринимаемых самим больным (пострадавшим) или лицами, находящимися рядом в период от начала развития НС до прибытия медицинского работника. Под НС понимается быстро (внезапно) развивающийся патологический процесс, угрожающий жизни больного или сопряженный с возникновением тяжелых инвалидизирующих последствий. Степень неотложности мероприятий по оказанию помощи определяет скорость развития патологического процесса. Например, при фибрилляции желудочков, асистолии, наружном разрыве сердечной мышцы без немедленно оказанной помощи смерть наступает в ближайшие 5-10 минут. На догоспитальном этапе в первый «золотой час» погибает половина из всех умирающих больных от острого ИМ [22,23]. Осложненный гипертонический криз (ГК), острая сердечная недостаточность, ОНМК, острый коронарный синдром (ОКС), пароксизмальные формы тахикардий являются основными причинами вызова скорой помощи и обуславливают не менее 90% всей летальности от БСК.

При всех этих НС очевидна закономерность: чем раньше оказывается помощь, чем быстрее больной доставляется в специализированный стационар, тем выше вероятность купирования патологического процесса, тем эффективнее все последующее лечение. По этой причине первая помощь (само- и взаимопомощь) может и должна быть наиболее эффективной, обеспечить своевременную госпитализацию и спасение жизни больному. Однако такая столь не-

обходимая, а главное, реально возможная в настоящее время помощь, практически отсутствует. Из 7 тыс. пациентов с НС, ежегодно поступающих в ГКВГ имени Н.Н. Бурденко, только единицы своевременно, правильно и в полном объеме оказывали себе помощь; 3% своевременно (в первые минуты от развития НС) обратились за медицинской помощью. В первые 3 часа от развития ИМ поступают в стационар 10-15%, в первые 6 часов – 20-25%, а остальные 75-80% больных поступают с задержкой до 12-48 часов, когда тромболитическая терапия и коронарные вмешательства уже малоэффективны или противопоказаны.

Число больных инсультом, поступающих в стационар в период терапевтического окна, разное. Лучшие показатели в г. Орле – 60% [24]. В Республике Татарстан только 2,8% больных поступают в первые 6 часов, а 87% больных инсультом поступают в стационар через 10-23 часа от начала заболевания. Основные принципы организации, кадровые и материальные возможности службы скорой и неотложной помощи в разных регионах страны практически имеют один знаменатель, следовательно, можно обоснованно предположить, что представленная оценка не является характерной лишь для Республики Татарстан, а наблюдается в большинстве регионов России [25]. Для сравнения: в Японии в сроки ≤ 3 часов от момента инсульта поступают в стационар 36,9%, ≤ 6 часов – 49,5% пациентов [26].

Как это ни парадоксально, но поздняя госпитализация при ряде заболеваний резко снижает госпитальную летальность. Это происходит тогда, когда основная масса тяжелых раненых, больных и пораженных погибает еще до поступления в стационар. Например, в Москве поступают в стационары 50% от всех больных с инсультами, и госпитальная летальность составляет 28,6% [12], что на 10% выше, чем в Краснодаре, где в стационары поступают только 40% от всех больных инсультом [27] и на 13,4% выше, чем в среднем по РФ [6].

Свидетельством того, что приведенные примеры поздней госпитализации не являются исключе-

Доля ИБС, ИМ и ЦВБ в структуре смертности от БСК среди всего населения страны, среди лиц работоспособного возраста и среди лиц старше работоспособного возраста в 2004г [2]

Причина смерти и возрастная группа	n (%) умерших в 2004г	Из них от:		
		ИБС n (% от БСК)	ИМ n (% от БСК) (% от ИБС)	ЦВБ n (% от БСК)
БСК (все возрасты)	1287700 (100%)	614000 (47,7%)	62800 (4,9% от БСК) (10,2% от ИБС)	469000 (36,4%)
БСК в трудоспособном возрасте	218987 (100%)	110000 (50,2%)	14400 (6,6% от БСК) (13,1% от ИБС)	44900 (20,5%)
БСК в возрасте старше трудоспособного	1068713 (100%)	504000 (47,2%)	48400 (4,5% от БСК) (9,6% от ИБС)	424100 (39,7%)

нием или случайностью служат официальные статистические данные о значительном увеличении (в среднем на 24%, с колебаниями от 12% до 40%) числа поздней госпитализации больных со всеми (без исключения) хирургическими НС за последние 15 лет. В 1990г каждый 4 больной с неотложной хирургической патологией поступал в стационар с задержкой > 24 часов от начала заболевания, а в 2004г — только каждый 3 [3].

Любые самые высокие технологии госпитального лечения не позволят снизить смертность населения страны, когда > 80% людей умирает вне стационаров; большинство из них без какой-либо медицинской помощи, и каждый второй, третий госпитализированный больной с угрожающим жизни состоянием поступает в стационар с задержкой > 24 часов.

В настоящее время ни врач, ни больной не имеют четких рекомендаций (стандартов) по неотложной само- и взаимопомощи; практически полностью отсутствуют специальные средства оказания такой помощи; на месте развития НС в абсолютном большинстве случаев нет необходимых лечебных средств, которые могут больной или его родственники самостоятельно использовать. Нет ни одного государственного или общественного органа, непосредственно занимающегося этой проблемой. В то же время достаточно простые и малозатратные меры неотложной само- и взаимопомощи по своей клинической и экономической эффективности могут превзойти самые современные медицинские технологии, существенно их дополнить и спасти тысячи жизней сограждан.

Ежегодно десятки млн. больных (47,6 млн. вызовов скорой помощи в год [21]) и их семей в течение от, как минимум, 20–30 мин до 48 ч и более находятся один на один с тяжелой жизнеугрожающей патологией. В этой ситуации только от действий самого больного и его ближайшего окружения, от качества оказания само- и взаимопомощи зависят жизнь человека, а также возможность и эффективность его последующего лечения. «Не может медицинское вмешательство оказаться своевременным и эффек-

тивным без соответствующих действий пациента и членов его семьи, предпринятых в ранние сроки после появления симптомов сердечного приступа» — с этим заявлением Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации [23] трудно не согласиться.

Отношение к обучению населения правилам первой помощи в развитых странах мира более чем серьезное. В США Национальный институт заболеваний сердца, легких и крови стал инициатором Государственной программы по совершенствованию неотложной помощи больным с сердечными приступами [22]. Американский Красный Крест ежегодно обучает правилам неотложной само- и взаимопомощи ~ 8,5 млн. человек. В этом процессе активно участвует большинство профессиональных объединений врачей. Только в штате Висконсин работают 4,1 тыс. инструкторов по этому направлению [28]. Ведущие клинические журналы имеют специальный раздел (страничку) для больных [29,30].

Приведенные факты свидетельствуют о высокой актуальности проблемы организации и современного обеспечения самопомощи при НС. Решение этой проблемы — один из основных путей снижения уровня внебольничной летальности и существенного повышения эффективности медицинской помощи населению.

Первую помощь при НС или неотложную само- и взаимопомощь можно разделить на три типа [31]:

— Обыденная, наиболее распространенная неотложная само- и взаимопомощь с использованием общемедицинских знаний человека и подручных средств, к которым в большинстве случаев относятся лечебные средства, имеющиеся в домашней или автомобильной аптечке. Низкий уровень медицинских знаний, тяжесть состояния больного и стрессовая ситуация для окружающих не позволяют правильно и своевременно использовать даже имеющиеся скудные лечебные средства. Как показывает практика, на месте развития, например ОКС, в большинстве случаев отсутствует даже нитроглицерин (НТГ), а если он есть, то часто с истекшим сроком годности. О необходимости приема аспирина

при сердечном приступе практически не знают все большие и многие врачи даже в США [32]. Эффективность такого типа неотложной само- и взаимопомощи чрезвычайно низка.

— Типовая врачебно-ориентированная само- и взаимопомощь с использованием стандартных алгоритмов лечебно-диагностических действий и разработанных на их основе карманных аптечек является новым направлением развития первой помощи и предназначена для всего населения страны, с преимущественной ориентацией на группы с повышенным риском развития какого-либо НС (ГК, инсульта, ИМ, анафилактического шока, желудочного кровотечения и др.). В настоящее время существует только утвержденный МЗ РФ алгоритм действий и приема лекарств из карманной аптечки неотложной само- и взаимопомощи при сердечном приступе (рисунок 1) [33].

— Индивидуализированная неотложная само- и взаимопомощь с использованием инструкции лечащего врача и специально подобранных лечебных средств обеспечивает наиболее полную и эффективную самопомощь, т.к. алгоритм действий и необходимые лекарства определяются лечащим врачом, исходя из особенностей течения основного и сопутствующих заболеваний у конкретного больного с учетом уровня образования, условий жизни, семейного окружения, материального достатка, способности определить пульс, АД и т.д.

Для повышения эффективности первой помощи необходимо обучать человека на основе индивидуального прогнозирования методам и средствам самопомощи при тех НС, которые у него наиболее вероятно могут развиваться. Это резко повысит мотивацию и во много раз увеличит эффективность обучения. Современными системами прогнозирования (по типу номограмм определения риска смерти от БСК населения России [34]) необходимо вооружить не только врача и страховые компании, но сделать их доступными и легко применимыми для любого грамотного человека. Необходимо в срочном порядке разработать и утвердить типовые алгоритмы действий больного, пострадавшего или его окружения, и приема лекарств при наиболее часто встречающихся НС. Это явится основой для широкого внедрения второго типа неотложной само- и взаимопомощи с использованием карманных аптечек.

Предложенные аптечки сочетают в себе необходимую для больного информацию, основные лечебные средства неотложной помощи и четкий алгоритм их применения. Кроме чисто лечебной функции они будут активно выполнять очень важную функцию просвещения как больных, так и их родственников и знакомых, придадут им уверенность в действиях при НС и обеспечат своевременность вызова скорой помощи. Только за счет своевременности вызова скорой помощи возможно суще-

ственное снижение как догоспитальной, так и госпитальной летальности.

Аптечки в форме блистера размерами визитной карточки очень удобны для постоянного ношения при себе и по этой причине могут быть использованы в самом начале развития НС в любой обстановке (на работе, транспорте, улице и т.д.). Такие аптечки необходимы всем лицам с повышенным риском развития НС; аптечками необходимо оснастить ответственных сотрудников пассажирского транспорта, театров, кинозалов и других общественных учреждений, а также сотрудников милиции и спасательных служб.

Актуальность рассматриваемой проблемы и ее общегосударственное значение диктуют необходимость решения ее или в рамках Национального проекта «Здоровье», или, как минимум, разработки ведомственной целевой программы развития неотложной само- и взаимопомощи в России. Целью такой программы должно стать снижение внебольничной смертности населения РФ от основных НС и заболеваний. Непременным условием успешного достижения поставленной цели должно стать выполнение мероприятий, перечисленных ниже.

- Разработка и утверждение установленным порядком практических рекомендаций (стандартов) оказания неотложной само- и взаимопомощи при всех основных НС; широкое тиражирование и пропагандирование их в средствах массовой информации; оборудование всех первичных звеньев медицинской помощи и общественных мест красочными учебно-методическими плакатами и/или альбомами, поясняющими правила неотложной само- и взаимопомощи.

- На основании результатов индивидуальной стратификации сердечно-сосудистого риска и утвержденных стандартов обучение человека правилам оказания само- и взаимопомощи, прежде всего при тех НС, которые у него могут развиваться с наибольшей вероятностью. Обеспечение каждого человека с высоким риском развития НС индивидуальной (карманной) инструкцией по оказанию само- и взаимопомощи при этом состоянии.

- Разработка на основе современных достижений клинической медицины и медицинской промышленности современных карманных аптечек само- и взаимопомощи при всех основных НС (по аналогии с аптечкой неотложной самопомощи при сердечном приступе), производство и обеспечение ими лиц с высоким риском развития НС.

- Создание при всех учреждениях первичной медицинской помощи фельдшерских пунктов (кабинетов) индивидуального прогнозирования НС, обучения типовым приемам само- и взаимопомощи и обеспечения типовыми инструкциями (памятками) и карманными аптечками. Такая деятельность возможна и в составе существующих школ для больных ИБС, СД, АГ и другими заболеваниями, доказавших свою высокую эффективность.

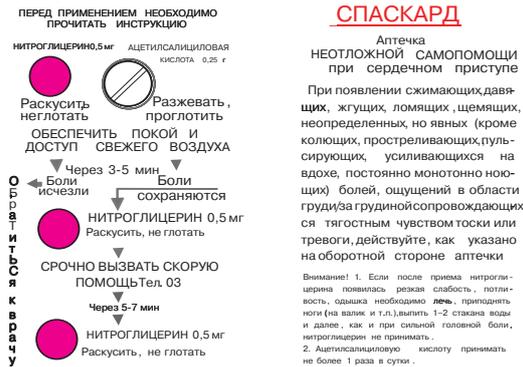


Рис. 1 Аптечка неотложной самопомощи при сердечном приступе (СПАСКАРД) в блистерной упаковке, удобной для постоянного ношения при себе.

Реализация данной Программы потребует относительно небольших финансовых затрат и позволит:

- повысить уровень медицинских знаний у населения страны и изменить отношение людей к собственному здоровью и вопросам неотложной само- и взаимопомощи;
- создать стройную государственную систему оказания неотложной само- и взаимопомощи больным и пострадавшим;
- коренным образом изменить значение и роль неотложной само- и взаимопомощи во всей системе медицинского образования и медицинской помощи населению страны;
- существенно (на несколько порядков) повысить эффективность само- и взаимопомощи при всех основных НС;
- значительно увеличить число самостоятельных (методом само- и взаимопомощи) купирований НС и последующего обращения к врачу с уменьшением числа необоснованных вызовов скорой помощи;
- в значительной степени уменьшить временные задержки вызова скорой помощи и госпитализации больных, связанные с самим больным;
- существенно снизить внебольничную и уменьшить госпитальную летальности;
- снизить уровень смертности населения страны.

Реальную возможность существенного снижения смертности в стране с помощью предлагаемых аптек подтверждают результаты анализа уровня летальности за 10-летний период в группе больных (n=429), поступивших в различные отделения ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, и у которых ИМ развился в госпитале, т.е. эти больные находились под врачебным наблюдением с самого начала развития ИМ до выписки или смерти. Госпитальная летальность (она же общая летальность для этой группы больных) составила в среднем 37,8%, в то время как госпитальная летальность за тот же 10-летний период в группе больных, доставленных в Госпиталь с ИМ (n=4807) была 6,9%.

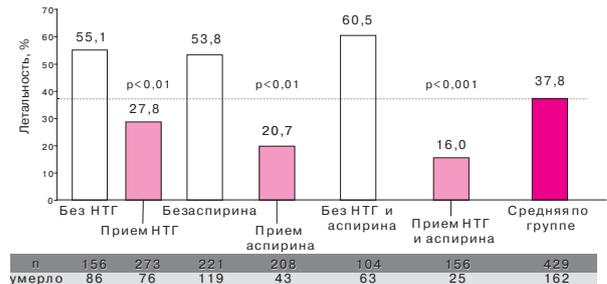


Рис. 2 Летальность от внутрисюпитального ИМ в зависимости от раннего (первые 20 мин) приема НТГ и аспирина.

Интересно и важно отметить, что ранний прием НТГ в первые секунды и минуты от начала развития ИМ снижал госпитальную летальность до 27,8%, аспирина – до 20,7%, а совместно НТГ и аспирина – до 16% (рисунок 2). Из этих данных следует очень важный вывод: ранний прием НТГ и аспирина более чем в 3 раза снижает летальность от ИМ. Необходимо подчеркнуть, что такой результат имеет именно ранний (в первые секунды и минуты от начала приступа) прием указанных препаратов. Назначение НТГ в более поздние сроки не обладает таким выраженным эффектом [35]. Следовательно, если обеспечить всех жителей страны с повышенным риском развития ИМ карманными аптечками неотложной самопомощи при сердечном приступе, то можно обоснованно ожидать существенного снижения смертности в стране.

Необходимо отметить, что представленная программа преобразований в области неотложной само- и взаимопомощи полностью соответствует задачам, поставленным Президентом России в 2006г в Послании Федеральному Собранию РФ: «Вы знаете, что в среднем число жителей нашей страны становится меньше ежегодно на 700 тыс. человек... Для решения этой проблемы необходимо следующее. Первое – снижение смертности. Второе – эффективная миграционная политика. И третье – повышение рождаемости... Правильный акцент сделан и в рамках национального проекта «Здоровье», в частности выявления, профилактики и лечения сердечно-сосудистых, других заболеваний, которые дают высокий процент смертности среди населения».

Фрагментарно развивая только высокие технологии невозможно решить проблему высокой смертности населения РФ. Необходим системный подход. Все звенья этой системы от пропаганды здорового образа жизни и элементарной профилактики до специализированной медицинской помощи должны развиваться координировано и взаимообусловлено. В этой системе первая помощь должна перестать быть падчерицей медицины и занять свое достойное место.

Литература

1. Российский статистический ежегодник 2005. Стат.сб. Росстат. Москва 2006; 819 с.
2. Демографический ежегодник России 2005. Стат.сб. Росстат. Москва 2005; 595 с.
3. Здравоохранение в России 2005. Стат.сб. Росстат. Москва 2006; 390 с.
4. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2001 году. Статистические материалы. Минздрав РФ, Департамент организации и развития мед. помощи населению, Отдел мед. статистики и информатики, Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения. Исх. № 10-7/1148 от 21.06.2002. Москва, ФГУП «Медсервис» 2002; 199 с.
5. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2001 году. Статистические материалы. Здравоохранение РФ 2003; 1: 36-53.
6. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2001 году. Статистические материалы. Здравоохранение РФ 2003; 5: 42-57.
7. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России (аналитический обзор официальных данных Госкомстата, Минздрава России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме). РКЖ 2005; 1(51): 5-15.
8. Гафаров В.В., Благинина М.Ю. Смертность от острого инфаркта миокарда (эпидемиологическое исследование на основе программ ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда», МОНИКА). Кардиология 2001; 5: 49-51.
9. Алиев А.Ф. Анализ причин внебольничной смертности. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2003; 2: 30-4.
10. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Ж неврол психиат. Инсульт (приложение к журналу) 2003; выпуск 8: 4-9.
11. Ступаков И.Н., Чичуа Д.Т. Сердечно-сосудистая заболеваемость взрослого населения в г. Москве. Здравоохранение 2005; 2: 33-9.
12. Зайратьянц О.В. Анализ смертности, летальности, числа аутопсий и качества клинической диагностики в Москве за последнее десятилетие (1991-2000гг). Архив патологии 2002; Приложение: 64 с.
13. Зайратьянц О.В., Ковальский Г.Б., Рыбакова М.Г. и др. Медико-демографические показатели: Россия, Москва, Санкт-Петербург. 20 век, начало 21 века. Справочное пособие. Таблицы и графики. Москва, МГСУ 2006; 112 с.
14. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2004 году. Москва «ГЭОТАР-Медиа» 2005; 96 с.
15. Salomaa V, Ketonen M, Koukkunen H, et al. Trends in Coronary Events in Finland During 1983-1997; the FINAMI Study Eur Heart J 2003; 24: 311-9.
16. Гафаров В.В. 20-летний мониторинг острых сердечно-сосудистых заболеваний в популяции крупного промышленного центра Западной Сибири. Тер архив 2000; 1: 15-21.
17. Гафаров В.В., Гафарова А.В., Шахтарина Н.Ю. Исследование в течение 22 лет (1977-1998) эффективности оказания медицинской помощи больным инфарктом миокарда на основе программ ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» и МОНИКА в Новосибирске. Кардиология 2001; 9: 41-3.
18. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Аириян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в России. В кн. Геморрагический инсульт. Под ред. В.И.Скворцовой, В.В. Крылова. Москва «ГЭОТАР-Медиа» 2005; 7-15.
19. Защищая мозг. Интервью с В.И. Скворцовой. Мед газета № 36 от 13.05.2005. С 12.
20. Харченко В.И., Какорина Е.М., Корякин М.В. и др. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации (аналитический обзор официальных данных Госкомстата, МЗ и СР России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме). РКЖ 2005; 2: 5-17.
21. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2005 году. Москва 2006; 63 с.
22. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction. JACC 1996; 28: 1328-428.
23. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) 1999. Web Version (<http://www.acc.org/clinical/guidelines>). 221 p.
24. Евзельман М.А., Кувиков Н.И., Панченко Н.И. Алгоритм ведения больных с острым инсультом на догоспитальном этапе. - Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт (приложение к журналу) 2003; выпуск 9: 176.
25. Исмагилов М.Ф. Проблема цереброваскулярной патологии в Республике Татарстан. Ж неврол психиат. Инсульт (приложение к журналу) 2002; выпуск 5: 65-7.
26. Ямагучи Т. Современное состояние проблемы острого ишемического инсульта в Японии: результаты общенационального госпитального исследования 1999-2000. Ж неврол психиат. Инсульт (приложение к журналу) 2003; выпуск 9: 72-4.
27. Харакоз О.С., Канорский С.Г., Шелчкова И.С. и др. Артериальная гипертензия – основной фактор риска инсульта (итоги 3 лет проведения регистра в Краснодаре). Кардиология 2002; 10: 31-4.
28. Аксенов В. Учение – жизнь, а неученых – тьма. Пытаясь объяснить населению приемы оказания первой помощи, мы снова изобретаем велосипед. Мед газета от 15.01.2003, № 2(6334): 5.
29. Лечение сердечных приступов. Страница для пациентов. JAMA—Россия 2000; 3(6): 48.
30. Ornato JP, Hand MM. Warning signs of a heart attack. Cardiology patient page. Circulation 2001; 104: 1212-3.
31. Ипатов П.В., Ключев В.М., Ардашев В.Н. Проблема неотложной само- и взаимопомощи при сердечно-сосудистых заболеваниях и пути ее решения. Кардиология 2005; 3: 95-9.
32. Оганов Р.Г., Метелица В.И. Основные итоги и перспективы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в США. Тер архив 1999; 1: 77-80.
33. Ипатов П.В., Ключев В.М., Ардашев В.Н. Неотложная само- и взаимопомощь при сердечном приступе – остром коронарном синдроме. Кардиология 2004; 7: 98-104.
34. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение контроля факторов риска для профилактики хронических неинфекционных заболеваний. Профил забол укр реп здор 2005; 6: 22-5.
35. Мета Ш. Острый инфаркт миокарда. Кардиология 2002; 1: 111-20.

Поступила 25/04-2007

Современное лечение артериальной гипертензии: изменились ли позиции β -адреноблокаторов?

С.Ю. Марцевич

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

Modern management of arterial hypertension: has the position of beta-adrenoblockers changed

S.Yu. Martsevich

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

В статье дается краткая характеристика рандомизированных исследований, в которых сравнивали эффективность β -адреноблокаторов (ББ) и других групп антигипертензивных препаратов у больных артериальной гипертензией (АГ). Высказывается точка зрения по поводу места ББ в современной терапии АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, β -адреноблокаторы, другие препараты.

The article presents randomized trials comparing effectiveness of beta-adrenoblockers (BB) and other antihypertensive agents in patients with arterial hypertension (AH). BB position in modern AH management is discussed.

Key words: Arterial hypertension, beta-adrenoblockers, other agents.

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ). Хорошо известно, что наличие АГ в несколько раз увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф. Еще в 60-е годы XX века во Фремингемском исследовании было показано, что вероятность умереть от ишемической болезни сердца (ИБС) в популяции среди лиц с АГ в 3-4 раза выше, чем у лиц без АГ [1]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Российской Федерации (РФ), АГ как фактор риска (ФР) вносит решающий вклад в смертность от ССЗ [2].

Сегодня очевидно, что грамотное лечение АГ, направленное на нормализацию артериального давления (АД), улучшает прогноз жизни больных. Этот факт был доказан впервые в конце 60-х годов прошлого века и впоследствии многократно подтверждался в многочисленных, контролируемых исследованиях. Поэтому все современные рекомендации по лечению АГ определяют основную цель терапии этого заболевания как снижение смертности. Например, в докладе Американского комитета экспер-

тов (JNC VII) отмечается, что «конечной целью антигипертензивной терапии является снижение сердечно-сосудистой и почечной заболеваемости и смертности ...» [3]. Очевидно также, что достижение этой цели возможно лишь в том случае, если назначенное лечение обеспечивает снижение АД до так называемых целевых его значений для большинства больных < 140/90 мм рт.ст., а для некоторых категорий больных, таких как больные сопутствующим сахарным диабетом (СД), — до более низких цифр.

Имеющееся на сегодняшний день изобилие лекарственных препаратов ставит практического врача перед сложной проблемой выбора лекарства конкретному больному. Эта проблема возникает при лечении всех ССЗ, но наиболее актуальна она при лечении АГ, поскольку в настоящее время существует, по крайней мере, 6 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП) [3,4]. Каждый из этих классов состоит из нескольких (иногда > 10) отдельных препаратов, а каждый из них, в свою очередь, может быть представлен несколькими лекарственными формами и еще большим количеством

коммерческих названий; для некоторых АГП за счет большого количества так называемых дженериков — их может быть несколько десятков.

Давно ведутся споры о том, какая из групп АГП лучше предупреждает осложнения АГ. Долгое время первенство в выборе препарата оспаривали две группы АГП — β-адреноблокаторы (ББ) и диуретики. Одним из первых крупных проспективных исследований, продемонстрировавших благоприятный эффект ББ, было исследование MRC (Medical Research Council), в котором участвовали > 17 тыс. больных мягкой и умеренной АГ. В этом исследовании было показано, что длительное лечение (5 лет) пропранололом (максимальная доза 240 мг/сут.) приводило к достоверному снижению вероятности развития инсульта у некурящих мужчин и женщин и инфаркта миокарда (ИМ) у некурящих мужчин [5]. В исследовании IPPPSH (International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension) были получены аналогичные результаты при использовании неселективного ББ окспренолола [6]. Совместный анализ результатов исследований MRC и IPPPSH показал, что хотя ББ вызывают такое же снижение АД, как и диуретики, сердечно-сосудистая смертность и сумма фатальных и нефатальных коронарных событий при лечении ББ ниже, чем при лечении диуретиками.

В исследовании HAPPHY (Heart Attack Primary Prevention in Hypertension Trial) продемонстрировано, что длительное лечение больных с высоким диастолическим АД (ДАД) 100-130 мм рт.ст. селективными ББ — атенололом в дозе 100 мг/сут. или метопрололом 200 мг/сут. в течение 45 месяцев обеспечивало примерно такой же эффект на смертность, частоту коронарных событий и инсульта, как и лечение диуретиками. Влияние ББ на вероятность возникновения фатального инсульта, по данным этого исследования, было достоверно более выраженным, чем влияние диуретиков [7].

Исследование MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives) показало, что лечение метопрололом (средняя доза 174 мг/сут.) больных с ДАД 100-130 мм рт.ст. в течение 5 лет достоверно более существенно снижало общую смертность, смертность от ССЗ, смертность от ИБС и смертность от инсульта, чем лечение диуретиками [8]. Это исследование еще более укрепило мнение о том, что ББ являются основными препаратами в лечении АГ.

Одним из первых исследований, посеявших сомнения в универсальности ББ при лечении АГ, стало исследование MRC Old (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults), в котором участвовали 4396 пожилых больных АГ. По данным этого исследования ББ (атенолол) оказал существенно меньшее влияние на вероятность возникновения мозгового инсульта и коронарных событий, чем диуретики [9]. Однако и после публикации результатов этого исследования ББ продолжали

рассматривать как ведущую группу АГП в лечении АГ.

Исследование STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension — 2) было одним из первых, где «старые» АГП, к которым относились ББ и диуретики, сравнивали с «новыми», к которым относили антагонисты кальция (АК) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [10]. Согласно полученным результатам ББ и диуретики не уступали по влиянию на смертность и вероятность осложнений АГ АК и ИАПФ.

Ряд исследований, проведенных впоследствии, поставил под сомнение первенство ББ в ряду АГП. Среди таких исследований в первую очередь необходимо упомянуть LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study), в котором ББ атенолол, вызывая такое же, как и антагонист рецепторов ангиотензина (АРА) лозартан, снижение АД, существенно уступал последнему во влиянии на вероятность развития осложненной АГ, в первую очередь фатального и нефатального мозгового инсульта. При этом атенолол имел больше побочных действий, чем лозартан [11].

После получения результатов исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm) появились основания утверждать, что длительная терапия, основанная на дигидропиридиновом АК амлодипине с добавлением ИАПФ периндоприла более чем у половины больных, имеет преимущества в отношении влияния на осложнения АГ, в первую очередь развития СД, по сравнению с терапией, основанной на ББ атенололе с добавлением диуретика бендрофлюметазида, более чем у половины больных [12].

Проведенные в последние года мета-анализы, обобщившие вклад разных АГП во влияние на исходы АГ, по-разному оценили роль ББ в лечении АГ. Если в одних отсутствовали существенные различия во влиянии на «конечные» точки между ББ и другими группами АГП [13], то в других было продемонстрировано, что ББ уступают другим АГП по эффекту на риск осложнений АГ, в первую очередь мозгового инсульта. Результаты таких мета-анализов привели некоторых исследователей к заключению, что ББ не должны оставаться в ряду основных АГП [14]. Это мнение нашло отражение в некоторых национальных рекомендациях по лечению АГ. Например, Британское общество кардиологов в 2006г внесло изменения в алгоритм выбора препарата при АГ, рекомендуя для больных > 55 лет основными препаратами считать АК или диуретики, а для больных < 55 лет — ИАПФ или АРА, практически не оставив места для ББ как препаратов первого выбора.

Следует заметить, однако, что подобные выводы в отношении ББ представляются все же несколько поспешными по ряду причин; в первую очередь

потому, что в большинстве исследований (MRC Old, LIFE, ASCOT-BPLA), где ББ «проиграли» препаратам других групп, в качестве ББ использовали ателнолол. Есть определенная вероятность того, что этот препарат может отличаться по влиянию на исход АГ при лечении другими ББ.

ББ, как известно, являются достаточно неоднородной группой препаратов, они сильно отличаются между собой по продолжительности действия, селективности эффекта в отношении β_1 -рецепторов, наличию дополнительных свойств. Поэтому вряд ли можно с такой уверенностью утверждать, что выводы упомянутых выше мета-анализов можно распространять на все ББ. Как ни странно, современные селективные ББ (бисопролол, небиволол, бетаксолол) не использовались в крупных, контролируемых, рандомизированных исследованиях у больных АГ. В небольших и кратковременных работах у больных АГ высокоселективные ББ рекомендовали себя с наилучшей стороны.

В исследовании по сравнению эффективности бисопролола (10 мг/сут.) и ИАПФ эналаприла (20 мг/сут.), выполненном на 57 больных мягкой и умеренной АГ, бисопролол обладал несколько более выраженной антигипертензивной активностью. АД в положении лежа при приеме бисопролола снизилось со $163 \pm 2 / 102 \pm 1$ до $144 \pm 3 / 86 \pm 1$ мм рт.ст., а при приеме эналаприла — со $163 \pm 2 / 102 \pm 1$ до $148 \pm 3 / 90 \pm 1$ мм рт.ст. Побочные эффекты чаще наблюдались при приеме эналаприла. Оба препарата

положительно влияли на показатели качества жизни, причем различий между ними в этом выявлено не было [15].

Немаловажно также и то, что современные селективные ББ (в частности, бисопролол) обладают длительным периодом полувыведения, что позволяет поддерживать их клинический эффект в течение 24 часов при назначении 1 раз в сутки. Возможность однократного приема препарата очень важна, т. к. существенно улучшает приверженность больного назначенной терапии.

Подводя итог, следует отметить, что в настоящее время роль ББ в лечении АГ представляется весьма конкретной, она максимально четко отражена в Рекомендациях по лечению АГ, утвержденным Европейским обществом по АГ и Европейским обществом кардиологов в 2003г. Выбор препарата при АГ, согласно этому документу, советуют делать исходя из дополнительных показаний (особенностей течения болезни или сопутствующих заболеваний) к назначению или отсутствующих (заболеваний) к назначению тех или иных препаратов [4]. Для ББ такими дополнительными показателями являются наличие стенокардии, перенесенный ИМ, застойная сердечная недостаточность, различные виды тахикардий. Вряд ли кто-либо из современных специалистов рискнет утверждать, что при этих состояниях ББ существует реальная альтернатива. Неясным остается вопрос, каким именно ББ следует отдавать предпочтение при лечении АГ, однако на него могут дать ответ только результаты контролируемых исследований.

Литература

1. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study. *Stroke* 1994; 25: 40-3.
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
5. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291:97-104.
6. IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 3: 379-92.
7. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the NAPPHY trial. *J Hypertens* 1987; 5: 561-72.
8. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from MAPHY study. *Hypertension* 1991; 17: 570-88.
9. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older patients: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-12.
10. Hansson L, Lindholm L, Dahlof B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-6.
11. Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized study against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
12. Dahlof B, Sever P, Wedel H, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005, Published online September 4, 2005.
13. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
14. Lindholm L, Carlberg B, Samuelsson O. Should β_1 -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-53.
15. Breed J, Ciampicotti R, Tromp G, et al. Quality of life perception during antihypertensive treatment: a comparative study of bisoprolol and enalapril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 750-5.

Поступила 28/04-2007

Комбинированная терапия артериальной гипертензии: фокус на плейотропные эффекты

Д.В. Небиеридзе

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

Combined therapy of arterial hypertension: focus on pleiotropic effects

D.V. Nebieridze

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

В публикации подчеркивается значение не только адекватного контроля артериального давления (АД) при артериальной гипертензии, но и плейотропных эффектов лечения. Особенно это актуально для комбинированной терапии, которая в большинстве случаев позволяет достичь целевой уровень АД. Среди плейотропных эффектов важное значение имеют метаболические и возможность вазопротекции на основе улучшения эндотелиальной функции. Представлена уникальная комбинация препарата Тарка, компонентами которого являются два хорошо известных средства – верапамил в форме медленного высвобождения в дозе 180 мг и трандолаприла в дозе 2 мг. Тарка обеспечивает не только пролонгированный контроль АД, но и метаболически благоприятный профиль, вазопротекцию и органопротекцию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, метаболические эффекты, вазо- и органопротекция.

The article is focused on the importance of adequate blood pressure (BP) control in arterial hypertension, as well as on pleiotropic treatment effects. The latter are especially important in combined therapy, that, as a rule, is needed to achieve target BP levels. The principal pleiotropic effects include metabolic action and vasoprotection via endothelial function improvement. Tarka medication includes two well-known agents - verapamil SR (180 mg) and trandolapril (2 mg). Tarka therapy facilitates not only prolonged BP control, but also vasoprotection and organ protection, without adverse metabolic effects.

Key words: arterial hypertension, combined therapy, metabolic effects, vasoprotection, organ protection.

Согласно второму пересмотру российских рекомендаций по артериальной гипертензии (АГ), основной целью лечения больных АГ по-прежнему остается максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них [1]. Одним из важнейших условий для этого является достижение целевого уровня артериального давления (АД) <140/90 мм рт.ст. у всех больных АГ. При сочетании АГ с сахарным диабетом (СД) или поражением почек рекомендуется снижение АД <130/80 мм рт.ст. В России в настоящее время для терапии АГ рекомендованы 7 классов антигипертензивных препаратов (АГП): диуретики (Д), β-адреноблокаторы (β-АБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), агонисты I₁ имидазолиновых рецепторов (АИР), α-адреноблокаторы (α-АБ). Основыва-

ясь на результатах многоцентровых, рандомизированных исследований, можно полагать, что ни один из классов АГП не имеет значимого преимущества в плане снижения АД. Не существует идеального класса АГП для лечения всех случаев АГ. У каждого класса лекарств есть определенная ниша применения, определяемая с учетом показаний и противопоказаний. На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важные из которых: наличие у больного факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поражения органов-мишеней (ПОМ), ассоциированных клинических состояний (АКС), сопутствующих заболеваний, таких как СД, при которых необходимы назначения или ограничения применения АГП различных классов. Важными факторами являются индивидуальная для каждого больного чувствительность и переносимость препаратов различных классов, вероятность

©Небиеридзе Д.В., 2007
e-mail: oganov@gnicpm.ru
Тел.: (495) 621-93-02

взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим поводам, социально-экономические составляющие, включая стоимость лечения.

Начиная с 90-х годов прошлого века, начали появляться публикации результатов крупномасштабных исследований, в которых уменьшение ССО нельзя было объяснить только антигипертензивным эффектом препаратов [2-4]. В этой связи было выдвинуто предположение, что эффективность антигипертензивной терапии определяется не только способностью препарата снижать АД, но и другими эффектами, наиболее обсуждаемыми в последнее время – метаболическими, сосудистыми и органопротективными.

В начале 90-х годов появилась метаболическая теория, согласно которой отрицательные метаболические эффекты ряда АГП, например, Д и β-АБ, которым свойственно ухудшение липидного профиля (ЛП) и усугубление инсулинорезистентности (ИР), могут в долгосрочной перспективе повысить риск развития СД и снизить эффективность терапии в предупреждении ССО [5]. Недавно завершённые крупномасштабные исследования подтвердили правомочность метаболической теории. В группах пациентов, принимавших Д и β-АБ, частота развития СД была достоверно выше, чем при лечении пациентов АК, ИАПФ и АРА.

Частота развития СД 2 типа (СД-2) на фоне применения АК – верапамила в форме препарата медленного высвобождения (СР) в исследовании INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril Study) [6], ИАПФ – лизиноприла в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [7] и АРА – лозартана в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) [8], была достоверно ниже, чем в группе больных, лечившихся β-АБ и Д. Значимость метаболических эффектов впервые была отмечена в последних европейских рекомендациях по контролю АГ [9]. В 2006г рабочая группа по обновлению европейских рекомендаций по АГ опубликовала документ, озаглавленный «Профилактика развития сахарного диабета при лечении АГ». Документ опирается на указанные выше исследования, и основной его идеей является необходимость оценки метаболических эффектов АГП в связи с высоким риском развития нарушений углеводного обмена у больных при длительной терапии АГ. В соответствии с этим, АГП были разделены по группам в зависимости от характера метаболических влияний.

- β-АБ (особенно неселективные) и Д – отрицательно влияют на ИР, и повышают риск развития СД.
- АК – в целом метаболически нейтральны.
- ИАПФ и АРА могут даже улучшить чувствительность тканей к инсулину.

В настоящее время известно, что добиться целевого уровня АД в большинстве случаев возможно на фоне комбинированной терапии. Связано это с раз-

личным механизмом действия АГП, что особенно важно у больных с высоким риском ССО. Среди комбинаций двух АГП эффективными и безопасными считаются: Д + β-АБ; Д + ИАПФ; Д + АРА; АК дигидропиридинового ряда + β-АБ; АК + ИАПФ; АК + Д; α-АБ + β-АБ; препарат центрального действия + Д. Возможны также комбинации ИАПФ, АК, АРА и Д с АИР. Комбинированную терапию можно назначать в произвольном виде или с использованием лекарственных форм с фиксированными дозировками. Произвольные комбинации предоставляют значительно большие возможности для маневра, однако в реальной клинической практике подбор адекватных доз препаратов может растянуться на несколько месяцев. Вместе с тем, быстрое достижение антигипертензивного эффекта актуально для лиц с мягкой и умеренной АГ. Они, как известно, составляют большую часть больных АГ, долгое время не испытывают дискомфорта от повышения АД и не мотивированы к лечению, однако при этом, на их долю приходится наибольшее число сердечно-сосудистых катастроф и осложнений АГ. Частая смена препаратов и длительный подбор антигипертензивной терапии могут служить для таких пациентов психологическим оправданием прекращения лечения. В связи с этим, в стратегии комбинированной терапии важнейшее место занимают фиксированные комбинации АГП. Одной из интересных фиксированных комбинаций является препарат Тарка (ЭББОТ ЛАБОРАТОРИЗ, США), в состав которого входят 2 хорошо известных препарата: АК – Изоптин® СР в дозе 180 мг и ИАПФ – трандолаприл в дозе 2 мг. Оба компонента Тарки обеспечивают пролонгированный контроль АД, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки.

Метаболические эффекты

Компоненты Тарки относятся к метаболически благоприятным классам препаратов. Прежде чем привести обзор работ, подтверждающих метаболически благоприятные эффекты Тарки, необходимо остановиться на одном исследовании, результаты которого имеют важное клиническое значение. В исследовании INVEST впервые изучалась сравнительная эффективность двух стратегий лечения у 22 576 больных АГ и ИБС [6]. Первая группа больных получала терапию верапамилем СР с последующим добавлением 2 мг трандолаприла и переходом на фиксированную комбинацию Тарка. Вторая группа пациентов лечилась β-АБ атенололом с последующим добавлением гидрохлотиазидом (ГХТ) и трандолаприла. Результаты исследования показали, что верапамил СР также эффективно снижает смертность и риск развития нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и инсультов мозга (МИ) у пациентов с АГ и ИБС, как и терапия β-АБ. Верапамил СР обеспечивал более выраженное снижение частоты приступов стенокардии, чем атенолол. Результаты исследования INVEST имеют важное практическое значение. Если до этого исследования золотым стандартом ле-

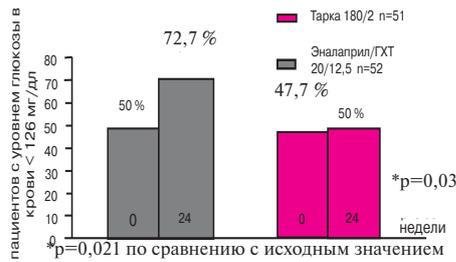


Рис. 1 Тарка обеспечивает лучший контроль за уровнем гликемии у больных СД-2, чем комбинация эналаприл + ГХТ [10].

чения больных АГ с сопутствующей ИБС считались β-АБ, то теперь была доказана, по меньшей мере, равная возможность верапамила СР у данной категории больных не только обеспечивать адекватный антигипертензивный и антиангинальный эффекты, но и улучшать выживаемость пациентов. Это особенно важно при наличии у больных противопоказаний к назначению β-АБ: хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, периферический атеросклероз, СД, нарушение эректильной функции. В настоящее время верапамил СР по праву можно называть реальной альтернативой β-АБ у больных АГ и сопутствующей ИБС. С учетом более благоприятного метаболического профиля верапамила СР при длительном лечении больных АГ и ИБС, он, безусловно, имеет преимущество перед β-АБ.

Теперь о метаболических эффектах Тарки. В рандомизированном, двойном слепом исследовании TRAVEND (Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria) сравнивали влияние Тарки и комбинации эналаприла в дозе 20 мг с гидрохлортиазидом (12,5 мг) на гликемический контроль у 103 пациентов с АГ и СД-2 [10]. Спустя 6 месяцев был достигнут более эффективный гликемический контроль у пациентов, лечившихся Таркой (рисунок 1); у этих больных уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) не изменялся – 5,91 и 5,94 соответственно, в то время как у пациентов, получавших комбинацию эналаприла с ГХТ, этот показатель увеличился – 5,96 и 6,41 соответственно (p<0,004).

Наиболее убедительные данные в отношении благополучного метаболического профиля Тарки были получены в недавно завершившемся, рандомизированном исследовании STAR (The Study of Trandolapril/Verapamil SR And Insulin Resistance) [11], в котором изучалась сравнительная эффективность Тарки и фиксированной комбинации лозартана (25 мг) + ГХТ (12,5 мг) у 240 пациентов с АГ и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Титрование доз обеих комбинаций производилось в зависимости от достижения уровня систолического АД (САД) 130 мм рт.ст. При недостижении этого уровня АД дозы обеих фиксированных комбинаций увеличивались: Изоптин® СР в дозе 240 мг + трандолаприл в дозе 4 мг, лозартан 100 мг + ГХТ 25 мг. Длительность исследова-

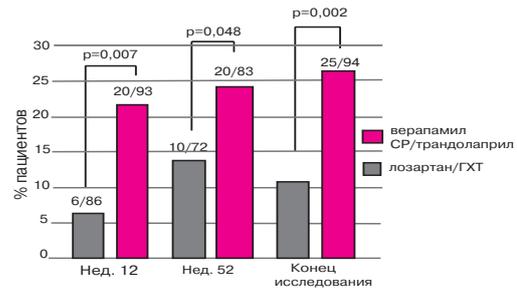


Рис. 2 На фоне комбинации Лозартан/ГХТ чаще развивались новые случаи СД.

ния составила 52 недели. К концу исследования показатели гликемического контроля были достоверно лучше у пациентов, получавших фиксированную комбинацию Изоптина® СР + трандолаприла. В этой группе больных изменение величины перорального глюкозотолерантного теста составили $-0,21 \pm 0,36$, тогда как на фоне применения фиксированной комбинации лозартана/ГХТ $+1,44 \pm 0,36$ (p<0,001). Уже к 12 неделе исследования отмечены различия в динамике ИР при двух стратегиях лечения. На фоне применения фиксированной комбинации лозартана/ГХТ ИР увеличивалась ($-0,005 \pm 0,001$), тогда как в группе пациентов, принимавших Тарку, данный показатель оставался без изменений. Уровень HbA_{1c} >7% в I из указанных групп отмечали у 2,6% пациентов, а во II группе у 9,6% (p<0,05). Все это свидетельствовало о том, что частота развития СД в группе больных, лечившихся Таркой, была достоверно ниже, чем у пациентов, принимавших комбинацию лозартана/ГХТ – 11,0% и 26%,6% соответственно (p=0,002) (рисунок 2).

Вазопротекция

Еще одним преимуществом Тарки является его вазопротективный эффект. Оба компонента Тарки обладают вазопротективными свойствами, улучшая эндотелиальную функцию (ЭФ). Мы изучали антигипертензивное действие Тарки и влияние на ЭФ – (оценка эндотелий-зависимой вазодилатации ЭЗВД с помощью манжетной пробы) – у 25 пациентов 36-64 лет с мягкой и умеренной АГ в течение 12 недель. Снижение САД после лечения Таркой составило в среднем 20,6 мм рт.ст., а диастолического АД (ДАД) – 12,8 мм рт.ст. Терапия Таркой привела к выраженному увеличению ЭЗВД плечевой артерии – 10,5% до лечения vs 18,1% после лечения (p<0,05). При этом ЭЗВД после лечения Таркой значительно отличалась от аналогичного показателя в контрольной группе лиц без ФР (19,8%). Это свидетельствует об улучшении ЭФ на фоне лечения Таркой и мощных вазопротекторных свойствах препарата. С точки зрения вазопротекции Тарки, важная роль принадлежит Изоптину® СР. Его антиатерогенный эффект был доказан в исследовании VHAS (Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study), где верапамил СР превосходил хлорталидон по скорости замедления прогрессирования увеличения толщины интимедиа сонных артерий (p<0,01) при сопоставимом

снижении АД у 1414 больных АГ [12]. Благодаря этому исследованию в последних Европейских рекомендациях появилась новая ниша для применения недигидропиридиновых АК при АГ – сопутствующий атеросклероз сонных артерий.

Кардиопротекция

Тарка обладает выраженным кардиопротективным эффектом. Отличием Тарки от других антигипертензивных препаратов, в том, что в состав Тарки входят препараты, каждый из которых кардиопротективен и влияет на выживаемость пациентов. О снижении ССО при приеме пациентами Тарки свидетельствуют результаты, согласно которым Тарка улучшает прогноз пациентов после ИМ, снижая риск ССО на 65% по сравнению с монотерапией трандолаприлом [13].

Нефропротекция

Компоненты Тарки обеспечивают отчетливый нефропротективный эффект. Изоптин® СР – единственный из АК, оказывающих вазодилатирующее действие на эфферентную артериолу клубочков почек, что препятствует развитию внутривисочковой гипертензии и гломерулосклероза. Трандолаприл (Гоптен) обладает аналогичным воздействием на эфферентную артериолу клубочков почек. Наиболее убедительные данные нефропротективного эффекта Тарки получены в исследовании **BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial)** [14]. В этом двойном слепом, рандомизированном исследовании изучалась возможность профилактики развития микроальбуминурии (МАУ) на фоне применения Изоптина® СР и трандолаприла как в отдельности, так и в комбинации у 1204 пациентов с

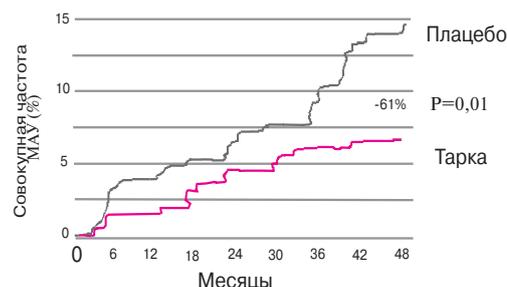


Рис. 3 Снижение скорости роста МАУ во времени: первичная точка [14].

АГ и СД с нормальной экскрецией альбумина. В течение 3 лет пациенты в рандомизированных группах получали либо Тарку, либо 2 мг трандолаприла, либо 240 мг Изоптина® СР, либо плацебо. Наиболее эффективными в плане предупреждения развития МАУ у больных АГ и СД оказались Тарка и трандолаприл. У пациентов этих подгрупп частота развития МАУ составила 5,7% и 6,0% соответственно; в группе плацебо – 10%. Частота развития МАУ в подгруппе лечившихся 240 мг Изоптина® СР (11,9%) достоверно не отличалась от подгруппы плацебо. Использование Тарки позволило снизить скорость роста МАУ во времени на 61% (рисунок 3).

Таким образом, препарат Тарка, компонентами которого являются два хорошо известных лекарственных препарата – Изоптин® СР в дозе 180 мг и ИАПФ трандолаприл в дозе 2 мг, является не только мощным и эффективным АГП, но и обладает рядом дополнительных свойств, имеющих важное клиническое значение при длительной антигипертензивной терапии.

Литература

1. Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3) ч.1: 105-20.
2. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure – an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-38.
3. 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.
4. Estasio RO, Jeffers BW, Hiatt W, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. ABCD Study. N Eng J Med 1998; 338: 645-52.
5. Kaplan M. Metabolic Aspects of Hypertension. Science press 1994, London.
6. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper RM, et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. JAMA 2003; 290(21): 2805-61.
7. The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002; 288: 2981-97.
8. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
9. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension 2003. Guidelines Committee. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
10. Fernandez R, Puig JG, Rodrigues-Perez JC, et al. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type 2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomized, double-blind study. J Human Hypertens 2001; 15: 849-56.
11. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. Differences in Glucose tolerance between fixed dose Antihypertensive Drug Combinations in People with Metabolic Syndrome. Diabetes Care 2006; 29: 2592-7.
12. Zanchetti A, Rosei EA, Palu CD, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): Results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. J Hypertens 1998; 16: 1667-76.
13. Hansen JF, Hageruo L, Sigurd B. Cardiac Event Rates After Acute Myocardial Infarction in Patients Treated With Verapamil and Trandolapril Versus Trandolapril Alone, et al. Am J Cardiol 1997; 79: 738-41.
14. Ruggenti P, Fassi A, Parvanova Ilieva A, et al. Preventing microalbuminuria in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2004; 351: 1941-51.

Поступила 06/04-2007

Рефрактерная стенокардия: что мы можем предложить пациенту?

С.Н. Терещенко, И.В. Жиров

Московский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Refractory angina: what to offer to our patients?

S.N. Tereshchenko, I.V. Zhirov

Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Рефрактерная стенокардия – сравнительно редкое состояние, которое, тем не менее, является актуальной проблемой современной кардиологии. В статье приведены определения этого заболевания, даны алгоритмы диагностики и терапии. Особое внимание уделено вопросам модулирования метаболизма в миокарде как патогенетического способа фармакотерапии рефрактерной стенокардии.

Ключевые слова: хроническая рефрактерная стенокардия, эпидемиология, диагностика, лечение.

Refractory angina is a relatively rare state that nevertheless remains an important problem in modern cardiology. The article contains its definitions, diagnostics and management algorithms. The emphasis is put on myocardial metabolism modulation as pathogenetic method of refractory angina pharmacotherapy.

Key words: Chronic refractory angina, epidemiology, diagnostics, treatment.

Определение и терминология

Оптимальная фармакотерапия стенокардии не всегда приводит к желаемому клиническому результату. Для сохраняющихся ангинозных приступов на фоне адекватного лекарственного лечения предложено большое количество терминов: «устойчивая стенокардия», «резистентная к терапии стенокардия», «неконтролируемая стенокардия», «рефрактерная стенокардия». Такое терминологическое разнообразие затрудняло изучение эпидемиологии этого заболевания. В руководстве Национальной группы по изучению рефрактерной стенокардии Великобритании 1997 рекомендовано использовать термин «хроническая рефрактерная стенокардия» (ХРС) для определения любых больных, у которых была диагностирована стабильная стенокардия, сохраняющаяся на фоне оптимальной медикаментозной терапии, и которым проведение реваскуляризации миокарда невозможно или сопряжено с недопустимым риском (исключая синдром X) [1]. Это определение было представлено и одобрено на Всемирном Конгрессе по проблемам боли 1999 и Европейских Кардиологических конгрессах 1999 и 2000. Термин «устойчивая стенокардия» рекомендовано применять для характеристики больных с постоянными, непрекращающимися болевыми приступами.

Эпидемиология

Распространенность ХРС точно не установлена, однако в популяции ее частота, по-видимому, связана с количеством больных в группах высокого риска, в первую очередь – больных, которым было выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ). Результаты исследований, в которых больным проводилась коронарная ангиопластика (КАП) или хирургическое вмешательство, указывают на то, что после проведения чрезкожной транслюминальной КАП и АКШ у 20% и 10% больных, соответственно, через год вновь наблюдаются приступы стенокардии, нередко – несмотря на повторную реваскуляризацию [4,5].

Диагностика и лечение

В таблице 1 отражены диагностические критерии ХРС [1-3].

Отсутствие проспективных клинических исследований – одна из наиболее важных проблем для доказательной кардиологии и кардиохирургической практики, затрудняя выбор между повторной реваскуляризацией и альтернативными методами лечения больных. В последние годы появляется все больше данных о безопасности и эффективности других методов терапии рецидивирующей стенокардии, нежели процедуры по реваскуляризации.

Таблица 1
Критерии диагностики ХРС

- стенокардия, значимо ухудшающая качество жизни больного
- невозможность адекватной медикаментозной коррекции
- является следствием коронарного атеросклероза
- проявляется одновременно с ишемией миокарда
- нет возможности для проведения реваскуляризационных процедур

Существует большое количество подходов и методов лечения больных ХРС, не связанных с реваскуляризацией миокарда и различающихся по стоимости, безопасности, клинической эффективности, доказательной базе и др. Отсутствие согласованной стратегии лечения таких больных и, как следствие, значительные расхождения в практических подходах послужили основанием для создания в Великобритании в 1998г национальной рабочей группы по ХРС – UK National Chronic Refractory Angina Guideline Group. Если эффективность двух терапевтических режимов одинакова, то, как правило, рекомендуется применять менее дорогостоящий. Ниже приведен примерный алгоритм лечебно-диагностических действий, предполагающий постепенный переход от одного мероприятия к другому при неэффективности предыдущего.

- Консультация кардиолога и кардиохирурга, подтверждающая, что болевые приступы обусловлены ишемией миокарда, и проведение реваскуляризации невозможно или сопряжено с недопустимым риском.

Амбулаторное обследование больного включает:

- подробный сбор анамнеза, анализ предшествующей медикаментозной терапии, клиническое обследование;
- анализ других/сопутствующих некардиологических причин болевого приступа;
- оценка функциональных нарушений;
- выявление симптомов депрессии как одного из компонентов общего восприятия боли.

Лечение в амбулаторных условиях должно обязательно включать:

- обучение больного;
- стандартные методы коррекции факторов риска;
- обучение больного методам купирования боли;

Таблица 2
Классы лекарственных препаратов, используемых при ХРС

- β-адреноблокаторы (β-АБ)
- Антагонисты кальциевых каналов
- Нитраты
- Антитромбоцитарные средства (клопидогрел, периндоприл)
- Антикоагулянты
- Статины
- Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
- Модуляторы метаболизма в миокарде (триметазидин МВ)

– создание индивидуальной программы реабилитации, обучение больного методам психологической релаксации и борьбы со стрессом, разработку индивидуальной программы физических тренировок.

- Оптимизация назначенной лекарственной терапии (таблица 2).

Пациент должен принимать максимальное количество лекарственных средств в максимально возможных дозировках. Учитывая, что высокие дозы большинства средств из этих классов плохо переносятся больными, необходимо всегда помнить о модуляторах метаболизма в миокарде, обладающих высокой эффективностью и имеющих благоприятный профиль переносимости и безопасности.

- Чрескожная электрическая стимуляция.
- Временная симпатэктомия, блокада звездчатого ганглия, паравертебральная блокада, эпидуральная анестезия на уровне верхних грудных сегментов.
- Электростимуляция спинного мозга. Этот метод широко используется при лечении больных этой категории в Великобритании и странах Европейского Союза [6].
- Наркотические анальгетики. В настоящее время проводятся клинические исследования эффективности эпидурального и последующего интратекального введения наркотических анальгетиков при ХРС.
- Деструктивная симпатэктомия.
- Внешняя, усиленная контрпульсация синхронизированная с электрокардиограммой. Этот вспомогательный метод лечения ХРС заключается в последовательном нагнетании воздуха в манжеты, наложенные на нижние конечности.
- Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация.

Теоретические предпосылки применения модуляторов метаболизма энергии в миокарде при ХРС и клинический опыт использования средств данного класса

В 1963г были впервые описаны метаболические циклы глюкозы и жирных кислот (ЖК) [7], и с этого времени были проведены экспериментальные и клинические исследования для разработки новых стратегий лечения сердечно-сосудистых заболеваний путем влияния на энергетический обмен в миокарде.

Хорошо известно, что один из изоэнзимов креатинкиназы (КК) локализован в митохондриях, а другой – в цитоплазме и частично связан с миофибриллами. Хотя в покое функция сердца не нарушена, положительная инотропная стимуляция значительно ухудшает эти процессы [8]. Система КК играет ключевую роль в переносе энергии из митохондрий в цитоплазму, локализуя участки потребления через сарколемму. Можно сделать следующий вывод: в здоровом сердце КК и вовлеченный субстрат (креатин и фосфокреатин) находятся в необходимом количестве. При ХРС активность КК и содержание субстрата

уменьшаются. При повышении нагрузки в покое, как это часто бывает, наступает дальнейшее ухудшение функции сердца, связанное с изменением внутриклеточного транспорта.

Вопрос о терапевтическом влиянии на ухудшение метаболизма энергии не может быть полностью объяснен улучшением потребления глюкозы и уменьшением окисления ЖК. Потребление глюкозы миокардом происходит двумя основными путями: транспортер глюкозы GLUT1 отвечает за непрерывный базальный транспорт, тогда как GLUT4 влияет на инсулин- и стресс-обусловленный транспорт. Делеция GLUT4 ведет не столько к гиперэкспрессии GLUT1, сколько к значимой гипертрофии сердца и необъяснимому увеличению креатинфосфата и общего креатина [9] со снижением ишемической толерантности и ожидаемой продолжительности жизни. Эти находки могут быть очень важными у больных сахарным диабетом (СД) и с гипертрофией миокарда с уменьшением экспрессии GLUT4 [10].

Специфическая для сердца делеция инсулиновых рецепторов связана со снижением окисления глюкозы и ЖК, а также с уменьшением размеров сердца и экспрессии фетальных форм контрактильных протеинов [11].

Изучены не только эффекторы индивидуальных ферментных систем, но и факторы транскрипции, и коактиваторы процессов, связанных с энергетическим обменом, например пероксисомный пролифератор-активированный рецептор α (PPAR α). Они индуцируют синтез транспортных протеинов и ферментов, включенных в цикл окисления ЖК. Делеция PPAR α ведет к уменьшению окисления ЖК и повышению потребления глюкозы; при этом сердце не реагирует на инотропные стимулы, и в дальнейшем развивается кардиомиопатия [12]. Это свидетельствует о том, что без окисления ЖК сердце не может эффективно поддерживать свою функцию.

Таким образом, взаимоотношения между различными звеньями метаболизма энергии являются еще более комплексными, чем предполагали. Вследствие этого созданы новые патофизиологические концепции, и открыты новые терапевтические возможности. Недавно стало известно, что высокая концентрация свободных ЖК (СЖК) индуцирует сбой в системе окислительного фосфорилирования и снижение образования аденозинтрифосфата (АТФ).

Возможность фармакологического ингибирования окисления ЖК — использование частичных ингибиторов такого окисления (pFOX), активно изучалась в экспериментальных и клинических работах. В настоящее время доступно только одно лекарственное средство из этой группы — триметазидин МВ (Предуктал® МВ, Лаборатории Сервье, Франция), ингибитор 3-кетоацил коэнзим А тиолазы (3-КАТ) [13]. В исследовании TRIUMPH (Trimetazidine Modified Release in the Treatment of Stable Angina) при лечении триметазидином МВ мо-

дифицированного высвобождения (МВ) 846 пациентов со стенокардией напряжения (СН) продемонстрировано уменьшение тяжести ишемических эпизодов независимо от иных способов лечения. Триметазидин МВ достоверно сокращал среднее количество ангинозных приступов и уменьшал потребность в нитроглицерине [14]. В проекте TEMS (Trimetazidine European Multicenter Study) терапия триметазидином МВ не уступала β -АБ в отношении времени начала ишемии, времени до появления депрессии сегмента ST и общей длительности физической нагрузки (ФН) [15]. Очень важно отметить, что согласно результатам испытания TIGER (Trimetazidine In GERiatric patients with stable angina pectoris), триметазидин хорошо переносится всеми категориями больных ишемической болезнью сердца, включая пожилых [16].

Ранолазин — другой препарат метаболического действия, находящийся в разработке. В исследовании MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina) назначение ранолазина 168 пациентам со стабильной стенокардией приводило к достоверному увеличению времени ФН, времени начала ишемии и времени до появления депрессии сегмента ST. Эти благоприятные результаты были подтверждены на материале 823 пациентов в исследовании CARISA (Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina). При этом показатель годичной выживаемости не изменялся [17]. Улучшение метаболизма миокарда на фоне приема ранолазина при кислородной недостаточности вследствие ингибирования окисления ЖК и повышения окисления глюкозы вполне достаточно для повышения ангинозного порога, но не для сохранения погибшей ткани.

Сердце — это не только высокоэффективный двойной насос, но и изощренная биохимическая лаборатория. Для целей гемодинамики в аэробных условиях разрушается и вновь синтезируется ~ 35 кг АТФ в сутки [18]. У здоровых взрослых субъектов β -окисление СЖК является основным источником энергии; повышение утилизации глюкозы наблюдается после потребления пищи. β -окисление СЖК требует в перерасчете на одну единицу ресинтеза АТФ на ~ 15% больше кислорода, чем при окислении глюкозы [18]. Благоприятное антиангинальное действие триметазидина МВ обусловлено именно повышением окисления глюкозы, что является более экономичным для сердечной мышцы.

Как минимум в двух недавних опубликованных работах показано, что снижение утилизации СЖК у человека может возникать спонтанно. При использовании позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у пожилых добровольцев (средний возраст 67 ± 5 лет) обнаружено достоверное снижение как окисления, так и утилизации СЖК в миокарде по сравнению с молодыми лицами (26 ± 5 лет) [19]. Применяя ту же технику (ПЭТ) было показано достоверное снижение утилизации СЖК (63% от контроля), также как и окисления

СЖК (45% от контроля). Утилизация глюкозы в миокарде у тех же пациентов в 2 раза превышала аналогичные показатели лиц контрольной группы [20]. Таким образом, как минимум при двух состояниях, происходит перераспределение метаболизма энергии в миокарде в сторону увеличения роли глюкозы. Это напоминает основные энергетические пути, определяемые у некоторых видов в перинатальном и раннем постнатальном состоянии [21]. Молекулярные аспекты данных изменений авторы этих работ не объясняют. При хронических заболеваниях сердца происходит возврат к фетальному метаболизму вследствие снижения регуляции активности «взрослых» генов и повышения активности фетальных генов [22]. Преимущество глюкозы как источника энергии в миокарде молодых лиц, возможно, возникает из-за задержки в развитии карнитин-пальмитоил коэнзим А трансферазы

[21]. Этот фермент находится с внешней стороны мембраны и отвечает за вход СЖК из цитозоля в митохондрию, тогда как 3-кетоацил коэнзим А тиолаза располагается с внутренней стороны мембраны митохондрий и расщепляет C_{α} - C_{β} связи активированных СЖК. Вне зависимости от механизма, в итоге снижается утилизация СЖК и увеличивается утилизация глюкозы, что повышает защиту миокарда. Этот факт позволяет лучше понять механизмы действия триметазида у пациентов с ишемической кардиомиопатией и ХРС в частности [22].

Таким образом, максимально широкое применение модуляторов метаболизма в миокарде, в частности триметазида МВ, способствует улучшению энергетического обеспечения кардиомиоцитов. Это значительно повышает болевой порог и способствует улучшению качества жизни у пациентов с ХРС.

Литература

1. Chester MR. Chronic refractory angina. *Br J Cardiol* 2000; 7: 108-11.
2. Лупанов В.П. Диагностика и лечение рефрактерной стенокардии. *PMЖ* 2004; 12: 104-7.
3. Mannheimer C, Camici P, Chester M, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J* 2002; 23: 355-70.
4. Whitlow P, Dimas A, Bashore T, et al. Relationship of extent of revascularization with angina at one year in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *JACC* 1999; 34: 1750-9.
5. CABRI Trial Participants. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation). *Lancet* 1995; 346: 1179-84.
6. Moore R, Groves D, Nolan J, et al. Altered short term heart rate variability with spinal cord stimulation in chronic refractory angina: evidence for the presence of procedure related cardiac sympathetic blockade. *Heart* 2004; 90: 211-2.
7. Randle P, Garland P, Hales C, et al. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785-9.
8. Crozatier B, Badoual T, Boehm E, et al. Role of creatine kinase in cardiac excitation-contraction coupling: studies in creatine kinase-deficient mice. *FASEB J* 2002; 16: 653-60.
9. Weiss RG, Chatham G, Georgakopoulos D, et al. An increase in the myocardial PCr/ATP ratio in GLUT4 null mice. *FASEB J* 2002; 16: 613-5.
10. Ingwall JS. Transgenesis and cardiac energetics: new insights into cardiac metabolism. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37: 613-23.
11. Belke DD, Betuing S, Tuttle G, et al. Insulin signaling coordinately regulates cardiac size, metabolism, and contractile protein isoform expression. *J Clin Invest* 2002; 109: 629-39.
12. Watanabe K, Fujii H, Katakashi T, et al. Constitutive regulation of cardiac fatty acid metabolism through peroxisome proliferator-activated receptor alpha associated with age-dependent cardiac toxicity. *J Biol Chem* 2000; 275: 2293-9.
13. Kantor P, Lucien A, Kozak P, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Cir Res* 2000; 86: 580-8.
14. Vladimir I. Influencing myocardial energy metabolism as a therapeutic principle. *Clin Drug Invest* 2004; 24: 731-8.
15. Detry J, Sellier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 279-88.
16. Kolbel F, Bada V. Trimetazidine in geriatric patients with stable angina pectoris: the TIGER study. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 867-70.
17. Chaitman B, Scettino S, Parker J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *JACC* 2004; 43: 1375-82.
18. Opie LH. *The Heart*. 3rd Ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven 1998.
19. Kates A, Herrero P, Dence C, et al. Impact of aging on substrate metabolism by the human heart. *JACC* 2003; 41: 293-9.
20. Davila-Roman V, Vidala G, Herrero P, et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *JACC* 2002; 40: 271-7.
21. Fisher DJ. Oxygenation and metabolism in the developing heart. *Semin Perinatol* 1984; 8: 217-25.
22. Razeghi P, Young M, Alcorn J, et al. Metabolic gene expression in fetal and failing human heart. *Circulation* 2001; 104: 2923-31.

Поступила 17/04-2007

Головокружения в практике врача-интерниста

О.М. Драпкина, С.М. Чапаркина, В.Т. Ивашкин

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

Vertigo in internist's practice

O.M. Drapkina, S.M. Chaparkina, V.T. Ivashkin

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

Головокружение – проблема, с которой сталкивается врач любой специальности. Головокружение наблюдается у 30% людей > 65 лет и у 50% > 80 лет. Этот симптом существенно влияет на качество жизни пациента, может быть причиной падений и травм, приводить к нетрудоспособности и даже инвалидизации. Различают три основных типа головокружений: «истинное» головокружение или системное; липотимические состояния и обмороки различной природы; головокружения смешанного генеза (нарушения походки и неустойчивость). Выделяют также четвертый тип головокружений психогенного происхождения. Определение типа головокружения базируется на тщательном анализе жалоб больного. Лечебная тактика врача в первую очередь должна быть направлена на устранение причин головокружения; второе касается устранения симптомов и реабилитации больного. Применяются средства, действующие на уровне вестибулярных рецепторов или центральных вестибулярных структур. Один из возможных и эффективных препаратов для симптоматического лечения – бетагистина гидрохлорид.

Ключевые слова: головокружение, вестибулярные структуры, гистаминергические нейроны, бетагистина гидрохлорид.

Vertigo is a problem faced by doctors of all specialties. Vertigo is diagnosed in 30% of people over 65 years and 50% of individuals aged over 80 years. This symptom affects quality of life, may cause falls and traumas, lead to impaired functioning and even disability. There are three main vertigo types: "true", or systemic; lipothymic states and syncope of various origin; vertigo of combined origin (trait and stature disorders), plus the fourth variant, psychogenic vertigo. Vertigo type identification is based on detailed complaint analysis. Therapeutic strategy should be aimed at eliminating vertigo causes, symptom alleviation, and patient's rehabilitation. Therapeutic agents act on the levels of vestibular receptors or central vestibular structures. One of effective agents for symptomatic therapy is betahistine hydrochloride.

Key words: Vertigo, vestibular structures, hystaminergic neurons, betahistine hydrochloride.

Чувство равновесия – одно из наиболее древних приобретений человека в процессе его развития. На биологической шкале эволюции оно возникло раньше зрения и слуха и, возможно, раньше вкусовой чувствительности и обоняния. Любое расстройство этой функции приводит к появлению у больного мрачного предчувствия, которое нередко доводит его до состояния ужаса. Хотя под головокружением обычно понимают иллюзорное движение окружающей среды или самого больного, расстройства равновесия могут принимать самые разнообразные формы, и, к огорчению страдающих головокружением, не всегда просто аналитическим методом распознать природу их недуга. Для клинициста такой пациент всегда создает трудноразрешимую

проблему. Ввиду сложных и обширных связей в центральной нервной системе (ЦНС), вестибулярная система (ВС) чувствительна ко многим патологическим процессам, каждый из которых может тем или иным образом нарушить чувство равновесия.

В процессе эволюции человека развился крайне утонченный механизм поддержания равновесия, который зависит от зрительной, вестибулярной, проприоцептивной и поверхностно-сенсорной информации. Вся эта информация интегрируется в ЦНС и модулируется активностью ретикулярной формации, экстрапирамидной системы, мозжечка и коры головного мозга. Первостепенную роль в этой сложной системе играют вестибулярные рецепторы. Реагируя на изменения линейного и углового уско-

©Поступила 08/05-2007
Коллектив авторов, 2007
e-mail: drapkina@yandex.ru;
drapkina@mail.magelan.ru



Рис. 1 Схема действия механизмов равновесия [6].

рений, силы гравитации, рецепторы переводят эту информацию в электрические импульсы, которые могут быть расшифрованы мозгом. В результате, человек осознает положение головы и тела в пространстве, и ему доступна информация, необходимая для инициации и управления позными и двигательными рефлексам (рисунок 1).

Периодическое ощущение головокружений относится едва ли не к самым частым жалобам больных соматического профиля, уступая лишь головной боли. Ощущение головокружения и головная боль знакомы практически каждому человеку. Но если в отношении головной боли достигнут явный прогресс в создании унифицированных подходов к терминологии, классификации, патогенетическим трактовкам и лечению, то головокружение остается недостаточно разработанной проблемой.

Головокружение может быть симптомом многих патологических состояний. А сами пациенты одним словом «головокружение» называют самые разные ощущения. Следовательно, первоочередная задача врача – выяснить, какие реальные ощущения испытывает больной, называя их головокружением.

Важность анамнеза. В 1928г А.М.Левин и Д.Д.Плетнев в «Основах клинической диагностики для врачей и студентов» писали: «Первые жалобы больного, его общий вид возбуждают в уме врача целый ряд подозрений, пока еще весьма смутных. Дальнейший рассказ больного, его воспоминания о прежде бывших заболеваниях, о ходе нынешнего заболевания укрепляют некоторые из этих подозрений и делают маловероятными все остальные. Постепенно из хаоса возможных предположений выделяется несколько таких, которые в данном случае сравнительно более вероятны, и врач, исследуя больного, по-возможности всесторонне, главным образом, те органы, вокруг которых сосредотачиваются его подозрения, – обыкновенно скоро прихо-

дит к заключению относительно того, которые из возможных в данном случае предположений наиболее вероятны. Это последнее и есть диагноз».

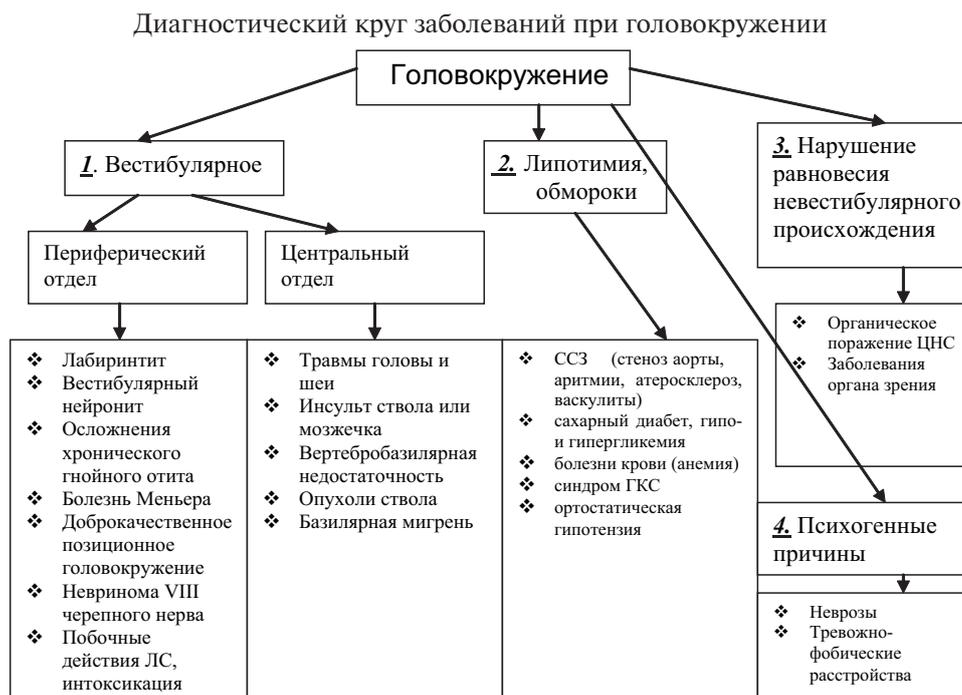
Жалуясь на головокружение, пациент обычно имеет в виду один из трех его типов [1]: «истинное» головокружение, к которому рекомендуют относить системное (вращательное, круговое) головокружение; липотимические состояния и обмороки различной природы; головокружения смешанного генеза (нарушения походки и неустойчивость). На современном этапе выделяют еще один, четвертый тип головокружений психогенного происхождения [2].

Определение типа головокружения базируется на тщательном анализе жалоб. Существует вопрос, который обязательно следует задать пациенту: «Ощущаете ли Вы вращение собственного тела или окружающих предметов?». При таких утверждениях, как: «Мне казалось, что комната вращается вокруг меня», – можно с уверенностью судить о наличии системного (вестибулярного, истинного) головокружения. Важным является наличие таких сопутствующих симптомов, как тошнота и рвота. Такой тип головокружений усиливается при вставании, поворотах головы, ходьбе [1,3].

Состояние «дурноты» в виде ощущения общей слабости, тошноты, «потемнения в глазах», холодного пота, предчувствия неминуемого падения и потери сознания характерно для невестибулярного головокружения, объединяющего липотимические состояния и психогенный тип.

Третий вариант головокружений подразумевает трудноописуемые ощущения, возникающие иногда во время перемещения взора, в процессе передвижения больного с дискоординацией движений, неустойчивостью тела, при нарушениях походки разного типа и связан с постуральными, зрительно-вестибулярными, апракто-атактическими и другими подобными расстройствами [1,2].

Таблица 1



Выявление жалоб помогает определить наличие у больного системного или несистемного типа головокружения.

Следующий этап – диагностический поиск причины головокружения. Головокружение наблюдается у 30% людей > 65 лет и у 50% > 80 лет [3, 10]. Этот симптом существенно влияет на качество жизни (КЖ) пациента, может быть причиной падений и травм, приводить к нетрудоспособности и даже инвалидизации. Спектр причин, вызывающих головокружение, очень широк и представлен в таблице 1. Хотя течение многих болезней доброкачественно, в круг диагностики заболеваний включены такие жизненно угрожающие состояния, как цереброваскулярная патология – транзиторные ишемические атаки (ТИА), инсульт и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – аритмии, пороки. При таком разнообразии этиологических факторов целесообразен междисциплинарный подход к диагностике и реабилитации таких пациентов [4].

Системное (вестибулярное) головокружение

Вестибулярное головокружение может возникать при вовлечении ВС на любом уровне, начиная от внутреннего уха в пирамидке височной кости, вестибулярного нерва, мостомозжечкового угла, ствола головного мозга и заканчивая подкорковыми структурами и корой головного мозга (в височных и теменных долях).

Окончательный диагноз уровня вестибулярной дисфункции устанавливается на основании показателей вестибулярного паспорта и сопутствующей неврологической симптоматики. Анализ последней более доступен для практического врача и не менее

важен, чем изучение нистагма при специальных вестибулярных нагрузках [1].

Любые процессы, поражающие вестибулярные проводники на периферическом уровне (от внутреннего уха и вестибулярного нерва до мостомозжечкового угла и ядер вестибулярного нерва в стволе головного мозга), как правило, сопровождаются не только вестибулярным симптомокомплексом, но и нарушением слуха, т. к. на этом уровне вестибулярный и слуховой нервы идут вместе, образуя 8-ю пару краниальных нервов. Таким образом, системный характер головокружения и снижение слуха без других неврологических знаков – характерный признак поражения периферических отделов ВС. При процессах этой локализации головокружение часто носит характер острых приступов (таблица 2).

Указанный комплекс пароксизмальных слуховых и вестибулярных расстройств носит название синдрома Меньера (не путать с болезнью Меньера) [1,2]. До сих пор спорят об отличиях, но все больше сходятся в том, что болезнь Меньера первична, синдром вторичен. Синдром состоит из слуховых и вестибулярных компонентов. К слуховым компонентам относят: шум, звон в ушах или понижение слуха на пораженной стороне. Вестибулярные компоненты включают: вестибулярное (системное) головокружение; спонтанный нистагм; вестибулярную атаксию; тошноту, рвоту, гипергидроз и другие вегетативные нарушения.

Для выявления вестибулярной атаксии используют пробу Ромберга [5]. Обследуемого просят плотно сдвинуть стопы, голову слегка приподнять, руки поднять до горизонтального уровня, вначале стоять с открытыми глазами, а затем закрыть глаза.

Дифференциальная диагностика центральной и периферической вестибулопатии [5]

Клинические признаки	Центральная вестибулопатия	Периферическая вестибулопатия
Нистагм	Вертикальный, ротаторный, горизонтальный; Направлен в сторону взора; усиливается при взгляде в сторону поражения	Горизонтально-ротаторный; направлен в определенную сторону; усиливается при взгляде в противоположную сторону
Головокружение	Обычно легкое, но постоянное	Выраженное, часто преходящее
Тошнота, рвота	Нередко отсутствуют	Обычно присутствуют
Направление падения	Вариабельно	В сторону поражения
Фиксация взора, закрывание глаз	Не влияют на симптомы или усиливают их	Уменьшают нистагм и головокружение
Стволовые симптомы	Выявляются часто	Отсутствуют
Снижение слуха, шум в ушах	Отсутствуют	Выявляются часто

При одностороннем периферическом поражении пациент постоянно отклоняется в сторону поражения. В случаях нарушения равновесия истерического характера, пациент начинает падать назад как оловянный солдатик, но всегда вовремя восстанавливает равновесие.

Для того чтобы заподозрить воспалительные заболевания периферического отдела вестибулярного анализатора, необходимо задать следующие вопросы: Не перенес ли больной недавно простуды? Не было ли травм и операций на ухе? Нет ли снижения слуха?

Вестибулярный нейронит (частота распространения 4,3%) — заболевание с неизвестным патогенозом, которое встречается, по-видимому, чаще, чем диагностируется. Болезнь часто начинается после острой респираторной инфекции, реже связана с метаболическими расстройствами. Развитие симптомов острое: системное головокружение, тошнота, рвота, которые могут продолжаться несколько дней. Прогноз благоприятный. Заболевание полностью регрессирует, хотя возможен «хвост» плохого самочувствия в виде общей слабости, легкой неустойчивости, субъективного ощущения «отсутствия равновесия» особенно при резких поворотах головы. Кроме нистагма других неврологических симптомов при этом синдроме не бывает [3,6].

Известны и другие, помимо вестибулярного нейронита, заболевания, при которых наблюдается головокружение без очаговых неврологических знаков: острый лабиринтит или лабиринтопатия (снижается слух), доброкачественное позиционное головокружение, мигрень, артериальная гипертензия (АГ), алкогольная интоксикация, височная эпилепсия, посткоммоционный синдром, болезнь движения.

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) диагностируется с частотой 34,3% [2,7]; проявляется короткими (от нескольких секунд до нескольких минут) приступами головокружения, возникающими при перемене положения тела. В типичных случаях головокружение развивается в строго определенном положении головы, смена положения которой (больной поворачивается, например, на другой бок) приводит к прекраще-

нию головокружения. Прогноз благоприятный. ДППГ обычно проходит самостоятельно в течение нескольких месяцев. ДППГ может возникать после черепно-мозговой травмы, среднего отита или стапедэктомии, а также при интоксикациях и вирусных инфекциях. Идиопатические случаи заболевания связаны с дегенеративным процессом образования отоконияльных отложений в полукружном канале, в результате чего повышается чувствительность этого канала к гравитационным воздействиям при изменении положения головы. Однако диагноз этого синдрома всегда требует тщательного исключения других возможных причин головокружения [1,5,9]. Важным диагностическим критерием служит нистагм. Нистагм — непроизвольное ритмическое колебание глазных яблок. Его можно наблюдать, если больной держит голову прямо при отведении глазных яблок в стороны; нистагм может быть спровоцирован изменением положения головы. При специальном исследовании у отоларинголога используются температурные тесты, когда наружный слуховой проход орошается водой с температурой на 7°C выше или ниже температуры крови. Температурные тесты могут провоцировать чувство вращательного движения и нистагм. Нистагм наблюдается во время головокружения и является объективным критерием наличия истинного головокружения. Наконец, используют ротационное тестирование, при котором пациента вращают на специальном стуле вокруг вертикальной оси и регистрируют движения глазных яблок [2,3].

Основные вопросы, которые необходимо задать при подозрении на ДППГ: длительность приступов головокружения; как влияет на головокружение положение головы и тела и их изменение?

Болезнь Меньера выявляется с частотой 5,9% [2]. Она служит классическим примером острого рецидивирующего системного (вестибулярного) головокружения и считается самостоятельной нозологической формой. При этом поражается преимущественно внутреннее ухо. Возраст начала заболевания 20-50 лет. Головокружение приступообразное, продолжительностью от нескольких минут до нескольких часов. Частота приступов от одного раза в год до нескольких раз в день.

Течение волнообразное: периоды обострения сменяются ремиссией. Для приступа, помимо головокружения, характерны появление шума в ухе, тошнота и рвота, бледность и повышенное потоотделение. Больные в момент приступа ищут определенное положение, избегая резких звуков, яркого света, мелькания предметов перед глазами. Обострению часто предшествуют определенные признаки: аура — усиление шума, заложенности, расстройство равновесия и др. Со временем у пациентов развивается прогрессирующая тугоухость. Патогенез болезни до сих пор не ясен, известен лишь ее патоморфологический субстрат — эндолимфатический гидропс. Периферическое головокружение при болезни Меньера всегда сопровождается спонтанным нистагмом — горизонтальным или горизонтально-ротаторным различной интенсивности. Характеристика нистагма зависит от положения глаз: нистагм усиливается при взоре в сторону быстрого компонента и ослабевает в сторону медленного компонента. Состояние глаз при этом нормальное, нарушения со стороны глазодвигательных нервов отсутствуют. Пациентов с болезнью Меньера направляют в специализированное учреждение для обследования у специалистов: сурдолога, отоневролога, невропатолога [1,3,6].

Невринома VIII черепного нерва (распространенность 0,4%) [2]. Начало заболевания постепенное. Головокружения редкие. Снижение слуха наступает быстро при развитии опухоли во внутреннем слуховом проходе, но чаще она локализуется в области мостомозжечкового угла, и тогда тугоухость развивается годами. Невринома VIII нерва в некоторых случаях может проявиться острым системным головокружением, что приводит к ошибочному диагнозу болезни Меньера, вестибулярного нейронита, лабиринтита и др. Для невриномы характерны сочетанное поражение лицевого, тройничного нервов, признаки поражения мозжечка, изменения на глазном дне. Необходимо раннее обследование с привлечением отоневролога, окулиста, невропатолога, однако наибольшую диагностическую ценность имеет магнитно-резонансная или компьютерная томография [3,6].

Поражение вестибулярного анализатора центрального уровня может быть обусловлено ишемией ствола мозга, рассеянным склерозом, опухолями задней черепной ямки, а также опухолями других отделов. Патологические процессы, развиваясь в мозге, нарушают связи вестибулярного аппарата (ВА) с корой головного мозга (стволовые энцефалиты, выраженная внутричерепная гипертензия, вертебробазиллярная недостаточность, дегенеративные заболевания мозга). При центральном поражении ВА вестибуловегетативные реакции в большинстве случаев слабо выражены. Понижение слуха не характерно (таблица 2).

Вертебробазиллярная недостаточность. В течение длительного времени вертебробазиллярная недостаточность являлась главной причиной головокружения, хотя на самом деле это состояние встречается достаточно редко (< 1,0% всех консультаций по поводу головокружений) [2,11]. По другим данным ТИА у пациентов с жалобами, включающими головокружения, диагностируются в 3,2% случаев; у пациентов с единственной жалобой на головокружения — в 0,7% случаев [7, 8].

Однако в отношении пожилых людей, имеющих дополнительные факторы риска, всегда существует осторожность в отношении нарушений мозгового кровообращения [1]. Головокружение начинается остро, продолжается несколько минут, сопровождается нарушением равновесия. Кардинальным признаком вертебробазиллярной недостаточности являются дополнительные симптомы: нарушение зрения, двоение, дизартрия, падения, слабость и онемение в конечностях. Приступы головокружения нередко бывают первым симптомом вертебробазиллярной недостаточности, но если эти эпизоды повторяются на протяжении многих месяцев и тем более лет, а другие симптомы не появляются, то диагноз вертебробазиллярной недостаточности сомнителен. Такие признаки, как остеохондроз шейного отдела позвоночника, иногда изгиб одной или обеих позвоночных артерий, обнаруженный при ультразвуковом исследовании сосудов шеи, не являются достаточными основаниями для заключения о недостаточности вертебробазиллярного кровообращения. В настоящее время доказано, что изолированное системное головокружение, не сопровождающееся очаговыми неврологическими симптомами, в подавляющем большинстве случаев является признаком поражения периферических отделов ВС [3,6]. Эпизоды изолированного системного головокружения часто служат причиной гипердиагностики вертебробазиллярной недостаточности. Такие больные нуждаются в тщательном обследовании для верификации предполагаемого сосудистого заболевания [1].

Побочные действия лекарственных средств (ЛС), интоксикация. Следует помнить, что побочным эффектом некоторых антигипертензивных, противоэпилептических и противоревматических средств может быть головокружение (таблица 3). Какие лекарственные препараты Вы принимаете или принимали в последнее время? Употребляете ли Вы спиртное или наркотики? Эти вопросы следует задать больному с жалобами на головокружения при диагностическом обследовании. В случаях, когда головокружение связывается с приемом ЛС или интоксикацией достаточно заменить препарат или его дозу, устранить интоксикацию [12].

Дифференциальная диагностика заболеваний, протекающих с симптомами системного (вестибулярного) головокружения, требует компетенции невролога. Однако знание приемов клинической

Таблица 3

Лекарственные средства,
вызывающие головокружения

- Алкоголь
- Антибиотики (аминогликозиды, тетрациклины)
- Аспирин
- Антидепрессанты
- Диуретики в больших дозах
- Нитроглицерин
- Кокаин, марихуана
- Фенотиазины, бензодиазепины, барбитураты
- Хинин, хинидин
- Антигипертензивные средства

ориентации в жалобах и основных неврологических проявлениях может быть полезным врачу любой специальности. Врач общей практики чаще сталкивается с головокружениями другого типа, когда они наблюдаются при липотимических состояниях при ортостатических расстройствах кровообращения.

Несистемное головокружение в картине липотимического состояния

Этот тип головокружения проявляется внезапно наступающей общей слабостью, ощущением дурноты, «потемнения в глазах», звоном в ушах, предчувствием неминуемого падения и потери сознания, что нередко происходит на самом деле (обморок). В последнем случае, т. е. когда головокружение предшествует потере сознания (обмороку), оно носит название липотимического (предобморочного) состояния. Липотимическое состояние не обязательно переходит в обморок; это зависит от скорости и степени падения артериального давления (АД). Липотимические состояния могут часто повторяться, тогда основной жалобой больного будет головокружение. Анализ этих жалоб не оставляет сомнений в том, что они не имеют ничего общего с системным головокружением [1,6].

Для клинициста важно помнить, что липотимические состояния и обмороки бывают двух типов: нейрогенные и соматогенные. Такая несколько упрощенная классификация не всегда применима к любому клиническому наблюдению, однако, в целом она верно указывает на разное происхождение головокружений. Выделяют: вазодепрессорный синкоп; гипервентиляционный синдром, в т.ч. и психогенного генеза; синдром гипервозбудимости каротидного синуса (ГКС); кашлевой синкоп; никтурический синкоп; гипогликемический синкоп; ортостатические обмороки разного происхождения.

Самый частый тип липотимий и обмороков — вазодепрессорная синкопа, обычно провоцируемая теми или иными стрессовыми воздействиями: ожидание боли, вид крови, страх, духота и т.п. До сих пор недооценивается, особенно терапевтами, гипервентиляционный обморок; при выраженной нейрогенной гипервентиляции закономерно возник-

ает головокружение, которое не всегда заканчивается обмороком. Психогенная гипервентиляция может приводить к респираторному алкалозу с такими типичными симптомами, как головокружение, легкая головная боль, онемение и покалывание в конечностях и лице, зрительные нарушения, мышечные спазмы, сердцебиения, обморок. Выраженная гипервентиляция способна спровоцировать эпилептический припадок при соответствующей предрасположенности. Важно знать, что такие больные нередко жалуются на стесненность в груди, неспособность сделать глубокий вдох, чувство «нехватки воздуха». Можно наблюдать аэрофагию с последующими абдоминальными болями. На фоне диспноэ возможно появление дрожания, ознобоподобного гиперкинеза, тетанических судорог («карпо-педальные спазмы») в конечностях [1,3].

Ортостатическая гипотензия и обмороки (5,9% всех пациентов с головокружениями) — другая важная причина несистемных головокружений [2]. Она может иметь как нейрогенное — первичная периферическая вегетативная недостаточность (ПВН), так и соматогенное происхождение (вторичная ПВН). Первичная ПВН представлена такими заболеваниями как идиопатическая ортостатическая гипотензия, синдром Шая-Дрейджера. Вторичная ПВН развивается на фоне соматических заболеваний [1,3].

Для клинициста важно помнить, что предрасполагают к головокружениям второго типа артериальная гипотония; астенические состояния после острых инфекционных и соматических заболеваний, а также при хронических процессах; состояния, связанные со снижением общего объема циркулирующей крови: острая потеря крови, анемия, гипопроотеинемия. У больных с предполагаемым дефицитом объема крови важное диагностическое значение имеет тахикардия в покое.

Известны головокружения и синкопы при брадикардии вследствие усиления вагального рефлекса. В этом случае происходит остановка сердца и потеря сознания при отсутствии какого-либо заболевания сердца. Предполагают, что стимулы, способные вызвать такой необычный вегетативный ответ, могут исходить из разных органов, афферентная иннервация которых бывает вагальной, тригеминальной, глоссофарингеальной или спинальной. Головокружения и синкопы вследствие усиленного вагального рефлекса могут развиваться при давлении на глазное яблоко, эзофагальной дилатации, растянутой прямой кишке или растянутом влагалище. Общим фактором здесь, вероятно, служит висцеральная боль [1].

Если ортостатические нарушения кровообращения протекают не только с головокружением, но сопровождаются потерей сознания, то часто возникает необходимость проведения дифференциального диагноза с эпилепсией, что находится в компетенции невролога. Обмороки исключительно редки

в горизонтальном положении пациента и никогда не наступают во сне; в то же время они возможны при вставании с постели ночью. Ортостатическую гипотензию можно легко обнаружить на поворотах стола (пассивная смена положения тела). После нескольких минут горизонтального положения больного переводят вертикальное. При ПВН в течение короткого времени АД падает, а частота сердечных сокращений (ЧСС) повышается недостаточно или не увеличивается вообще, что приводит к головокружению и обмороку. Результаты диагностических ортостатических проб всегда рекомендуются сопоставлять с другими клиническими данными.

Вообще постуральная гипотензия считается установленной, если при переходе больного из горизонтального положения в вертикальное систолическое АД снижается не менее чем на 30 мм рт.ст. Для уточнения природы головокружения и обмороков необходимо кардиологическое обследование с целью исключения ССЗ. Определенное диагностическое значение имеют проба Даньини — Ашнера (замедление ЧСС более чем на 10-12 уд/мин), проба Вальсальвы. Эти пробы указывают на повышенную реактивность блуждающего нерва. Массаж каротидного синуса помогает выявить ГКС: снижение уровня АД и даже провокация головокружения. Такие больные плохо переносят тугие воротнички, душные помещения.

Головокружение смешанной природы

Третий тип головокружения имеет смешанную природу. Это состояние трудно оценить словесно; возникает оно при передвигании больного и проявляется неустойчивостью тела, нарушением походки, зрительными расстройствами. Характер головокружения неоднороден и не всегда четко определяется. Данный тип головокружения может возникать при патологических процессах в области шеи. Сюда относятся головокружения при врожденной костной патологии (синдром Арнольда — Киари), при шейном остеохондрозе и остеопорозе (например, задний шейный симпатический синдром), гиперэкстензии, хлыстовой травме. Нарушения равновесия и походки (дисбазия), связанные с паретическими, атактическими, гиперкинетическими, акинетическими, апрактическими или постуральными расстройствами, иногда воспринимаются и описываются больными как состояния, напоминающие головокружения. Однако анализ ощущений больного показывает в таких случаях, что головокружения в прямом смысле этого слова у пациента может и не быть, но есть снижение контроля над своим телом в процессе его ориентации в пространстве.

Головокружение может возникать у некоторых людей при неудачно подобранных линзах, а также может стать побочным эффектом некоторых ЛС [1,6].

Психогенное головокружение

Жалобы на головокружение входят в «десятку» самых частых жалоб, предъявляемых пациентами с психогенными, а именно с невротическими расстройствами. Психогенное головокружение облигатно сопровождается выраженными страхом и тревогой, а также вегетативными нарушениями — сердечно-сосудистыми и дыхательными. Наиболее часто головокружение отмечается на фоне гипервентиляционного синдрома; учащенное и поверхностное дыхание приводит к метаболическим расстройствам, повышению нервно-мышечной возбудимости и др. При этом пациенты определяют свое состояние как дурноту, легкость в голове; нередко симптомы головокружения сочетаются с шумом и звоном в ушах, повышенной чувствительностью к звуковым стимулам, неустойчивостью при ходьбе. Нередко психогенное головокружение возникает во время панической атаки. Ее симптомы в виде страха, одышки, сердцебиения, тошноты могут возникать одновременно с симптомами дурноты, «предобморочного состояния», страха падения и нарушения равновесия. Известен факт, что психогенное головокружение нередко возникает у пациентов с врожденной неполноценностью ВА, которая проявляется с детства в виде плохой переносимости транспорта, качелей, каруселей, высоты и т.д. В этих случаях существующая с детства вестибулопатия принимает участие в симптомообразовании при психогенном состоянии и тем самым играет важную роль в возникновении жалоб на головокружение [3,6].

Вестибулярная компенсация

Феномен вестибулярной компенсации состоит в том, что головокружения, нистагм и другие симптомы могут с течением времени исчезнуть при сохранении причины этих расстройств. Признаки исчезают в результате компенсаторных механизмов. Вестибулярная компенсация зависит от сенсорных импульсов, поступающих от визуальных и проприоцептивных источников, а также от работающей части ВА. Эти сенсорные импульсы, включая сложные нейрофизиологические и адаптационные механизмы, способствуют функциональному восстановлению. При лечении каждого пациента следует не забывать об этих сложных и, нередко, хрупких механизмах [2].

Улучшению вестибулярной компенсации способствует усиление визуальных, проприоцептивных и остаточных вестибулярных импульсов. Любые факторы, которые способны усилить эти импульсы, следует считать поощрительными, а те факторы, которые ослабляют их, должны быть исключены врачом [6].

Врач должен поощрять пациента к активной тактике лечения заболевания, при этом важно тесное сотрудничество с ним; необходимо заставить больного мобилизоваться, активизировать-

ся. Это особенно важно в ранней фазе восстановления после болезни, когда пациент часто предпочитает лежать один в совершенно темном помещении [6].

Лечение

У некоторых больных головокружение протекает в легкой форме, и в этих случаях первое, что нужно сделать, уменьшить их беспокойство по этому поводу, создавая комфортные условия и обеспечивая спокойное состояние. В других случаях появление головокружения служит зловещим симптомом серьезной патологии. Последняя группа больных заслуживает особого внимания, поскольку даже при незначительных симптомах, применение соответствующих диагностических тестов позволяет выявить у них очень точную локализацию патологического процесса, вызвавшего вестибулярные нарушения [6].

Во многих случаях возможен лишь симптоматический контроль за течением заболевания. Такой подход значительно улучшает КЖ пациента, страдающего головокружениями [1,6]. Применяются средства, действующие на уровне вестибулярных рецепторов или центральных вестибулярных структур. Передача импульса в центральном отделе вестибулярного анализатора обеспечивается преимущественно гистаминергическими нейронами. В последние годы для купирования головокружения, а также в целях профилактики приступов успешно применяется бетагистина дигидрохлорид (Бетасерк®, СОЛВЕЙ ФАРМА, Германия). Бетасерк®, имея структурное сходство с гистамином, стимулирует H_1 -рецепторы и блокирует H_3 -рецепторы, что приводит к нормализации передачи нервного импульса в центральном отделе вестибулярного анализатора.

Препарат рекомендуется в дозе для взрослых 48 мг/сут. Отмечен положительный эффект Бетасер-

ка® при болезни Меньера. В момент приступа прием 2-3 таблеток Бетасерка® способствует купированию головокружения. Для лечения и профилактики Бетасерк® назначается по 24 мг 2 раза в сутки (по 1 таблетке, содержащей 24 мг 2 раза в сутки). Препарат снижает частоту приступов системного головокружения и уменьшает нарушение равновесия. Бетасерк® не обладает седативным эффектом и способствует становлению вестибулярной компенсации, что особенно важно при хроническом головокружении.

Заключение

Головокружение – мультидисциплинарная медицинская проблема, т. к. оно может быть следствием самых различных процессов. Врач любой специальности может столкнуться с этой проблемой. Определение причины головокружения – порой очень сложная задача, однако от ее решения зависит успех лечения. Лечебная тактика врача в первую очередь должна быть направлена на устранение причин головокружения; второе касается устранения симптомов и реабилитации больного.

Во многих случаях возможен лишь симптоматический контроль за течением заболевания. Такой подход значительно улучшает КЖ пациента, страдающего головокружениями [1,6]. Применяются средства, действующие на уровне вестибулярных рецепторов или центральных вестибулярных структур. Передача импульса в центральном отделе вестибулярного анализатора обеспечивается преимущественно гистаминергическими нейронами. Один из возможных и эффективных препаратов для симптоматического лечения – бетагистина гидрохлорид (Бетасерк®), имея структурное сходство с гистамином, стимулирует H_1 -рецепторы и блокирует H_3 -рецепторы, что приводит к нормализации передачи нервного импульса в центральном отделе вестибулярного анализатора.

Литература

1. Вейн А.М. Неврология для врачей общей практики. Москва «Эйдос Медиа» 2001; 453-73.
2. Тупе М. Основные диагнозы при головокружении и расстройствах равновесия. Москва «Медиа» 2002.
3. Соловьева А.Д. Головокружение. Cons med 2005; 3(5): 21-4.
4. Colledge NR, Barr-Hamilton RM, Lewis SJ, et al Evaluation of investigations to diagnose the cause of dizziness in elderly people: a community based controlled study. BMJ 1996; 313(7060): 788-92.
5. Штульман Д.Р., Левин О.С. Справочник практического врача по неврологии. Москва «Советский спорт» 1999; 158-67.
6. Дикс М.Р., Худ Дж.Д. Головокружение. Москва «Медицина» 1989.
7. Furman JM, Cass SP. Benign Paroxysmal Positional Vertigo. NEJM 1999; 341(21): 1590-6.
8. Savitz SI, Louis R, Vertebrobasilar Disease. NEJM 2005; 352(25): 2618-26.
9. Hotson JR, Baloh RW. Acute Vestibular Syndrome. NEJM 1998; 339(10): 680-5.
10. Kanagalingam J, Hajioff D, Bennett S. Vertigo. BMJ 2005; 330(7490): 523-7.
11. Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, et al. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: a population-based study. Stroke 2006; 37(10): 2484-7.
12. Мельников О.А. Периферический вестибулярный синдром как причина развития головокружения и расстройства равновесия. Леч врач 2003; 10: 66-8.

Поступила 08/05-2007

Национальный регистр острого коронарного синдрома в России: современное состояние и перспективы

С.А. Бойцов¹, И.С. Явелов², С.А. Шальнова³, С.С. Якушин⁴, Р.А. Лиферов⁵, Н.Н. Никулина⁴

¹Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, Россия; ²НИИ физико-химической медицины Росздрава. Москва; ³Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва; ⁴Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Росздрава. Рязань; ⁵Рязанский областной клинический кардиологический диспансер. Рязань, Россия

Russian National Registry of acute coronary syndrome: present state and perspectives

S.A. Boytsov¹, I.S. Yavelov², S.A. Shalnova³, S.S. Yakushin⁴, R.A. Liferov⁵, N.N. Nikulina⁴

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia; ²Research Institute of Physico-Chemical Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia; ³State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia; ⁴Acad. I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, State Federal Agency for Health and Social Development. Ryazan; ⁵Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispanser. Ryazan, Russia.

С учетом высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России и отсутствия национальных эпидемиологических данных по распространенности, летальности и прогнозу у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в настоящее время существует необходимость создания Национального регистра больных с ОКС с целью получения достоверной информации о частоте его развития, летальности и смертности при нем, оценки качества оказания медицинской помощи этим больным и разработки ее организационных мероприятий. Планируется формирование единой национальной базы данных по следующим направлениям: госпитальное ведение больных с ОКС; амбулаторное ведение больных с ОКС; регистрация смертности больных с ОКС вне системы медицинской помощи («внесистемные» случаи); регистрация впервые выявленного зубца Q как признака перенесенного, но незарегистрированного Q-инфаркта миокарда.

Ключевые слова: регистр, острый коронарный синдром, распространенность, летальность, прогноз, факторы риска.

In Russia, high cardiovascular mortality and absence of national epidemiological data on acute coronary syndrome (ACS) prevalence, lethality, and prognosis justify the development of the National ACS Registry, containing information on ACS incidence, lethality, mortality, healthcare quality, and facilitating further healthcare system improvement. This united national database will include the following information: in-hospital and out-patient treatment of ACS individuals; extra-healthcare service ACS mortality registration (“extra-service cases”); primary diagnostics of Q-wave as a sign of non-registered Q-wave myocardial infarction in anamnesis.

Key words: Registry, acute coronary syndrome, prevalence, lethality, prognosis, risk factors.

© Коллектив авторов, 2007
Тел.: (495) 692-42-37; (4912) 76-97-24
e-mail: prof-boytsov@mail.ru;
Natalia.Nikulina@mail.ru

В последнее десятилетие в России наблюдается процесс депопуляции, что главным образом связано со сверхсмертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которая составляет 56,5% в общей структуре смертности.

В развитых странах Европы и США, несмотря на общее постарение населения, последние 30 лет летальность от ССЗ ежегодно снижается на 1-3%. Это связывают, с одной стороны, с успешной борьбой с факторами риска (ФР) на популяционном уровне, с другой стороны, с изменением тактики медикаментозного лечения и широким распространением хирургических и интервенционных методов реваскуляризации миокарда у больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском [1,2]. Несомненно положительная роль широкого внедрения в клиническую практику рекомендаций, разработанных на основании результатов эпидемиологических исследований и крупных, многоцентровых, рандомизированных, клинических исследований.

Уровень смертности от ССЗ в России, имеющей обширную территорию, выраженную неравномерность плотности населения, широкий диапазон климатических условий, этническую неоднородность, а следовательно, неодинаковые условия жизни, питания и, возможно, генетически обусловленные особенности течения заболеваний, существенно различается по регионам. Согласно данным Росстата, если в среднем величина коэффициента смертности от ССЗ по стране в 2005г составила 908 на 100 тыс. населения, то в Псковской области она равнялась 1556,4, в Республике Ингушетия – 176,8.

В значительной степени высокий уровень смертности от ССЗ в России обусловлен тем, что страна в течение почти двух десятилетий находилась в состоянии смены политического и социально-экономического устройства, что сопровождалось снижением эффективности существовавшей системы здравоохранения и социальной защиты, понижением уровня жизни и ростом распространенности психоэмоциональных ФР. Кроме того, следует иметь в виду неблагоприятную ситуацию с употреблением большого количества зачастую низкогокачественного алкоголя, поскольку его потребление связано в т.ч. с риском развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – аритмий, тромбозов коронарных и мозговых сосудов.

Однако помимо не зависящих от медицины ФР, существуют причины, обусловленные недоработками в системе оказания помощи кардиологическим больным. Важным элементом комплекса мероприятий по снижению ССЗ и смертности являются рекомендации по диагностике и лечению различных видов сердечно-сосудистой патологии. Российские рекомендации, как правило, разрабатываются на основе соответствующих документов Европейского кардиологического общества и Американских Ассоциации сердца и Коллегии

Кардиологов, которые в свою очередь базируются на результатах эпидемиологических и рандомизированных, клинических исследований с участием, в основном, населения Северной Америки и Западной Европы [3-7]. Однако, перед исследованиями такого рода обычно не ставятся эпидемиологические задачи, и наблюдаемая в них когорта пациентов не отражает в полной мере реальную ситуацию, т.к. набор больных ограничен жесткими критериями включения/исключения, что приводит к формированию весьма однородной «рафинированной» группы [8].

За последние годы авторитет РФ как участника международных, рандомизированных, клинических исследований несомненно вырос, и доля российских пациентов в этих проектах увеличилась. Тем не менее, к сожалению, большинство крупнейших исследований в области кардиологии, завершившихся в последние годы и оказавших влияние на формирование международных рекомендаций, проходили без российского участия [9]. Представление популяции России в международных регистрах далеко не репрезентативно; в Европейском регистре 2003-2004гг российские пациенты составили только 1,4% наблюдаемой когорты, причем это были больные из ведущих отечественных клиник [10]. Результаты различных российских эпидемиологических исследований, как правило, не находят отражения в национальных рекомендациях, а главным следствием этого является весьма вероятное искажение структуры представленных в них факторов сердечно-сосудистого риска. Необходимо отметить, что национальные рекомендации с учетом местных условий (Рекомендации Британского кардиоваскулярного общества и Британского общества гипертонии) по многим позициям могут принципиально отличаться от общеевропейских [4,6,7,11-13].

Следует признать, что существующие официальные данные статистики в России, не отражают истинную картину заболеваемости и смертности от ССЗ. При сопоставлении данных официальной статистики Минздравсоцразвития за 2005г [14] и Статистического комитета Американской Ассоциации сердца за 2003г [15] по смертности от ССЗ и частоте развития инфаркта миокарда (ИМ) на 1 млн. человек, в РФ по сравнению с США смертность больше в 2,9 раза (8965/3127), а частота развития ИМ, являющегося одной из основных причин сердечно-сосудистой смерти в стране, меньше в 2,6 раза (2982/1126). Причиной этих статистических несоответствий является неудовлетворительный механизм статистического анализа в стране.

Смертность при ИМ в РФ существенно выше, чем в США: 39,2% в 2005г и 25,5% в 2003г, соответственно [14-15]. Но даже эти данные требуют уточнения, тем более что согласно расчетам до 80% больных при ИМ в России умирают до контакта с медицинскими работниками [16]. Догоспитальная летальность

Таблица 1

ОКС БП ST: сопоставление больных, лечения и исходов по данным разных регистров (модифицирована [22])

Показатель	Регистр						
	PRAIS-UK ² [19]	ENACT ³ [25-27]	GRACE [28-30]	EHS ACS-I [10]	Российский I [10,26]	EHS ACS-II [10,26]	Российский II [10,26]
Набор больных, годы	1998-1999	1999	1999-2000	2000-2001	2001	2003	2004
Число больных (n)	1046	1431	7290	5367	1394		
Средний возраст, годы	66	65,2	66	65,8	64,4	66	62,7
Мужчины, %	61	70	63,1	64,4	56,3	63	60
Ср. длительность наблюдения, сут.	5	8,5	5,5	7	16		
Лечение, %							
Аспирин	87	92	89,1	88,5	72,7	89	42,0-67,8
Тиенопиридины				27,8	0,8	58	2-2,7
НФГ	28		51,4	43,3	64,1		
НМГ	38	50	46,2	58,1	7,4		
β-адреноблокаторы	50	59	74,1	76,6	55,6	79	52-63,1
Нитраты	79	88		68,2	77,0		
ИАПФ или АРА II		44		60,7	65,8	68	
Антагонисты кальция	54	32	33,4	29,7	7,8		
Статины ¹	43		47,0	50,6	7,1	76	7,9-28,7
Коронароангиография	10	41	45,3	52,0	1,8	63	
Ангиопластика	4	23	21,4	50	0,6	59	1,7
Коронарное шунтирование	2		6,8	5,4	0,22	7,8	0,46
Исходы, %							
Смерть	1,5	1,6	4,2	2,4	3,8	4,4-5,1	0,5-1,1 ⁴
ИМ в стационаре	3,9		1,7	1,4	16,5		

Примечание: ОКС БПST – ОКС без подъема ST; НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярный гепарин; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРА II – антагонисты рецепторов к ангиотензину II; ¹ – все липид-модифицирующие средства; ²PRAIS-UK – Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK; ³ENACT study – a ran-European survey of acute coronary syndromes; ⁴ – по данным Российского регистра II и Российского испытания эффективности и безопасности эноксапарина, проводимого по протоколу исследования the ENO-INT Study Enoxaparin-International study [29].

является основным компонентом в структуре летальности от острого коронарного синдрома (ОКС) даже в развитых странах: в США при госпитальной летальности больных с ОКС 10-12%, на догоспитальном этапе умирают 16% [5].

Опыт США, Канады и стран Западной Европы показывает, что наиболее точные данные о заболеваемости и смертности могут быть получены в системе национальных регистров. При этом следует отметить, что показатели национальных баз данных часто не совпадают со среднестатистическими в Европейском Союзе [17-20]. В РФ давно назрела необходимость создания национального регистра ОКС как наиболее тяжелого и прогностически неблагоприятного проявления ИБС с целью получения достоверной информации о частоте его развития, смертности на догоспитальном и госпитальном этапах, летальности и оценке качества оказания медицинской помощи. Настоящий регистр может иметь выборочный характер, но обязательно должен включать в себя медицинские учреждения разного уровня оказания медицинской помощи, располагающиеся как в крупных, так и в небольших городах, относящихся к регионам с различными климатическими особенностями и разным уровнем экономического развития, а также с учетом

существующей в настоящий момент разницы в уровне смертности от ССЗ.

Необходимость создания регистра ОКС осознается давно, и к настоящему времени накоплен весьма немалый опыт создания региональных регистров в целом ряде городов и областей страны, например в г. Томске [21], Ленинградской области и других регионах. Более того, имеется опыт участия в таких международных проектах, как «Регистр острого инфаркта миокарда» по программе ВОЗ МОНИКА (Мониторирование тенденций ССЗ и определяющих их факторов) в г. Новосибирске [22-24]; по немного измененному протоколу Международного регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) был осуществлен Регистр ОКС [25,26].

Эпидемиологические исследования трудоемки, поэтому нередко к работе привлекаются фирмы-спонсоры, что в определенной мере может влиять на результаты исследования. По данным Российского регистра ОКС без подъема сегмента ST госпитальная летальность в 2003г составила 0,5% [10]; для сравнения, в Европе в это же время – 4,5-5,1% (таблицы 1, 2) [10]. Комментировать такие результаты без тщательного анализа характеристик включенных больных и знания особенностей организации исследова-

ОКС СП ST: сопоставление больных, лечения и исходов по данным разных регистров (таблица модифицирована [23])

Показатель	Регистр				
	ENACT [25-27]	GRACE [28-30]	EHS ACS-I [10,26]	Российский I [10,26]	EHS ACS-II [10,26]
Набор больных, годы	1999	1999-2000	2000-2001	2001	2003
Число больных	1205	3419	4435	1412	
Средний возраст, годы	63,8	64	63,4	64,4	
Мужчины, %	73	72	71,6	63,3	
Ср. длительность наблюдения, сут.					
Лечение, %					
Аспирин	96	98,6	93,0	79,0	
Тромболитическая терапия	51	49,8	35,1	12,9	
Тиенопиридины					
НФГ	56		64,0	72,5	
НМГ	34	50	47,8	5,8	
β-адреноблокаторы	66	93,1	77,8	60,3	
Нитраты	80		50,6	84,9	
ИАПФ или АРА II	56	73,6	64,7	68,1	
Антагонисты кальция	13	14,6	12,9	9,5	
Статины		58,5	49,2	4,0	
Коронароангиография	33	60,8	56,3	3,2	70
Ангиопластика	23	47,4	73	2,0	82
Коронарное шунтирование		4,8	3,4	<0,1	2,9
Исходы, %					
Смерть	6,0	8,0	7,0	8,5	4,5
ИМ в стационаре			2,7	24,9	

Примечание: ОКС СП ST – ОКС с подъемом ST; НФГ – нефракционированный гепарин, НМГ – низкомолекулярный гепарин, АРА II – антагонисты рецепторов к ангиотензину II; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

ния весьма затруднительно. Единственное, что необходимо отметить: данный регистр проводился при поддержке Московского представительства фирмы «АВЕНТИС», поэтому в нем участвовали учреждения, включенные по принципу возможности обеспечения эноксапарином [10,31].

Отмечают, что большое влияние на репрезентативность существующих российских региональных регистров обусловлено сложностью создания необходимой мотивации участников обеспечивать объективную информацию, полностью соблюдать условия конкретного регистра и правила проведения регистров вообще. Даже если проведение регистров становится возможным, ряд факторов может оказывать на них искажающее действие:

- нацеленность на определенный (положительный) результат структур, обеспечивающих финансирование или другую организационную поддержку и создающую соответствующую мотивацию участников;
- отсутствие контроля (аудита);
- стремление участников регистра облегчить свою деятельность и при этом выглядеть работающими качественно и эффективно [10].

Нельзя не согласиться, что эти факторы имеют универсальный характер для всех стран, общепризнанны, а меры по изучению их влияния известны из практики проведения крупных, многоцентровых,

рандомизированных, клинических исследований [10].

Необходимо учитывать и то, что проводимые ранее и ныне регистры ИМ (позднее ОКС), как правило, «нацелены» на пациентов, госпитализированных по поводу типичных признаков ИМ (позднее ОКС). Это приводило и приводит к «ускользанию» сведений о больных, умерших на догоспитальном этапе, не обратившихся за медицинской помощью или наблюдаемых амбулаторно, что, как отмечалось выше, существенно искажает представление о реальном положении дел.

В связи с вышесказанным по инициативе и под эгидой ВНОК начата подготовка по созданию Национального регистра ОКС. Выполнение Регистра ОКС будет осуществляться последовательно в несколько этапов. Первый этап предполагает клиническую апробацию регистра в условиях пилотного проекта. При этом планируется проведение параллельной работы по четырем направлениям:

- регистрация случаев госпитального ведения больных с ОКС;
- регистрация случаев амбулаторного ведения больных с ОКС;
- выявление случаев смерти больных от вероятного ОКС до контактов со средним или врачебным звеном системы оказания медицинской помощи (условно «догоспитальные случаи смерти»);

Схема проведения Регистра ОКС

Направление	Критерий включения	Первичная документация, др. источники информации	Форма Регистра	Период наблюдения
Госпитальное ведение больных с ОКС	Признаки ОКС в течение 7сут до настоящей госпитализации	История болезни, амб. карта, расспрос и физикальное обследование больного	Форма регистрации случаев госпитального ведения больных с ОКС	Проспективное исследование: период госпитализации, 6 месяцев, 12 месяцев, 3 года, 5 лет.
Амбулаторное ведение больных с ОКС	Признаки ОКС в течение 7 сут до настоящего обращения в поликлинику	Амб. карта, расспрос и физикальное обследование больного	Форма регистрации случаев амбулаторного ведения больных с ОКС	Проспективное исследование: период наблюдения по поводу индексного ОКС, 6 месяцев, 12 месяцев, 3 года, 5 лет.
Выявление случаев догоспитальной летальности больных с ОКС	Все умершие за исследуемых период на изучаемой административной территории	Реестр случаев смерти поликлиник, бланки скорой медицинской помощи, амб. карта, протокол аутопсии, расспрос родственников	Форма регистрации внегоспитальной смерти	Одномоментное исследование
Регистрация впервые выявленного зубца Q	Обращение в поликлинику по некардиологическим причинам	ЭКГ - по обращаемости и предыдущие ЭКГ	Форма регистрации впервые выявленного зубца Q	Одномоментное исследование

Примечание: ЭКГ – электрокардиограмма.

• регистрация впервые обнаруженного зубца Q как признака перенесенного, но ранее незарегистрированного Q-ИМ.

Критерии включения в регистр больных или умерших представлены в таблице 3. Обязательным критерием включения является подписание информированного согласия больным или его родственниками на разрешение использования информации о здоровье в эпидемиологическом исследовании (никаких дополнительных медицинских вмешательств в рамках регистра проводиться не будет; ведение больных должно осуществляться согласно методам, принятым в данном лечебном учреждении). Критериев исключения нет, т.е. будут учитываться данные всех больных с ОКС, если имеется согласие со стороны пациента или родственников умершего.

Пилотное исследование уже проводится в г. Рязани. В процессе работы формируется база данных всех госпитализируемых больных с ОКС в ГУЗ Рязанский областной клинический кардиологический диспансер. Этот стационар был выбран ведущим по объему оказания кардиологической помощи в г. Рязани и имеющим опыт лечения таких больных с применением всех современных методов лечения ИБС в острой стадии заболевания, включая интервенционные. Данный стационар полностью обслуживает население преимущественно одного (Железнодорожного) района г. Рязани с населением ~ 100 тыс. человек.

Амбулаторный этап выполняется на базе поликлиник №3 и №6 Железнодорожного района г. Рязани. Частота выявления незафиксированного ранее (впервые обнаруженного) зубца Q и догоспитальной смертности от вероятного ОКС будет рассчитана также для населения Железнодорожного района г. Рязани.

Основной задачей I этапа регистра ОКС является апробация протокола исследования и регист-

рационных карт, отработка процедуры их заполнения в реальных условиях, оценка трудозатрат и возможности максимального включения всех случаев ОКС. Протокол исследования и макеты индивидуальных регистрационных карт были разработаны коллективом авторов на основании Регистра EHS ACS (The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes) [7]. Протокол регистра, индивидуальные регистрационные карты и форма информированного согласия одобрены локальным этическим комитетом при ГУЗ Рязанский клинический кардиологический диспансер. Включение больных в I этап начали 1 марта 2007г.

В случае успешного проведения пилотного исследования в рамках уже II этапа предусмотрены разработка программного обеспечения регистра на основе откорректированных регистрационных карт и создание единой базы данных, формирующейся через Internet. На III этапе планируется апробация регистра уже в нескольких (3-4) городах в рамках единой базы данных. Наконец, на IV этапе предполагается формирование национальной базы данных больных с ОКС. Планируется включение федеральных, субъектов и муниципальных лечебных учреждений различных регионов РФ для создания репрезентативной для страны выборки. Включение учреждений в регистр обязательно согласовывается с местными органами управления здравоохранением.

Помимо перечисленных выше объективных критериев включения региона в регистр, во внимание будет приниматься субъективный фактор – готовность принимать участие. В связи с этим, медицинские учреждения, желающие принять участие в регистре, в произвольной форме могут подать заявку по адресу электронной почты: prof-boytsov@mail.ru.

Организация в России Национального регистра ОКС позволит получить сопоставимые с междуна-

родными данные о заболеваемости, смертности и отдаленных исходах ОКС в России, а, следовательно, дать важную дополнительную информацию для оте-

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России. *Сердце* 2003; 2(8): 58-61.
2. Новикова Н.А. Распространенность и прогностическое значение сердечной недостаточности у больных, перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда. Результаты 5-летнего наблюдения. *Ж серд недостат* 2002; 2(12): 71-9.
3. Werf FV, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
4. Myocardial Infarction Redefined – A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *JACC* 2000; 36: 959-1062.
5. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patient with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002; 106: 1893-900.
6. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients presenting without persisting ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
7. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-201.
8. Hordijk-Trion M, Lenzen M, Wijns W, et al. Patients enrolled in coronary intervention trials are not representative of patients in clinical practice: results from the Euro Heart Survey of Coronary Revascularization. *Eur Heart J* 2006; 27: 671-8.
9. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Многоцентровые клинические исследования по артериальной гипертензии в России: проблемы и перспективы. *Сердце* 2004; 5(17): 262-6.
10. Грацианский Н.А. 2-й Европейский регистр острых коронарных синдромов. Некоторые сопоставления с Российским Регистром острого коронарного синдрома без подъемов сегмента ST (ОКС БП ST). <http://athero.ru/05-10-20Registry.pdf>.
11. Hypertension - New guideline by the Royal College of Physicians. British Cardiovascular Society. <http://www.bcs.com>
12. Acute coronary syndrome. A national clinical guideline of Scottish Intercollegiate Guidelines Network. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign93.pdf>
13. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10(Suppl 1): S1-78.
14. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2005г. Статистические материалы. Москва, Минздравсоцразвития 2006: 176 с.
15. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 Update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistic Subcommittee. *Circulation* 2006; 113: 85-151.
16. Гафаров В.В., Благинина М.Ю. Смертность от острого инфаркта миокарда (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда», МОНИКА. *Кардиология* 2005; 5: 49-51.
17. Orlandini A, Diaz R, Wojdyla D, et al. Outcomes of patients in clinical trials with ST-segment elevation myocardial infarction among countries with different gross national incomes. *Eur Heart J* 2006; 27: 527-33.
18. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward service in Italy. *Eur Heart J* 2006; 27: 1207-15.
19. Collinson J, Flather MD, Fox KAA, et al. for the PRAIS-UK Investigators. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000; 21: 1450-7.
20. Chiara AD, Fresco C, Savonitto S, et al. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. *Eur Heart J* 2006; 27: 393-405.
21. Зяблов Ю.И., Округин С.А., Орлова С.Д. Острые коронарные катастрофы у лиц до 40 лет: результаты 10-летнего наблюдения в Томске по программе ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда». *Кардиология* 2005; 8: 48-50.
22. Мазур Н.А., Никитин Ю.П., Гафаров В.В. Результаты двухлетнего эпидемиологического изучения инфаркта миокарда в Новосибирске. *Тер архив* 1981; 8: 10-3.
23. Гафаров В.В. 20-летний мониторинг острых сердечно-сосудистых заболеваний в популяции крупного промышленного центра Западной Сибири. *Тер архив* 2000; 1: 15-21.
24. Гафаров В.В., Гафарова Ф.В., Благинина М.Ю. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое исследование инфаркта миокарда в России (1977-2001). *Кардиология* 1999; 11: 47-50.
25. Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST. *Кардиология* 2003; 12: 23-36.
26. Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST. *Кардиология* 2004; 4: 4-13.
27. Fox KAA, Cokkinos DV, Deckers J, et al. on behalf of the ENACT (European Network for Acute Coronary Treatment) investigators. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2000; 21: 1440-9.
28. Granger CB. Strategies of Patient Care in Acute Coronary Syndromes: Rationale for the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Registry. *Am J Cardiol* 2000; 86: Suppl: 4M-9.
29. Fox KAA, Goodman SG, Klein W, et al. Avezum for the GRACE Investigators. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Hear J* 2002; 23: 1177-89.
30. Eagle KA, Goodman SG, Budaj AAA, et al. for the GRACE Investigators. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in the ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002; 359: 373-7.
31. Грацианский Н.А. Алеш де Конто А., Зунига М.А. и др. Эноксапарин в лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъемов сегмента ST: исследование ENO-INT. *Кардиология* 2004; 6: 4-7.

Поступила 25/04-2007

**Уточненный план мероприятий
Всероссийского научного общества кардиологов на 2007 год**

Название мероприятия	Дата проведения	Место проведения
Первая Всероссийская конференция «Проблемы женского здоровья и пути их решения»	08-09 февраля	г. Москва
Образовательный форум «Кардиология 2007»	12-14 февраля	г. Москва
Второй съезд кардиологов Уральского Федерального Округа	14-15 февраля	г. Екатеринбург
III Всероссийская научно-практическая конференция «Теоретические и практические аспекты артериальной гипертензии»	1-2 марта	г. Казань
Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современная кардиология: наука и практика»	11-12 мая	г. Санкт-Петербург
VII Российская научная конференция «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии»	15-17 мая	г. Москва
Всероссийская конференция с международным участием «Острый коронарный синдром: механизмы развития и современная тактика лечения»	24-25 мая	г. Санкт-Петербург
Шестой съезд кардиологов Южного Федерального округа	28-30 мая	г. Ростов-на-Дону
Второй съезд кардиологов Сибирского Федерального Округа	06-07 июня	г. Томск
Всероссийская конференция с международным участием «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний»	20-21 сентября	г. Санкт-Петербург
Российский национальный конгресс кардиологов и конгресс кардиологов стран СНГ	09-11 октября	г. Москва
Всероссийская конференция «Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики неинфекционных заболеваний – снижение сердечно-сосудистого риска»	23-24 ноября	г. Москва
Конгресс ОССН «Сердечная недостаточность 2007»	05-07 декабря	г. Москва

О других мероприятиях ВНОК можно узнать на сайте: <http://www.cardiosite.ru>

Лучший рецептурный препарат в России

12 апреля 2007 были подведены итоги ежегодного открытого конкурса профессионалов фармацевтической отрасли «Платиновая Унция». Основной целью Конкурса является привлечение внимания общественности, в первую очередь работников фармацевтической отрасли, к проблемам развития открытого организованного рынка фармацевтической продукции и созданию единого профессионального поля с высокими стандартами качества предоставляемых услуг на территории Российской Федерации. Конкурс проводится под эгидой Федерального собрания РФ. В этом году победителем Конкурса в номинации «Препарат года» стал хорошо известный и широко используемый в нашей стране препарат Энап компании КРКА. Популярность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента. Энапа и ранее признавалась российским фармацевтическим сообществом.