

Департамент здравоохранения
города Москвы

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

**Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.
(ПИ № 77-11335)

**Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в следующие индексы
цитирования (импакт-фактор):
• *Science Citation Index Expanded (SciSearch®)*,
• *Journal Citation Reports/Science Edition*,
• *Российский индекс научного цитирования*

**Правила публикации авторских материалов
и архив номеров:** www.roscardio.ru

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Информация о подписке: www.roscardio.ru

Каталог «Роспечать»:
81197 – для индивидуальных подписчиков
20847 – для предприятий и организаций
Объединенный каталог «Пресса России»:
42434 – для индивидуальных подписчиков
42524 – для предприятий и организаций

Зарубежная подписка (International Subscription):
Catalog "Rospechat": 20849, 20435
"MK-Periodica" partners or directly:
e-mail: info@periodicals.ru, www.periodicals.ru

Издательство:
ООО «Силица-Полиграф»
115478, Москва, а/я 509;
тел. +7 (499) 323 53 88; факс +7 (499) 324 22 34;
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж – 5 000 экз.

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323 53 88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324 22 34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Основан в 2002 г.

Том 12 2'2013 / Vol.12 2'2013

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Оганов Р. Г. (Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Бузиашвили Ю. И. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Бузиашвили Ю. И. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Мацкеплишвили С. Т. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бойцов С. А. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галевич А. С. (Казань)

Глезер М. Г. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задюченко В. С. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Чазова И. Е. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Батыралиев Т. А. (Газиантеп, Турция)

Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)

Габинский В. Л. (Атланта, США)

Чумбуридзе В. Б. (Тбилиси, Грузия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРЕВОДЧИК

Вихирева О. В. (Москва)

РЕДАКТОР

Киселева Н. В. (Москва)

КОРРЕКТОР

Чекрыгина Л. Л. (Москва)

ШЕФ-РЕДАКТОР

Родионова Ю. В. (Москва)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Рыжова Е. В. (Москва)

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА

Андреева В. Ю. (Москва)

Адрес Редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер-к, д. 10, стр. 3;

тел./факс: +7 (495) 621 00 93; +7 (495) 621 93 02;

e-mail: oganolv@gnicpm.ru; www.roscardio.ru

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертония

Бунова С. С., Фирстова Л. П., Нелидова А. В.,
Усачева Е. В.

Прогнозирование доклинических тромбогенных
изменений у больных гипертонической болезнью

4

Шпак Л. В., Галошина Е. С.

Преимущества оценки гемодинамических
показателей у больных артериальной
гипертензией методом объемной компрессионной
осциллометрии

10

Медведев И. Н., Скорятина И. А.

Влияние флувастатина на агрегационные
свойства клеток крови у больных артериальной
гипертензией с дислипидемией

18

Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледеяева А. А.,
Цома В. В., Саласыук А. С.

Сравнительная эффективность фиксированных
комбинаций лизиноприла с амлодипином
и эналаприла с гидрохлортиазидом

25

Ишемическая болезнь сердца

Бузиашвили Ю. И., Кокшенева И. В.,
Хуцураули Е. М., Арутюнова Я. Э., Махмудов Ш. Г.

Особенности ремоделирования левого
желудочка и аппарата митрального клапана
у больных ишемической болезнью сердца
с прогрессированием митральной регургитации
после хирургического лечения

30

Иванов Г. Г., Агафوشина Е. В., Печерских А. А.,
Халаби Г.

Показатели дисперсионного картирования
при проведении тредмил-теста у больных
ишемической болезнью сердца

41

Курбанов Р. Д., Бекметова Ф. М., Шек А. Б.,
Кан Л. Э., Хашимов Ш. У.

Оценка полиморфизма генов липид-
транспортной системы и I/D полиморфизма
гена ангиотензин-превращающего фермента
у больных нестабильной стенокардией узбекской
национальности с семейным анамнезом
ишемической болезни сердца

46

Острый коронарный синдром

Морозов С. Н., Федоров А. И., Лоскутова К. С.,
Верткин А. Л.

Причины летальных исходов у больных с острым
коронарным синдромом с подъемом сегмента ST
при проведении догоспитального тромболитика
и способы их прогнозирования

52

Аритмии сердца

Деревнина Е. С., Акимова Н. С., Персаивили Д. Г.,
Шварц Ю. Г.

Когнитивная дисфункция у пациентов
с фибрилляцией предсердий. Оценка роли
сосудистого фактора

58

Contents

Original articles

Arterial hypertension

Bunova S. S., Firstova L. P., Nelidova A. V.,
Usacheva E. V.

Predicting preclinical thrombogenic abnormalities
in patients with essential arterial hypertension

Shpak L. V., Galoshina E. S.

Benefits of volumetric compression oscillometry for the
assessment of hemodynamic parameters in patients with
arterial hypertension

Medvedev I. N., Skoryatina I. A.

Fluvastatin effects on blood cell aggregation in patients
with arterial hypertension and dyslipidemia

Nedogoda S. V., Chumachek E. V., Ledyeva A. A.,
Tsoma A. V., Salasyuk A. S.

Comparative effectiveness of fixed-dose combinations of
lisinopril/amlodipine and enalapril/hydrochlorothiazide

Coronary heart disease

Buziashvili Yu. I., Koksheneva I. V., Khuzurauli E. M.,
Arutyunova Ya. E., Makhmudov Sh. G.

Left ventricular remodelling and mitral valve
remodelling in coronary heart disease patients with
post-surgery progression of mitral regurgitation

Ivanov G. G., Agafoshina E. V., Pecherskikh A. A.,
Khalabi G.

ECG dispersion mapping parameters during the
treadmill test in patients with coronary heart disease

Kurbanov R. D., Bekmetova F. M., Shek A. B., Kan L. E.,
Khashimov Sh. U.

Lipid transport genetic polymorphism and angiotensin-
converting enzyme I/D genetic polymorphism in Uzbek
patients with unstable angina and coronary heart disease
in family history

Acute coronary syndrome

Morozov S. N., Fedorov A. I., Loskutova K. S.,
Vertkin A. L.

Death causes and their prediction in patients with
the ST segment elevation acute coronary syndrome
and pre-hospital thrombolysis

Arrhythmias heart

Derevnina E. S., Akimova N. S., Pershivili D. G.,
Schwartz Yu. G.

Cognitive dysfunction in patients with atrial fibrillation:
assessing the role of vascular factors

Атеросклероз

Сумин А. Н., Гайфуллин Р. А., Безденежных А. В., Корок Е. В., Карпович А. В., Иванов С. В., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С.

Частота диагностики атеросклеротического поражения нескольких сосудистых бассейнов в различных возрастных группах

Эпидемиология и профилактика

Есина Е. Ю., Зуйкова А. А., Красноруцкая О. Н.

Связь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с некоторыми показателями дисперсионного картирования ЭКГ у студентов медицинского ВУЗа

Белов В. В., Меньщиков А. А.

Выживаемость когорт пациентов кардиологического профиля и здоровых мужчин в возрасте 40–59 лет (данные 30-летнего наблюдения)

Разное

Оранский С. П., Елисеева Л. Н., Самородская Н. А., Малхасян И. Г.

Динамика кардиоваскулярного статуса и сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите на фоне терапии инфликсимабом

Мнение по проблеме

Таратухин Е. О., Теплова Н. Н.

Патогенетическая терапия артериальной гипертензии: место антагонистов кальция

Ковригина М. Н., Мамедов М. Н.

Ранние нарушения углеводного обмена — мишень для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Верткин А. Л., Ховасова Н. О., Пшеничникова В. В., Алексеев М. А., Абдулаева А. У.

Милдронат: эффективные точки применения

Обзор

Димов А. С., Максимов Н. И.

К обоснованию системного подхода в превенции внезапной сердечной смерти как возможного пути решения проблемы сверхсмертности в России (обзор литературы)

Часть I. Кардиоваскулярные аспекты сверхсмертности в России: анализ ситуации и возможности профилактики

Atherosclerosis

63

Sumin A. N., Gaifullin R. A., Bezdenezhnykh A. V., Korok E. V., Karpovich A. V., Ivanov S. V., Barbarash O. L., Barbarash L. S.

Prevalence of multi-focal atherosclerotic pathology across age groups

Epidemiology and prevention

70

Esina E. Yu., Zuykova A. A., Krasnorutskaya O. N.

Cardiovascular risk factors and selected parameters of ECG dispersion mapping in medical students

74

Belov V. V., Menshchikov A. A.

Survival of the cohorts of cardiac patients and healthy men aged 40–59 years: the 30-year follow-up data

Miscellaneous

80

Oranskyi S. P., Eliseeva L. N., Samorodskaya N. A., Malkhasyan I. G.

Dynamics of cardiovascular status and serum markers of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis, treated with infliximab

Opinion upon problem

85

Taratukhin E. O., Teplova N. N.

Pathogenetic treatment of arterial hypertension: the place of calcium antagonists

89

Kovrigina M. N., Mamedov M. N.

Early disturbances of carbohydrate metabolism — a target for primary cardiovascular prevention

94

Vertkin A. L., Khovasova N. O., Pshenichnikova V. V., Alekseev M. A., Abdullaeva A. U.

Mildronate: effective action points

Review

98

Dimov A. S., Maksimov N. I.

Justification of a systemic approach in the sudden cardiac death prevention: a possible solution to the problem of excessive mortality in Russia (literature review)

Part I. Cardiovascular aspects of excessive mortality in Russia: the state of the problem and potential for prevention

Прогнозирование доклинических тромбогенных изменений у больных гипертонической болезнью

Бунова С. С., Фирстова Л. П., Нелидова А. В., Усачева Е. В.

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России. Омск, Россия

Цель. Поиск ранних (доклинических) маркеров тромбогенных изменений у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материал и методы. Обследованы 137 больных ГБ в возрасте 30–60 лет. Исследование системы гемостаза включало определение параметров коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза.

Результаты. У пациентов с ГБ в сочетании с ожирением (Ож) повышены активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ), фибриноген и растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК), у пациентов с ГБ без Ож выявлено увеличение уровня спонтанной агрегации тромбоцитов. В группе с избыточным весом отмечена взаимосвязь между уровнем адренореактивности организма и лептина ($r_s=0,8$; $p=0,007$). У пациентов с Ож обнаружена статистически значимая взаимосвязь между уровнем инсулина и лептина ($r_s=0,7$; $p=0,0049$). При корреляционном анализе нейрогуморального профиля и показателей системы гемостаза определена взаимосвязь уровня лептина и РФМК ($r_s=0,8$; $p=0,0007$). Изменение нейрогуморального про-

филя у больных ГБ ассоциировано с увеличением массы тела и характеризуется повышением уровней инсулина ($H=9,6$, $p=0,0082$), лептина ($H=12,1$, $p=0,0024$) и адренореактивности организма ($H=8,8$, $p=0,0122$).

Заключение. У больных ГБ в сочетании с Ож выявлены гемостазиологические нарушения, которые можно характеризовать как гиперкоагуляционный синдром. Полученные данные позволяют рассматривать фибриноген и РФМК как ранние маркеры формирования тромбоза у пациентов с ГБ в сочетании с Ож, и могут использоваться в качестве скрининговых для выявления нарушений систем коагуляционного гемостаза и фибринолиза.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ожирение, лептин, гемостаз.

Поступила 10/01–2012

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 4–9

Predicting preclinical thrombogenic abnormalities in patients with essential arterial hypertension

Bunova S. S., Firstova L. P., Nelidova A. V., Usacheva E. V.

Omsk State Medical Academy. Omsk, Russia

Aim. To identify early (preclinical) markers of thrombogenic abnormalities in patients with essential arterial hypertension (EAH).

Material and methods. The study included 137 EAH patients, aged 30–60 years. The parameters of both coagulation and platelet haemostasis were assessed.

Results. In patients with EAH and obesity (O), the following parameters were elevated: activated partial thromboplastin time (aPTT); fibrinogen; and soluble fibrin monomer complex (SFMC). In EAH patients without O, the levels of spontaneous platelet aggregation were elevated. Among overweight patients, the levels of adreno-reactivity were associated with leptin levels ($r_s=0,8$; $p=0,007$). In obese patients, there was a significant correlation between insulin and leptin levels ($r_s=0,7$; $p=0,0049$). The correlation analysis of the neurohumoral and haemostatic parameters demonstrated an association between leptin and SFMC levels ($r_s=0,8$;

$p=0,0007$). In EAH patients, the changes in neurohumoral profile are linked to increased body mass, elevated levels of insulin ($H=9,6$; $p=0,0082$), leptin ($H=12,1$; $p=0,0024$), and adreno-reactivity ($H=8,8$; $p=0,0122$).

Conclusion. In patients with EAH and O, the observed haemostatic abnormalities could be characterised as hypercoagulation syndrome. The findings obtained suggest that fibrinogen and SFMC could be regarded as early markers of thrombosis development in patients with EAH and O. Therefore, these parameters can be used in the screening programme, in order to identify the individuals with abnormalities of coagulation haemostasis and fibrinolysis.

Key words: essential arterial hypertension, obesity, leptin, haemostasis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 4–9

Гипертоническая болезнь (ГБ) остается одной из самых актуальных медицинских проблем в России и в мире, т.к. именно с ней связаны высокая сердечно-сосудистая заболеваемость (ССЗ) и смертность [1–3]. По данным ГНИЦ ПМ Минздрава РФ, распространенность ГБ в России составляет 39,2% среди мужчин и 41,1% среди

женщин [4]. У пациентов с ГБ общая смертность (ОС) в 2–5 раз, а смертность от ССЗ в 2–3 раза выше, чем у людей без ГБ [5–7]. Известно, что изолированно ГБ встречается редко, она присутствует у пациентов, у которых помимо ГБ имеется целый комплекс метаболических нарушений, среди которых достаточно часто наблюдаются избыточная

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (3812) 23–45–03

E-mail: ssbunova@mail.ru

[Бунова С. С.* — д. м. н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Фирстова Л. П. — ассистент кафедры, Нелидова А. В. — ассистент кафедры, Усачева Е. В. — к. м. н., ассистент кафедры].

масса тела (ИЗМТ) и ожирение (Ож) [8–10]. Доказательства причинно-следственных связей ИЗМТ и Ож с ССЗ определяют значимость данной проблемы для современного здравоохранения [10]. Значительную часть осложнений ГБ составляют тромбогенные состояния, обусловленные нарушением регуляции системы гемостаза. Именно эта биологическая многокомпонентная система, включающая взаимодействие стенки сосудов с клетками крови, свертывающей и фибринолитической системами, ответственна за возникновение сосудистых катастроф. Сопутствующее ГБ Ож вносит значительный вклад в формирование жизнеугрожающих осложнений, в т.ч. и в формирование тромбогенных осложнений и как следствие приводит к ранней инвалидизации трудоспособного населения, что увеличивает затраты на лечение, а также является причиной ранней смертности [8].

Несмотря на большие достижения в понимании механизмов развития ГБ и тесно связанных с ней проблем Ож и тромбообразования, мировой опыт свидетельствует о низкой эффективности лечения этих сочетанных патологий и профилактики тромбогенных осложнений. В настоящее время не существует единого подхода к ранней диагностике развития атеросклероза у больных ГБ. Определение ранних маркеров развития атерогенных и тромбогенных нарушений у пациентов с ГБ позволит начинать эффективную терапию уже на начальных этапах их формирования.

Цель исследования — выявить динамику изменений нейрогуморального статуса и параметров системы гемостаза у больных ГБ с учетом МТ; установить ранние (доклинические) маркеры тромбогенных нарушений и спрогнозировать вероятность их развития.

Материал и методы

Методом «лотерейной» рандомизации в исследование включены 137 больных ГБ в возрасте 30–60 лет из генеральной совокупности: выборка пациентов, соответствующих критериям включения и госпитализированных в городской клинический кардиологический диспансер г. Омска и в Омскую областную клиническую больницу 2005–2007 гг., в общем количестве 2027 человек. Диагноз ГБ был поставлен на предшествующих этапах амбулаторного и стационарного обследования согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК).

Критерии включения: в исследовании участвовали только больные ГБ I–II стадий (стд), 1–3 групп (гр.) риска; пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: пациенты с симптоматической артериальной гипертензией (АГ); страдающие ишемической болезнью сердца (ИБС) и имеющие клинически выраженное и/или инструментально доказанное атеросклеротическое поражение сосудов; больные ГБ III стд, 4 гр.

риска; получающие гиполипидемические препараты, бета-адреноблокаторы (β -АБ), пациенты с сахарным диабетом (СД) и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ); беременные; пациенты с заболеваниями эндокринной системы.

Клиническое обследование пациенты проходили в условиях специализированного стационара — отделения АГ городского клинического кардиологического диспансера г. Омска и в отделении дневного стационара Омской областной клинической больницы. Помимо оценки жалоб и анамнестических данных все пациенты были обследованы в соответствии со стандартами медицинской помощи согласно рекомендациям, разработанными экспертами ВНОК: суточное мониторирование артериального давления (СМАД), измерение роста, МТ, расчет индекса МТ (ИМТ) (Кетле) и окружности талии (ОТ).

Определение уровней лептина, инсулина, серотонина, растворимого рецептора лептина проводили в Академическом Центре Лабораторной Диагностики Омской государственной медицинской академии с использованием стандартных коммерческих тест-систем: Diagnostics Biochem Canada Inc., B-Bridge International, Inc. для проведения иммуноферментного анализа.

Для оценки активности симпатoadренальной системы (САС) всем пациентам определяли уровень β -адренореактивности организма методом изменения осморезистентности эритроцитов под влиянием β -АБ [11].

Определение показателей гемостаза проводили в лаборатории МУЗ «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А. Н.». Изучались следующие показатели гемостаза: ПТИ (протромбиновый индекс), ПО (протромбиновое отношение), АЧТВ (активированное парциальное тромбопластиновое время), фибриноген (ФГ), тромбиновое время, антиромбин III, РФМК (растворимые фибрин-мономерные комплексы), XII-а зависимый фибринолиз, XIII фактор, коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов, ристомидин-индуцированная агрегация тромбоцитов, аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированная агрегация тромбоцитов (10 мкг/мл), спонтанная агрегация тромбоцитов. Уровень протромбинового отношения крови определяли унифицированным тромбопластин-кальциевым методом по Квику в гемокоагулометрическом термостате ТПС (Россия). Показатели тромбоцитарного звена гемостаза анализировали с помощью лазерного анализатора агрегации тромбоцитов (BIOLA Ltd., модель 230 LA). Определение уровня плазменного антиромбина (антиромбина — III) проводилось коагулометрическим методом на коагулометре «Amelung». Фибринолитическая система оценивалась по времени XIIa-зависимого эуглобулинового лизиса сгустка. В процессе исследования применялись реактивы фирмы «Технология-стандарт» (г. Барнаул).

Проведенные исследования соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета ОмГМА, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000г и Правилами клинической практики в РФ, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003г № 266.

Методы статистической обработки данных. Характер распределения данных оценивался по критерию

Исходная характеристика больных ГБ и результаты исследования (M±s)

Показатели	I гр.— пациенты с ГБ и нормальной МТ (n=45)	II гр. — пациенты с ГБ и ИзМТ (n=45)	III гр. — пациенты с ГБ в сочетании с Ож (n=47)
Возраст, лет	48,1 ± 5,2	47,4 ± 8,5	48,1 ± 7,3
Длительность заболевания, лет	9,4 ± 6,2	10,1 ± 8,6	12,7 ± 9,4
ОТ, см	0,78 ± 0,03	0,82 ± 0,02	0,99 ± 0,06
ИМТ, кг/м ²	23,9 ± 0,6	27,9 ± 1,5	34,4 ± 4,1
Лептин, ng/ml	16,9 ± 15,3	15,1 ± 12,5	56,4 ± 41,2
Инсулин, мМЕ/л	9,1 ± 6,2	9,9 ± 3,1	15,4 ± 8,5
Адренореактивность, у.е.	19,7 ± 11,2	14,2 ± 10,8	25,8 ± 14,4
ПТИ, %	98,5 ± 5,9	97,9 ± 4,8	97,4 ± 6,2
ПО	1,02 ± 0,04	1,01 ± 0,05	1,03 ± 0,07
АЧТВ, с	36,1 ± 2,6	37,0 ± 2,9	39,5 ± 9,6
ФГ, г/л	3,5 ± 1,04	3,6 ± 1,09	4,03 ± 1,92
Тромбиновое время, с	15,1 ± 1,2	15,3 ± 1,5	16,0 ± 1,3
Антитромбин III, %	109,8 ± 7,2	109,5 ± 7,6	97,8 ± 19,2
РФМК, мг/100мл	4,3 ± 3,3	4,8 ± 3,6	10,7 ± 3,9
XII-а зависимый фибринолиз, м	9,8 ± 6,6	9,3 ± 6,4	7,8 ± 6,7
XIII фактор, %	108,5 ± 12,9	107,6 ± 11,7	102,1 ± 6,8
Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	67,7 ± 14,5	64,6 ± 13,4	43,7 ± 25,2
Ристомин-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	57,8 ± 11,9	59,2 ± 11,4	70,2 ± 12,8
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (10мкг/мл), %	58,2 ± 12,7	58,4 ± 13,2	58,8 ± 17,4
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	2,2 ± 1,2	2,7 ± 1,5	1,59 ± 1,1

Шапиро-Уилка. В случае характера распределения, отличного от нормального, использовались непараметрические методы проверки статистических гипотез. В процессе статистической обработки применены методы: описательной статистики, графического анализа данных, для сравнения двух независимых групп — критерий Манна-Уитни (Z), трех независимых групп — критерий Краскела-Уоллиса (H). Причинно-следственные связи определялись в ходе корреляционного анализа Спирмена (r_s), моделирования методом регрессионного анализа (R², r). Расчеты и графический анализ данных проводили на базе пакетов прикладных программ Biostatistics (Version 4.03 by Stenton Glantz, русифицированная версия), Microsoft Excel, STATISTICA 6.0 (русифицированная версия). Полученные данные представлены в виде M ± s, где M — это среднее значение, s — стандартное отклонение (при нормальном распределении) или с указанием медианы, верхнего и нижнего квартиля (при распределении, отличном от нормального). Результаты считались значимыми при p < 0,05 [12].

Результаты

С целью доказательства гипотезы о зависимости нейрогуморального статуса от МТ пациента стратифицировали всех, включенных в исследование больных ГБ, на три гр. согласно классификации ВОЗ: 18,5 ≤ ИМТ < 25 — нормальная МТ, ИМТ > 25 кг/м² свидетельствует об избыточном весе, а ИМТ ≥ 30 кг/м² — об Ож. В исследование

включены 137 пациентов с ГБ I–II стд, 1–3 гр. риска; среди них 56 мужчин (40,9%), 81 женщина (59,1%). Возраст пациентов 30–60 лет (средний возраст 47,7 ± 7,4). Средняя длительность заболевания составила 11,1 ± 9,4 года. Участники исследования были разделены на 3 гр.: I гр. (n=45) составили пациенты с ГБ и нормальным весом (18,5 ≤ ИМТ < 25), средний возраст этой гр. — 48,1 ± 5,2 лет; во II гр. вошли 45 пациентов с ГБ и ИзМТ (25 ≤ ИМТ < 30), средний возраст — 47,4 ± 8,5 лет; в III гр. включены 47 больных ГБ в сочетании с Ож (ИМТ ≥ 30), средний возраст — 48,1 ± 7,3 лет. Характеристика больных ГБ и полученные результаты представлены в таблице 1 с учетом выделенных гр.

Получив результаты нейрогуморального профиля пациентов с ГБ в трех гр. с учетом ИМТ, необходимо проверить гипотезу относятся ли полученные данные к одной генеральной совокупности или к разным с равными медианами. С этой целью сравнили 3 независимые гр. методом Краскела-Уоллиса с поправкой Бонфферони и провели сравнительный анализ в гр. попарно. В результате статистического анализа оказалось, что статистически значимые различия в 3-х независимых гр. выявлены по уровням: лептина (H=13,9; p=0,0009), инсулина (H=9,4; p=0,0091), адренореактивности (H=7,6; p=0,0224). По остальным параметрам статистически значимые различия отсутствовали.

При сравнительном анализе показателей системы гемостаза в трех представленных гр. установлено, что различия между показателями I и II гр. отсутствовали. Это позволило объединить пациентов с ГБ вышеуказанных гр. в одну и в дальнейшем проводить сравнительный анализ по показателям системы гемостаза в двух гр.: нормального и повышенного веса и гр. больных ГБ в сочетании с Ож. В процессе анализа результатов исследования обнаружено, что у пациентов с ГБ + Ож повышены следующие показатели: АЧТВ, ФГ, РФМК. У пациентов с ГБ без Ож выявлено увеличение уровня спонтанной агрегации тромбоцитов. Полученные данные позволили выдвинуть нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий в двух гр. Для сопоставления двух гр. по полученным количественным признакам был применен критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми оказались различия между I и II гр. по уровню РФМК ($Z=-2,048$; $p=0,041$). По остальным параметрам различия оказались недостоверны.

При корреляционном анализе связей между показателями нейрогуморального профиля у больных ГБ в зависимости от ИМТ в трех выделенных гр. отмечено, что в I гр. (с нормальной МТ) взаимосвязей не было. Во II гр. (с ИзМТ) выявлена взаимосвязь между уровнем адренореактивности организма и лептина ($r_s=0,8$; $p=0,007$). В III гр. (пациенты с Ож) установлена статистически значимая взаимосвязь между уровнем инсулина и лептина ($r_s=0,7$; $p=0,0049$).

При корреляционном анализе нейрогуморального профиля и показателей системы гемостаза получена взаимосвязь уровня лептина и РФМК ($r_s=0,8$; $p=0,0007$).

Обсуждение

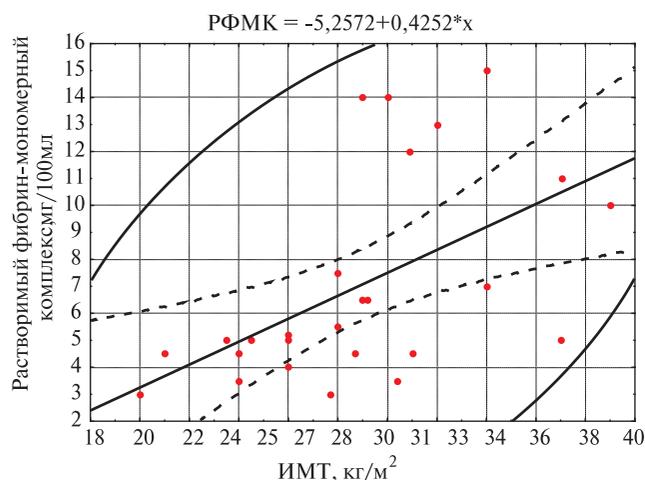
Результаты исследования продемонстрировали, что у пациентов с ГБ с увеличением МТ изменяются показатели нейрогуморального профиля. В частности, статистически значимо повышаются уровни лептина, инсулина и адренореактивности организма. Полученные данные объективно свидетельствуют о негативном влиянии ИзМТ и Ож на гомеостаз. Тенденция к формированию гиперинсулинемии (ГИ) является не только фактором риска (ФР) развития СД, но и риском формирования атеросклероза, способствуя повышению содержания атерогенных фракций липопротеинов. Повышение уровня атерогенных фракций липопротеинов связано с увеличением инсулина сыворотки крови и объясняется физиологическими эффектами инсулина, который, повышая гидролиз циклического аденозинмонофосфата, ингибирует липолиз и повышает липогенез [13, 14].

Выявлена линейная зависимость уровня лептина от уровня инсулина, которая наглядно

подтверждена уравнением линейной регрессии (инсулин: лептин ($r^2=0,0761$; $r=0,3$, $p=0,0329$; $y=22,56+1,41*x$). Полученные данные указывают, что у больных ГБ в процессе увеличения МТ идет процесс параллельного увеличения уровня инсулина, который в свою очередь стимулирует секрецию лептина. Данное предположение доказано в экспериментальных условиях в работе [15]: в культуре адипоцитов при длительном инкубировании инсулин стимулирует секрецию лептина.

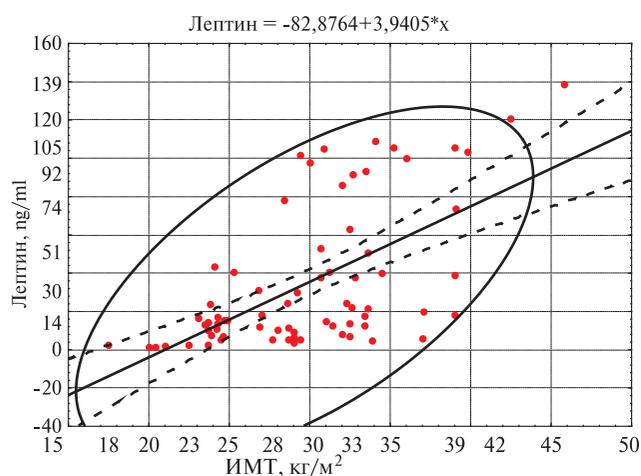
Необходимо обратить внимание на то, что у больных ГБ с ростом ИМТ значимо повышаются уровень лептина и адренореактивность организма. Высокий уровень лептина способствует формированию и поддержанию более высоких значений АД у пациентов с ГБ и ИзМТ, реализуя свое влияние через повышение уровня адренореактивности организма, что наглядно доказано на гр. пациентов с ИзМТ. У пациентов этой гр. адренореактивность организма напрямую зависит от увеличивающегося уровня лептина в сыворотке крови, что подтверждается уравнением линейной регрессии (лептин: адренореактивность: $r^2=0,4$; $r=0,6$, $p=0,0777$; $y=8,69+0,16*x$). Полученные данные подтверждают, что у больных ГБ + ИзМТ присутствует лептин-зависимый механизм гиперсимпатикотонии. Зарегистрированный повышенный уровень адренореактивности организма больных ГБ, поддерживая сосуды в гипертонусе, способствует развитию дисфункции эндотелия (ЭД), которая, в свою очередь, вносит дополнительный вклад в развитие атеросклероза наряду с повышенным содержанием атерогенных фракций липопротеинов.

В гр. больных ГБ + Ож похожая прямая корреляционная связь между уровнем лептина и адренореактивностью организма отсутствовала. Однако установлено, что у пациентов III гр. повышены уровни всех исследуемых нейрогуморальных показателей (лептина, инсулина и адренореактивности), хотя прямых корреляционных взаимосвязей не выявлено. Полученные данные указывают на более сложные взаимоотношения между исследуемыми параметрами у больных ГБ + Ож, которые не могут быть объяснены простыми линейными связями. Вероятно, эти связи имеют нелинейный характер, а в патогенезе дополнительно присутствуют другие гуморальные факторы. В частности, в работах [16] показано, что при формировании у больных инсулинорезистентности (ИР) подавление инсулином глюкозостимулируемой экспрессии гена ангиотензина (АТ) в клетках проксимальных канальцев почек не происходит, что ведет к усилению секреции АТ. Вероятно, этот механизм лежит в основе поддержания стойкого повышенного АД у больных ГБ + Ож, в отличие от пациентов с ГБ + ИзМТ, где выявлена прямая взаимозависимость между



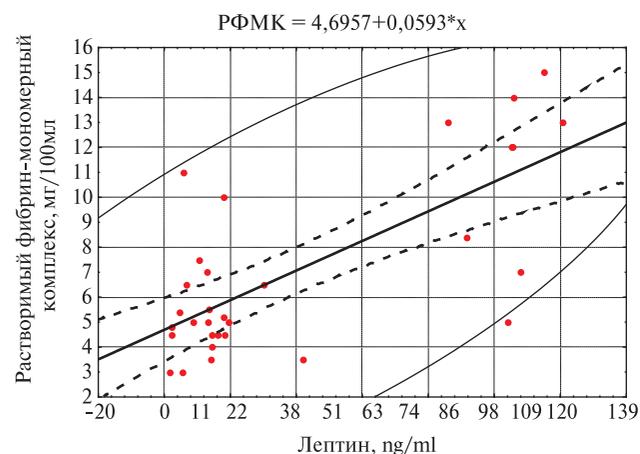
Примечание: ИМТ/РФМК: $r_2=0,29$; $r=0,54$, $p=0,0047$;
 $y=-5,257+0,425*x$.

Рис. 1 Линейный регрессионный анализ зависимости уровня РФМК от ИМТ у пациентов с ГБ.



Примечание: ИМТ/лептин: $r_2=0,3642$; $r=0,6035$, $p=0,00000001$;
 $y=-82,876+3,941*x$.

Рис. 2 Линейный регрессионный анализ зависимости уровня лептина от ИМТ у пациентов с ГБ.



Примечание: лептин/РФМК: $r_2=0,5160$; $r=0,7184$, $p=0,0000005$;
 $y=4,696+0,059*x$.

Рис. 3 Линейный регрессионный анализ зависимости уровня РФМК от уровня лептина у пациентов с ГБ.

уровнем лептина и гиперadrenergическим состоянием организма.

У пациентов с ГБ без Ож установлена тенденция к формированию нарушений в системе тромбоцитарного гемостаза. Выявлено увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов, хотя показатели индуцированной агрегации тромбоцитов на момент исследования находились в пределах нормальных значений, а полученные различия в двух гр. были статистически незначимыми.

В процессе статистической обработки данных оказалось, что содержание лептина и РФМК имеют статистически значимую зависимость от ИМТ, проявляющуюся в увеличении этих параметров при повышении ИМТ. Взаимосвязь уровня лептина и ИМТ подтверждается уравнением регрессии ИМТ/лептин: $r^2=0,3642$; $r=0,6035$, $p=0,0001$; $y=-82,876+3,9405*x$. Положительная взаимосвязь РФМК с ИМТ также подтверждается уравнением регрессии ИМТ/РФМК: $r^2=0,2876$; $r=0,5363$, $p=0,0047$; $y=-5,257+0,425*x$. Наглядно результаты представлены на рисунках 1 и 2.

Следующим этапом исследования было выявление взаимосвязи между уровнем лептина и РФМК. Мотивом для проведения данного этапа исследования послужили статистически значимые данные о способности лептина вызывать экспрессию *in vitro* тканевого фактора моноцитами у здоровых людей, что доказывает способность лептина воздействовать на систему коагуляционного гемостаза.

Согласно анализу полученных результатов, увеличение уровня РФМК наблюдалось именно у больных ГБ + Ож с повышенным уровнем лептина и отсутствовало у больных АГ без Ож. В ходе статистической обработки обнаружена положительная, сильная корреляция между уровнем лептина и показателями РФМК, что подтверждается уравнением регрессии: лептин/РФМК: $r_2=0,5160$; $r=0,7184$, $p=0,0005$; $y=4,696+0,0593*x$ (рисунок 3).

Заключение

Таким образом, изменение нейрогуморального профиля у больных ГБ ассоциировано с увеличением ИМТ и характеризуется повышением уровня инсулина ($H=9,6$, $p=0,0082$), лептина ($H=12,1$, $p=0,0024$) и адренореактивности организма ($H=8,8$, $p=0,0122$). У больных ГБ в сочетании с ИзМТ в 40% случаев ($R^2=0,4$, $r=0,6$, $p=0,0078$) одним из механизмов формирования и поддержания повышенного АД является лептин-зависимая гиперсимпатикотония.

У больных ГБ + Ож выявлены нарушения системы свертывания крови, характеризующиеся гиперкоагуляционным синдромом, проявляющийся увеличением уровня ФГ и РФМК в сыворотке крови, в отличие от пациентов с нормальной ИМТ ($Z=-2,048$;

$p=0,041$). Высокий уровень РФМК в 52% наблюдений ($R^2=0,52$, $r=0,7$, $p=0,0005$) ассоциируется с гиперлептеинемией. Полученные данные позволяют рассматривать ФГ и РФМК как ранние маркеры

формирования тромбоза у пациентов с ГБ + Ож и могут использоваться в качестве скрининговых для выявления нарушений системы коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза.

Литература

1. Oganov RG, Maslennikova GY. Development of preventive cardiology in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention 2004; 3: 11–4. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3: 11–4).
2. Oganov RG, Maslennikova GY. Mortality from cardiovascular disease and other chronic non-communicable diseases among the Russian. Cardiovascular Therapy and Prevention 2002; 3: 4–8. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 3: 4–8).
3. Sidorov MN, Aleksandrova AA, Burdenkova ES. Health and others in Russia: Statistical Yearbook. Goskomstat of Russia. Moscow 2001; 34–57. Russian (Сидоров М.Н., Александрова А.А., Бурденкова Е.С. и др. Здравоохранение в России: Статистический сборник. Госкомстат России. М. 2001; 34–57).
4. Shalnova SA, Balanova YA, Konstantinov VV, et al. Hypertension: prevalence, awareness, acceptance and effectiveness of antihypertensive treatment in the population of the Russian Federation. Russian Journal of Cardiology 2006; 4: 45–50. Russian (Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006; 4: 45–50).
5. Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG, et al. The role of systolic and diastolic blood pressure for the prediction of mortality from cardiovascular disease. Cardiovascular Therapy and Prevention 2002; 1: 10–5. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Роль систолического и диастолического давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1: 10–5).
6. Lawes CM, Bennet DA, Feigin VL, et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. Stroke 2004; 35: 776–85.
7. Levi F, Lucchini F, Negri E, et al. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. Heart 2002; 88: 119–24.
8. Obesity epidemic puts millions at risk from related diseases (press release). Geneva: World Health Organization; June 12, 1997; 46.
9. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity. WHO/NUT/NCD/981, WHO, Geneva 1998.
10. Xavier Pi-Sunyer F. The Obesity Epidemic: Pathophysiology and Consequences of Obesity. Obesity Research 2002; 10 (2): 97–104.
11. Stryuk RI, Dlusskiy IG. Adrenoreactivity and cardio-vascular system. Moscow 2003; 160 p. Russian (Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М. 2003; 160 с).
12. Rebrova O. Mathematical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. Moscow 2006; 305 p. Russian (Реброва О.Ю. Математический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. 2006; 305 с).
13. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestation of metabolic syndrome. Obes Res 2004; 12 (2): 180–92.
14. Vanhala MG, Pitkajarvi TK, Kumpusalo ES, et al. Metabolic syndrome in middle-aged Finnish population. J Cardiovasc Risk 1997; 4: 291–5.
15. Askari H, Liu J, Dagogo-Jack S. Hormonal regulation of human leptin in vivo: effects of hydrocortisone and insulin. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24: 1254–9.
16. Gava E, Samad-Zadeh A, Zimpelmann J, et al. Angiotensin- (1–7) activates a tyrosine phosphatase and inhibits glucose-induced signalling in proximal tubular cells. Nephrol Dial Transplant 2009; 24 (6): 1766–73.

Преимущества оценки гемодинамических показателей у больных артериальной гипертонией методом объемной компрессионной осциллометрии

Шпак Л. В., Галошина Е. С.

ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России. Тверь, Россия

Цель. Сравнительное изучение показателей центральной и периферической гемодинамики у здоровых людей и больных артериальной гипертонией (АГ) 1–3 степеней (ст.).

Материал и методы. Обследованы 105 человек, из них контрольную группу (ГК) составили 50 условно здоровых: женщин — 25, мужчин — 25; средний возраст $27,8 \pm 0,8$ лет, с оптимальным и нормальным уровнем артериального давления (АД) ($118,5 \pm 1,6/71,82 \pm 1,2$ мм рт.ст.), а группу (гр.) наблюдения (ОГ) — 55 больных с систоло-диастолической АГ: женщин — 41, мужчин — 14; $62,9 \pm 1,6$ лет, из которых АГ 1 ст. ($146,1 \pm 0,9/84,9 \pm 1,6$) была — у 25, 2 ст. ($164,4 \pm 1,8/95 \pm 2,1$) — у 20, 3 ст. ($189,6 \pm 10,6/92,6 \pm 6,3$) — у 10 больных. Методом объемной компрессионной осциллометрии (ОКО) одновременно определяли широкий спектр миокардиально-гемодинамических показателей.

Результаты. У больных АГ от 1 к 3 ст. увеличивались все фенотипы АД, сосудистые характеристики, показатели сердечной деятельности и снижался сосудистый показатель — податливость сосудистой стенки, что свидетельствовало об усилении сократительной функции миокарда на фоне возрастания тонического напряжения артериальных стенок и периферического сопротивления резистив-

ных сосудов. При этом наблюдалось изменение в формировании типов кардиогемодинамики: от 1 к 3 ст. АГ уменьшалась доля гипер- и эукинетического за счет увеличения частоты смешанного и особенно — гипокINETического варианта. Смешанный (дополнительный) тип гемодинамики, включающий сочетание гипер-, эу- и в большей степени гипокINETических признаков, характеризовался как неполностью сформировавшийся гипокINETический дезадаптивный вариант.

Заключение. ОКО позволяет неинвазивным путем одновременно оценить значение и состояние различных звеньев гемодинамики у здоровых и больных АГ. Преимуществом метода является регистрация бокового АД, а также смешанного (дополнительного) варианта кровообращения.

Ключевые слова: артериальная гипертония, объемная компрессионная осциллометрия.

Поступила 14/11–2011

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 10–17

Benefits of volumetric compression oscillometry for the assessment of hemodynamic parameters in patients with arterial hypertension

Shpak L. V., Galoshina E. S.

Tver State Medical Academy. Tver, Russia

Aim. To compare the parameters of central and peripheral hemodynamics in healthy people and patients with Stage 1–3 arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 105 individuals were examined. The control group (CG) included 50 healthy people (25 women and 25 men; mean age $27,8 \pm 0,8$ years) with optimal and normal levels of blood pressure (BP) (mean levels $118,5 \pm 1,6/71,82 \pm 1,2$ mm Hg). The main group (MG) included 55 patients (41 women and 14 men; mean age $62,9 \pm 1,6$ years) with systolo-diastolic AH: Stage 1 in 25 (mean BP levels $146,1 \pm 0,9/84,9 \pm 1,6$ mm Hg), Stage 2 in 20 ($164,4 \pm 1,8/95 \pm 2,1$ mm Hg), and Stage 3 in 10 ($189,6 \pm 10,6/92,6 \pm 6,3$ mm Hg). The method of volumetric compression oscillometry (VCO) was used to assess a wide range of myocardial and hemodynamic parameters.

Results. In AH patients, all AH phenotypes, vascular and cardiac parameters were increasing, with a simultaneous reduction in vascular wall distensibility, in parallel with the AH progression from Stage 1 to

Stage 3. This indicated an increase in myocardial contractility, tone strain of arterial wall, and peripheral vascular resistance. From Stage 1 to Stage 3, the prevalence of hyper- and eukINETic cardiac hemodynamic types was decreasing, while the prevalence of mixed and hypokINETic types was increasing. The mixed hemodynamic type (a combination of hyper-, eu-, and particularly hypokINETic type characteristics) was considered as an incompletely developed disadaptive hypokINETic type.

Conclusion. The VCO method is an effective, non-invasive way to simultaneously assess the status of multiple hemodynamic parameters in both healthy people and AH patients. A specific benefit of this method is the registration of lateral BP levels and identification of mixed (additional) hemodynamic type.

Key words: arterial hypertension, volumetric compression oscillometry.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 10–17

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (4822) 70-71-46, 8-910-930-36-01

E-mail: esgaloshina@gmail.com

[Шпак Л.В. – заведующая кафедрой внутренних болезней с курсами кардиологии, эндокринологии, гериатрии, физиотерапии и курортологии факультета последипломного образования, Галошина Е.С. – аспирант кафедры].

Известно, что артериальная гипертензия (АГ) играет важную роль в увеличении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Доминирующее значение в определении прогноза АГ имеет уровень артериального давления (АД). В современной медицинской практике применяются прямые (инвазивные) и косвенные (манжеточные, ультразвуковые и лучевые) методы измерения показателей системы кровообращения при ССЗ. Инвазивные — сложны для использования и небезопасны из-за высокого риска развития кровотечения, тромбозов и эмболий при катетеризации сосудов [2], а ультразвуковые (УЗ) и лучевые — ограничиваются их высокой стоимостью и стационарными условиями проведения исследований. Среди косвенных способов измерения АД наибольшее распространение получили аускультативный и осциллографический. Однако аускультативный — лишен возможности определения АД при наличии «бесконечного тона», когда сосуды продолжают звучать вплоть до нулевого давления в манжете (например, при тиреотоксикозе, лихорадке, аортальной недостаточности), или при наличии «акустического пробела», когда сосуды не звучат (при нарушениях ритма, шоковых состояниях), наконец, этот метод не позволяет определять такой важный показатель как среднее АД (АД_{ср}), которое отличается большой устойчивостью и зависимостью от эластичности сосудистой стенки [3–5]. Как правило, на практике для измерения гемодинамических показателей применяется одновременно или последовательно несколько видов измерительной аппаратуры, что требует больших затрат времени и средств на достаточно полное обследование каждого пациента. Используемая в настоящей работе объемная компрессионная осциллометрия (ОКО) для исследования показателей гемодинамики у больных АГ [6] (патентная регистрация № 2011140733 от 8.10.2011) является новым, весьма информативным и мобильным методом исследования системы кровообращения [7, 8].

Цель исследования — изучить и провести сравнительный анализ показателей центральной и периферической гемодинамики у здоровых людей и больных АГ 1–3 степеней (ст.).

Материал и методы

Обследованы 105 человек, из них контрольную группу (ГК) составили 50 условно здоровых: женщин — 25, мужчин — 25; средний возраст $27,8 \pm 0,8$ лет, с оптимальным и нормальным уровнем АД ($118,5 \pm 1,6/71,82 \pm 1,2$ мм рт.ст.), а группу (гр.) наблюдения (ОГ) — 55 больных с систоло-диастолической АГ: женщин — 41, мужчин — 14; $62,9 \pm 1,6$ лет. Ст. повышения АД и стратификация риска оценивались соответственно рекомендациям по диагностике и лечению АГ Всероссийского научного общества кардиологов [9]. В момент исследования АГ 1 ст. ($146,1 \pm 0,9/84,9 \pm 1,6$) была — у 25 (низкий и средний риск определялся у 21, высокий — у 4, очень высокий

не встречался); 2 ($164,4 \pm 1,8/95 \pm 2,1$) — у 20 (низкий риск не встречался, средний был у 6, высокий — у 14); 3 ($189,6 \pm 10,6/92,6 \pm 6,3$) — у 10 больных (у всех 10 обследованных риск был очень высокий). Следовательно, от 1 к 3 ст. АГ риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) нарастает от низкого — отсутствие факторов риска (ФР) и среднего: возраст у мужчин >55 лет, у женщин >65 , дислипидемия (ДЛП), курение, семейный анамнез ранних ССЗ, к высокому и очень высокому — наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), метаболического синдрома (МС).

Критериями исключения из ОГ явились пациенты с вторичной АГ и с такими ассоциированными заболеваниями как острые церебрально-вазкулярные и коронарные нарушения, сердечная недостаточность (СН) $>II$ функционального класса (ФК) по классификации NYHA, почечная недостаточность, сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), облитерирующий атеросклероз магистральных артерий, нарушения ритма сердца, которые могли бы специфически изменить динамику осциллограммы.

Метод ОКО позволяет неинвазивным путем определять АД и связанные с ним другие показатели гемодинамики при одновременной регистрации объемных осциллограмм. В работе используется отечественный Аппаратно-Программный Осциллометрический Комплекс для оценки Центральной Гемодинамики (КАП ЦГосм — «Глобус»), который в течение короткого времени одномоментно регистрирует широкий спектр гемодинамических показателей: параметры АД, сердечной деятельности, упруго-вязкие свойства сосудистых стенок и изменения ст их тонического напряжения.

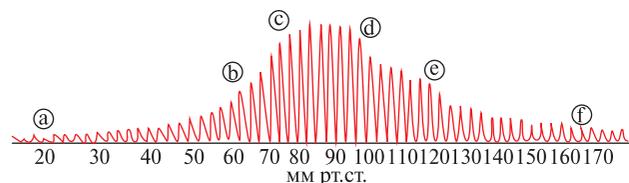
Исследование показателей гемодинамики методом ОКО проводилось утром натощак, на вторые сут после поступления пациента в стационар и до назначения препаратов, корригирующих нерегулярный и недостаточный по дозе прием антигипертензивных препаратов (АГП) на амбулаторном этапе лечения.

Согласно анамнезу, одни больные не принимали АГП, другие принимали в неадекватных дозах ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), тиазидоподобные диуретики (тД), антагонисты кальция (АК) и β -адреноблокаторы (β -АБ) в разных сочетаниях. Поэтому у всех больных отсутствовал целевой уровень АД, что позволяло распределять их по ст. повышения последнего на 3 группы (гр.).

Предварительно дважды измерялось АД по методу Короткова для выбора руки с наибольшим систолическим АД (САД). Затем, в положении сидя, на плече обследуемого накладывалась пневмоманжета, соединенная с измерительным блоком. У каждого пациента проводилось по 2 измерения с интервалом в 2 мин, при этом компрессия манжеты, запись осциллограммы и анализ данных выполнялись автоматически.

На основании полученных параметров ОКО рассчитывались миокардиально-гемодинамические показатели (единицы измерения представлены в табл. 1), условно объединенные в четыре гр.:

- *виды АД* — САД, диастолическое (ДАД), боковое (БАД), АД_{ср}, пульсовое (ПАД — разница между САД и ДАД), ударное (АД_{уд} — разница между САД и БАД), скорость ПАД;
- *сосудистые характеристики* — линейная скорость кровотока (ЛСК), скорость распространения



Примечание: a – начало осциллограммы, b – ДАД, c – АДср, d – БАД, e – САД, f – конец осциллограммы.

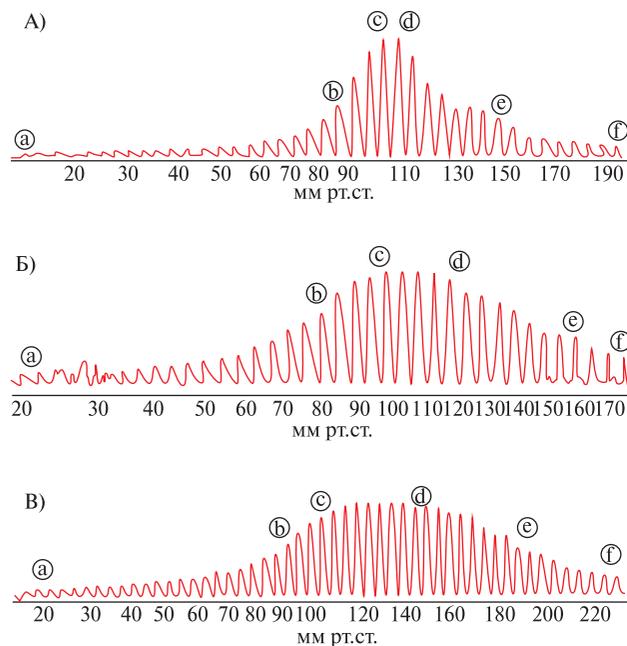
Рис. 1 Усредненная ОКО плечевой артерии при оптимальном и нормальном АД у лиц ГК.

пульсовой волны (СРПВ), податливость сосудистой стенки (ПСС), общее и удельное периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, УПСС);

– *показатели сердечной деятельности* – минутный объем кровообращения (МОК), ударный объем (УО), сердечный и ударный индексы (СИ, УИ), объемная скорость выброса (ОСВ), мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ), расход энергии на передвижение 1 л крови (РЭ);

– *варианты кровообращения* – гипер-, эу- и гипокINETический, выделяющиеся на основании трех характеристик – УИ, СИ и ОПСС [10, 11]. Достоинством метода являлось и то, что сосудистые параметры и показатели сердечной деятельности исследовались в их единовременной взаимосвязи и дополнялись еще одним вариантом кровообращения – смешанным.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы BIOSTAT. Достоверность различий между гр. оценивалась методом однофакторного дисперсионного анализа с последующим попарным сравнением показателей, при этом



Примечание: a – начало осциллограммы, b – ДАД, c – АДср, d – БАД, e – САД, f – конец осциллограммы.

Рис. 2 Усредненные варианты ОКО плечевой артерии при АД 1 ст. (А), 2 ст. (Б) и 3 ст. (В).

использовались критерий Стьюдента и поправка Бонферрони. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные в тексте и таблице представлены в виде среднего и его стандартной ошибки.

Результаты и обсуждение

На ОКО плечевой артерии у практически здоровых людей (рисунок 1) выделяются: точка «а» – условное начало осциллограммы, для которого характерны мелкие, постепенно нарастающие по амплитуде волны, вплоть до точки «b», соответствующей ДАД; далее – пульсовые волны, увеличивающиеся по амплитуде и отражающие начало сужения просвета артерии в диастоле под влиянием нарастающего давления в манжете. Точка «с» – начало полного пережатия просвета артерии в конце диастолы, совпадающая с АДср. В точке «d», когда просвет артерии в систоле начинает уменьшаться под влиянием давления в манжете, регистрируется БАД. Точкой «e» отмечается момент полного пережатия плечевой артерии не только в диастоле, но и в систоле, когда давление в манжете достигает величины, равной конечному САД. Визуально точками «b» и «e» выделяются пульсовые волны, амплитуда которых по высоте составляет 50% от самых высоких, а точки «с» и «d» обозначают начало и конец самых высоких волн.

По сравнению со здоровыми, у больных АГ при визуальной оценке индивидуальных и в последующем усредненных осциллограмм (рисунок 2) обнаруживаются при АГ 2 и 3 ст. большее число высоких по амплитуде пульсовых волн, приводящих к увеличению длины отрезков «cd» в виде плато и «de» на катакроте, а также смещение точек «b», «с», «d» и «e» вправо, согласно показателям на оси абсцисс (рисунки 1 и 2), отражает постепенное нарастание всех параметров АД от 1 ко 2 и, особенно, 3 ст.

Автоматизированный анализ осциллограмм уточняет интегрированные показатели гемодинамики (таблица 1). В ГК все показатели ОКО соответствуют нормальным, приведенным в инструкции к прибору [12]. При определении типов кровообращения чаще (32%) регистрируется гиперкинетический: УИ $46,75 \pm 1,92$, СИ $3,5 \pm 0,05$, ОПСС $1112,25 \pm 23$; затем (30%) – эукинетический: УИ $39,6 \pm 1,6$, СИ $3 \pm 0,06$, ОПСС $1170,5 \pm$; реже (24%) – гипокINETический: УИ $36,2 \pm 2,5$, СИ $2,8 \pm 0,08$, ОПСС $1359,8 \pm 28,5$ и смешанный (14%): УИ $44 \pm 2,1$, СИ $3,5 \pm 0,2$, ОПСС $1297 \pm 44,4$, что в целом соответствует данным литературы [13]. В ОГ наблюдается увеличение всех видов АД от 1 к 3 ст. АГ. При недостоверном изменении скорости ПАД, указывающем на отсутствие закономерной связи со ст. АД, наиболее значимыми критериями для АГ 1 и 2 ст. являются САД, ДАД, ПАД, БАД, АДср, а для 3 – еще и АДуд. При этом нарастание АДуд, характеризующее усиление гемодинамического удара, и БАД, как

Таблица 1

Сравнительные показатели гемодинамики при обследовании методом ОКО здоровых и больных АГ 1, 2 и 3 ст.

Показатель ОКО	Здоровые (ГК) (n=50)	ОГ		
		АГ и ее ст. 1 (n=25)	2 (n=20)	3 (n=10)
Параметры АД:				
САД, мм рт.ст.	118,5 ± 1,6	146,1 ± 0,9	164,4 ± 1,8	189,6 ± 10,6
p1<		0,001	0,001	0,001
p2<		—	0,001	0,001
p3<		—	—	0,001
ДАД, мм рт.ст.	71,8 ± 1,2	84,9 ± 1,6	95 ± 2,1	92,6 ± 6,3
p1<		0,001	0,001	0,001
p2<		—	0,001	0,001
ПАД, мм рт.ст.	46,7 ± 1,5	61,3 ± 1,9	69,4 ± 3,1	97,0 ± 10,6
p1<		0,001	0,001	0,001
p2<		—	0,001	0,001
p3<		—	—	0,001
Скорость ПАД, мм рт.ст./с	396,4 ± 11,8	323,4 ± 15,9	360,7 ± 19,8	379,3 ± 23,2
p1<		0,05	—	—
АДуд, мм рт.ст.	38,7 ± 1,5	52,9 ± 1,6	58,4 ± 2,6	72,3 ± 5,3
p1<		0,001	0,001	0,001
p2<		—	—	0,001
p3<		—	—	0,001
БАД, мм рт.ст.	93,7 ± 1,3	108,9 ± 1,7	122,5 ± 2,1	136,0 ± 3,1
p1<		0,001	0,001	0,001
p2<		—	0,001	0,001
p3<		—	—	0,001
АДср, мм рт.ст.	83,3 ± 1,4	95,2 ± 1,7	105,7 ± 2,2	112,3 ± 1,3
p1<		0,001	0,001	0,001
p2<		—	0,001	0,001
Сосудистые параметры:				
ЛСК, см/с	37,1 ± 0,5	43,7 ± 1,1	48,3 ± 1,4	58,0 ± 3,2
p1<		0,005	0,005	0,001
p2<		—	0,05	0,001
p3<		—	—	0,005
СРПВ, мм рт.ст.	899,7 ± 17	823,4 ± 27,9	820,3 ± 17,8	906,0 ± 117,2
ПСС, мл/мм рт.ст.	1,84 ± 0,04	1,77 ± 0,06	1,76 ± 0,07	1,43 ± 0,08
p1<		—	—	0,05
p2<		—	—	0,05
p3<		—	—	0,05
ОПСС, дин*см-5*с	1219,7 ± 18,5	1376,6 ± 28,8	1468,2 ± 37,9	1489,5 ± 28,6
p1<		0,05	0,001	0,001
p2<		—	0,05	0,05
УПСС, усл.ед	26,7 ± 0,8	31,5 ± 1	35 ± 1,2	36,5 ± 0,3
p1<		0,05	0,001	0,001
p2<		—	0,05	0,05

ответное увеличение напряжения артериальной стенки, в совокупности формируют конечное САД и отражают усиление сократительной функции миокарда. Увеличение ДАД свидетельствует о росте ОПСС кровотоку.

Из перечисленных показателей универсальный характер приобретают БАД и АДср, т.к. их регистрация возможна только при ОКО: динамика БАД выступает как возможный патогенетический механизм, отражающий величину давления, которое испытывает при АГ внутренняя стенка артерий, что может иметь прогностическое значение, при этом АДср может быть критерием прогрессирования АГ. Последнее особенно важно потому, что АДср является интегрирующей величиной всех изменений АД от минимального до бокового, отличающейся

значительным постоянством при воздействии различных раздражителей, но достоверно нарастающей от 1 к 3 ст. АГ.

Анализ сосудистых параметров показывает достоверное нарастание ЛСК, ОПСС и УПСС у больных АГ от 1 к 3 ст., что можно объяснить нарушением эластотонических свойств артериальных стенок, увеличением сопротивления резистивных сосудов и уменьшением проходимости прекапиллярного русла. Причем, достоверное снижение ПСС при АГ 3 ст. убедительно характеризует ремоделирование артерий и возрастание их жесткости.

Функциональное напряжение сердечной деятельности увеличивается пропорционально повышению АД с наибольшей выраженностью при АГ 3 ст. МСЛЖ и РЭ достоверно нарастают от 1 к 3 ст.

Таблица 1 Продолжение

Сердечная деятельность:				
ЧСС в 1 мин	77,7 ± 1,4	77,8 ± 3,6	73,5 ± 2,8	76,3 ± 5,4
УО, мл	71,7 ± 1,7	74,9 ± 3,7	80,8 ± 3,6	90,3 ± 12,3
p1<		—	0,05	0,05
УИ, мл/кв.м	41,6 ± 1,1	41,5 ± 2,4	43 ± 1,9	48,7 ± 2,8
p3<		—	—	0,05
МОК, л/мин	5,46 ± 0,1	5,5 ± 0,1	5,7 ± 0,1	6,6 ± 0,3
p1<		—	0,05	0,05
p2<		—	—	0,05
p3<		—	—	0,05
СИ л/(мин*кв.м)	3,2 ± 0,1	3,1 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,5 ± 0,3
p1<		—	—	0,05
p2<		—	—	0,05
p3<		—	—	0,05
ОСВ, мл/с	220,6 ± 4,9	239 ± 10,4	259,4 ± 9,3	299,3 ± 22,6
p1<		—	0,05	0,05
МСЛЖ, Вт	2,5 ± 0,1	3,0 ± 0,1	3,6 ± 0,1	4,5 ± 0,4
p1<		0,05	0,05	0,05
p2<		—	0,05	0,05
p3<		—	—	0,05
РЭ на 1л СВ, Вт*с/л	11,1 ± 0,2	12,7 ± 0,2	14,1 ± 0,3	14,9 ± 0,2
p1<		0,05	0,05	0,05
p2<		—	0,05	0,05
Вариант кровообращения:				
Гиперкинетический, %	32 ± 6,6	8 ± 5,4	0	0
p1<	—	0,05	0,01	—
Эукинетический, %	30 ± 6,5	28 ± 8,9	15 ± 7,9	10 ± 9,4
Гипокинетический, %	24 ± 6	40 ± 9,7	60 ± 10,9	60 ± 15,4
p1<	—	—	0,01	0,05
Смешанный, %	14 ± 4,9	24 ± 8,5	25 ± 9,6	30 ± 14,4

Примечание: достоверность различий ($p < 0,001-0,05$) указана по отношению к здоровым (p_1), АГ 1 (p_2), и АГ 2 ст. (p_3).

АГ, подтверждая усиление сократительной функции миокарда в результате нагрузки сопротивлением. УО и ОСВ, конкретизирующие представление о силе сердечных сокращений, статистически значимо, в сравнении со здоровыми, увеличиваются при АГ 2 и 3 ст. Только при АГ 3 ст., по сравнению с предыдущими гр, достоверно возрастают УИ и СИ, что связано с наибольшей величиной МОК.

Распределение вариантов гемодинамики также изменяется при АГ, по сравнению со здоровыми: уже при 1 ст. гиперкинетический — регистрируется лишь у 8% — УИ 49 ± 6, СИ 3,4 ± 0,1, ОПСС 1237 ± 24, реже встречается эукинетический (28%) — УИ 38,5 ± 2,5, СИ 2,9 ± 0,1, ОПСС 1260,7 ± 36,6, увеличивается доля гипокинетического (40%) — УИ 35,9 ± 3,6, СИ 2,7 ± 0,1, ОПСС 1467,8 ± 35,5) и смешанного (24%) — УИ 50,3 ± 4,9, СИ 3,7 ± 0,2, ОПСС 1402,2 ± 54,5. При АГ 2 и 3 ст. гиперкинетический вариант не регистрируется вовсе, заметно уменьшается частота эукинетического — 15% и 10% соответственно — УИ 47 ± 5 и 39,0; СИ 2,9 ± 0,1 и 3,1; ОПСС 1222 ± 32,0 и 1210,0), гипокинетический — встречается у большинства (по 60% пациентов, соответственно) — УИ 41,4 ± 2,5 и 35,7 ± 2,3, СИ 2,9 ± 0,1 и 3,0 ± 0,1, ОПСС 1533,2 ± 35,1 и 1464,7 ± 37,8, также увеличивается доля смешанного (25% и 30%) типа — УИ 45 ± 3,8 и 48 ± 3,1; СИ 3,4 ± 0,1 и 3,8 ± 0,1, ОПСС 1409,4 ± 82,3 и 1397 ± 41,2.

Следовательно, речь идет не только о расширении показателей гемодинамики по количеству, но и о возможности охарактеризовать тонкие механизмы патогенеза АГ. При этом определенная степень приоритетности полученных данных состоит в том, что в доступной литературе встретились разрозненные сообщения, во-первых, об использовании ОКО при АГ с анализом показателей соответственно не ст., а стадии (стд.) АГ, что затрудняет сравнительный анализ с собственными исследованиями; во-вторых, приводится единичный протокол ОКО у больного АГ 3 ст. [9], в котором показатели САД, БАД, СрАД, ПСС, УО, УИ, МОК, СИ, ОПСС, УПСС в общих чертах соответствуют усредненным данным ОКО у больных АГ 3 ст., приведенным в настоящей работе. В других исследованиях аналогичный комплекс ОКО использовался не при АГ, а в связи с такими патологическими состояниями как МС, первичная и повторная ангина, при анемии во время эндопротезирования тазобедренных суставов, при исследовании влияния отдельных классов АГП на гемодинамические показатели [14].

Гиперкинетический вариант, помимо общепринятых для него показателей (увеличение УИ, СИ и уменьшение ОПСС, УПСС), характеризуется еще и достоверным увеличением АДуд, ПАД, СРПВ, ОСВ и уменьшением ДАД, БАД, АДср, ЛСК, РЭ. Эукинетический тип является переходным от гипер- к гипокинетическому, и его

Таблица 2

Изменение показателей ОКО у больных АГ соответственно типам кардиогемодинамики

Показатель ОКО	Типы кардиогемодинамики			
	гиперкинетический (n=6)	эукинетический (n=11)	гипокинетический(n=25)	смешанный (n=13)
Параметры АД:				
САД, мм рт.ст.	148,54 ± 1,71	151,32 ± 1,11	157,31 ± 2,64	160,71 ± 5,72
p1<	—	—	0,001	0,001
ДАД, мм рт.ст.	74,0 ± 1,51	77,63 ± 0,89	94,33 ± 1,41	90,41 ± 1,88
p1<	—	0,05	0,001	0,001
p2<	—	—	0,001	0,001
ПАД, мм рт.ст.	74,52 ± 3,21	73,54 ± 2,41	63,11 ± 2,73	65,12 ± 3,51
p1<	—	—	0,05	0,05
p2<	—	—	0,05	0,05
Скорость ПАД, мм рт.ст./с	335,54 ± 17,32	323,32 ± 11,41	323,58 ± 13,31	362,61 ± 16,23
АДуд, мм рт.ст.	64,0 ± 2,19	63,32 ± 2,58	54,31 ± 1,71	53,22 ± 2,21
p1<	—	—	0,01	0,01
p2<	—	—	0,01	0,01
БАД, мм рт.ст.	100,53 ± 1,12	103,84 ± 1,62	119,33 ± 2,12	121,0 ± 2,69
p1<	—	—	0,001	0,001
p2<	—	—	0,001	0,001
АДср, мм рт.ст.	89,51 ± 1,13	87,41 ± 1,32	104,54 ± 1,72	103,73 ± 2,23
p1<	—	—	0,001	0,001
p2<	—	—	0,001	0,001
Сосудистые параметры:				
ЛСК, см/с	39,47 ± 1,31	47,51 ± 1,19	47,42 ± 1,38	44,41 ± 1,88
p1<	—	0,001	0,001	—
СРПВ, мм рт.ст.	953,0 ± 46,82	805,62 ± 22,13	780,89 ± 18,31	890,49 ± 29,31
p1<	—	0,005	0,005	—
p2<	—	—	—	0,05
p3<	—	—	—	0,05
ПСС, мл/мм рт.ст.	1,93 ± 0,10	1,78 ± 0,07	1,74 ± 0,07	1,70 ± 0,09
ОПСС, дин*см-5*с	1237,21 ± 9,07	1251,0 ± 19,25	1498,65 ± 23,83	1386,42 ± 45,42
p1<	—	—	0,001	0,005
p2<	—	—	0,001	0,005
p3<	—	—	—	0,05
УПСС, усл.ед	26,0 ± 0,33	30,25 ± 0,42	37,04 ± 0,78	28,56 ± 0,96
p1<	—	0,001	0,001	0,05
p2<	—	—	0,001	—
p3<	—	—	—	0,001
Сердечная деятельность:				
ЧСС в 1 мин	69,51 ± 3,91	74,0 ± 2,82	76,88 ± 2,91	76,33 ± 5,43
УО, мл	86,0 ± 5,61	77,72 ± 3,87	75,54 ± 3,48	78,92 ± 5,12
УИ, мл/кв.м	49,0 ± 2,21	40,62 ± 1,71	38,62 ± 1,86	47,92 ± 3,11
p1<	—	0,05	0,05	—
p3<	—	—	—	0,01
МОК, л/мин	5,75 ± 0,06	5,60 ± 0,09	5,59 ± 0,10	5,86 ± 0,11
СИ л/(мин*кв.м)	3,40 ± 0,04	2,92 ± 0,05	2,84 ± 0,06	3,56 ± 0,10
p1<	—	0,001	0,001	—
p2<	—	—	—	0,001
p3<	—	—	—	0,001
ОСВ, мл/с	271,0 ± 6,31	250,30 ± 5,42	244,31 ± 4,90	254,0 ± 5,21
p1<	—	0,05	0,05	—
МСЛЖ, Вт	3,25 ± 0,13	3,10 ± 0,12	3,42 ± 0,08	3,45 ± 0,17
p2<	—	—	0,05	0,05
РЭ на 1л СВ, Вт*с/л	12,05 ± 0,06	11,59 ± 0,16	13,92 ± 0,23	13,82 ± 0,30
p1<	—	0,05	0,001	0,001
p2<	—	—	0,001	0,001

Примечание: достоверность различий указана по отношению к гипер- (p₁), эу- (p₂), и гипокинетическому (p₃) варианту кровообращения.

показатели в сновном занимают промежуточное положение, однако, особенностью является достоверное снижение РЭ. При гипокинетическом варианте — уменьшение УИ, СИ и увеличение ОПСС, УПСС, статистически значимо

увеличиваются ДАД, БАД, АДср, ЛСК, МСЛЖ, РЭ, уменьшаются ПАД, АДуд, СРПВ, ОСВ. При смешанном варианте кровообращения 30% его характеристик соответствуют гипер- (СРПВ, УПСС, УО, УИ, СИ, МОК), 10% — эу- (скорость

ПАД и ОСВ) и 60% — гипокINETическому (САД, ДАД, ПАД, АДуд, БАД, АДср, ЛСК, ПСС, ОПСС, МСЛЖ, РЭ) типу. ГипокINETический тип и нарастание его частоты от 1 к 3 ст. АГ (таблица 1 и 2) свидетельствуют о параллельных изменениях в виде повышения ОПСС движущемуся току крови на уровне резистивных сосудов и о снижении функциональных возможностей миокарда, указывая на дезадаптивный характер гемодинамики.

Методом тетраполярной грудной реографии установлен универсальный механизм трансформации гипер- и эукинетического вариантов кровообращения в устойчивый гипокINETический при прогрессирующем течении ССЗ: постинфарктной стенокардии от I к IV ФК согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, вазоренальной АГ от лабильной до стабильной стд, МС от неполного без СД 2 типа (СД-2) к полному с наличием СД-2, при ухудшении каротидного кровотока в период от эластотонических до стенозирующих изменений сонных артерий (СА) [15]. Выделенный, благодаря ОКО, смешанный вариант кровообращения, является переходным к дезадаптивному гипокINETическому, что представляет собой дополнительный критерий необходимости коррекции миокардиально-гемодинамического гомеостаза еще до развития его гипокINETического варианта.

Несмотря на большое количество клинических форм АГ и вариантов гемодинамики, изучение особенностей патогенеза показывает, что повышение УО происходит только в 20% всех случаев, а увеличение ОПСС — в 80–90% в зависимости от ст. повышения АД [16, 17]. Эти данные отражают существующее соотношение систолических и систолодиастолических форм АГ. Как следует из собственных наблюдений (таблица 1), даже при АГ, скорректированной до I ст., сохраняются колебания миокардиально-гемодинамических параметров, характерные для напряженного гиперкинетического состояния, с преобладанием структурно-функциональных изменений со стороны сосудов. Следовательно, системообразующим фактором повышения АД при

прогрессировании первичной АГ являются резистивные сосуды и нарастание ОПСС с последующим ремоделированием миокарда. Эти данные обосновывают целесообразность комплексных мероприятий, направленных на улучшение упруго-вязких свойств сосудов мышечного и эластического типов, а также на оптимизацию расхода энергии миокардом.

Выводы

ОКО позволяет оценить значение и состояние различных звеньев гемодинамики у здоровых и больных АГ, а графическое сопровождение физиологических параметров отражает уровни различных характеристик АД, а также частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Преимуществом метода является регистрация БАД, то есть давления, которое испытывают внутренние стенки артерий во время систолы и которое значительно увеличивается при 3 ст. АГ, формируя вместе с ударным конечное систолическое АД.

При физиологических значениях АД почти с одинаковой частотой регистрируются гипер- (32%) и эукинетический (30%) варианты кровообращения, реже встречаются гипокINETический (24%) и смешанный (14%), а при повышении АД нарастают абсолютные значения миокардиальных (САД, АДуд, ПАД, УО, МОК, ОСВ, МСЛЖ, РЭ) и, особенно, сосудистых показателей (ДАД, ЛСК, ОПСС и УПСС) с перестройкой кардиогемодинамики от 1 к 3 ст. на преобладающий (60%) гипокINETический вариант.

Помимо общеизвестных критериев вариантов кровообращения, метод ОКО расширяет их определение за счет включения при гипертонически-гиперкинетическом типе увеличения АДуд, ПАД, ОСВ и уменьшения ДАД, БАД, АДср, ЛСК, РЭ, при гипертонически-гипокINETическом — увеличения САД, ДАД, БАД, АДср, ЛСК, РЭ и уменьшения ПАД, АДуд, ОСВ; кроме того характерно специфическое увеличение СРПВ для первого, а МСЛЖ — для второго варианта.

Литература

1. Weir MR. Shifting paradigms in definition and treating hypertension: addressing global risk with combination therapy. *J Clin Hypertens* 2008; 10 (1): 2-3.
2. Savchenko AP, Cherkavskaja OV, Rudenko BA. Cardiac catheterization and coronary angiography. In: *Cardiology: national manual*. М.: GEOTAR-Media 2010; 249-53. Russian (Савченко А.П., Черкавская О.В., Руденко Б.А. Катетеризация сердца и коронарная ангиография. В кн: Кардиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010; 249-53).
3. Kobalava ZhD, Kotovskaja JuV, Moiseev VS. Methods of registration of arterial blood pressure. In: *Hypertension. Keys to diagnostics and treatment*. М.: GEOTAR-Media 2009; 175-214. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Методы регистрации артериального давления. В кн: Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009; 175-214).
4. Putan GA, Bol'shov VM. A comparative study of various non-invasive methods for recording of arterial blood pressure. *Cardiology* 1983; 2: 65-9. Russian (Путан Г.А., Большов В.М. Сравнительное изучение различных неинвазивных методов регистрации артериального давления. Кардиология 1983; 2: 65-9).
5. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 2407-15.
6. Shpak LV, Galoshina ES. Way to identify patients at high risk of progression to hypertension less than grade 3. An application for a patent for the invention of the Russian Federation № 2011140733 on 10/08/2011. Russian (Шпак Л.В., Галошина Е.С. Способ выявления больных с высоким риском прогрессирования артериальной гипертензии до 3 степени. Заявка на выдачу патента РФ на изобретение № 2011140733 от 08.10.2011).

7. Degtjarev VA. Possibilities of a comprehensive study of the circulatory system of the population by volume compression oscillometry method. Russian Medical Bulletin 2003; 4: 18–28. Russian (Дегтярев В.А. Возможности комплексного исследования системы кровообращения у населения методом объемной компрессионной осциллометрии. Российские медицинские вести 2003; 4: 18-28).
8. Ragosin VN, Degtjarev VA. Oscillometric method for determining hemodynamic parameters of the arterial portion of patient's circulatory system and a measuring system for rrs realization. Patent USA, №5, 687, 731. Nov, 18, 1997.
9. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. In National clinical manual 3th ed. Moscow: Siliceja-Polygraf 2010; pp.463-500. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. В кн: Национальные клинические рекомендации. 3-е издание. М.: Силицея-Полиграф 2010; 463-500).
10. Proschajev KI. The use of antihypertensive drugs in the preparation of patients with arterial hypertension to surgical interventions. Russian Medical Journal 2003; 11 (6): 368-72. Russian (Прощаев К.И. Использование гипотензивных препаратов при подготовке больных с артериальной гипертензией к оперативным вмешательствам. РМЖ 2003; 11 (6): 368-72).
11. Shhvabackaja IK, Konstantinov EN, Gundarov EN. On a new approach to understanding the hemodynamic standard. Cardiology 1981; 21 (3): 10-3. Russian (Шхвабацкая И.К., Константинов Е. Н., Гундаров Е. Н. О новом подходе к пониманию гемодинамической нормы. Кардиология 1981; 21 (3): 10-3).
12. Shpak LV, Galoshina ES. The possibilities of computer oscillometry of hemodynamics during the examination of healthy persons. The annual collection of scientific and practical work. Tver: Factor 2008; 124-7. Russian (Шпак Л.В., Галошина Е.С. Возможности компьютерной осциллометрии гемодинамики при обследовании здоровых лиц. Ежегодный сборник научно-практических работ. Тверь: Фактор 2008; 124-7).
13. Schetinin VV, Beresten' NF. Compatible Doppler Cardiography. M.: Medicine 2002; 234 p. Russian (Щетинин В.В., Берестень Н.Ф. Кардиосовместимая доплерография. М.: Медицина 2002; 234 с).
14. Publication of research using KAP CGosm-«Globus». <http://gemodinamika.ru/index.php?page=arts>. Russian (Публикации научных исследований с применением КАП ЦГосм-«Глобус». <http://gemodinamika.ru/index.php?page=arts>).
15. Shpak LV. From psychosomatic concepts to the understanding of systemic disturbances in the dynamics in the course and treatment of cardiovascular diseases. Verhnevolzhskij Medical J 2011; 9 (4): 62-9. Russian (Шпак Л.В. От психосоматических представлений к пониманию системных нарушений в динамике течения и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Верхневолжский медицинский журнал 2011; 9 (4): 62-9).
16. Boyzov SA. What do we know about the pathogenesis of hypertension? Consilium medicum 2004; 6 (5): 315-9. Russian (Бойцов С.А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии? Consilium medicum 2004; 6 (5): 315-9).
17. Kushakovskij MS. Essential hypertension (hypertensive disease: causes, mechanisms, clinical features, treatment. SPb.: Foliant 2002; 416 p. Russian (Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь): причины, механизмы, клиника, лечение. СПб.: Фолиант 2002; 416 с).

Влияние флувастатина на агрегационные свойства клеток крови у больных артериальной гипертонией с дислипидемией

Медведев И. Н., Скорятина И. А.

Курский институт социального образования (филиал Российского государственного социального университета). Курск, Россия

Цель. Исследовать возможности влияния флувастатина на агрегационную способность форменных элементов крови у больных артериальной гипертонией (АГ) с дислипидемией (ДЛП).

Материал и методы. Под наблюдением находились 32 больных АГ 1–2 степеней, риск 3 с ДЛП IIb типа — основная группа (ОГ), среднего возраста. Группу контроля (ГК) составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. Всем больным назначали на ночь флувастатин 40 мг/сут. и эналаприл 10 мг 2 раза в сут. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 4, 12 и 52 нед. терапии.

Результаты. У больных ОГ на фоне нарушения липидного спектра крови, липидного состава мембран форменных элементов и активации в них процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) отмечено усиление агрегации эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. Применение флувастатина у больных ОГ в течение 52 нед.

оптимизировало липидный состав, уровень ПОЛ плазмы и форменных элементов крови, не выводя данные показатели на уровень здоровых людей из ГК. Назначение флувастатина лицам ОГ снижало способность эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов к агрегации, не позволяя достичь ее полной нормализации в течение года лечения.

Заключение. Применение флувастатина у больных АГ + ДЛП в течение 1 года значительно снижает агрегационную активность клеток крови, не позволяя, однако, ее полностью нормализовать.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, флувастатин, агрегационная активность, клетки крови.

Поступила 27/10–2011

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 18–24

Fluvastatin effects on blood cell aggregation in patients with arterial hypertension and dyslipidemia

Medvedev I. N., Skoryatina I. A.

Kursk Institute of Social Education, Russian State Social University. Kursk, Russia

Aim. To investigate the effects of fluvastatin on the blood cell aggregation in patients with arterial hypertension (AH) and dyslipidemia (DLP).

Material and methods. The main group (MG) included 32 middle-aged patients with Stage 1–2 AH (Risk 3) and Type IIb DLP. The control group (CG) included 26 healthy middle-aged people. All patients received fluvastatin (40 mg/d in the evening) and enalapril (10 mg twice per day). The assessment of clinical and laboratory parameters was performed at baseline, and after 4, 12, and 52 weeks of the therapy.

Results. In MG patients, the disturbances of blood lipid profile and lipid component of blood cell membranes, together with activation of lipid peroxidation (LP) in blood cell membranes, was associated with an increased aggregation of erythrocytes, platelets, and leukocytes.

The 52-week fluvastatin therapy somewhat improved blood lipid profile and reduced LP activity in both plasma and blood cells. However, these parameters failed to reach the levels observed in the CG. The one-year treatment with fluvastatin in the MG reduced, but not completely normalised the aggregation of erythrocytes, platelets, and leukocytes.

Conclusion. Treating patients with AH and DLP with fluvastatin for one year significantly reduces, but not normalises blood cell aggregation.

Key words: arterial hypertension, dyslipidemia, fluvastatin, aggregation activity, blood cells.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 18–24

Ежегодно в России происходит более 1 млн. смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), причем значительная доля в них принадлежит артериальной гипертонии (АГ), нередко сочетающейся с дислипидемией (ДЛП) [3, 4, 5].

Развитие АГ с ДЛП сопровождается функционально-структурными изменениями форменных элементов крови [10], от которых во многом зависит

их агрегационная активность, определяющая успешность процесса микроциркуляции (МЦ). Избыточное содержание атерогенного холестерина (ХС) в крови у больных АГ + ДЛП, усугубленное гемодинамическими нарушениями, приводят к ослаблению антиокислительной активности плазмы с активацией в ней перекисного окисления липидов (ПОЛ). Продукты ПОЛ оказывают дестабилизирующее воздействие на структуру и функцию клеток крови, нарушают

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел. 8–910–273–22–63

E-mail: ilmedv1@yandex.ru

[Медведев И. Н.* — зав. кафедрой адаптивной физической культуры и медико-биологических наук, Скорятина И. А. — врач-терапевт ОГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер города Курска»].

физико-химические свойства их мембран, количественно и качественно изменяют мембранные липиды с угнетением в них антиокислительных ферментов (АОФ) [2, 3]. При этом неизбежно усиливаются агрегационные свойства форменных элементов крови, ухудшая ее реологию в бассейне МЦ и увеличивая риск сердечно-сосудистых катастроф [5].

Больным АГ + ДЛП показаны статины, принимать которые эти пациенты вынуждены годами [10]. Это подтверждает актуальность проблемы оценки влияния отдельных препаратов данного класса на агрегационные свойства клеток крови при АГ + ДЛП.

Целью работы было исследование возможности влияния ингибитора гидроксид-метилглутарил коэнзим А-редуктазы (статины) — флувастатина на агрегационную способность форменных элементов крови у больных АГ + ДЛП.

Материал и методы

Под наблюдением находились 32 пациента АГ 1–2 степеней (ст.), риск 3 по критерию ДАГЗ 2008 с ДЛП IIб типа — основная группа (ОГ), среднего возраста ($52,4 \pm 2,6$ года). Группу контроля (ГК) составили 26 здоровых добровольца аналогичного возраста.

Содержание общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) оценивали энзиматическим колориметрическим методом с помощью набора „Витал Диагностикум”. ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) определяли с помощью набора „Ольвекс Диагностикум” таким же методом. Общие липиды (ОЛ) оценивали набором „Лахема”. Общие фосфолипиды (ОФЛ) сыворотки крови регистрировали по содержанию в них фосфора, с последующим установлением соотношения в плазме ОХС/ОФЛ. Уровни ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) определяли расчетным путем [16]. Содержание ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) рассчитывали по формуле: $ТГ/2,2$. Полученные показатели ОХС и ХС ЛНП рассматривали как нормальные, пограничные или высокие в соответствии с Российскими рекомендациями, разработанными Комитетом экспертов ВНОК, секция атеросклероза 2009. Для выявления ДЛП были использованы следующие критерии: ОХС $>5,0$ ммоль/л, ТГ $>1,7$ ммоль/л и ХС ЛНП $>3,0$ ммоль/л, ХС ЛВП $<1,0$ ммоль/л. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывался по формуле $ХС ЛНП/ХС ЛВП$. За норму принимались значения <3 [15].

Уровень ПОЛ в плазме оценивали по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором „Агат-Мед” и ацилгидроперекисей (АГП) [2]. Для оценки антиокислительного потенциала жидкой части крови определялась ее антиокислительная активность (АОА) [1].

Внутриэритроцитарное, внутритромбоцитарное и внутрилейкоцитарное (нейтрофилы) ПОЛ определяли по концентрации уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислотой в отмытых и ресуспендированных клетках [8] и содержанию АГП [2]. В отмытых и ресуспендированных клетках крови количественно оценены уровни ХС энзиматическим колориметрическим методом набором „Витал Диагностикум” и ОФЛ по содержанию в них фосфора [7]

с последующим расчетом отношения ХС/ОФЛ. Активность внутриклеточных АОФ устанавливали для каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [11].

Агрегацию эритроцитов определяли с помощью светового микроскопа, путем подсчета в камере Горяева количества агрегатов эритроцитов, числа агрегированных и неагрегированных эритроцитов [9].

Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом [13] с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина ($0,125$ ед/мл), ристомидина ($0,8$ мг/мл) (НПО „Ренам”), адреналина ($5,0 \times 10^{-6}$ М. Завод Гедеон Рихтер А. О.) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М) со стандартизированным количеством тромбоцитов в исследуемой плазме $200 \cdot 10^9$ тр. Степень внутрисосудистого агрегатообразования тромбоцитов определялась с использованием фазово-контрастного микроскопа [12].

Агрегацию нейтрофилов определяли на фотоэлектроколориметре [6] в суспензии, полученной после отмытия и ресуспендирования. В качестве индукторов агрегации использовали лектин зародыша пшеницы в дозе 32 мкг/мл, конканавалин А — 32 мкг/мл и фитогемагглютинин — 32 мкг/мл.

С целью коррекции ДЛП всем больным назначался флувастатин 40 мг/сут. на ночь на фоне АГТ эналаприлом 10 мг 2 раза в сут. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 4 , 12 и 52 нед. терапии.

При статистической обработке результатов использовался t-критерий Стьюдента ($p < 0,05$) и системный многофакторный анализ [14].

Результаты

В течение 52 нед. гиполипидемической терапии побочные эффекты (ПЭ) отсутствовали. Уровни ОЛ и ОХС были повышены по сравнению с контролем в $1,6$ и $1,3$ раза, соответственно, при снижении ОФЛ плазмы в $2,33$ раза, что обусловило рост отношения ОХС/ОФЛ в 3 раза (таблица 1). При этом, атерогенные фракции ХС ЛНП и ХС ЛОНП оказались достоверно повышены с увеличением в крови в $1,7$ раза уровня ТГ, понижением ХС ЛВП на $34,4\%$ и повышением КА плазмы в $2,4$ раза относительно таких же показателей.

У лиц с АГ + ДЛП выявлена активация ПОЛ плазмы — содержание в ней АГП оказалось в $2,3$ раза выше, чем в ГК, а уровень ТБК-активных продуктов у них превышал контрольные значения в $1,4$ раза. При этом величина антиокислительного потенциала (АОП) плазмы пациентов уступала ГК в $1,4$ раза (таблица 1).

У больных отмечено достоверное повышение в мембранах форменных элементов крови ХС с понижением ОФЛ, что вызывало увеличение в них градиента ХС/ОФЛ. Во всех исследуемых клетках крови больных в ОГ установлена активация ПОЛ на фоне снижения их антиокислительной защиты (АОЗ) (таблица 2).

В ОГ выявлено усиление агрегации эритроцитов по сравнению с ГК (таблица 3) с повышением над величинами контроля уровня суммарного вовлечения

Динамика показателей липидного спектра плазмы крови больных на фоне лечения флувастатином

Параметры	ОГ (n=32) M±m				ГК (n=26) M±m
	исход	4 нед.	16 нед.	52 нед.	
ОХС, ммоль/л	6,2±0,01	5,9±0,05 p ₁ <0,01	5,5±0,04 p ₁ <0,01	5,2±0,03 p ₁ <0,01	4,8±0,05 p<0,01
ХС ЛВП, ммоль/л	1,05±0,03	1,14±0,01 p ₁ <0,01	1,28±0,06 p ₁ <0,01	1,35±0,04 p ₁ <0,01	1,60±0,06 p<0,01
ХС ЛНП, ммоль/л	3,86±0,05	3,56±0,04 p ₁ <0,01	3,08±0,04 p ₁ <0,01	2,84±0,04 p ₁ <0,01	2,43±0,04 p<0,01
ХС ЛОНП, ммоль/л	1,29±0,02	1,23±0,01 p ₁ <0,01	1,14±0,02 p ₁ <0,01	1,01±0,05	0,77±0,05 p<0,01
ТГ, ммоль/л	2,83±0,04	2,72±0,02 p ₁ <0,01	2,51±0,03 p ₁ <0,01	2,23±0,02 p ₁ <0,01	1,70±0,02 p<0,01
ОЛ, г/л	9,1±0,19	8,6±0,09 p ₁ <0,01	7,9±0,02 p ₁ <0,01	7,6±0,03 p ₁ <0,05	5,6±0,03 p<0,01
ОФЛ, ммоль/л	1,52±0,02	1,68±0,05 p ₁ <0,01	1,86±0,06 p ₁ <0,01	2,17±0,05 p ₁ <0,01	3,54±0,09 p<0,01
ОХС/ОФЛ плазмы	4,08±0,08	3,51±0,05 p ₁ <0,01	2,96±0,05 p ₁ <0,01	2,40±0,03 p ₁ <0,01	1,36±0,06 p<0,01
КА плазмы	3,67±0,06	3,09±0,04 p ₁ <0,01	2,40±0,02 p ₁ <0,01	2,10±0,04 p ₁ <0,01	1,52±0,05 p<0,01
АГП плазмы, Д ₂₃₃ /1 мл	3,21±0,05	3,05±0,03 p ₁ <0,01	2,80±0,04 p ₁ <0,01	2,56±0,05 p ₁ <0,01	1,42±0,09 p<0,01
ТБК плазмы, мкмоль/л.	5,15±0,11	5,02±0,04 p ₁ <0,01	4,86±0,03 p ₁ <0,01	3,92±0,03 p ₁ <0,01	3,56±0,07 p<0,01
АОП плазмы,%	23,2±0,09	25,2±0,06 p ₁ <0,01	27,9±0,12 p ₁ <0,01	30,0±0,04 p ₁ <0,01	32,9±0,12 p<0,01

Примечание: p — статистическая значимость различий исходных значений и контроля, p₁ — статистическая значимость динамики показателей на фоне лечения.

эритроцитов в агрегаты на 65,1% и количества этих агрегатов в кровотоке на 45,5%, при понижении на 58,2% содержания в крови свободно перемещающихся эритроцитов.

В исходном состоянии у больных отмечено достоверное сокращение относительно контроля времени развития АТ с изолированными индукторами и их комбинациями. Наиболее активным индуктором был коллаген, на втором месте по длительности развития АТ оказался АДФ. Еще позднее наступала АТ с ристомидином, Н₂О₂, тромбином и адреналином. АТ с сочетаниями индукторов так же была ускоренной. Количество циркулирующих в кровотоке агрегатов различного размера и вовлеченность в них тромбоцитов в ОГ достоверно превышали уровень в ГК.

В исходном состоянии агрегация нейтрофилов у больных АГ + ДЛП наступала раньше, чем у лиц ГК со всеми испытанными индукторами: с лектином на 35,8%, с конканавалином А на 24,1%, с фитогемагглютинином на 28,2%.

Уже через 4 нед. терапии флувастатином у больных отмечалось улучшение показателей липидного профиля, повышение АОА и снижение АГП и ТБК-продуктов плазмы (таблица 1). Полученные позитивные изменения усиливались к 16 нед. лечения. Дальнейший прием флувастатина обеспечил дополнительную положительную

динамику уровня ОЛ, ОХС, ТГ и ХС ЛНП. Содержание ХС ЛВП и ОФЛ в результате 52 нед. лечения дополнительно возросло, достигнув 1,35±0,04 ммоль/л и 2,17±0,05 ммоль/л, соответственно. Наблюдалась положительная динамика градиента ОХС/ОФЛ (p<0,01) и КА плазмы крови (p<0,01), которые снизились на 18,9% и 12,5%, соответственно. При этом, к концу наблюдения достоверно усилился АОП плазмы (30,0±0,04%), что вызвало понижение уровня ПОЛ в жидкой части крови.

В ОГ была выявлена достоверная динамика липидного состава мембран эритроцитов. Уже через 4 нед. терапии отмечено снижение содержания ХС в мембранах красных кровяных телец и нарастающее повышение ОФЛ через 16 и 52 нед. применения флувастатина (таблица 2); также выявлена положительная динамика липидного состава тромбоцитов, наблюдавшаяся в течение всего времени приема препарата.

На фоне приема флувастатина также отмечена постепенная положительная динамика липидного состава нейтрофилов, достигшая максимальной выраженности к 52 нед. наблюдения: градиент ХС/ОФЛ по сравнению с исходными данными уменьшился на 31,2%.

У пациентов с АГ + ДЛП при лечении флувастатином отмечено прогрессивное снижение

Таблица 2

Липидный состав, ПОЛ и АОЗ клеток крови у больных, принимающих флувастатин

Параметры	ОГ (n=32) M±m				ГК (n=26) M±m	
	исход	4 нед.	16 нед.	52 нед.		
Эритроциты	ХС эритроцитов, мкмоль/1012эр.	1,31±0,006	1,29±0,010 p ₁ <0,05	1,27±0,009 p ₁ <0,05	1,18±0,011 p ₁ <0,01	1,04±0,004 p<0,01
	ОФЛ эритроцитов, мкмоль/1012эр.	0,55±0,008	0,56±0,022	0,58±0,015 p ₁ <0,05	0,69±0,012 p ₁ <0,01	0,75±0,003 p<0,01
	ХС/ОФЛ эритроцитов	2,38±0,009	2,30±0,013 p ₁ <0,05	2,19±0,018 p ₁ <0,01	1,71±0,019 p ₁ <0,01	1,39±0,008 p<0,01
	АГП эритроцитов, Д233/1012эр.	4,52±0,11	4,49±0,16	4,44±0,20 p ₁ <0,05	4,16±0,02 p ₁ <0,01	3,08±0,10 p<0,01
	МДА эритроцитов, нмоль/1012эр.	1,69±0,14	1,67±0,20	1,63±0,15 p ₁ <0,01	1,44±0,11 p ₁ <0,01	1,14±0,05 p<0,01
	Каталаза эритроцитов, МЕ/1012эр.	7450,0±13,2	7623,0±11,6 p ₁ <0,01	7970,0±18,1 p ₁ <0,01	9704,0±20,3 p ₁ <0,01	11196,0±22,4 p<0,01
	СОД эритроцитов, МЕ/1012эр.	1570,0±2,15	1592,0±2,34 p ₁ <0,05	1636,0±7,91 p ₁ <0,01	1860,0±6,81 p ₁ <0,01	1986,0±7,01 p<0,01
	ХС тромбоцитов, мкмоль/109тр.	0,99±0,006	0,95±0,004 p ₁ <0,01	0,92±0,006 p ₁ <0,01	0,80±0,004 p ₁ <0,01	0,67±0,005 p<0,01
Тромбоциты	ОФЛ тромбоцитов, мкмоль/109тр.	0,34±0,004	0,35±0,006 p ₁ <0,01	0,37±0,004 p ₁ <0,01	0,45±0,005 p ₁ <0,01	0,49±0,004 p<0,01
	ХС/ОФЛ тромбоцитов	2,91±0,005	2,71±0,001 p ₁ <0,01	2,48±0,009 p ₁ <0,01	1,78±0,006 p ₁ <0,01	1,37±0,003 p<0,01
	АГП тромбоцитов, Д233/109 тр.	3,25±0,05	2,91±0,03 p ₁ <0,01	2,75±0,08 p ₁ <0,01	2,50±0,03 p ₁ <0,01	2,20±0,04 p<0,01
	МДА тромбоцитов, нмоль/109 тр.	1,29±0,03	1,26±0,02 p ₁ <0,01	1,12±0,04 p ₁ <0,01	0,89±0,04 p ₁ <0,01	0,68±0,02 p<0,01
	Каталаза тромбоцитов, МЕ/109 тр.	5030,0±24,84	5250,0±21,20 p ₁ <0,01	5900,0±11,70 p ₁ <0,01	6580,0±22,13 p ₁ <0,01	9790,0±20,10 p<0,01
	СОД тромбоцитов, МЕ/109 тр.	1150,6±8,33	1300,2±7,01 p ₁ <0,01	1450,0±2,2 p ₁ <0,01	1586,0±8,11 p ₁ <0,01	1650,0±3,00 p<0,01
	ХС нейтрофилов, мкмоль/109ней.	0,86±0,009	0,84±0,004 p ₁ <0,05	0,80±0,003 p ₁ <0,01	0,76±0,008 p ₁ <0,01	0,62±0,004 p<0,01
	ОФЛ нейтрофилов, мкмоль/109ней.	0,38±0,002	0,39±0,005 p ₁ <0,05	0,41±0,006 p ₁ <0,05	0,44±0,005 p ₁ <0,01	0,51±0,003 p<0,01
Нейтрофилы	ХС/ОФЛ нейтрофилов	2,26±0,003	2,15±0,002 p ₁ <0,05	1,95±0,006 p ₁ <0,01	1,72±0,008 p ₁ <0,01	1,21±0,006 p<0,01
	АГП нейтрофилов, Д233/109 ней.	3,52±0,09	3,34±0,08 p ₁ <0,05	3,09±0,07 p ₁ <0,01	2,83±0,05 p ₁ <0,01	2,36±0,05 p<0,01
	МДА нейтрофилов, нмоль/109 ней.	1,41±0,02	1,36±0,03 p ₁ <0,05	1,15±0,06 p ₁ <0,01	1,04±0,04 p ₁ <0,01	0,73±0,03 p<0,01
	Каталаза нейтрофилов, МЕ/109 ней.	5210,0±27,31	5470,0±22,46 p ₁ <0,05	6620,0±15,92 p ₁ <0,01	7310,0±28,60 p ₁ <0,01	9950,0±19,77 p<0,01
	СОД нейтрофилов, МЕ/109 ней.	1210,6±5,18	1280,2±4,09 p ₁ <0,05	1355,0±3,05 p ₁ <0,01	1442,0±4,33 p ₁ <0,01	1780,0±4,21 p<0,01

Примечание: p — статистическая значимость различий исходных значений и контроля, p₁ — статистическая значимость динамики показателей на фоне лечения.

внутриэритроцитарного ПОЛ и повышение их АОЗ. За год лечения в эритроцитах пациентов удалось активизировать СОД на 18,5% и каталазу на 30,2%, обеспечив достоверное снижение в них ПОЛ.

В результате 4-недельного курса применения флувастатина содержание АГП в кровяных пластинках снизилось на 11,6%, МДА на 2,3%. К году применения флувастатина достигнуто наибольшее снижение в кровяных пластинках АГП и МДА, обуславливающееся повышением над исходном АОЗ тромбоцитов, о котором судили по усилению в них активности каталазы и СОД.

К концу 4-недельного курса лечения в нейтрофилах отмечено снижение содержание АГП на 5,1%, МДА на 3,7% за счет усиления их антиокислительной системы. Дальнейшее наблюдение за больными, принимавшими флувастатин, выявило дополнительную положительную динамику ПОЛ в нейтрофилах и их АОЗ, достигших максимума к 12 мес. наблюдения (таблица 2).

Оценка динамики исходно усиленной агрегации форменных элементов крови у наблюдаемых больных, на фоне флувастатина, показала постепенное ее ослабление по мере увеличения

Таблица 3

Агрегационная активность клеток крови у больных на фоне лечения флувастатином

Параметры	ОГ (n=32) M±m				ГК (n=26) M±m	
	исход	4 нед.	16 нед.	52 нед.		
Эритроциты	Сумма всех эритроцитов в агрегате	69,2±0,12	67,7±0,13 p ₁ <0,05	64,7±0,10 p ₁ <0,05	49,8±0,09 p ₁ <0,01	41,9±0,10 p<0,01
	Количество агрегатов	13,1±0,20	12,8±0,12	12,7±0,08	9,9±0,04 p ₁ <0,01	9,0±0,06 p<0,01
	Количество свободных эритроцитов	151,4±2,70	154,7±1,89 p ₁ <0,05	161,1±0,33 p ₁ <0,01	194,1±0,58 p ₁ <0,01	240,0±0,23 p<0,01
	Агрегация с АДФ, с	24,6±0,11	25,1±0,13 p ₁ <0,05	28,5±0,26 p ₁ <0,01	30,1±0,13 p ₁ <0,01	41,0±0,12 p<0,01
	Агрегация с коллагеном, с	21,6±0,20	22,5±0,18 p ₁ <0,05	26,3±0,33 p ₁ <0,01	28,4±0,12 p ₁ <0,01	33,2±0,10 p<0,01
	Агрегация с тромбином, с	36,3±0,22	39,4±0,10 p ₁ <0,05	45,8±0,20 p ₁ <0,01	49,8±0,11 p ₁ <0,01	55,3±0,05 p<0,01
	Агрегация с ристомисином, с	26,9±0,15	28,8±0,21 p ₁ <0,05	36,0±0,19 p ₁ <0,01	39,2±0,12 p ₁ <0,01	45,2±0,06 p<0,01
	Агрегация с H ₂ O ₂ , с	30,1±0,11	32,9±0,18 p ₁ <0,05	36,8±0,24 p ₁ <0,01	40,5±0,14 p ₁ <0,01	47,5±0,07 p<0,01
Тромбоциты	Агрегация с адреналином, с	69,3±0,15	72,5±0,10 p ₁ <0,01	83,1±0,05 p ₁ <0,01	89,1±0,08 p ₁ <0,01	93,0±0,07 p<0,01
	Агрегация с АДФ+адреналином, с	19,3±0,15	22,0±0,09 p ₁ <0,01	26,4±0,15 p ₁ <0,01	29,1±0,11 p ₁ <0,01	34,5±0,04 p<0,01
	Агрегация с АДФ+коллагеном, с	17,4±0,20	18,1±0,17 p ₁ <0,05	20,2±0,18 p ₁ <0,05	21,8±0,13 p ₁ <0,05	26,6±0,05 p<0,01
	Агрегация с адреналином+ коллагеном, с	12,8±0,13	14,5±0,09 p ₁ <0,05	18,6±0,19 p ₁ <0,01	23,1±0,14 p ₁ <0,01	29,2±0,12 p<0,01
	Число тромбоцитов в агрегатах, %	11,4±0,20	10,6±0,14 p ₁ <0,05	9,2±0,06 p ₁ <0,05	8,4±0,11 p ₁ <0,01	6,5±0,07 p<0,01
	Число малых агрегатов по 2–3 тромб. на 100 свободнолежащих тромбоцитов	14,0±0,14	12,1±0,11 p ₁ <0,05	8,2±0,16 p ₁ <0,01	7,1±0,05 p ₁ <0,05	3,1±0,03 p<0,01
Нейтрофилы	Число средних и больших агрегатов, по 4 и более тромб. на 100 свободнолежащих тромбоцитов	4,0±0,19	3,5±0,06 p ₁ <0,05	2,0±0,12 p ₁ <0,01	1,2±0,10 p ₁ <0,01	0,14±0,03 p<0,01
	Агрегация с лектином, %	24,3±0,10	23,5±0,07 p ₁ <0,05	21,4±0,06 p ₁ <0,01	19,8±0,09 p ₁ <0,01	15,6 ±0,07 p<0,01
	Агрегация с конканавалином А, %	19,5 ±0,14	19,3±0,10 p ₁ <0,05	18,8±0,07 p ₁ <0,01	18,1±0,05 p ₁ <0,01	14,8±0,04 p<0,01
	Агрегация с фитогемагглютинин, %	42,6±0,06	41,9±0,04 p ₁ <0,05	39,2±0,08 p ₁ <0,01	37,4±0,10 p ₁ <0,01	30,6 ±0,09 p<0,01

Примечание: p — статистическая значимость различий исходных значений и контроля, p₁ — статистическая значимость динамики показателей на фоне лечения.

длительности приема препарата. У больных в результате лечения найдено достоверное снижение суммарного количества эритроцитов в агрегате и количества агрегатов при постоянном нарастании количества свободно лежащих эритроцитов, динамика которых оказалась максимально выраженной к концу наблюдения — на 38,9%, 32,3% и 28,2%, соответственно, но не достаточной для нормализации учитываемых показателей (таблица 3).

Прием флувастатина обеспечил у пациентов достоверное торможение АТ in vitro со всеми примененными индукторами и их сочетаниями, регистрируемое уже через 4 нед. его применения, достигая наибольшей выраженности к 52 нед. лечения. Наиболее активным индуктором к концу применения флувастатина сохранялся коллаген, время развития АТ с которым было наименьшим (28,4±0,12 с), на втором месте по времени

возникновения АТ находился АДФ, чуть позднее развивалась АТ с ристомисином, H₂O₂, тромбином и адреналином. АТ с сочетаниями индукторов также достоверно тормозилась на фоне лечения. Наиболее активным из них к концу наблюдения оказалось сочетание АДФ+коллаген. При этом комбинация адреналина и коллагена вызвала агрегацию через 25,6±0,14 с, а сочетание АДФ и адреналина через 29,1±0,11 с. При этом, с 4 нед. лечения отмечено постепенное уменьшение количества свободно циркулирующих в крови тромбоцитарных агрегатов, при снижении вовлеченности в них тромбоцитов. К 52 нед. терапии найдено дополнительное уменьшение количества свободно циркулирующих в крови малых, средних и больших агрегатов кровяных пластинок при ослаблении включения в них отдельных тромбоцитов, не позволившее, однако, достичь уровня контроля.

Применение флувастатина также обеспечило у пациентов постепенное достоверное торможение по сравнению со значениями в исходе агрегации нейтрофилов со всеми примененными индукторами, максимально проявившееся к концу наблюдения. К 52 нед. терапии отмечено суммарное снижение выраженности данного процесса с лектином на 22,7%, с конканавалином А на 7,7%, с фитогемагглютином на 13,9%, что, однако, не позволило данным показателям выйти на уровень ГК.

Найденные в исследовании величины учитываемых показателей вносили различный вклад в агрегационные процессы клеток крови в условиях АГ + ДЛП. С целью определения степени воздействия испытанного в исследовании статина на агрегационные процессы клеток крови применен системный многофакторный анализ. Вычислялся общий агрегационный потенциал (ОАП) у больных АГ + ДЛП до лечения ($X_{\text{би}}=0,302$) и после него. Оказалось, что наиболее весомым в ОАП пациентов в исходном состоянии явились активность ПОЛ в клетках крови, количество эритроцитарных агрегатов, ускоренная АТ со всеми сочетаниями индукторов и агрегация нейтрофилов со всеми испытанными индукторами. На фоне 52 нед. приема флувастатина у больных снизился ОАП ($X_{\text{би}}=0,181$) за счет коррекции активности исследованных параметров и особенно ослабления активности ПОЛ в эритроцитах, тромбоцитах и нейтрофилах, снижения количества эритроцитарных агрегатов, удлинения времени АТ с сочетаниями индукторов и понижения нейтрофильного ответа на примененные индукторы их агрегации.

Таким образом, у больных ОГ в результате 12-месячного применения флувастатина выявлено постепенное улучшение агрегационных свойств клеток крови, не достигших, однако, уровня ГК за время наблюдения.

Обсуждение

В результате терапии флувастатином у больных АГ + ДЛП выявлен рост АОЗ плазмы крови с ослаблением в ней ПОЛ. Понижение уровня ОХС в крови сопровождалось уменьшением содержания ХС в мембранах клеток крови и оптимизацией градиента ХС/ОФЛ, что ранее отмечалось только в отношении тромбоцитов [10] и при невозможности полностью нормализовать их липидный состав.

В результате проведенного лечения достигнуто снижение агрегационной способности эритроцитов, что является основой для оптимизации реологических свойств крови. Вероятно, феномен ослабления агрегации эритроцитов связан с оптимизацией одного из ведущих механизмов их агрегации — повышения электроотрицательности эритроцитов вследствие повышения количества на их мембране протеинов, несущих отрицательный заряд [3]. Подавление

образования активных форм кислорода уменьшает окислительные повреждения электроотрицательных белков мембраны и глобулярных белков плазмы, способных выполнять роль «мостиков» между эритроцитами, ослабляя при этом силы сцепления клеток в уже образовавшихся агрегатах [9]. Снижение агрегации эритроцитов на фоне флувастатина, несомненно, обеспечивается установленной ранее стимуляцией в них активности аденилатциклазы, приводящей к увеличению в цитоплазме уровня цАМФ, ослаблению входа внутрь клетки Ca^{2+} с подавлением активности фосфодиэстеразы [3].

Оптимизация АТ у больных, лечившихся флувастатином, свидетельствует о его позитивном влиянии на тромбоцитарный гемостаз в результате существенного подавления ДЛП, уменьшения интенсивности ПОЛ в тромбоцитах, снижения жесткости их мембран и, не исключено, прямого положительного воздействия на рецепторные и пострецепторные механизмы кровяных пластинок. Удлинение времени АТ под влиянием ристомидина у больных на фоне приема флувастатина обусловлено понижением содержания в крови фактора Виллебранда. Положительная динамика АТ с H_2O_2 подтверждает возросшую активность системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности каталазы и супероксиддисмутазы. Позитивная динамика АТ с использованными сочетаниями индукторов доказывает оптимизацию функционирования у больных рецепторных систем кровяных пластинок в условиях, приближенных к реальному кровотоку.

Выявленное на фоне лечения ослабление агрегации нейтрофилов, видимо, связано с возникающими у больных позитивными мембранными перестройками: в мембранах лейкоцитов уменьшается соотношение ХС/ОФЛ и количество участков связывания лектинов в гликопротеиновых (ГП) рецепторах. Известно, что фитогемагглютинин взаимодействует преимущественно с участками bD-галактозы ГП, лектин зародыша пшеницы — с N-ацетил-D-глюкозамином и N-ацетилнейраминовой (сиаловой) кислотой, а конканавалин А — с содержащими маннозу N-гликанами [3]. Понижение лектин-индуцированной агрегации нейтрофилов у больных АГ + ДЛП, получавших флувастатин, обеспечивалось ослаблением экспрессии рецепторов адгезии и увеличением в их составе участков, содержащих N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетилнейраминовую кислоту и маннозу, т.к. на действие лектина зародыша пшеницы и конканавалина А агрегационный ответ нейтрофилов уменьшался. Ослабление индуцированной агрегации на действие фитогемагглютина, вероятней всего, было обусловлено снижением в их рецепторах участков ГП, содержащих bD-галактозу [3].

Системный многофакторный анализ выявил эффективность флувастатина в плане понижения общего агрегационного потенциала у больных АГ + ДЛП за счет коррекции активности ПОЛ в клетках крови и ослабления их агрегатобразования.

Таким образом, в результате проведенного лечения флувастатином у больных АГ + ДЛП достигнута оптимизация агрегации эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов, что снижает риск тромбообразования, однако к году терапии показатели не достигли нормальных значений, регистрируемых в ГК.

Литература

1. Volchegorskij IA, Dolgushin II, Kolesnikov OL. Experimental simulation and laboratory evaluation of Adaptive reactions of the organism. Cheljabinsk 2000; 167. Russian (Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колеснико в О.Л. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск 2000; 167 с).
2. GavriloV VB, Mishkorudnaja MI. Spectrophotometric Determination of lipid hydroperoxides in blood plasma. Laboratornoe delo 1983; 3: 33–6. Russian (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабораторное дело 1983; 3: 33–6).
3. Gotto AM. Development of the concept of dyslipidemia, atherosclerosis and cardiovascular disease. Russkij medicinskij zhurnal 2006; 14 (17): 18–23. Russian (Готто А.М. Развитие концепции дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ 2006; 14 (17): 18–23).
4. Diagnosis and correction of lipid Exchange with a view to the prevention and treatment of atherosclerosis by Russian recommendations (re-examination). Developed by the Committee of experts the GFCF. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 6 (supl. 3): 58. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации (IV пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 6 (приложение 3): 58).
5. Diagnosis and treatment of hypertension. The Russian recommendation (third revision). Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 6 (supl. 2): 32. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 6 (приложение 2): 32).
6. Zaharija EA, Kinah MV. A simplified method to determine the aggregation and disaggregation of platelets. Laboratornoe delo 1989; 1: 36–8. Russian (Захария Е.А., Кинах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов. Лабораторное дело 1989; 1: 36–8).
7. Kolb VG, Kamyshnikov V.S. Handbook of clinical chemistry. Minsk: „Belarus”, 1982; 367. Russian (Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: „Беларусь” 1982; 367).
8. Kubatiev AA, Andreev SV. Lipid peroxide and thrombosis. Bjulleten' jeksperimental'noj biol. i mediciny 1979; 5: 414–7. Russian (Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз. Бюлл эксперимен биол мед 1979; 5: 414–7).
9. Medvedev IN, Savchenko AP, Zavalishina SJu. Methodical approaches to the study of the rheological properties of blood in various States. Russ J Cardiol 2009; 5: 42–5. Russian (Медведев И.Н., Савченко А.П., Завалишина С.Ю. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях. Российский кардиологический журнал 2009; 5: 42–5).
10. Medvedev IN, Skorjatina IA. Intravascular Blood platelet activity in hypertensive patients with dyslipidemia amid fluvastatin. Vestnik RUDN, serija «Medicina» 2010; 1: 81–7. Russian (Медведев И.Н., Скорятин И.А. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией на фоне флувастатина. Вестник РУДН серия «Медицина» 2010; 1: 81–7).
11. Chevari S, Andjal T, Shtrenger Ja. Determination of antioxidant parameters of blood and its diagnostic value in old age. Laboratornoe delo 1991; 10: 9–13. Russian (Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. Лабораторное дело 1991; 10: 9–13).
12. Shitikova AS, Tarkovskaja LR, Kargin VD. Method for the determination of intravascular activate platelets and its value in clinical practice. Klinicheskaja i laboratornaja diagnostika 1997; 2: 23–35. Russian (Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике. Клин лабор диагн 1997; 2: 23–35).
13. Shitikova AS. Visual mikrometod study of platelet aggregation. In the book of Hemostasis. Physiological mechanisms, principles of diagnosis the main forms of hemorrhagic diseases. Pod red. N.N. Petriweva, L.P. Parajan. SPb, 1999; 49–53. Russian (Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов. В кн. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. СПб 1999; 49–53).
14. Uglova MV, Uglov BA, Arhipov VV, et al. Application of Morphometry and static analysis in morphological studies. Kujbyshev 1982; 46. Russian (Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев 1982; 46).
15. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins — an integrated approach to mechanisms and disorders. N Engl J Med 1967; 281.
16. Fridwald WT, Levy RT, Fredrichson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 1: 18: 499–502.

Заключение

Применение флувастатина у больных АГ + ДЛП в течение 52 нед. позитивно влияет на липидный состав, уровень ПОЛ плазмы и форменных элементов крови, не выводя данные показатели на уровень ГК. Назначение флувастатина лицам, страдающим АГ + ДЛП, снижает склонность эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов к агрегации, не позволяя добиться полной нормализации этих показателей в течение года терапии, что, вероятно, может быть связано с недостижением целевых показателей липидного профиля.

Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом

Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А., Цома В. В., Саласюк А. С.

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

Цель. Сравнение клинической эффективности и переносимости фиксированных комбинаций амлодипина и лизиноприла (Экватор) с эналаприлом и гидрохлортиазидом (Ко-ренитек) у больных артериальной гипертензией (АГ) 1–2 ст. тяжести высокого и очень высокого риска, не нормализовавших артериальное давление (АД) на предшествующей монотерапии.

Материал и методы. Исследование было ослепленным, рандомизированным («метод конвертов») с параллельными группами (по 27 человек в каждой). После 14 сут. «отмывочного периода» больные получали в течение 6 мес. по 1 таблетке утром амлодипин (5 мг) + лизиноприл (10 мг) (Экватор) или эналаприл (20 мг) + гидрохлортиазид (12,5 мг) (Ко-ренитек).

Результаты. Через 6 мес. >78% пациентов на терапии Экватором достигли целевых уровней АД, в отличие от пациентов, принимавших Ко-ренитек. Было выявлено значимое сниже-

ние толщины миокарда задней стенки левого желудочка и каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны на терапии Экватором, чем при приеме Ко-ренитека. В отличие от Ко-ренитека терапия Экватором достоверно улучшала показатели липидного обмена.

Заключение. По своей антигипертензивной активности, способности уменьшать гипертрофию левого желудочка и улучшать эластичность артерий Экватор превосходил Ко-ренитек. Аналогичная зависимость выявлена и в отношении показателя Т/Р.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия.

Поступила 01/03–2013

Принята к публикации 01/03–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 25–29

Comparative effectiveness of fixed-dose combinations of lisinopril/amlodipine and enalapril/hydrochlorothiazide

Nedogoda S. V., Chumachek E. V., Ledyayeva A. A., Tsoma A. V., Salasyuk A. S.

Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

Aim. To compare clinical effectiveness and tolerability of the fixed-dose combinations of lisinopril/amlodipine (Ekvator) and enalapril/hydrochlorothiazide (Co-renitec) in high and very-high risk patients with Stage I–II arterial hypertension, whose blood pressure (BP) levels were not normalised during the preceding antihypertensive monotherapy.

Material and methods. This blind, randomised (envelope method), parallel study included 27 patients in each group. For 6 months, participants received the first medication (1 tablet a day, in the morning). After the 14-day wash-out phase, they were switched to another medication and received either Ekvator (lisinopril 10 mg plus amlodipine 5 mg) or Co-renitec (enalapril 20 mg plus hydrochlorothiazide 12,5 mg).

Results. After 6 months of the treatment, more than 78% of the patients

receiving Ekvator achieved target BP levels, in contrast to the participants receiving Co-renitec. Moreover, the treatment with Ekvator was associated with a significant reduction in the myocardial thickness of the posterior left ventricular wall and the carotid-femoral pulse wave velocity, as well as with a significant improvement in lipid metabolism parameters.

Conclusion. Ekvator was more effective than Co-renitec in terms of antihypertensive activity, left ventricular hypertrophy reduction, and arterial elasticity improvement, as well as trough/peak ratio improvement.

Key words: arterial hypertension, combination antihypertensive therapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 25–29

В соответствии с современными подходами в лечении артериальной гипертензии (АГ) все большее значение приобретают комбинированные антигипертензивные препараты (АГП) как на начальном этапе терапии, так и для достижения целевого уровня артериального давления (АД) и лучшей защиты органов-мишеней [1, 4].

Помимо большей органопротекции к несомненным преимуществам комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) [4, 5] можно отнести:

- большую вероятность достижения целевого АД по сравнению с монотерапией, особенно у «проблемных» пациентов: сахарный диабет (СД), поражение почек, лица пожилого возраста, перенесшие инсульт (МИ);
- потенцирование антигипертензивного эффекта отдельных составляющих комбинации, что приводит к значительному усилению антигипертензивной активности;

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: (8442) 97–42–51

E-mail: nedogodasv@rambler.ru; elena-chumachek@yandex.ru

[Недогода С. В.* — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ, проректор по лечебной работе, Чумачек Е. В. — аспирант, ассистент кафедры, Ледяева А. А. — ассистент кафедры, Цома В. В. — ассистент кафедры, Саласюк А. С. — аспирант кафедры].

— лучшую переносимость лечения и уменьшение числа неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР) за счет того, что при научно-обоснованном подборе комбинации одно из лекарств нивелирует НЛР другого и наоборот.

На первом этапе становления комбинированной АГТ как альтернативы монотерапии вполне логичным было сравнение антигипертензивной активности и переносимости различных фиксированных комбинаций и монотерапии β-адреноблокаторами (β-АБ), ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистами кальция (АК) и рецепторов ангиотензина II (АРА) [6–10]. Все более широкое внедрение в реальную клиническую практику различных фиксированных комбинаций делает чрезвычайно актуальным их сравнение между собой. Однако в настоящее время подобные исследования единичны [11].

В этой связи было проведено прямое сравнительное исследование полноразовых фиксированных комбинаций амлодипин (5 мг) + лизиноприл (10 мг) (Экватор®, ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО, Венгрия) и эналаприла (20 мг) + гидрохлортиазида (Гхт) (12,5 мг) (Ко-ренитек).

Материал и методы

Сравнение клинической эффективности и переносимости фиксированных комбинаций Экватора и Ко-ренитека проводилось у больных АГ 1–2 степеней (ст.) высокого и очень высокого риска, не нормализовавших АД на предшествующей монотерапии. Исследование было ослепленным, рандомизированным («метод конвертов») с параллельными группами (гр.) (по 27 пациентов в каждой). До начала исследования больные подписывали информированное согласие. После 14 сут. «отмывочного периода» больные получали в течение 6 мес. по 1 таблетке утром амлодипин (5 мг) +

лизиноприл (10 мг) (Экватор) или эналаприл (20 мг) + Гхт (12,5 мг) (Ко-ренитек).

Критерием включения в исследование было наличие у пациента АГ 1–2 ст. тяжести высокого и очень высокого риска и отсутствие целевого уровня АД при монотерапии. Диагноз поставлен на основании Российских рекомендаций по АГ, 4 пересмотр и Национальных рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике 2011г [2, 3]. Стратификация риска проведена по шкале добавочного риска для пациентов АГ согласно Российским рекомендациям по АГ 4 пересмотра.

Критерии невключения:

- АД >180/110 мм рт.ст.
- Наличие СД.
- Возраст <18 и >60 лет.
- Наличие тяжелой печеночной (ПН), почечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–IV функциональных классов (ФК), злокачественных новообразований и других тяжелых заболеваний.
- Злоупотребление алкоголем, наркомания.
- Невозможность длительного наблюдения за больным.
- Беременность.

В качестве критерия эффективности АГТ оценивался процент лиц, достигших целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.). Целевой уровень <140/90 мм рт.ст. был взят по причине наилучшей переносимости такой величины АД у этой категории пациентов. Вероятность достижения АД <130/80 мм рт.ст. у данной категории пациентов на 2-компонентной схеме терапии изначально рассматривалась как низкая и потребовала бы 3-компонентных схем. В процессе исследования клинико-инструментальное обследование больного проводилось 4 раза. При первом визите (после подписания информированного согласия и окончания «отмывочного» периода) пациенту проводились: антропометрия — рост, вес, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ); трехкратное измерение АД, суточное мониторирование АД (СМАД) (DIASYS Integra); эхокардиография (ЭхоКГ); определение скорости пульсовой волны

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, получавших Экватор и Ко-ренитек

Показатель	Экватор	Ко-ренитек
Пол (мужчины/женщины)	12/15	8/17
Возраст, лет	60,6 ± 8,2	63,7 ± 5,2
ИМТ	29,1 ± 3,3	28,4 ± 3,1
Давность АГ, лет	11,8 ± 8,8	8,7 ± 4,8
Отягощенная наследственность (n)	18	11
ИБС	3	3
ТИА в анамнезе (n)	6	5
НТГ (n)	3	2
ГЛЖ (n)	12	8
Атеросклероз каротидных артерий (n)	20	15
Курение (n)	3	2
САД/ДАД	153,3 ± 8,2/89 ± 8,1	153,1 ± 12,9/85 ± 7,4
ЧСС	67,5 ± 6,51	65,8 ± 9,5
САДсут./ДАДсут.	152,3 ± 8,9/88,8 ± 8,4	146,1 ± 9,6/83 ± 6,4
ЧССсут.	69,2 ± 3,1	68,4 ± 6,2

Примечание: НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ТИА — транзиторная ишемическая атака. *p < 0,05.



(СПВ) на аппарате COLSON, по протоколу Complior; исследование глазного дна, сахара крови натощак, липидного спектра и электролитов — калия, натрия, магния крови. При втором визите (через 1 мес.), третьем визите (через 3 мес.) и четвертом визите (через 6 мес.) обследование больного проводилось по протоколу первого визита.

При статистической обработке результатов использовался пакет программ BMDP.

Результаты

Две сравниваемые гр. практически не отличались по демографическим и антропометрическим показателям (таблица 1).

В таблицах 2 и 3 представлены данные о влиянии 6-месячной терапии Экватором и Ко-ренитеком на клиничко-лабораторные показатели.

Экватор снижал систолическое и диастолическое давление (САД и ДАД) на 17,5% и 16%, соответственно ($p < 0,05$), а Ко-ренитек — на 8,8% и 10,2% ($p < 0,05$). По офисному измерению АД была схожая картина: Экватор снижал САД и ДАД на 19,5% и 18,8%, при применении Ко-ренитека — на -16,9% и -12,2%, соответственно. Прием Экватора не сопровождался достоверным изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС), при применении Ко-ренитека произошло увеличение ЧСС на 1,2%. Целевой уровень АД был достигнут у 78%, принимавших Экватор, и у 73% пациентов, принимавших Ко-ренитек.

Процент пациентов на терапии Экватором, достигших АД $< 130/80$ мм рт.ст., был: по САД 73%, по ДАД — 82% от всех пациентов, достигших целевого АД $140/90$ мм рт.ст.; на терапии Ко-ренитек данный процент был значимо меньше и составил: по САД — 42%, по ДАД — 75%, соответственно.

Также был рассчитан показатель Т/Р (отношение остаточного антигипертензивного эффекта к максимальному (%)) — рассчитывается как отношение среднего снижения АД в промежутке между 20 и 24 ч после приема препарата к максимальному снижению АД после приема препарата. Использование Т/Р позволяет получить представление о длительности и равномерности действия антигипертензивного препарата (АГП). При расчете показателя Т/Р (по данным СМАД) для САД в гр больных, получавших Экватор, он составил 84,1%, а в гр Ко-ренитек — 71,1% ($p < 0,05$).

Снижение толщины миокарда задней стенки левого желудочка (ТМЗСЛЖ) и каротидно-феморальной СПВ (СПВкф) было более выраженным после лечения Экватором, чем при приеме Ко-ренитека: ТМЗСЛЖ — 17,1% vs 8,2%, СПВ — 30,5% vs 9,2%, соответственно. Значимой динамики по индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и толщине межжелудочковой перегородки (ТМЖП) получено не было на терапии данными препаратами

Экватор®

амлодипин + лизиноприл

Табл., 5+10 мг, 10+20 мг № 30



В два раза больше аргументов!

- ✓ Уникальная фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла.
- ✓ Эффективный контроль АД и защита органов-мишеней.
- ✓ Более безопасное лечение.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Таблица 2

Влияние Экватора на клинико-лабораторные показатели

Показатель	Исходно	После терапии
САД, мм рт.ст.	153,3±8,2	123,3±14,1
ДАД, мм рт.ст.	89±8,1	72,2±5,4
ЧСС, уд/мин	67,5±6,5	69,6±6,6
САДсут., мм рт.ст.	152,3±8,9	126±7,8*
ДАДсут., мм рт.ст.	88,8±8,4	74,6±4,4*
ЧССсут., уд/мин	69,2±3,1	68,4±4,7
ТМЗСЛЖ, мм	1,3±0,2	1,08±0,1*
ИММЛЖ, г/м ²	127,3±4,1*	126,5±2,6*
ТМЖП, мм	11,8±1,9*	11,6±1,6*
СПВкф, м/с	13,4±1,5	9,3±1,2*
Каротидно-радиальная СПВ, м/с	10,3±1,7	8,5±1,3*
ОХС, ммоль/л	5,9±1,5	5,37±0,49*
ЛНП, ммоль/л	4,1±0,86	3,4±0,41*
ЛВП, ммоль/л	1,18±0,29	1,27±0,3*
ТГ, ммоль/л	1,4±0,8	1,4±0,5
Глюкоза, ммоль/л	5,5±0,51	5,4±0,7
Калий, ммоль/л	4,6±0,4	4,4±0,4
Натрий, ммоль/л	147,3±5,2	145,8±2,3
Магний, ммоль/л	0,9±0,1	0,9±0,1

Примечание: ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ЛВП — липопротеиды высокой плотности; * — $p < 0,05$.

Таблица 3

Влияние Ко-ренитека на клинико-лабораторные показатели

Показатель	Исходно	После терапии
САД, мм рт.ст.	153,1±12,9	127,1±16,1
ДАД, мм рт.ст.	85±7,4	74,6±6,4
ЧСС, уд/мин	65,8±9,5	71,2±6,9
САДсут., мм рт.ст.	146,1±9,6	133,2±12,4*
ДАДсут., мм рт.ст.	83±6,4	74,5±3,6*
ЧССсут., уд/мин	68,4±6,2	67,6±8,1
ТМЗСЛЖ, мм	1,2±0,2	1,1±0,2
ИММЛЖ	131,1±3,2*	130,7±3,7*
ТМЖП	11,7±1,9*	11,6±1,6*
СПВкф, м/с	13,1±3,6	12,1±2,5*
Каротидно-радиальная СПВ, м/с	10,6±2,9	10,07±2,1*
ОХС, ммоль/л	5,7±1,1	5,6±1,1
ЛНП, ммоль/л	3,5±0,99	3,3±0,56
ЛВП, ммоль/л	1,41±0,4	1,41±0,1
ТГ, ммоль/л	1,86±1,3	1,82±0,3
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,73	5,2±0,9
Калий, ммоль/л	4,7±0,4	4,3±0,45
Натрий, ммоль/л	147±3,5	142,7±2,9
Магний, ммоль/л	1,0±0,1	0,9±0,1

Примечание: ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ЛВП — липопротеиды высокой плотности; * — $p < 0,05$.

(на Экваторе ИММЛЖ снизился на 0,6%, ТМЖП — на 1,7%, на Ко-ренитеке снижение составило 0,3% и 0,8% соответственно).

В отличие от Ко-ренитека терапия Экватором достоверно улучшала показатели липидного обмена.

В данном исследовании нежелательных и серьезных нежелательных явлений, связанных

и не связанных с приемом исследуемых препаратов, зарегистрировано не было.

Обсуждение

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что полнодозовая комбинация Экватора эффективнее по своей антигипертензивной активности, чем

Ко-ренитека. Выраженные различия между этими двумя фиксированными комбинациями были выявлены в отношении их кардио- и ангиопротективного действий. Экватор уменьшал ТМЗСЛЖ и СПВкф больше, чем Ко-ренитек.

Этому факту существует логичное объяснение, в основе которого лежат существенные фармакодинамические отличия между отдельными ингредиентами обеих комбинаций. Наличие в комбинации амлодипина, безусловно, обеспечивает более мощный ангио- и кардиопротективный эффекты по сравнению с гидрохлортиазидом. Длительность антигипертензивного эффекта Экватора существенно превосходит таковую у Ко-ренитека, что находит свое выражение в существенно лучшем коэффициенте

Т/Р. Этот фактор также может приводить к более выраженному органопротективному действию.

Выводы

По своей антигипертензивной активности фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла (Экватор) превосходит комбинацию эналаприла и Гхт (Ко-ренитек).

По способности уменьшать гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) и улучшать эластичность артерий комбинация амлодипина и лизиноприла (Экватор) превосходит комбинацию эналаприла и Гхт (Ко-ренитек).

По показателю Т/Р фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла (Экватор) превосходит комбинацию эналаприла и Гхт (Ко-ренитек).

Литература

1. Recommendations about prevention, diagnostics and treatment of arterial hypertension. Arterial hypertension 2001; 7 (1): Appendix. Russian (Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия 2001; 7 (1): (Приложение)).
2. The Russian medical society on an arterial hypertension (RMOAG), the All-Russian Scientific Organization of Cardiologists (ARSOC). Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (the fourth revision), 2010. System Hypertensia magazine 2010; 3. Russian (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) 2010. Ж Системные гипертензии 2010; 3).
3. National recommendations about cardiovascular prevention. Cardiovascular therapy and prevention 2011; 10 (6) Appendix 2). Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6) Приложение 2)).
4. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial Hypertension. Guidelines Committee. J of Hypertension 2003; 21: 1011–53.
5. Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, et al. Long term efficacy of a new fixed very low dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first line therapy in elderly hypertensive patients. J Hypertens 2000; 18: 327–37.
6. Chen JMH, Heran BS, Wright JM, et al. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as secondline therapy for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD007187.
7. Chobanian AV. Major improvement in the control of hypertension in Canada. CMAJ 2011; available at: <http://www.cmaj.ca>.
8. Chrysant SG. Using fixed-dose combination therapies to achieve blood pressure goals. Clin Drug Investig 2008; 28 (11): 713–34.
9. Egan BM, Bandyopadhyay D., Shaftman S.R. et al. The impact of initial treatment of hypertension on control in the first year: Comparison of initial monotherapy, free-dose combination, and fixed-dose combinations. ASH 2011; Abstract PO-142
10. Silva PM. Efficacy of fixed-dose combination therapy in the treatment of patients with hypertension: focus on amlodipine/lisinopril. Clin Drug Investig 2010; 30 (9): 625–41.
11. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyayeva AA, et al. Increase of efficiency of hypotensive therapy when using the fixed combinations. Arterial hypertension 2011; 6: 514–7. Russian (Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А., и др. Повышение эффективности гипотензивной терапии при использовании фиксированных комбинаций. Артериальная гипертензия 2011; 6: 514–7).

Особенности ремоделирования левого желудочка и аппарата митрального клапана у больных ишемической болезнью сердца с прогрессированием митральной регургитации после хирургического лечения

Бузиашвили Ю. И., Кокшенева И. В., Хуцураули Е. М., Арутюнова Я. Э., Махмудов Ш. Г.
Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН. Москва, Россия

Прогрессирование ишемической митральной регургитации (МР) у больных после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) остается одной из наиболее сложных и нерешенных проблем лечения ишемической болезни сердца (ИБС).

Цель. Изучить функциональное состояние миокарда, особенности ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и аппарата митрального клапана у больных ИБС с прогрессированием МР после операции изолированного АКШ и АКШ в сочетании с хирургической реконструкцией ЛЖ.

Материал и методы. В исследовании проведен анализ данных 101 больного ИБС, которым выполнялось хирургическое лечение.

Результаты. Механизмы прогрессирования МР после операции изолированного АКШ и АКШ в сочетании с хирургической реконструкцией ЛЖ различаются. После изолированной операции АКШ наблюдается развитие как локального, так и глобального ремоделирования ЛЖ, обусловленных рядом факторов. Прогрессирование МР после операции АКШ в сочетании с хирургической реконструкцией ЛЖ обусловлено развитием глобального ремоделирования

ЛЖ. Группы больных с прогрессированием МР после хирургического лечения значительно отличаются от пациентов без прогрессирования МР по всем основным показателям геометрии митрального клапана (МК).

Заключение. Определены категории больных с высоким риском прогрессирования МР после хирургического лечения. Ведущим механизмом прогрессирования МР является развитие ремоделирования ЛЖ (локального и глобального), приводящее к смещению папиллярных мышц, натяжению и рестриктивному характеру движения створок МК.

Ключевые слова: ишемическая митральная регургитация, прогрессирование митральной недостаточности, аортокоронарное шунтирование, хирургическая реконструкция левого желудочка.

Поступила 14/05–2012

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 30–40

Left ventricular remodelling and mitral valve remodelling in coronary heart disease patients with post-surgery progression of mitral regurgitation

Buziashvili Yu. I., Koksheneva I. V., Khuzurauli E. M., Arutyunova Ya. E., Makhmudov Sh. G.
A. N. Bakoulev Research Centre for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, Russia

The progression of ischemic mitral regurgitation (MR) after coronary artery bypass graft (CABG) surgery remains one of the most complex and still unresolved problems in the treatment of coronary heart disease (CHD).

Aim. To study myocardial function, left ventricular (LV) remodelling, and mitral valve (MV) remodelling in CHD patients with MR progression after isolated CABG or CABG combined with LV reconstructive surgery.

Material and methods. In total, 101 CHD patients after CABG were included in the analysis.

Results. The mechanisms of MR progression after isolated CABG differ from those after CABG and LV reconstructive surgery. After the former, LV remodelling progresses both locally and globally, while after the latter,

the LV remodelling progression is predominantly global. The patients with post-surgery MR progression differ from their peers without MR in terms of all key parameters of MV geometry.

Conclusion. The leading mechanism of MR progression is local and global LV remodelling, which leads to papillary muscle dislocation and MV leaflet tension and restricted motion. The categories of patients with a high risk of post-surgery MR progression are defined.

Key words: ischemic mitral regurgitation, progressing mitral insufficiency, coronary artery bypass graft surgery, left ventricular reconstructive surgery.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 30–40

Ишемическая митральная регургитация (МР) остается одной из наиболее сложных и нерешенных проблем лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Пациенты с ИБС и МР имеют более плохой прогноз, чем пациенты с ИБС без митральной недостаточности (МН). У пациентов с тяжелой ишемической МР летальность в течение 1 года составляет 40%, с умеренной — 17%, с легкой — 10%, без

митральной регургитации — 6% [12]. Исследование SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) 1997 [10] показало, что умеренная ишемическая МР увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности даже у пациентов без сердечной недостаточности (СН) — 29% vs 12% ($p < 0,001$), а также при наличии недостаточности кровообращения (НК) — 24% vs 16% ($p < 0,001$).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8–985–978–61–15

E-mail: Koksheneva.inna@yandex.ru

[Бузиашвили Ю. И. — д. м. н., профессор, академик РАМН, руководитель клинко-диагностического отделения, заместитель директора по научной работе, Кокшенева И. В.* — старший научный сотрудник, Хуцураули Е. М. — аспирант, Арутюнова Я. Э. — аспирант, Махмудов Ш. Г. — аспирант].

В настоящее время остаются значимой проблемой вопросы прогрессирования МР у больных ИБС, подвергшихся операциям изолированного аортокоронарного шунтирования (АКШ) и АКШ в сочетании с хирургической реконструкцией левого желудочка (ЛЖ), что значительно ухудшает клиническое состояние пациентов и дальнейший прогноз. Важными аспектами проблемы являются понимание механизмов прогрессирования недостаточности митрального клапана (МК), выявление факторов риска (ФР), дооперационных предикторов, что может дать основу для разработки более рациональных подходов к ее коррекции и мер профилактики прогрессирования в дальнейшем.

В связи с этим, целью исследования явилось изучить функциональное состояние миокарда, особенности ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и аппарата МК у больных ИБС с прогрессированием МР после операции изолированного АКШ и АКШ в сочетании с хирургической реконструкцией ЛЖ.

Материал и методы

Характеристика больных. В исследование включен 101 больной ИБС с умеренной МР 1–2 степеней (ст.), которым было выполнено хирургическое лечение. Пациенты разделены на 4 группы (гр.):

1А гр. (n=40) — после операции изолированного АКШ без прогрессирования МН, без МР или с умеренной ее ст.;

1Б гр. (n=17) — после изолированного АКШ с прогрессированием МН до значимой ст.;

2А гр. (n=30) — после АКШ и хирургической реконструкции постинфарктной аневризмы ЛЖ без прогрессирования МН, без МР или с умеренной ее ст.;

2Б гр. (n=14) — после АКШ и хирургической реконструкции ЛЖ с прогрессированием МН до значимой ст.

Клиническая характеристика больных до и после оперативного лечения, представлена в таблицах 1, 2. По возрастным показателям гр. не различались. До хирургического лечения во всех гр. преобладали пациенты с тяжелыми клиническими проявлениями коронарной недостаточности, стенокардия III–IV функционального класса (ФК) отмечалась в 1А гр. у 66% больных, в 1Б — у 88%, во 2А — у 53%, во 2Б — у 72% пациентов, нестабильная стенокардия (НС) у 3% пациентов 1А гр., у 3% — 2А и у 7% — 2Б гр.

Среднее количество перенесенных в анамнезе инфарктов миокарда (ИМ) у 1 больного было несколько больше у больных 1Б и 2Б гр., однако различия статистически недостоверны: в 1А гр. — $1,33 \pm 0,09$, в 1Б — $1,64 \pm 0,19$ ($p=0,09$), во 2А — $1,24 \pm 0,1$, во 2Б — $1,43 \pm 0,18$ ($p=0,32$). При анализе топографии перенесенных ИМ обращает на себя внимание существенно большая их частота задней стенки ЛЖ в гр. больных с прогрессированием МР: в 1А гр. ИМ задней стенки ЛЖ перенесло 48% больных, в 1Б гр. — 76% ($p=0,03$), во 2А — 20%, во 2Б — 43%. Причем количество Q-ИМ задней стенки было также больше в 1Б и 2Б гр.

По количеству шунтированных коронарных артерий (КА) и полноте реваскуляризации миокарда гр. были

сопоставимы. Среднее количество шунтированных КА в 1А гр. составило $2,9 \pm 0,16$, в 1Б — $3,25 \pm 0,19$ ($p=0,21$), во 2А — $2,2 \pm 0,14$, во 2Б — $2,3 \pm 0,22$ ($p=0,69$). Полная реваскуляризация миокарда выполнена у 85% больных в 1А гр. и у 94% больных в 1Б ($p=0,34$), во 2А у 77%, во 2Б у 64% ($p=0,35$). При анализе частоты невозможности выполнить реваскуляризацию той или иной КА, между 1А и 1Б гр. статистически значимых различий не выявлено. При сравнении 2А и 2Б гр., в гр. с прогрессированием МН отмечена большая частота нешунтирования правой КА (ПКА): 7% и 21% ($p=0,15$).

Средний срок наблюдения во всех гр. составил 5 лет. На момент повторного обследования у подавляющего большинства пациентов отсутствовали приступы стенокардии: у 77% больных в 1А гр., у 82% в 1Б ($p=0,68$), у 60% во 2А, у 79% во 2Б гр. ($p=0,21$). Умеренные проявления коронарной недостаточности — стенокардия I–II ФК отмечались у 23% больных в 1А гр., у 12% больных в 1Б ($p=0,34$), у 40% во 2А и у 21% во 2Б гр. Выраженные проявления коронарной недостаточности (стенокардия III ФК) наблюдалась лишь у 1 (6%) больного в 1Б гр. ИМ за период после хирургического лечения перенесли 10% больных в 1А гр. и 18% больных в 1Б гр. ($p=0,37$), 1 больной (3%) во 2А гр.

Симптомы хронической СН (ХСН) значительно чаще отмечались у пациентов с прогрессированием МН: у 77% больных в 1Б гр., из них тяжелые проявления ХСН (III–IV ФК NYHA) — у 23%; у 100% больных во 2Б гр., из них III–IV ФК NYHA — 61%. Тогда как у больных без прогрессирования МН симптомы ХСН отмечались лишь у 10% больных в 1А гр., только I–II ФК ($p=0,006$) и у 56% больных во 2А гр.

В отдаленные сроки после операции шунтографию выполнили 14 пациентам в 1А гр., 6 пациентам в 1Б, 6 во 2А и 4 пациентам во 2Б гр. Показаниями к проведению исследования было подозрение на наличие дисфункции шунтов. По результатам проведенных шунтографий тромбоз шунтов выявлен у 5 пациентов в 1А гр., у 4 — в 1Б гр., у 1 (17%) во 2А и у 4 (100%) во 2Б. Отмечалась достоверно большая частота тромбоза шунта к ПКА у больных с прогрессированием МН — в 1Б и 2Б гр.

Эхокардиография (ЭхоКГ). Ультразвуковое исследование проводилось на аппаратах «Sonos 5500» фирмы «Hewlett-Packard» в В- и М-режимах секторальным датчиком (2,7–3,5 МГц). Конечно-систолический (КСО), конечно-диастолический (КДО) объемы и фракция выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывались по формуле площадь — длина в модификации Simpson из апикальной 4-камерной позиции. Определялись следующие показатели геометрии ЛЖ: длинная ось ЛЖ — расстояние от фиброзного кольца (Фк) МК до верхушки ЛЖ в диастоле; индексы сферичности (ИС) ЛЖ на базальном (б/у), среднем (с/у), верхушечном (в/у) уровнях — отношение септально-бокового размера ЛЖ, определяемого в апикальной 4-камерной позиции на базальном, срединном и верхушечном уровнях к длинной оси ЛЖ, размеры оценивались в диастоле.

Определялись следующие показатели геометрии аппарата МК: межпапиллярная дистанция (МПД) — расстояние между основаниями папиллярных мышц (ПМ), измерялась в парастернальной позиции по короткой оси на уровне ПМ МК; диаметр фиброзного кольца (Фк) МК (септально-боковой) измерялся в апикальной 4-камерной позиции в конце диастолы; площадь тентинга (Пл

Клиническая характеристика больных до хирургического лечения

Параметр	1А гр.	1В гр.	2А гр.	2В гр.
Количество больных (n)	40	17	30	14
Возраст (лет)	52,6±2,34	57,9±2,83 (p=0,2)	53,3±1,49	54,8±2,6 (p=0,6)
Стенокардия (ССС):				
I–II ФК	12 (31%)	2 (12%)	13 (44%)	3 (21%)
III–IV ФК	26 (66%)	15 (88%)	16 (53%)	10 (72%)
НС	2 (3%)	0	1 (3%)	1 (7%)
Количество ИМ (у 1 больного)	1,33±0,09	1,64±0,19 (p=0,09)	1,24±0,1	1,43±0,18 (p=0,32)
ИМ передней стенки ЛЖ:				
неQ-ИМ	5 (13%)	3 (18%)	0	0
Q-ИМ	22 (55%)	8 (47%)	28 (93%)	12 (86%)
Из них, аневризма ЛЖ	-	-	28 (93%)	12 (86%)
ИМ задней стенки ЛЖ:				
неQ-ИМ	7 (18%)	5 (29%)	1 (3%)	4 (29%)
Q-ИМ	12 (30%)	8 (47%)	5 (17%)	2 (14%)
Из них, аневризма ЛЖ	-	-	2 (7%)	2 (14%)
ХСН (NYHA):				
I–II ФК	6 (15%)	9 (57%)	15 (50%)	10 (72%)
III–IV ФК	0	0	12 (40%)	4 (28%)
Нет симптомов ХСН	34 (85%)	8 (43%)	3 (10%)	0
Характеристика выполненных операций				
Количество шунтированных артерий	2,9±0,16	3,25±0,19	2,2±0,14	2,3±0,22
Полная реваскуляризация	34 (85%)	16 (94%)	23 (77%)	9 (64%)
Неполная реваскуляризация	6 (15%)	1 (6%)	7 (23%)	5 (36%)
Не шунтировано:				
ПМЖВ	0	1 (6%)	2 (7%)	0
ОВ	1 (3%)	0	4 (13%)	2 (14%)
ПКА	5 (12%)	0	2 (7%)	3 (21%)
Хирургическая реконструкция ЛЖ:				
Резекция аневризмы ЛЖ с вентрикулопластикой по Dog	-	-	25 (83%)	11 (79%)
Резекция аневризмы ЛЖ с линейной вентрикулопластикой.	-	-	3 (10%)	1 (7%)
Резекция аневризмы задней стенки ЛЖ	-	-	2 (7%)	2 (14%)

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

Тент) — площадь фигуры, основание которой образовано плоскостью Фк МК, а стороны — предсердной поверхностью створок МК (СМК), измерялась в апикальной 4-камерной позиции в конце систолы; коаптационное расстояние (КР) — длина перпендикуляра, проведенного от плоскости Фк МК до точки коаптации СМК, измерялось в апикальной 4-камерной позиции в конце систолы; углы: коаптации передней и задней створок (ПМС и ЗМС) МК (α), между ПМС и Фк МК (β), между ЗМС и Фк МК (ω), между задней ПМ (ЗПМ) и стенкой ЛЖ, между передней ПМ (ППМ) и стенкой ЛЖ, определялись в апикальной 4-камерной позиции в конце систолы с помощью транспорта.

Результаты

Функциональное состояние миокарда и параметры геометрии ЛЖ до и после хирургического лечения
Объемные и геометрические показатели ЛЖ до операции. При сравнении данных в гр. изолированного АКШ до хирургического лечения выявлены признаки более значительного глобального ремоделирования ЛЖ в 1В гр.: большие линейные и объемные показатели ЛЖ: конечно-диастолический размер (КДР) — 5,4±0,11 см и 6,6±0,21 см (p=0,0001),

КДО — 150,4±4,7 мл и 170,4±11,1 мл (p=0,05), КСО — 77,3±3,8 мл и 93,0±9,8 мл (p=0,07), индекс сферичности ЛЖ — 0,64±0,02 и 0,66±0,001, в 1А и 1В гр., соответственно (p=0,52). 2А и 2В гр. до выполнения хирургического лечения по линейным размерам и объемным показателям ЛЖ существенно не отличались, у больных обеих гр. наблюдалась значительная дилатация и ремоделирование ЛЖ, обусловленные наличием постинфарктной аневризмы ЛЖ: КДО — 231,5±10,3 мл, 219,0±13,0 мл (p=0,47), КСО — 138,9±8,0 мл и 129,6±11,7 мл (p=0,51), КДР ЛЖ — 6,0±0,07 см и 6,2±0,11 см (p=0,1). Однако ИС ЛЖ был достоверно больше во 2В гр., что свидетельствует о более тяжелом нарушении геометрии ЛЖ (более сферичная форма ЛЖ): 0,66±0,02 и 0,74±0,03 (p=0,03) (таблица 3).

Сократительная функция и миокардиальный резерв ЛЖ до операции. При сравнении данных 1А и 1В гр., средняя ФВ ЛЖ в состоянии покоя существенно не различалась между двумя гр. до операции: 48,6±1,21% и 47,2±2,73% (p=0,59). Пациентам со сниженной ФВ ЛЖ была проведена проба на определение жизнеспособности миокарда — стресс-ЭхоКГ с малыми дозами

Таблица 2

Клинико-инструментальные данные после хирургического лечения

Параметр	1А гр.	1В гр.	2А гр.	2В гр.
Возраст на момент обследования (лет)	57,9±1,34	64,0±1,75	58,2±1,63	60,2±2,3
Срок наблюдения после операции (лет)	5,35±0,58	6,0±0,92	5,0±0,51	5,4±0,78
Стенокардия:				
I–II ФК	9 (23%)	2 (12%)	12 (40%)	3 (21%)
III–IV ФК	0	1 (6%)	0	0
Нет стенокардии	31 (77%)	14 (82%)	12 (60%)	11 (79%)
ИМ после операции	4 (10%)	3 (18%)	1 (3%)	0
ИМ передней стенки ЛЖ:				
неQ-ИМ	1 (3%)	2 (12%)	0	0
Q-ИМ	0	0	0	0
ИМ задней стенки ЛЖ:				
неQ-ИМ	3 (7%)	0	1 (3%)	0
Q-волновой	0	1 (6%)	0	0
ХСН (NYHA):				
I–II ФК	4 (10%)	9 (54%)	15 (53%)	5 (39%)
III–IV ФК	0	4 (23%)	1 (3%)	9 (61%)
Нет симптомов ХСН	36 (90%)	4 (23%)	14 (44%)	0
Данные шунтографии				
Количество больных, которым выполнена шунтография (n)	14	6	6	4
Тромбоз 1 шунта	2 (14%)	1 (17%)	1 (17%)	4 (100%)
Тромбоз 2 шунтов	3 (21%)	2 (33%)	0	0
Нормальная функция шунтов	9 (65%)	3 (50%)	5 (83%)	0
Тромбоз шунта:				
к ПМЖВ	0	0	0	1 (25%)
в систему ОВ	3 (21%)	2 (33%)	0	1 (25%)
к ПКА	3 (21%)	3 (50%)	1 (17%)	2 (50%)

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

добутина. По результатам пробы отмечен достоверно лучший сократительный резерв миокарда в 1А гр. — при инфузии малых доз добутина отмечено возрастание ФВ ЛЖ до 55,1±0,88% в 1А гр. и до 49,0±0,91% в 1В гр. (p=0,0001). При качественном анализе сегментарной сократимости выявлено, что в 1В гр. отмечалось большее количество сегментов ЛЖ с рубцовыми изменениями миокарда — 12% и 19% (p=0,23), с обратимой дисфункцией (гибернацией) миокарда — 28% и 44% (p=0,034), и, соответственно, меньшее количество нормальных, неасинергичных сегментов миокарда — 60% и 37% (p=0,002), в 1А и 1В гр., соответственно.

При сравнении 2А и 2В гр., средняя ФВ ЛЖ в состоянии покоя также существенно не различалась между двумя гр. до операции: 40,5±0,94% и 40,0±2,0% (p=0,8). По данным пробы с малыми дозами добутина у больных 2В гр. отмечался достоверно более низкий миокардиальный резерв, в сравнении с пациентами 2А гр. — более низкий прирост ФВ ЛЖ, что свидетельствует о более тяжелом поражении миокарда. Максимальная ФВ ЛЖ на малых дозах добутина составила во 2А гр. — 52,7±0,95%, во 2В гр. — 46,8±1,89% (p=0,03). При качественном анализе сегментарной сократимости количество сегментов ЛЖ с рубцовым поражением и обратимой дисфункцией миокарда было больше

во 2В гр., а количество нормокинетичных сегментов достоверно ниже. Необратимые рубцовые изменения миокарда выявлены в 23% и 26% сегментов (p=0,36), обратимая дисфункция миокарда (гибернация) — в 67% и 70% (p=0,51), нормальная функция миокарда — в 10% и 4% сегментов (p=0,007) во 2А и 2В гр., соответственно (таблица 4).

Сократительная функция и параметры геометрии ЛЖ после операции. В отдаленные сроки после хирургического лечения в гр. больных с прогрессирующим МР выявлено значительно более выраженное ремоделирование ЛЖ: большие объемные показатели ЛЖ и более выраженные нарушения ИС ЛЖ. При сравнении гр. после изолированного АКШ (1А и 1В гр.): КДО — 149,5±5,7 мл и 166,6±6,1 мл (p=0,08), КСО — 73,5±4,0 мл и 90,1±12,2 мл (p=0,1); ИС ЛЖ на б/у — 0,62±0,01 и 0,7±0,02 (p=0,0001), с/у — 0,57±0,02 и 0,64±0,02 (p=0,041) и в/у — 0,44±0,02 и 0,46±0,03 (p=0,2) уровнях ЛЖ. Обращает на себя внимание более значительное увеличение ИС на б/у ЛЖ в 1В гр. В 1А гр. отмечено улучшение сократительной функции миокарда в отдаленные сроки после операции, в сравнении с дооперационными показателями. Тогда как в 1В гр. в отдаленные сроки после операции средняя ФВ ЛЖ была ниже, чем до операции. Выявлены статистически достоверные различия между гр. по ФВ ЛЖ после

Сократительная функция, миокардиальный резерв и объемные показатели ЛЖ до операции

Параметр	1А гр.	1В гр.	р	2А гр.	2В гр.	р
КДО ЛЖ (мл)	150,4±4,7	170,4±11,1	0,05	231,5±10,3	219,0±13,0	0,47
КСО ЛЖ (мл)	77,3±3,8	93,0±9,8	0,07	138,9±8,0	129,6±11,7	0,51
ФВ ЛЖ (%)	48,6±1,21	47,2±2,73	0,587	40,5±0,94	40,0±2,0	0,8
КДР (см)	5,4±0,11	6,6±0,21	0,0001	6,0±0,07	6,2±0,11	0,1
ИС ЛЖ	0,64±0,02	0,66±0,001	0,519	0,66±0,02	0,74±0,03	0,03
Данные стресс-ЭхоКГ с добутамином (малые дозы):						
Количество больных, которым выполнена стресс-ЭхоКГ с добутамином (n)	8	3		7	6	
ФВ ЛЖ (%)	55,1±0,88	49,0±0,91	0,0001	52,7±0,95	46,8±1,89	0,03
Рубец	15 (12%)	9 (19%)	0,23	26 (23%)	25 (26%)	0,36
Обратимая дисфункция	36 (28%)	1 (44%)	0,034	75 (67%)	67 (70%)	0,51
Нормальная функция	77 (60%)	18 (37%)	0,002	11 (10%)	4 (4%)	0,007

операции: в 1А гр. — 50,4±0,91%, в 1В гр. — 45,9±2,5% (р=0,04).

При сравнении гр. после АКШ в сочетании с хирургической реконструкцией ЛЖ, у пациентов с нормальной функцией МК наблюдалось достоверное уменьшение объемных показателей ЛЖ в отдаленные сроки после операции — КДО с 231,5±10,3 мл до 177,6±8,9 мл (р=0,0001), КСО со 138,9±8,0 мл до 93,0±6,3 мл (р=0,0001), в сравнении с дооперационными показателями; тогда как у пациентов с прогрессированием МР прослеживалась отрицательная динамика — увеличение объемных показателей ЛЖ: КДО с 219,0±13,0 мл до 245,9±7,5 мл (р=0,05), КСО со 129,6±11,7 мл до 161,1±7,5 мл (р=0,027) и еще более тяжелое нарушение формы ЛЖ: ИС с 0,74±0,03 до 0,79±0,04 (р=0,32), в сравнении с дооперационными данными. В отдаленные сроки после операции гр. достоверно различались по объемным показателям: КДО (р=0,0001), КСО (р=0,001), по ИС. ИС на б/у — 0,79±0,03 и 0,83±0,04 (р=0,44), на с/у — 0,69±0,02 и 0,79±0,04 (р=0,01), на в/у — 0,49±0,02 и 0,51±0,02 (р=0,54), во 2А и 2В гр., соответственно. В отдаленные сроки после операции у больных

2А гр. наблюдалось улучшение глобальной сократительной функции — возрастание ФВ ЛЖ, в сравнении с дооперационными значениями — с 40,5±0,94% до 46,4±1,0% (р=0,001), во 2В гр. отмечено ухудшение глобальной сократительной функции ЛЖ, в сравнении с дооперационными данными — снижение ФВ ЛЖ с 40,0±2,0% до 36,1±2,3% (р=0,21) (таблица 5).

Показатели геометрии структур МК после хирургического лечения

Показатели геометрии структур МК в гр. больных после изолированного АКШ. Сравнительный анализ показателей геометрии структур МК в двух гр. больных после операции изолированного АКШ показал, что у пациентов с прогрессированием МН наблюдалось более тяжелое ремоделирование аппарата МК. Фк МК было несколько больше в 1В гр.: 3,15±0,04 см и 3,4±0,1 см (р=0,08), однако в обеих гр. средние размеры Фк были в пределах нормальных значений. МПД достоверно больше в гр. с прогрессированием МР: 2,49±0,06 см и 2,94±0,1 см (р=0,0001) в 1А и 1В гр., соответственно. Пл Тент увеличена в обеих гр., но более значительно в гр. с прогрессированием МР: 2,0±0,08 см и 2,4±0,25 (р=0,03), в 1А

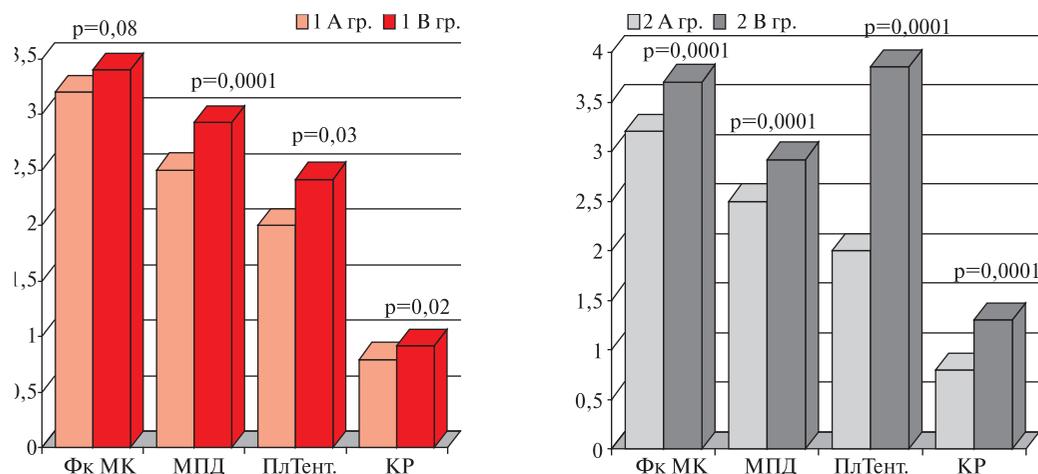


Рис. 1 Показатели геометрии структур МК в 4 гр.

Таблица 4

Сократительная функция, объемные показатели и параметры геометрии ЛЖ после операции

Параметр	1А гр.	1В гр.	p	2А гр.	2В гр.	p
КДО ЛЖ (мл)	149,5±5,7	166,6±6,1	0,08	177,6±8,9	245,9±7,5	0,0001
КСО ЛЖ (мл)	73,5±4,0	90,1±12,2	0,1	93,0±6,3	161,1±7,5	0,0001
ФВ ЛЖ (%)	50,4±0,91	45,9±2,5	0,04	46,4±1,0	36,1±2,3	0,0001
ИС ЛЖ на б/у	0,62±0,01	0,7±0,02	0,0001	0,79±0,03	0,83±0,04	0,44
ИС ЛЖ на с/у	0,57±0,02	0,64±0,02	0,041	0,69±0,02	0,79±0,04	0,01
ИС ЛЖ на в/у	0,44±0,02	0,46±0,03	0,2	0,49±0,02	0,51±0,02	0,54

Таблица 5

Сократительная функция, объемные показатели и параметры геометрии ЛЖ после операции

Параметр	1А гр	1В гр	p	2А гр	2В гр	p
КДО ЛЖ (мл)	149,5±5,7	166,6±6,1	0,08	177,6±8,9	245,9±7,5	0,0001
КСО ЛЖ (мл)	73,5±4,0	90,1±12,2	0,1	93,0±6,3	161,1±7,5	0,0001
ФВ ЛЖ (%)	50,4±0,91	45,9±2,5	0,04	46,4±1,0	36,1±2,3	0,0001
ИС ЛЖ на б/у	0,62±0,01	0,7±0,02	0,0001	0,79±0,03	0,83±0,04	0,44
ИС ЛЖ на с/у	0,57±0,02	0,64±0,02	0,041	0,69±0,02	0,79±0,04	0,01
ИС ЛЖ на в/у	0,44±0,02	0,46±0,03	0,2	0,49±0,02	0,51±0,02	0,54

и 1В гр., соответственно. КР достоверно больше в гр. с прогрессированием МР: $0,8±0,03$ см и $0,92±0,04$ см ($p=0,027$), в 1А и 1В гр., соответственно.

Углы между створками МК и Фк, угол коаптации створок в обеих гр. были в пределах нормальных значений и существенно между гр. не различались. Угол α — $127,4±3,20$ и $131,5±3,30$ ($p=0,43$), угол β — $28,8±1,30$ и $27,6±2,50$ ($p=0,64$), угол ω — $33,6±1,70$ и $33,2±1,90$ ($p=0,88$) в 1А и 1В гр., соответственно. Угол между ППМ и боковой стенкой ЛЖ был несколько больше в 1В гр., однако различия между гр. статистически недостоверны: $48,0±1,90$ и $52,2±3,80$ ($p=0,27$) в 1А и 1В гр., соответственно. Угол между ЗПМ и боковой стенкой ЛЖ был в пределах нормальных значений в обеих гр. и существенно между гр. не различался: $37,8±1,680$ и $43,5±5,20$ ($p=0,19$) в 1А и 1В гр., соответственно (рисунок 1, 2).

Показатели геометрии структур МК в гр. больных после АКШ в сочетании с хирургической реконструкцией ЛЖ. В гр. больных с прогрессированием

МН выявлено значительное ремоделирование аппарата МК, гр. достоверно различались по основным показателям. Размеры Фк МК были увеличены во 2В гр. и достоверно различались с аналогичным показателем во 2А гр.: $3,2±0,03$ см и $3,7±0,1$ см ($p=0,0001$) во 2А и 2В гр., соответственно. МПД была увеличена в гр. с прогрессированием МН и достоверно различалась со 2А гр.: $2,5±0,07$ см и $2,92±0,03$ см ($p=0,0001$) во 2А и 2В гр., соответственно. Пл Тент была увеличена в обеих гр., но более значительно в гр. с прогрессированием МР: $2,0±0,11$ см² и $3,85±0,45$ см² ($p=0,0001$) во 2А и 2В гр., соответственно. КР было также существенно увеличено в гр. больных с прогрессированием МР: $0,8±0,05$ см и $1,3±0,11$ см ($p=0,0001$) во 2А и 2В гр., соответственно.

Достоверные различия между гр. выявлены и в отношении углов между створками МК и Фк, в отношении угла коаптации. В гр. с прогрессированием МН наблюдалось уменьшение угла коаптации створок и увеличение углов между ПМС и Фк

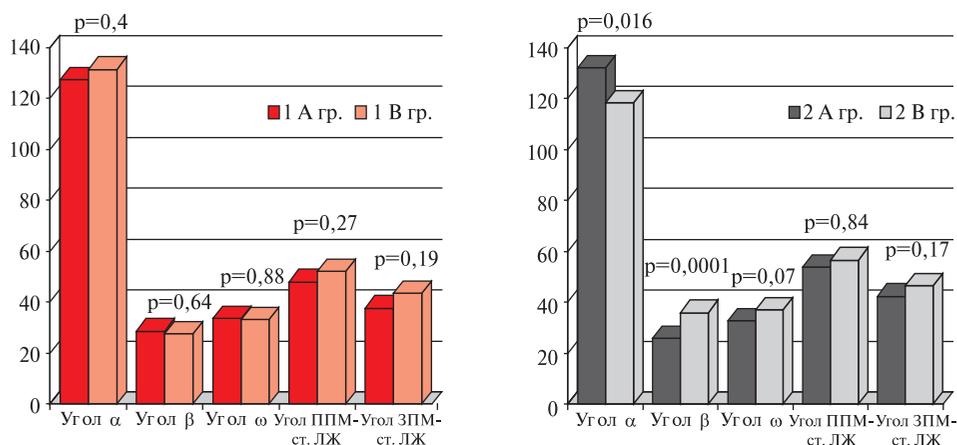


Рис. 2 Показатели геометрии структур МК в 4 гр.

Корреляционные взаимосвязи геометрических параметров МК с показателями геометрии и сократительной функции ЛЖ

Показатель	Коэффициент корреляции	p
Межпапиллярная дистанция с индексом сферичности ЛЖ на с/у	r=0,32	0,005
Межпапиллярная дистанция с КДР ЛЖ на с/у	r=0,47	0,0001
Межпапиллярная дистанция с КДР ЛЖ на в/у	r=0,35	0,005
Межпапиллярная дистанция с КДО ЛЖ	r=0,47	0,0001
Межпапиллярная дистанция с КСО ЛЖ	r=0,48	0,0001
Межпапиллярная дистанция с ФВ ЛЖ	r=-0,49	0,0001
Пл Тент с КДР ЛЖ на с/у	r=0,48	0,0001
Пл Тент с КДР ЛЖ на в/у	r=0,31	0,001
Пл Тент с КДО ЛЖ	r=0,45	0,0001
Пл Тент с КСО ЛЖ	r=0,5	0,0001
Пл Тент с ФВ ЛЖ	r=-0,49	0,0001
КР с КДР ЛЖ на с/у	r=0,36	0,001
КР с КДО ЛЖ	r=0,3	0,005
КР с КСО ЛЖ	r=0,31	0,005

и между ЗМС и ФК, свидетельствующее о наличии апикального смещения точки коаптации створок МК, вследствие апикального смещения обеих ПМ и наличия натяжения СМК. Угол α — $132,2 \pm 3,10$ и $118,3 \pm 4,70$ ($p=0,016$), угол β — $26,0 \pm 1,50$ и $36,1 \pm 2,50$ ($p=0,0001$), угол ω — $32,7 \pm 1,590$ и $37,2 \pm 1,20$ ($p=0,07$), во 2А и 2В гр., соответственно. Угол между ППМ и боковой стенкой ЛЖ был увеличен в обеих гр., статистически значимых различий между гр. не выявлено: $54,0 \pm 2,00$ и $56,7 \pm 3,70$ ($p=0,84$) во 2А и 2В гр., соответственно. Угол между ЗПМ со стенкой ЛЖ был несколько увеличен во 2В гр., но различия между гр. недостоверны: $42,5 \pm 1,50$ и $46,7 \pm 3,10$ ($p=0,17$), во 2А и 2В гр., соответственно.

Взаимосвязь изменения геометрических параметров МК с тяжестью МР у больных ИБС после хирургического лечения

Для уточнения механизмов формирования МР у больных ИБС после хирургического лечения были проанализированы корреляционные взаимосвязи показателей геометрии аппарата МК с параметрами, характеризующими ремоделирование и сократительную функцию ЛЖ (таблица 6). Выявлены корреляционные взаимосвязи МПД с параметрами, отражающими локальное ремоделирование с/у и в/у сегментов ЛЖ: с ИС ЛЖ на с/у ($r=0,32$, $p=0,005$), с КДР ЛЖ на с/у ($r=0,47$, $p=0,0001$), с КДР на в/у ($r=0,35$, $p=0,0005$); а также с параметрами, отражающими глобальное ремоделирование ЛЖ: с КДО ЛЖ ($r=0,47$, $p=0,0001$), с КСО ЛЖ ($r=0,48$, $p=0,0001$). Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь МПД с ФВ ЛЖ ($r=-0,49$, $p=0,0001$), что указывает на тот факт, что ремоделирование ЛЖ и связанное с ним смещение оснований ПМ является одним из основных механизмов формирования МР.

Выявлены корреляционные взаимосвязи Пл Тент и КР с показателями, характеризующими локальное и глобальное ремоделирование ЛЖ: с КДР

ЛЖ на с/у ($r=0,48$, $p=0,0001$; $r=0,36$, $p=0,001$), с КДР ЛЖ на в/у ($r=0,31$, $p=0,001$), с КДО ЛЖ ($r=0,45$, $p=0,0001$; $r=0,3$, $p=0,005$), с КСО ($r=0,48$, $p=0,0001$; $r=0,31$, $p=0,005$). Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь Пл Тент с ФВ ЛЖ ($r=-0,49$, $p=0,0001$). Данные корреляции свидетельствуют о тесной взаимосвязи ремоделирования аппарата МК (верхушечное смещение ПМ, апикальное смещение точки коаптации СМК, что приводит к увеличению Пл Тент и КР) с ремоделированием ЛЖ, что является основным инициирующим патогенетическим механизмом в развитии МР.

Обсуждение

Результаты исследования показывают, что ремоделирование ЛЖ, как локальное (базальных и срединных сегментов), так и глобальное ремоделирование ЛЖ является центральным механизмом, инициирующим прогрессирование МР после хирургического лечения. Проведенный сравнительный анализ функционального состояния миокарда и особенностей ремоделирования ЛЖ у больных после операции изолированного АКШ показал, что у больных с прогрессированием МР определяются следующие особенности до выполнения хирургического лечения:

- Выявляются признаки более значительного глобального ремоделирования ЛЖ: большие линейные и объемные показатели ЛЖ; более выраженное нарушение формы ЛЖ — больше ИС ЛЖ;
- Средняя ФВ ЛЖ в покое между гр. не различалась — $48,6 \pm 1,21\%$ и $47,2 \pm 2,73\%$ ($p=0,59$), однако у больных с прогрессированием МР отмечается более низкий сократительный резерв миокарда, большее количество сегментов с рубцовыми изменениями, обратимой дисфункцией (гибернацией) миокарда, и,

соответственно, меньшее количество нормальных неасинергичных сегментов, по данным пробы с малыми дозами добутамина.

В отдаленные сроки после операции у больных с прогрессирующим МР отмечается:

- Значительно более тяжелое ремоделирование ЛЖ: большие объемные показатели ЛЖ; более выраженные нарушения геометрии ЛЖ, выявлено более значительное увеличение ИС на б/у и с/у ЛЖ т.е. наблюдается развитие как локального ремоделирования базальных и срединных сегментов ЛЖ, так и глобального ремоделирования ЛЖ;
- У больных с прогрессирующим МР в отдаленные сроки после хирургического лечения отмечаются более худшие показатели сократительной функции миокарда, в сравнении с данными до операции, тогда как у пациентов с нормальной функцией МК наблюдается улучшение сократительной функции миокарда после операции.

Сравнительный анализ функционального состояния миокарда и параметров геометрии ЛЖ у больных после операции АКШ в сочетании с хирургической реконструкцией ЛЖ выявил, что у пациентов с прогрессирующим МР определяются следующие особенности до выполнения хирургического лечения:

- Линейные и объемные показатели ЛЖ между двумя гр. существенно не различаются — в обеих гр. выявляются значительная дилатация и ремоделирование ЛЖ, обусловленные наличием постинфарктной аневризмы ЛЖ. Однако у больных с прогрессирующим МН отмечаются более тяжелые нарушения формы ЛЖ — больше ИС ЛЖ.
- Средняя ФВ ЛЖ в состоянии покоя между гр. существенно не различалась — $40,5 \pm 0,94\%$ и $40,0 \pm 2,0\%$ ($p=0,8$). Однако у больных с прогрессирующим МН отмечается более низкий миокардиальный резерв, большее количество сегментов с рубцовыми изменениями, обратимой дисфункцией (гибернацией) миокарда, и, соответственно, меньшее количество нормальных неасинергичных сегментов, по данным пробы с малыми дозами добутамина.

В отдаленные сроки после хирургического лечения в гр. больных с прогрессирующим МР отмечается:

- Значительно большие объемные показатели и более тяжелые нарушения геометрии ЛЖ, в сравнении с пациентами с нормальной функцией МК. У пациентов с прогрессирующим МР отмечено ухудшение данных параметров, в сравнении с дооперационными показателями: КДО с $219,0 \pm 13,0$ мл до $245,9 \pm 7,5$ мл

($p=0,05$), КСО со $129,6 \pm 11,7$ мл до $161,1 \pm 7,5$ мл ($p=0,027$); ИС с $0,74 \pm 0,03$ до $0,79 \pm 0,04$ ($p=0,32$); более значительные нарушения ИС ЛЖ отмечались на всех уровнях ЛЖ, т.е. характерно развитие преимущественно глобального ремоделирования ЛЖ;

- У больных с прогрессирующим МН отмечено ухудшение сократительной функции миокарда, в сравнении с дооперационными данными, снижение ФВ ЛЖ с $40,0 \pm 2,0\%$ до $36,1 \pm 2,3\%$ ($p=0,21$).

Наличие сократительной дисфункции ЛЖ и нарушения геометрии ЛЖ являются центральным звеном в развитии ишемической МР. В норме закрытие и позиция СМК определяются балансом между двумя силами: с одной стороны, сила, закрывающая СМК, генерируется систолическим сокращением ЛЖ; с другой стороны, натягивающая (поддерживающая) сила, которая поддерживает СМК и предотвращает пролапс. При ИБС миокардиальная дисфункция ЛЖ уменьшает силы, способствующие закрытию СМК, с другой стороны, изменения геометрии ЛЖ (форма становится более сферичной) приводят к смещению ПМ от уровня ФК МК, натяжению хорд и к рестриктивному движению СМК, что в итоге приводит к некомпетентной коаптации створок.

Впервые было высказано утверждение, что ишемическая МР является следствием глобальной миокардиальной дисфункции ЛЖ [13]. В последующем другие исследователи [16, 18] на экспериментальных моделях и в клинических исследованиях показали, что сократительная дисфункция ЛЖ, даже без развития дилатации ЛЖ, может приводить к развитию выраженной МР. Эти исследования показали, что предикторами тяжести МР являются не только длина тентинга, но и ФВ ЛЖ или dP/dt ЛЖ, тяжесть МР тесно коррелировала с ИС ЛЖ.

Следует заметить, исследователями единодушно отмечено, что локальное ремоделирование областей миокарда, прилежащих к ЗПМ, что обычно наблюдается при ИМ задней стенки ЛЖ, вызывает более значительную МР. Напротив, ИМ передней стенки ЛЖ, поражающие зону миокарда, прилежащую к ППМ, редко приводят к значительной МР, для ее формирования требуется развитие глобального ремоделирования полости ЛЖ [3, 4, 20].

Результаты настоящего исследования согласуются с данными других авторов, изучавших влияние объема рубцового поражения миокарда на развитие МР. По данным [11, 19] объем регионарного и глобального рубцового поражения миокарда ЛЖ коррелирует с тяжестью МР. Эту взаимосвязь авторы объясняют геометрическими и функциональными изменениями каждого региона рубцового поля

(задненижней стенки ЛЖ или переднебоковой), независимо влияющими на формирование МР. Было показано [7], что прогрессирование МР после операции изолированного АКШ тесно коррелирует с наличием сократительной дисфункции ЛЖ и большим КДР ЛЖ до операции, что согласуется с данными исследования.

В то же время опубликованы данные, что ишемическая МР обратима после операции изолированного АКШ у пациентов с жизнеспособным (гибернированным) миокардом за счет восстановления коронарного кровотока, улучшения перфузии и функции миокарда ЛЖ, обратного ремоделирования ЛЖ. Наличие преимущественно жизнеспособного миокарда — является предиктором уменьшения МР и благоприятного прогноза после операции АКШ. Показано, что у пациентов с ишемической кардиомиопатией (с ФВ ЛЖ <45%) и умеренной МР наличие жизнеспособного миокарда в областях, прилегающих к ПМ и отсутствие диссинхронии ПМ (по данным тканевой доплерографии), сочетается с уменьшением степени МР после изолированного АКШ у >90% пациентов. Авторы объясняют полученные результаты восстановлением нормальной функции ПМ после реваскуляризации жизнеспособного миокарда [17].

Напротив, обширное рубцовое поражение миокарда и наличие значительной дисфункции ПМ сочетается с отсутствием уменьшения и прогрессированием МР после АКШ [9]. Показано, что рубцовое поражение миокарда в зонах, прилегающих к ЗПМ, сочетается с высокой частотой рецидива МР после АКШ и митральной аннулопластики. Эти данные свидетельствуют, что у больных ИБС перед хирургическим лечением необходимо изучить жизнеспособность миокарда для прогнозирования восстановления функции миокарда после реваскуляризации и динамики МР.

Следует отметить, результаты настоящего исследования показали, что механизмы прогрессирования МР после операции изолированного АКШ и АКШ в сочетании с хирургической реконструкцией ЛЖ различаются. Если после изолированной операции АКШ наблюдается развитие как локального, так и глобального ремоделирования ЛЖ, обусловленных рядом факторов: неполной реваскуляризацией миокарда и сохранением эпизодов ишемии миокарда, тромбозом шунтов, развитием ИМ уже после хирургического лечения, то прогрессирование МР после операции АКШ в сочетании с хирургической реконструкцией ЛЖ обусловлено развитием только глобального ремоделирования ЛЖ, что связано преимущественно с большим объемом рубцового поражения миокарда и процессом дальнейшего ремоделирования сердца.

Операция хирургической реконструкции ЛЖ имеет следующие задачи: уменьшить объемные показатели ЛЖ как в диастолу, так и в систолу, улучшить сократительную функцию ЛЖ за счет исключения акинетичных и дискинетичных сегментов и одновременной реваскуляризации миокарда, восстановление правильной эллиптической формы ЛЖ путем моделирования его заплатой, уменьшить МПД [1]. Однако данная операция не изменяет диаметр Фк МК, ИС ЛЖ, т.к. больше уменьшается длинная ось ЛЖ относительно короткой, и не уменьшает натяжения ПМ и рестрикцию СМК. Потеря конусности ЛЖ вызывает деформацию его среднего и апикального отделов, вызывая смещение заднемедиальной и/или переднелатеральной гр ПМ, это приводит к изменению глубины коаптации створок. Таким образом, сохраняются условия для прогрессирования ишемической МР у части пациентов после хирургической реконструкции ЛЖ [2, 8].

У пациентов без уменьшения и с увеличением степени МР после хирургической реконструкции ЛЖ (операции Dog) были значительно больше КДР и КСР ЛЖ до и после операции [8]. Авторы предлагают КДР ЛЖ > 65 мм считать предиктором необратимости МР после хирургического лечения и выполнять таким пациентам одновременное вмешательство на МК. На основании анализа отдаленных результатов лечения авторы также заключают, что сохранение МР после операции Dog сочетается с ухудшением клинических и гемодинамических показателей, ухудшением геометрии (прогрессивное увеличение объемов и ИС ЛЖ) и сократительной функции ЛЖ, ухудшением геометрических параметров аппарата МК. Это согласуется с результатами представленного исследования.

По мнению ряда исследователей механизмы, лежащие в основе сохранения и прогрессирования МР после хирургической реконструкции ЛЖ, связаны с повторным ремоделированием ЛЖ, вследствие изменений на цитологическом уровне — обширного кардиосклероза миокарда, либо с нарушениями экстрацеллюлярного коллагенового матрикса.

Исследование из Кардиоторакального Центра в Монако (Cardiothoracic Center of Monaco) 2004 [5] содержит данные, что прогностическими признаками сохранения или прогрессирования МР после операции хирургической реконструкции ЛЖ являются: наличие асинергии и систолической деформации ниже-базальных сегментов ЛЖ после операции, а также высокое давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК). Авторы для понимания патофизиологии развивающихся нарушений, применили теорию единого миокардиального пучка, предложенную Torrent-Guasp [5]. Согласно этой теории нижняя стенка ЛЖ и ЗПМ представлены нисходящими мышечными волокнами верхушечной

петли, которые меняют свою ориентацию, становясь восходящими. Нижняя стенка представлена преимущественно продольными волокнами. Согласно этой теории конечно-систолическое искривление нижней стенки является ключевым моментом закрытия МК: если функция нижней стенки в норме, то сокращение не нарушает коаптации створок, если же сократимость нижней стенки снижена или имеет обратное искривление, то натяжение створок МК увеличивается, приводя к нарушению коаптации.

Прогрессирование МР после хирургической реконструкции ЛЖ может быть связано и с техническими ошибками во время выполнения операции. Восстановление формы ЛЖ — важная задача, которую необходимо решить при выполнении операции, т.к. физиологическая эллиптическая форма ЛЖ важна для оптимальной механической работы желудочка. Показано, что если ЛЖ чрезмерно резецируется, ухудшается диастолическая функция. Резидуальная сферическая полость желудочка может приводить к аномальной позиции ПМ, что может быть причиной развития послеоперационной МН [15].

Результаты настоящего исследования показывают, что гр. больных с прогрессированием МР после хирургического лечения значимо различаются с пациентами без прогрессирования МН по всем основным показателям геометрии МК: Пл Тент, КР, МПД, диаметру Фк, углом между створками и Фк МК, углом коаптации створок, углом между ПМ и стенкой ЛЖ, отражающим тяжесть нарушения геометрии МК аппарата.

Клиническая и прогностическая значимость данных геометрических параметров МК изучалась и другими. Была показана взаимосвязь между увеличением глубины коаптации створок (>11 мм) и негативными операционными и клиническими результатами после пластики МК при ишемической МР. Авторы предложили показатель глубины коаптации использовать как детерминанту тяжести подклапанного ремоделирования, на основании данного показателя осуществлять отбор пациентов либо для пластики МК, либо для протезирования [6]. Также показано, что Пл Тент $\geq 2,5$ см²; угол между ЗМС и ФК МК ≥ 450 (отражает выраженную рестрикцию ЗМС), МПД >20 мм, центральная струя регургитации (отражает выраженную рестрикцию обеих створок), наличие сложной струи или нескольких струй МР, ориентированных центрально и заднемедиально, являются негативными

предикторами результатов митральной аннулопластики [14]. Использование и анализ данного комплекса параметров геометрии МК, позволяет оценивать тяжесть ремоделирования клапанного аппарата МК и, соответственно, разрабатывать оптимальные стратегии лечения.

Выводы

- Анализ клинических данных показывает, что в гр. больных с прогрессированием МН отмечается большая частота перенесенных в анамнезе ИМ, в т.ч. в области задней стенки ЛЖ, чем в гр. без прогрессирования МР; чаще выявляются нарушения кровотока в системе ПКА, вследствие нешунтирования ПКА при гемодинамически значимом ее поражении во время операции, либо вследствие тромбоза шунта к ПКА, определяемом при шунтографии в отдаленные сроки после операции.
- Механизмы прогрессирования МР после операции изолированного АКШ и АКШ в сочетании с хирургической реконструкцией ЛЖ различаются. После изолированного АКШ наблюдается развитие как локального, так и глобального ремоделирования ЛЖ, обусловленных рядом факторов: неполной реваскуляризацией миокарда и сохранением эпизодов ишемии миокарда, тромбозом шунтов, развитием ИМ уже после хирургического лечения. Прогрессирование МР после операции АКШ в сочетании с хирургической реконструкцией ЛЖ обусловлено развитием только глобального ремоделирования ЛЖ, что связано преимущественно с большим объемом рубцового ПМ и процессом дальнейшего ремоделирования сердца.
- Основным механизмом развития и прогрессирования МР у больных ИБС после хирургического лечения является смещение ПМ, приводящее к натяжению и рестриктивному характеру движения створок МК. Гр. больных с прогрессированием МР значимо различаются с пациентами без прогрессирования МН по всем основным показателям геометрии МК: Пл Тент ($p=0,0001$), КР ($p=0,0001$), МПД ($p=0,0001$), диаметру Фк, углом между створками и Фк МК, углом коаптации СМК.

Литература

1. Bokeria LA, Buziashvili UI, Kluchnikov IV, et al. Ischemic remodeling of left ventricle. Moscow 2002; 152 p. Russian (Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Ключников И.В. и др. Ишемическое ремоделирование левого желудочка. Москва 2002; 152 с).
2. Sukhanov SG, Orekhova EN. Correction of the moderate mitral regurgitation during treatment of the heart failure in patients with postinfarction

aneurism. Cardiovascular diseases. Bulletin of SCCVS Bakukev N.A. 2007; 1: 37–41. Russian (Суханов С.Г., Орехова Е.Н. Коррекция умеренной митральной регургитации в лечении сердечной недостаточности у больных с постинфарктной аневризмой сердца. Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2007; 1: 37–41).

3. Agricola E, Oppizzi M, Maisano F, et al. Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern. *Eur J Echocardiogr* 2004; 5: 326–34.
4. Agricola E, Oppizzi M, Pisani M, et al. Ischemic mitral regurgitation: mechanisms and echocardiographic classification. *Eur J of Echocardiogr* 2007; 9: 207–21.
5. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AWH, et al. Restore group Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilation. *JACC* 2004; 44: 1439–45.
6. Calafiore AM, Di Mauro M, Gallina S, et al. Mitral valve surgery for chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1989–97.
7. Campwala SZ, Bansal RC, Wang N, et al. Mitral regurgitation progression following isolated coronary artery bypass surgery: frequency, risk factors, and potential prevention strategies. *Eur J Cardio — thoracic Surg* 2006; 29: 348–54.
8. Di Donato M, Frigiola A, Benhamouda M, et al. Safety and efficacy of surgical ventricular restoration in unstable patients with recent anterior myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110: 169–73.
9. Flynn M, Curtin R, Nowicki ER, et al. Regional wall motion abnormalities and scarring in severe functional ischemic mitral regurgitation: a pilot cardiovascular magnetic resonance imaging study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 1063–70.
10. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001; 103: 1759–64.
11. He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, et al. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation* 1997; 96: 1826–34.
12. Hickey MS, Smith LR, Muhlbauer LH, et al. Current prognosis of ischemic mitral regurgitation: implications for future management. *Circulation* 1988; 78: 151–9.
13. Kaul S, Spotnitz WD, Glasheen WP, Touchstone DA. Mechanism of ischemic mitral regurgitation. An experimental evaluation. *Circulation* 1991; 96: 174–80.
14. Lancellotti P, Donal E, Cosyns B, et al. Effects of surgery on ischemic mitral regurgitation: a prospective multicentre registry. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 26–30.
15. Menicanti L, Di Donato M, Frigola A, et al., RESTORE group. Ischemic mitral regurgitation: intraventricular papillary muscle imbrication without mitral ring during left ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1041–50.
16. Otsuji Y, Handschumacher MD, Liel-Cohen N, et al. Mechanism of ischemic mitral regurgitation with segmental left ventricular dysfunction: three — dimensional echocardiographic studies in models of acute and chronic progressive regurgitation. *JACC* 2001; 37: 641–8.
17. Penicka M, Linkova H, Lang O, et al. Predictors of improvement of unrepaired moderate ischemic mitral regurgitation in patients undergoing elective isolated coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2009; 120: 1474–81.
18. Sabbah HN, Rosman H, Kono T, et al. On the mechanism of functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1993; 1074–6.
19. Srichai MB, Grimm RA, Stillman AE, et al. Ischemic mitral regurgitation: impact of the left ventricle and mitral valve in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 170–8.
20. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, et al. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: a quantitative clinical study. *Circulation* 2000; 102: 1400–6.

Показатели дисперсионного картирования при проведении тредмил-теста у больных ишемической болезнью сердца

Иванов Г. Г.^{1,3}, Агафошина Е. В.², Печерских А. А.², Халаби Г.²

¹Отдел кардиологии НИЦ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова; ²Кафедра госпитальной терапии РУДН;

³ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН. Москва, Россия

Цель. Комплексный анализ показателей ЭКГ-12 и дисперсионного картирования ЭКГ (ДК ЭКГ) при нагрузочном тестировании у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Представлены данные 143 больных ИБС, стенокардией I–III функциональных классов; 99 мужчин и 44 женщины, 50,6±4,6 лет. Контрольную группу составили 37 условно здоровых лиц (средний возраст 44,3±4,8 лет). В исследование не включались больные с явлениями сердечной недостаточности. Были проведены непрерывные, ступенчато возрастающие нагрузочные пробы.

Результаты. Показано, что имеется два основных варианта изменения результатов тестирования: с нормальной и нарушенной реакцией показателей ДК ЭКГ. Значения отношений: частоты сердечных сокращений/индекс микроальтернатив миокарда — $ЧСС_{\max}/ИММ_{\max} < 3,5$, $\Delta ЧСС_{\max-мин}/\Delta ИММ_{\max-мин} < 2,0$ и величина ИММ

$> 30\%$ на пике ЧСС характеризуют группу пациентов с нарушенной реакцией ДК.

Заключение. Использование метода ДК при проведении тредмил-теста просто в исполнении и может обеспечить дополнительную диагностическую информацию в трактовке состояния электрофизиологического статуса миокарда, и способствовать правильному отбору пациентов для последующего специализированного обследования и лечения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, тредмил-тест, дисперсионное картирование.

Поступила 12/10–2012

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 41–45

ECG dispersion mapping parameters during the treadmill test in patients with coronary heart disease

Ivanov G. G.^{1,3}, Agafoshina E. V.², Pecherskikh A. A.², Khalabi G.²

¹Cardiology Department, Research Centre, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²Hospital Therapy Department, Russian University of People's Friendship; ³Research Institute of Medico-Biological Problems, Russian Academy of Sciences. Moscow, Russia

Aim. The aim of the study was the complex analysis of the ECG-12 and ECG dispersion mapping (DM) parameters during the physical stress test in patients with coronary heart disease (CHD).

Material and methods. The main group included 143 CHD patients with Functional Class I–III angina (99 men and 44 women; mean age 50,6±4,6 years). The control group included 37 healthy individuals (mean age 44,3±4,8 years). Patients with heart failure signs and symptoms were excluded. All participants underwent the graduated physical stress test.

Results. Two variants of the ECG changes were observed, with normal and abnormal reaction of ECG DM parameters. The latter group was characterised by the following: ratio of heart rate and myocardial micro-

alternation index ($HR_{\max}/MMI_{\max} < 3,5$; $\Delta HR_{\max}/\Delta MMI_{\max-мин} < 2,0$; and $MMI > 30\%$ at the peak HR).

Conclusion. Using the ECG DM method during the treadmill test is a feasible and useful approach to gain additional diagnostic information on the myocardial electro-physiological status and, therefore, to select the patients who need further examination and treatment.

Key words: coronary heart disease, treadmill test, ECG dispersion mapping.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 41–45

Адекватная неинвазивная оценка ишемических изменений и ранних маркеров электрофизиологического ремоделирования миокарда клинически обоснована. Однако систематические обзоры сообщают о низкой чувствительности ЭКГ в состоянии покоя по выявлению ишемической болезни сердца (ИБС). Учитывая стоимость проведения сложных обследований, оправданным методом диагностики ИБС у ряда категорий больных на начальных этапах является тредмил-тест. Проба с физической нагрузкой (ФН) более чувствительна и специфична, чем

ЭКГ в покое, и считается методом выбора при обследовании больных с подозрением на стабильную стенокардию. Согласно многочисленным исследованиям, чувствительность и специфичность депрессии сегмента ST, в качестве критерия положительной пробы в диагностике коронарной болезни сердца (КБС), составляет: 23–100% (в среднем 68%) и 17–100% (в среднем 77%), соответственно. Причем “нормальные” результаты пробы у больных, принимающих антиангинальные препараты, не исключают наличие выраженного стеноза

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (495) –958–95–78

E-mail: ivgen2004@mail.ru

[Иванов Г. Г.* — д. м. н., профессор, заведующий отделом кардиологии НИЦ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Агафошина Е. В. — аспирант кафедры, Печерских А. А. — аспирант кафедры, Халаби Г. — ординатор кафедры].

коронарных артерий (КА). Стандартная проба с дозированной ФН правильно классифицирует, главным образом, больных с мультисосудистым поражением высокой степени и слишком часто допускает ошибки у больных с менее выраженным стенозом [1, 2].

Основными показаниями к проведению нагрузочных проб в настоящее время являются: дифференциальная диагностика ИБС и отдельных ее форм; определение индивидуальной толерантности к ФН (ТФН) у больных с установленным диагнозом ИБС и уточнение функционального класса (ФК) стенокардии; оценка эффективности лечебных, в т.ч. хирургических и реабилитационных мероприятий; экспертиза трудоспособности больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ); оценка прогноза и эффективности антиангинальных препаратов. При этом коронароангиография (КАГ), оставаясь «золотым стандартом», не может применяться как первое средство выявления стенозирующего поражения КА у пациентов с болями в груди. Первым этапом должна быть оценка вероятности наличия у пациента ИБС по данным анамнеза и использование неинвазивных методов.

Среди новых ЭКГ-методов, которые в настоящее время все шире используются в научных исследованиях и повседневной клинической практике для оценки нарушений электрических свойств миокарда, можно отметить метод дисперсионного картирования (ДК). Принцип действия прибора основан на анализе случайных низкоамплитудных колебаний ЭКГ-сигнала. Основу выявляемых быстрых и динамичных изменений низкоамплитудных колебаний ЭКГ-сигнала в методике ДК составляют изменения ионотранспортной функции и структуры клеточных мембран, митохондриального энергообразования [3]. Дисперсионные характеристики при возникновении и развитии патологии миокарда начинают изменяться раньше, чем зубцы стандартной ЭКГ.

Целью работы явилось исследование параметров ЭКГ-12 и ДК в условиях их синхронной регистрации при проведении стандартной пробы с ФН у больных ИБС.

Материал и методы

В исследование включены результаты тестирования 143 больных с диагнозом ИБС стенокардия I–III ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов; 99 мужчин и 44 женщины в возрасте 39–60 лет (в среднем $50,6 \pm 4,6$). У 12 пациентов выявлена сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) 1–2 степени. Контрольную группу (ГК) составили 37 условно здоровых лиц без каких-либо анамнестических и ЭКГ признаков заболеваний сердца (средний возраст — $44,3 \pm 4,8$ лет). В исследование не включали больных с явлениями застойной сердечной недостаточности (СН), пороками сердца, патологией щитовидной железы, больных с полной блокадой

ножек пучка Гиса. Всем пациентам были выполнены непрерывные ступенчато возрастающие нагрузочные пробы. Пробу с дозированной ФН (ПДФН) проводили на тредмиле фирмы «SCHILLER» (Швейцария) под постоянным клинико-ЭКГ контролем. Протокол испытаний предусматривал одновременный мониторинг и регистрацию ЭКГ двумя приборами (ЭКГ-12 и ДК) при тестировании с достижением субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС). При высоком уровне шума, который преимущественно наблюдается при преодолении границы ЧСС~110 уд/мин, обработка данных ДК в 1–2 точках на пике ФН не проводилась, а выбирались усредненные значения предшествующей и последующей точек. Критериями прекращения пробы служили клинические и ЭКГ-признаки в соответствии с рекомендациями ВОЗ. В обследование не включали больных с полной блокадой ножек пучка Гиса [1, 2]. В настоящее время большое значение имеет ST/HR-индекс (или ST/HR-гистерезис) [4], что устанавливает связь между степенью депрессии сегмента ST и приростом ЧСС во время нагрузки. В этой связи использовали сходный подход к оценке параметров ДК при тредмил-тесте. Значения ЧСС и индекса микроальтернации миокарда (ИММ) в покое рассматривались как персональный фоновый отсчет.

Ранее показано, что при учете данных КАГ у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) средние значения ИММ составляли при 1-сосудистом поражении $18,9 \pm 1,5\%$, при поражении 2 сосудов $24,2 \pm 1,7\%$ и 3 сосудов — $26,1 \pm 1,9\%$. В этих же группах значения альтернации Т-зубца (ТWA) составляли $15,0 \pm 1,3$ мкВ, $17,0 \pm 1,5$ мкВ и $20,1 \pm 1,4$ мкВ, соответственно. Порог нормального значения индекса $ЧСС_{\max} / ИММ_{\max}$ составлял $>3,5$; индекса $\Delta ЧСС / \Delta ИММ > 2,0$ и значения ИММ при максимальной ЧСС были $<30\%$ [3].

Полученные результаты тестирования разделены на 4 группы (гр.). Из 143 больных I гр. составили 47 (33%) человек, у которых проба по результатам ДК была отрицательная, II гр. — 60 (42%) больных с индексами: $ЧСС_{\max} / ИММ_{\max} < 3,5$; $\Delta ЧСС_{\max-мин} / \Delta ИММ_{\max-мин} < 2,0$ (положительная проба); III гр. представлена 21 (15%) больными, у которых в ближайшие 3–4 нед. была проведена КАГ и IV гр. составили 15 (10%) больных, у которых в ходе ФН выявлена асинхронная реакция динамики ЧСС и ИММ.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel, Statistica 6,0. Результаты исследования представлены в виде среднего арифметического значения « \pm » стандартное отклонение ($M \pm s$). Для определения значимости различий между данными исследованиями, полученными в разных группах больных, использован t-критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Частота и характер выявленных отклонений от нормы в обследованных I и II гр. больных по данным ЭхоКГ между гр. была сходной. В I гр.: толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) — $11,1 \pm 1,5$ мм, толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) — $10,7 \pm 1,6$ мм, левое предсердие

Таблица 1

Показатели ДК в I и II гр. при тредмил-тесте в зависимости от изменения показателя $\Delta\text{ЧСС}_{\text{макс-мин}}/\Delta\text{ИММ}_{\text{макс-мин}}$

Анализируемые показатели	Варианты реакции показателей ДК при тредмил-тесте			
	ГК (n=37)	I гр. без повышения $\Delta\text{ЧСС}_{\text{макс-мин}}/\Delta\text{ИММ}_{\text{макс-мин}}$ (n=47)	II гр. с повышением $\Delta\text{ЧСС}_{\text{макс-мин}}/\Delta\text{ИММ}_{\text{макс-мин}}$ (n=60)	
Среднее время нагрузки, мин	8,2 ± 1,0	9,7 ± 0,8*	9,3 ± 0,6	
ЧСС в мин	ЧСС мин. в покое	79,9 ± 5,7	74,2 ± 6,1	83,1 ± 5,9
	ЧСС макс. при нагрузке	110,3 ± 10,1	113,4 ± 8,0	120,9 ± 8,5*
	$\Delta\text{ЧСС}_{\text{макс-мин}}$	30,4 ± 2,4	39,7 ± 2,4	43,5 ± 2,5*
ИММ, %	ИММ в покое	13,8 ± 1,5	13,4 ± 1,6	16,7 ± 1,4*, ^
	ИММ при макс. ЧСС	18,5 ± 2,7	20,2 ± 1,8	44,0 ± 3,8*, ^
	$\Delta\text{ИММ}_{\text{при макс-мин чсс}}$	4,7 ± 0,8	7,0 ± 0,7*	28,0 ± 2,4*, ^
TWA, мкВ	TWA в покое	8,9 ± 0,6	6,7 ± 1,4	12,5 ± 2,9^
	TWA при макс. ЧСС	13,5 ± 1,1	17,8 ± 2,4	34,0 ± 3,9*, ^
	$\Delta\text{TWA}_{\text{при макс-мин чсс}}$	4,6 ± 0,5	6,7 ± 2,2	14,2 ± 2,6*
$\text{ЧСС}_{\text{макс}}/\text{ИММ}_{\text{макс}}$	5,0 ± 1,0	5,7 ± 0,7	2,8 ± 0,8*, ^	
$\Delta\text{ЧСС}_{\text{макс-мин}}/\Delta\text{ИММ}_{\text{макс-мин}}$	4,5 ± 0,6	6,0 ± 0,8	1,4 ± 0,3*, ^	
Мощность последней ступ., Вт	112,5 ± 11,0	111,7 ± 9,4	95,7 ± 5,1*	

Примечание: * – достоверность различий с ГК, ^ – то же по сравнению с I гр. (p<0,05).

(ЛП) парастеральный размер – 4,2±0,7 мм; фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ) – 63,4±7,3%, конечно-диастолический объем ЛЖ (КДОЛЖ) – 44,8±4,5 мл; конечно-систолический объем (КСО) – 44,8±4,5 мл. Во II гр. данные показатели составили: 10,8±1,2 мм, 10,6±1,4 мм, 4,0±0,5 мм, 61,8±5,1%, 117,0±11,5 мл, 45,3±4,0 мл, соответственно. Динамика показателя ИММ при мониторинговании до ФН выявила медленно-волновые колебания [6]. В 75% случаев колебания абсолютных значений ИММ были в пределах 5-7% и не превышали диапазон средних значений в 20% случаев у здоровых лиц. В 12% случаев колебания ИММ были большими – до 10-16%. При тредмил-тесте средние значения ИММ у условно здоровых лиц увеличивались с 13,8±1,5% до 18,5±2,7% (p<0,05) при росте средних значений ЧСС с 79,9±5,7 до 110,3±10,1 уд/мин (p<0,05). В таблице 1 представлены показатели ДК в I и II гр. при тредмил-тесте в зависимости от изменения показателя $\Delta\text{ЧСС}_{\text{макс-мин}}/\Delta\text{ИММ}_{\text{макс-мин}}$.

В I гр. среднее время нагрузки до $\text{ЧСС}_{\text{макс}}$ (9,7±0,8 мин) было выше по сравнению со II и контрольной гр (ГК). При этом достоверной разницы средних значений ЧСС в покое и при ФН в представленной выборке не получено. Во II гр. показатель ИММ был выше средних значений ГК (13,8±1,5%) и I гр. (13,4±1,6%), как в исходке – 16,7±1,4%, так и при максимальной ЧСС – 44,0±3,8% (p<0,02). Индекс $\Delta\text{ЧСС}_{\text{макс-мин}}/\Delta\text{ИММ}_{\text{макс-мин}}$ также имел меньшие значения во II гр. по сравнению с ГК и I гр. – 1,4±0,3 (p<0,05). Важно отметить увеличение показателя $\Delta\text{ИММ}_{\text{макс-мин}}$ при нагрузке во II гр. почти в 4 раза – 28,0±2,4% (p<0,01) по сравнению с ГК, и в 3 раза – с I гр. Данный индекс отражает

характеристику частотно-метаболической адаптации миокарда на предъявляемую нагрузку и может быть рассмотрен в качестве одного из основных диагностических признаков при оценке результатов. Он имеет доступную физическую интерпретацию и, вероятно, характеризует среднее количество удельной энергии миокарда (его мощности), требуемой для увеличения ИММ на 1%.

Значения ИММ нарастали непропорционально при низкой мощности последней ступени нагрузки, составляя 4,9±0,9 Вт на единицу прироста ИММ. Таким образом, можно говорить о том, что при нескомпенсированном миокарде большая внешняя работа (23,9±2,5 Вт) обеспечивается небольшими энергозатратами. Во II гр. с нарушенной реакцией метаболической адаптации, по мере прогрессирования ИБС, уже при минимальной нагрузке (4,9±0,9 Вт) наблюдается большее повышение ИММ (44,0±3,8%), как отражение больших энергозатрат и гипердаптивного состояния метаболизма миокарда. Показатели TWA в ГК в исходке составляли 8,9±0,6 мкВ, в то время как во II гр. эти значения достигали 12,5±2,9 мкВ (p<0,05). В ГК при максимальной ЧСС средние значения TWA составляли 13,5±1,1 мкВ. Таким образом, на высоте ФН в обеих гр. больных отмечено нарастание показателей ДК по сравнению с ГК, однако степень выраженности этой реакции имели достоверные различия. Кроме того, при нормальной реакции у здоровых значения ДК чаще возвращались в норму к 1–2 мин восстановительного периода, в то время как у больных ИБС с положительной пробой, время восстановления увеличилось.

Показатели ДК при тредмил-тесте в зависимости от поражения КА при КАГ

Анализируемые показатели	Варианты реакции показателей ДК при тредмил-тесте в гр. с КАГ (n=21)	ГК (n=37)	IIIa гр. без поражения КА (n=5)	IIIб гр. с поражением КА (n=16)
Время нагрузки до ЧСС _{макс} , мин		6,9 ± 0,7	6,5 ± 3,7	4,4 ± 1,5*
Время восстановления, мин		1,3 ± 0,3	4,6 ± 1,8	2,9 ± 1,4
Среднее время нагрузки, мин		8,2 ± 1,0	11,7 ± 2,7	7,3 ± 2,3*, ^
ЧСС, уд/мин	ЧСС в покое	79,9 ± 5,7	79,2 ± 7,7	81,1 ± 5,9
	ЧСС при нагрузке	110,3 ± 10,1	117,4 ± 11,3	110,9 ± 9,1
	ΔЧСС _{макс-мин}	30,4 ± 2,4	39,7 ± 3,3	43,5 ± 4,5*
ИММ, %	ИММ в покое	13,8 ± 1,5	14,4 ± 2,6	19,1 ± 2,5*, ^
	ИММ при макс. ЧСС	18,5 ± 2,7	27,8 ± 3,5	44,6 ± 4,2*, ^
	Δ ИММ _{при макс-мин чсс}	4,7 ± 0,8	13,0 ± 1,9*	28,0 ± 2,8*, ^
TWA, мкВ	TWA в покое	8,9 ± 0,6	6,9 ± 2,2	13,5 ± 3,5*, ^
	TWA при макс. ЧСС	13,5 ± 1,1	16,3 ± 3,4	21,0 ± 3,8*, ^
	Δ TWA _{при макс-мин чсс}	4,6 ± 0,5	10,7 ± 2,7	9,2 ± 2,9*
Индекс ЧСС _{макс} /ИММ _{макс}		5,0 ± 1,0	4,5 ± 1,9	2,8 ± 0,9*, ^
Индекс ΔЧСС _{макс-мин} /ΔИММ _{макс-мин}		4,5 ± 0,6	4,0 ± 2,7	2,3 ± 0,8*, ^

Примечание: * – достоверность различий с ГК, ^ – то же по сравнению с IIIa гр. (p<0,05).

Анализ зависимости индекса $\Delta\text{ЧСС}_{\text{макс-мин}}/\Delta\text{ИММ}_{\text{макс-мин}}$ в обследованных гр. от наличия депрессии сегмента ST показал, что в гр. 1б (с нормальной реакцией ЭКГ-12 и ДК) вошли 43 (91% всей I гр.) человека. При этом исходные значения ИММ не превышали таковые в контроле ($13,8 \pm 1,5\%$). Во II гр. все показатели ДК были выше, чем в I гр. Обращало на себя внимание, что в гр. IIa показатели индексов ДК были выше по сравнению с гр. IIб ($\Delta\text{ЧСС}_{\text{макс-мин}} = 45,7 \pm 2,4$ в мин; $\Delta\text{ИММ}_{\text{макс-мин}} = 32,7 \pm 2,4\%$; $\Delta\text{TWA}_{\text{макс-мин}} = 26,7 \pm 2,4$ мкВ). В таблице 2 приведены данные ДК при тредмил-тесте в зависимости от наличия поражения КА (гр. IIIa и IIIб). Выявлено достоверное увеличение показателей ИММ в покое ($19,1 \pm 2,5\%$) и при нагрузке ($44,6 \pm 4,2\%$) в гр. IIIб, приближающиеся по своим средним значениям к таковым во II гр. — $16,7 \pm 1,4\%$ и $44,0 \pm 3,8\%$, соответственно, что может являться косвенным подтверждением наличия коронарной патологии и во II гр.

Важно также отметить, что в 15% случаев имело место несовпадение максимальных значений ЧСС и максимальных значений ИММ (асинхронная реакция) — отклонения составляли до 1,0–1,5 мин, т.е. наибольшие значения были зафиксированы не на высоте нагрузки, а до или после ее пика ЧСС. При этом не наблюдали значимой депрессии сегмента ST. Диагностическая ценность применяемых критериев пороговых значений показателей ДК при разделении обследованной гр. здоровых (n=37) и больных ИБС (n=107) по показателю $\text{ЧСС}_{\text{макс}}/\text{ИММ}_{\text{макс}} < 3,5$ на пике нагрузки, чувствительность тредмил-теста для выявления ИБС составила 91% и специфичность 67%. При добавлении к признаку

депрессии ST данных ЭхоКГ, чувствительность метода ДК в распознавании “патология миокарда” составила 92% и специфичность 78%.

Обсуждение

Максимально ранняя диагностика ИБС — одна из главных задач современной медицины. Алгоритм диагностики ИБС по сей день остается не полностью ясен, несмотря на разнообразие методов обследования больных с болями в груди. Выявить ИБС на обычной ЭКГ-12, снятой в состоянии покоя, особенно на начальных этапах, практически невозможно, поэтому необходима разработка новых и простых методов и схем выявления ИБС. Основу определения быстрых и динамичных изменений низкоамплитудных колебаний ЭКГ-сигнала в методе ДК составляют нарушения ионтранспортной функции и структуры клеточных мембран, митохондриального энергообразования, которые, отражают короткие периоды ишемии и реперфузии и заметные изменения в активности ферментов и метаболизме. Оцениваются электрофизиологические параметры, к которым зачастую трудно адаптировать имеющиеся в стандартной ЭКГ термины. Показатели ДК служат отражением состояния коронарной микроциркуляции (МЦ), микрососудистой резистентности и коллатерального кровообращения [5–7]. В меньшей степени характеризуют степень окклюзии эпикардиальных артерий и гетерогенности регионарной перфузии, компенсаторные механизмы миокардиального кровотока и их истощения, а также сопутствующие метаболические изменения. С учетом полученных ранее данных [5], очевидно, что при мониторинговании ИММ может

быть высоким при НС и неQ-ИМ, т.к. имеется незавершенный текущий процесс с большой неоднородностью МЦ и метаболизма миокарда. Однако, к сожалению, базовые механизмы, порождающие микроальтернацию (маркер клеточных изменений), полностью не определены.

Проведенное исследование показало, что при выделении гр. больных ИБС по значению индекса $ЧСС_{\max}/ИММ_{\max} < 3,5$ на пике нагрузки, чувствительность тредмил-теста составила 91% и специфичность 67%. При добавлении к показателю депрессии ST, в качестве признака поражения миокарда, данных ЭхоКГ, чувствительность метода ДК в распознавании поражения миокарда составила 92% и специфичность 78%. Более выраженные изменения показателей ДК ассоциируются с большим числом наблюдений с ишемической депрессией сегмента ST при нагрузке и увеличением показателя TWA на пике ЧСС. Значения отношений $ЧСС_{\max}/ИММ_{\max} < 3,5$, $\Delta ЧСС_{\max-мин}/\Delta ИММ_{\max-мин} < 2,0$ и величина $ИММ > 30\%$ на пике ЧСС характеризуют гр. пациентов с нарушенной реакцией

метаболической адаптации при проведении тредмил-теста у больных ИБС без признаков ХСН. Изменения показателей ДК, вероятно, могут отражать наличие неадекватности компенсаторной реакции на повышенную нагрузку, что свидетельствует о целесообразности использования метода ДК в комплексе с традиционным анализом ЭКГ при проведении тредмил-теста для идентификации изменений.

Таким образом, использование метода ДК при тредмил-тесте может давать значительную дополнительную диагностическую информацию, допускающую электрофизиологическую трактовку о состоянии миокарда, и способствовать правильному отбору больных для последующего специализированного обследования и лечения. Оценка показателей этих диагностических тестов может рассматриваться в качестве нового методологического подхода для раннего выявления указанных нарушений, разработки показаний для последующего динамического наблюдения и контроля эффективности терапии.

Литература

1. Lutaj MI, Nemchina EA, Cyzh AV, et al. The diagnostic importance of a stress — echocardiography with dobutamin for definition of ischemic heart disease. Ukr. kardiol. zhurn. 2007; 6: 13–9. Russian (Лутай М.И., Немчина Е.А., Цыж А.В. и др. Диагностическая значимость стресс-эхокардиографии с добутамином для определения ишемической болезни сердца. Укр кардіол журн 2007; 6: 13–9).
2. Aronov DM, Lupanov VP. Functional tests in cardiology. A manual for doctors. MEDpress-inform 2007; 328 p. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Руководство для врачей. МЕДпресс-информ: 2007; 328 с).
3. Ivanov GG, Sula AS. Dispersive ECG-mapping: theoretical bases and clinical practice. M.: Tehnosfera 2009; 192 p. Russian (Иванов Г.Г., Сула А.С. Дисперсионное ЭКГ-картирование: теоретические основы и клиническая практика. М. Техносфера 2009; 192 с).
4. Kligfield P, Ameisen O, Okin.M. Heart rate adjustment of ST segment depression for improved detection of coronary artery disease. Circulation 1989; 79: 245–55.
5. Ivanov GG, Dvornikov VE, Strelnikova JuN, et al. Parameters of microalternation of ECG at patients with a cardiovascular pathology at carrying out tension-tests. Functional diagnostics 2009; 2: 13–21. Russian (Иванов Г.Г., Дворников В.Е., Стрельникова Ю.Н. и др. Показатели микроальтернаций ЭКГ у больных с сердечно-сосудистой патологией при проведении тензорной пробы. Функциональная диагностика 2009; 2: 13–21).
6. Ivanov GG, Sula AS. Long monitoring amplitude of microalternations of ECG at patients with ischemic heart disease according to dispersive mapping. Functional diagnostics 2009; 4: 37–45. Russian (Иванов Г.Г., Сула А.С. Длительный мониторинг амплитуды микроальтернаций ЭКГ у больных с ишемической болезнью сердца по данным дисперсионного картирования. Функциональная диагностика 2009; 4: 37–45).
7. Sbeitan S, Algaily A, Dvornicov VE, et al. The use of ECG high resolution end heart rate variability methods in diagnosing myocardial electrical instability among acuter coronary syndrome patients. Bulletin RPFU 2011; 2: 17–28 s. Russian (Вестник РУДН 2011; 2: 17–28).

Оценка полиморфизма генов липид-транспортной системы и I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у больных нестабильной стенокардией узбекской национальности с семейным анамнезом ишемической болезни сердца

Курбанов Р. Д., Бекметова Ф. М., Шек А. Б., Кан Л. Э., Хашимов Ш. У.

Республиканский специализированный центр кардиологии. Ташкент, Республика Узбекистан

Цель. Изучить влияние семейного анамнеза ишемической болезни сердца (ИБС) на распределение полиморфизма генов аполипопротеинов (апо) А1, В и Е липид-транспортной системы и I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) у больных нестабильной стенокардией (НС) узбекской национальности.

Материал и методы. Обследованы 125 больных узбекской национальности с НС из них I группа (гр.) (n=63) имела отягощенный семейный анамнез и II гр. (n=62) без отягощенного анамнеза. Гр. контроля — 58 здоровых лиц. G-A полиморфизм гена апоА1, —516С/Т полиморфизма гена апоВ, ε2/ε3/ε4 полиморфизм гена апоЕ и I/D полиморфизм гена АПФ определяли с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»).

Результаты. При изучении распределения «повреждающих» аллелей изучаемых генов среди больных НС в сравнении со здоровыми, выявлена большая распространенность носительства аллели А апоА1 (ОР 3,63, 95% ДИ 1,63–8,04, p=0,002). При сравнительном анализе II гр. с гр. сравнения распределение «повреждающих» аллелей достоверно не различалось, тогда как в I гр. отмечалось достоверно

большее накопление аллелей «А» G-A полиморфизма гена апоА1 (ОР 5,99, 95% ДИ 2,52–14,24, p=0,001), аллели «ε4» гена апоЕ (ОР 2,91, 95%, ДИ 1,12–7,62, p=0,044), аллели «D» I/D полиморфизма гена АПФ (ОР 2,88, 95% ДИ 1,33–6,27, p=0,024). При этом не было выявлено различий в частоте носительства «Т» аллели — 516С/Т полиморфизма гена апоВ.

Заключение. Наличие семейного анамнеза ИБС среди лиц узбекской национальности с НС ассоциируется с накоплением «повреждающих» аллелей: «А» (M1-) G-A полиморфизма гена апоА1, «ε4» гена апоЕ, и аллели «D» I/D полиморфизма гена АПФ. При этом не выявлено различий в частоте носительства «Т» аллели —516С/Т полиморфизма гена апоВ.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента, семейный анамнез ишемической болезни сердца, комплекс интима-медиа.

Поступила 02/04–2012

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 46-51

Lipid transport genetic polymorphism and angiotensin-converting enzyme I/D genetic polymorphism in Uzbek patients with unstable angina and coronary heart disease in family history

Kurbanov R. D., Bekmetova F. M., Shek A. B., Kan L. E., Khashimov Sh. U.
Republican Specialised Centre of Cardiology. Tashkent, Uzbek Republic

Aim. To study the impact of coronary heart disease (CHD) in family history on the genetic polymorphisms of apolipoprotein (apo) A1, B, and E and angiotensin-converting enzyme (ACE) in Uzbek patients with unstable angina (UA).

Material and methods. The study included 125 Uzbek patients with UA. Group I (n=63) had CHD in family history, Group II (n=62) had no CHD in family history, and the control group included 58 healthy individuals. The following genetic polymorphisms were investigated, using the Diatom™ DNA Prep 200 kit (IsoGen Laboratory Ltd.): apoA1 G-A polymorphism; apoB –516C/T polymorphism; apoE ε2/ε3/ε4 polymorphism, and ACE I/D polymorphism.

Results. In UA patients, compared to healthy controls, the prevalence of apoA1 A allele was significantly higher (odds ratio (OR) 3,63; 95% confidence interval (CI) 1,63–8,04; p=0,002). The distribution of the “damaging” alleles was similar in Group II and the control group, while Group I demonstrated a significantly higher prevalence of A alleles of the

apoA1 G-A polymorphism (OR 5,99; 95% CI 2,52–14,24; p=0,001); ε4 allele of the apoE gene (OR 2,91; 95% CI 1,12–7,62; p=0,044); and D allele of the ACE I/D polymorphism (OR 2,88; 95% CI 1,33–6,27; p=0,024). At the same time, there was no marked difference in the distribution of the T allele of the apoB –516C/T polymorphism.

Conclusion. In Uzbek patients with UA, CHD in family history is associated with the higher prevalence of the following “damaging” alleles: A allele (M1-) of the apoA1 G-A polymorphism; ε4 allele of the ApoE gene; and D allele of the ACE I/D polymorphism. There was no significant difference in the distribution of T allele of the apoB –516C/T polymorphism.

Key words: unstable angina, angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism, coronary heart disease in family history, intima-media thickness.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 46-51

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +998971548568

E-mail: kanlilia@mail.ru

[Курбанов Р. Д. — д. м. н., профессор, директор, Бекметова Ф. М. — к. м. н., с. н. с. лаборатории ИБС, Шек А. Б. — д. м. н., зам. директора, Кан Л. Э.* — стажёр-исследователь лаборатории ИБС, Хашимов Ш. У. — м. н. с. лаборатории ИБС].

Известно, что в развитии ишемической болезни сердца (ИБС), наряду с фенотипическими факторами внешней среды важную роль играет генетическая предрасположенность к заболеванию. Так как проведение одновременного анализа всех генов-кандидатов представляется в настоящее время сложной задачей, необходимо выделение группы (гр.) генов с потенциально наибольшим вкладом в патогенез заболевания. Полиморфизм генов, регулирующих транспорт и метаболизм липидов — аполипопротеинов (апо) А, В и Е играет важную роль в липидном метаболизме и непосредственно может влиять на развитие атеросклероза. Белки апо А, В и Е участвуют в создании, секреции, транспорте и связывании макромолекулярных липопротеидных комплексов [1–3]. Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) — ключевой фермент ренин-ангиотензиновой системы (РАС), играющей важную роль в регуляции гемодинамики и артериального давления (АД), контроле водно-солевого обмена и клеточного роста.

Цель исследования — изучить влияние семейного анамнеза ИБС на распределение полиморфизма генов апо А1, В и Е липид-транспортной системы и I/D полиморфизма гена АПФ у больных нестабильной стенокардией (НС) узбекской национальности.

Материал и методы

Обследованы 125 больных узбекской национальности, с НС ПВ класс (Braunwald E, et al., 1989), с гиперхолестеринемией (ГХС) — холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) >100 мг/дл. Гр. сравнения (ГС) составили 58 здоровых лиц узбекской национальности без клинических и инструментально-диагностических признаков ишемической болезни сердца (ИБС) по данным теста с физической нагрузкой (ФН), сопоставимых с больными по полу и возрасту, не имеющих отягощенного семейного анамнеза ИБС.

Из исследования исключали пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), перенесенным в предшествующие 3 мес., больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, требующих лечения инсулином, с артериальной гипертензией (АГ) 2–3 степени (ст) (АД>159/99 мм рт.ст.), гипотонией (АД <100/60 мм рт.ст.), мерцательной аритмией и жизнеопасными желудочковыми нарушениями ритма сердца, хроническими обструктивными заболеваниями легких, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) >I функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), хронической почечной и печеночной недостаточностью.

Для объективной оценки уровня биомаркеров воспаления, критериями исключения также являлись: наличие у пациентов острых или обострения хронических инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний в течение <1 мес. после наступления полной клинической и лабораторной ремиссии.

Оценка семейного анамнеза проводилась на основе опроса больного с помощью стандартного опросника ВОЗ “Семейный анамнез”. Регистрировали наличие

у родственников 1 ст родства (родители, родные братья и сестры, дети) наличие смерти от ИМ или инсульта (МИ), перенесенные нарушения мозгового кровообращения (НМК) или ИМ, наличие АГ. Семейный анамнез считали отягощенным при наличии у больного ≥ 2 пораженных родственников.

В исходном периоде проводилась верификация диагноза НС на основании: жалоб — характерной динамики болевого синдрома на фоне проводимой терапии; анамнеза — наличия стенокардии или ИМ в анамнезе (давность не <3 мес.); динамики ЭКГ — преходящая ST-депрессия >1 мм, отсутствие элевации ST; отсутствия повышения тропонина I (TpI); суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру; эхокардиографии (ЭхоКГ) — выявление признаков локального нарушения сократимости: гипокинезия, дискинезия; оценка глобальной сократимости левого желудочка (ЛЖ).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий (СА) — определяли толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей СА (ОСА) путем сканирования в В-режиме цветным доплеровским картированием потока на ультразвуковой системе «АЛОКА — Multi View» (Япония) линейным датчиком с частотой 7 МГц [20м]. УЗИ сердца проводили на эхокардиографе «АЛОКА — Multi-View» по стандартной методике согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии определяют: конечно-диастолический, конечно-систолический размеры и объемы (КДР, КСР, КДО, КСО) ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу. Все измерения проводили не менее чем в 5 сердечных циклах, затем результаты усредняли.

Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ выполнялось с целью верификации диагноза у больных НС по стандартной методике на аппарате Cardiolab, (ХАИ, Украина).

Определение липидного спектра крови. Забор крови осуществляли на следующий день после поступления пациентов в стационар в утренние часы, после 12-часового голодания, из локтевой вены, в горизонтальном положении больного. Определение липидов крови — общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ) выполняли ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания).

Концентрация ХС ЛНП определялась по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛНП} = \text{ХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/5 \text{ (мг/дл)};$$

Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле:

$$\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛВП}) / \text{ХС ЛВП} \text{ (от.ед.)}$$

За норму ОХС принимали его содержание в сыворотке крови <200 мг/дл, ХС ЛВП >40 мг/дл, ТГ <150 мг/дл.

Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) определялась высокочувствительным методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением на аппарате «Daytona» (RANDOX, Великобритания). Нижняя граница определения составляла 0,20 мг/л. Кровь для исследования СРБ была взята натощак.

Содержание апоА1, В определяли на биохимическом автоанализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания), с помощью метода иммунотурбидиметрии, с использованием моноспецифических антител к человеческому апоВ.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных ($M \pm SD$, n%)

Показатели	ОГ (n=125)	ГК (n=58)
Возраст	54,8±9,5	53,6±11,3
Пол (муж/жен), n (%)	71/54 (56,8%/43,2%)	30/28 (51,7%/48,3%)
Отягощенный семейный анамнез, n (%)	63 (50,4%)	0
СД, n (%)	26 (20,8%)	0
ЧСС, уд/мин	78,2±12,6***	68,6±5,9
САД, мм рт.ст.	136,0±21,4***	120,7±8,1
ДАД, мм рт.ст.	86,5±11,7***	77,2±5,2

Примечание: *** — $p < 0,001$, достоверность различий относительно ГК; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД.

Таблица 2

Сравнительная оценка исходных клинико-гемодинамических и биохимических показателей в исследуемых гр. больных ИС в зависимости от семейного анамнеза ($M \pm SD$, n (%))

Показатели	Больные с отягощенным семейным анамнезом (I гр.)	Больные без семейного анамнеза (II гр.)
n	63 (50,4%)	62 (49,6%)
Возраст	53,1±10,3	56,4±8,4
Пол (муж/жен)	36/27 (57,1%/42,9%)	35/27 (56,5%/43,5%)
Длительность ИБС, лет	5,6±4,2	5,5±4,5
Гипертоническая болезнь	60 (95,2%)	55 (88,7%)
ИМ в анамнезе	26 (41,3%)	24 (38,7%)
СД	14 (22,2%)	12 (19,4%)
В анамнезе ОНМК	5 (7,9%)	2 (3,2%)
Частота приступов стенокардии, за 1 нед	29,1±9,1	28,2±7,5
Количество потребляемого нитроглицерина, за 1 нед	20,3±8,0	20,1±5,2
ЧСС, уд/мин	78,1±12,8	78,2±12,4
САД, мм Hg	136,5±19,5	135,9±23,4
ДАД мм Hg	86,4±11,3	86,6±12,2
КДО ЛЖ, мл	140,5±30,9	149,4±30,5
КСО ЛЖ, мл	53,4±23,8	58,5±21,8
ФВ ЛЖ, %	62,7±9,2	61,8±8,3
ТКИМ прав СА	1,02±0,22	0,96±0,20
ТКИМ лев СА	1,02±0,23*	0,93±0,22

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различий относительно гр. больных без отягощенного семейного анамнеза; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ.

Таблица 3

Сравнительная оценка исходных показателей липидного обмена, биомаркеров липидного обмена и воспаления в исследуемых гр. больных ИС в зависимости от семейного анамнеза ($M \pm SD$)

Показатели	Больные с отягощенным семейным анамнезом, n=63	Больные без семейного анамнеза, n=62
ОХС, мг/дл	218,2±49,1	217,4±38,0
ТГ, мг/дл	193,7±79,8	196,5±95,3
ХС ЛНП, мг/дл	141,0±41,3	139,5±36,2
ХС ЛВП, мг/дл	38,1±9,0	38,9±8,7
ХС ЛОНП, мг/дл	39,6±16,8	42,2±22,0
КА, отн.ед.	4,9±1,6	4,7±1,3
апоА, мг/дл	131,1±41,0	126,2±26,1
апоВ, мг/дл	102,0±28,4	99,5±27,8
апоВ/апоА, ед	0,8±0,3	0,8±0,3
ЛП (а), мг/дл	35,6±18,7	39,1±14,2
вчСРБ, г/л	12,0±10,8 *	8,2±8,4

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различий относительно гр. больных без отягощенного семейного анамнеза.

Таблица 4

Распределение полиморфизма генов апоА1, В и Е, регулирующих липидный обмен, и I/D полиморфизма гена АПФ у больных НС узбекской национальности в зависимости от семейного анамнеза

Гены	«Повреждающие» аллели	Больные НС (n=125)	Семейный анамнез (n=63)	Без семейного анамнеза (n=62)	Здоровые (n=58)
апоА1	А-носители против GG	50/75	33/30	17/45	9/49
		ОР 3,63	ОР 5,99	ОР 2,06	
		95% ДИ 1,63–8,04 p=0,002	95% ДИ 2,52–14,24 p=0,001	95% ДИ 0,83–5,08 НД	
апоВ	Т-носители против CC	50/75	25/38	25/37	25/33
		ОР 0,88	ОР 0,87	ОР 0,89	
		95% ДИ 0,46–1,65 НД	95% ДИ 0,42–1,79 НД	95% ДИ 0,43–1,84 НД	
апоЕ	ε4-носители против не-ε4	28/97	18/45	10/52	7/51
		ОР 2,10	ОР 2,91	ОР 1,40	
		95% ДИ 0,86–5,2 НД	95% ДИ 1,12–7,62 p=0,044	95% ДИ 0,50–3,97 НД	
I/D АПФ	D-носители против II	83/42	49/14	34/28	33/25
		ОР 1,30	ОР 2,88,	ОР 0,80	
		95% ДИ 0,68–2,47 НД	95% ДИ 1,33–6,27, p=0,024	95% ДИ 0,39–1,65 НД	

Рассчитывали соотношение апоВ/апоА. Значение коэффициента считали нормальным при величине соотношения <1,0.

Определение концентрации липопротеина (а) [Лп (а)] (мг/дл) в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических антител к Лп (а) человека. Уровень ЛП (а) принимали за повышенный >30 мг/дл.

Произведено генотипирование 183 образцов цельной крови, по заказу лаборатории ИБС РСЦК МЗ РУз. Для исследования были выбраны 4 гена-кандидата, полиморфные варианты которых согласно международным базам данных ассоциируются с ИБС.

Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лимфоцитов периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). Генотипирование генов PАС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили в лаборатории функциональной геномики человека Института генетики и экспериментальной биологии растений АН РУз с использованием термоциклера PCR Systems 2700 («Applied Biosystems», США) и в лаборатории АГ и МГИ РСЦК на термоциклере GeneAmp PCR Systems 9700 («Applied Biosystems», США).

Для генотипирования полиморфных маркеров генов использовались следующие пары праймеров:

G-А полиморфизм гена апоА 1

5' GGGACAGAGCTGATCCTTGAACCTCTTAAG –3' (прямой праймер)

5' – TTAGGGGACACCTAGCCCTCAGGAAGAGCA –3' (обратный праймер)

–516С/Т полиморфизм гена апоВ использовалась следующая последовательность праймеров (Sposito, 2004):

5' – GCT GGG GTT TCT TGA AGA CA – 3' (прямой праймер)

5' – САА GCG TCT TCA GTG CTC TG – 3' (обратный праймер)

ε2/ε3/ε4 полиморфизм гена апоЕ

Upstream primer = 5'TCCAAGGAGCTGCAGCGCGCGCA3'

Downstream primer = 5'ACAGAATTCGCCCCGGCC TGGTACACTGCCA3'.

I/D полиморфизм гена АПФ

ACE1 5'- CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TC – 3'

ACE2 5'- GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T – 3'

При проведении статистического анализа полученных данных использованы возможности электронных таблиц Microsoft Excel, и пакета статистического анализа Statistica 6.0. Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M±SD), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения. Если распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии анализа: критерий Т Манна-Уитни для двух выборок. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ². За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности p<0,05 (95%-й уровень значимости). Для сравнения частот благоприятного и неблагоприятного исхода в несвязанных группах (гр) вычисляли отношение шансов (odds ratio – OR) с определением доверительного интервала (ДИ). Различия по изучаемому бинарному признаку считали статистически значимыми, если ДИ для OR не включал в себя единицу. Под выживаемостью понимали вероятность отсутствия неблагоприятного исхода в течение 12 мес. после НС.

Результаты

Среди обследованных 183 лиц узбекской национальности в основную гр. (ОГ) вошли 125 больных

НС (прогрессирующей) II В класс (Braunwald E, et al., 1989), в гр. контроля (ГК) — 58 здоровых лиц (таблица 1). В гр. НС 63 (50,4%) больных имели отягощенный семейный анамнез (таблица 1).

125 больных НС были разделены на две гр.: I гр. (n=63) имела отягощенный семейный анамнез ИБС и II гр. (n=62) без отягощенного семейного анамнеза. При сравнительном анализе обе гр. больных не отличались по исходным клинико-гемодинамическим и биохимическим показателям (таблицы 2, 3), однако в I гр. отмечались более высокие значения ТКИМ СА и вчСРБ.

При изучении распределения повреждающих аллелей изучаемых генов в целом среди больных НС в сравнении со здоровыми лицами была выявлена большая распространенность носительства аллели А гена апоА1, а также тенденция к большей частоте распространения аллели ε4 гена апоЕ среди больных (таблица 4). При раздельном сравнении изучаемых гр. оказалось, что во II гр. распределение «повреждающих» аллелей достоверно не различалось с гр. здоровых лиц, тогда как в I гр. отмечалось достоверно большее накопление аллелей: «А» G-A полиморфизма гена апоА1, «ε4» гена апоЕ, заметное преобладание аллели «D» I/D полиморфизма гена АПФ. При этом не было выявлено различий в частоте носительства «Т» аллели -516С/Т полиморфизма гена апоВ.

Обсуждение

Особенностью настоящего исследования являлось сравнение распределения аллелей изучаемых генов у больных в зависимости от семейного анамнеза ИБС. Это позволило сравнить распространенность генетических маркеров среди лиц, у которых, возможно, преобладающим являлось влияние «фенотипических» факторов внешней среды с «камертоном» гр. больных, у которых решающий вклад могли вносить генетические факторы. Оказалось несколько неожиданным преобладание аллели «А» гена апоА1 у больных НС узбекской национальности в сравнении со здоровыми лицами. В некоторых сообщениях накопление «А» аллели сопровождалось повышением уровня ХС ЛВП и апоА1 с ожиданием снижения риска ИБС [4, 5], однако в других это не подтвердилось [6, 7], и даже указывалось на обратную связь [8]. У женщин-носителей А аллеля была обнаружена взаимосвязь между генотипом и диетой, зависящая от АпоА1 G-A полиморфизма: повышенное потребление полиненасыщенных жирных кислот ассоциировалось с повышением концентрации ЛВП у женщин с А-аллелью, тогда как у женщин с G/G генотипом наблюдался противоположный эффект. В некоторых исследованиях было обнаружено, что носительство А-аллели (M1-) в промотерном

регионе гена апоА1 ассоциируется с достоверным повышением концентрации ЛП (а), независимо от пола и наличия СД [9,10]. Также в некоторых экспериментальных исследованиях было показано, что А аллель связана со снижением транскрипции апоА1, который, как известно, имеет антиатерогенное значение. В исследовании [11] указывается на значительное повышение частоты распространения А-аллели (M1-) в промотерном регионе гена апоА1 у пациентов с НС (p<0,05) и, особенно, острым ИМ (p=0,009), вне связи с другими факторами риска (ФР). Результаты настоящего исследования среди лиц узбекской национальности, больных НС подтверждают эти сообщения и позволяют предположить, что неоднородность литературных данных, возможно, связана с различным представительством пациентов с семейным анамнезом ИБС в приведенных исследованиях.

Среди генов-кандидатов, рассматриваемых вовлеченными в риск развития ИБС, важное место занимает ген кодирующий апоЕ [12]. Роль полиморфизма гена апоЕ в возникновении и прогрессировании ИБС подтверждена результатами исследований, в которых выявлена связь аллеля ε4 с показателями заболеваемости и смертности от ИБС. В субисследовании, проводившемся в рамках многоцентрового скандинавского исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), было показано, что ε4-носительство встречалось у 36,5%, тогда как не-ε4 носителями были 63,5% обследованных пациентов, перенесших ИМ [13]. При этом принимавшие плацебо ε4-носители имели почти вдвое более высокий риск смертности, относительно не-ε4-носителей (15,7% и 9%; RR 1,8, 95% ДИ: 1,1–3,1). В то же время в аналогичном по дизайну исследовании, проведенном в рамках GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico — Prevenzione) в Италии, среди пациентов, перенесших ИМ, было всего 16,8% ε4-носителей, а 83,2% оказались не-ε4 носителями. При этом было показано, что ε4-аллель является детерминантой положительного ответа на терапию правастатином в отношении выживаемости [14].

Ангиотензиноген и АПФ являются ключевыми элементами РАС и вносят большой вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным [14] D/D генотип является независимым ФР развития ИМ у больных, у которых отсутствуют «классические» ФР ИБС. В исследовании REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study) по данным 2-летнего наблюдения за 782 мужчинами со стабильной стенокардией, получавших терапию правастатином, частота развития ИМ оказалась достоверно выше среди больных с генотипом D/D гена АПФ и у пациентов имеющих одновременно

генотип D/D гена АПФ и генотип С/С гена рецептора ангиотензина II [15]. Результаты настоящего исследования показали, что среди больных НС отмечается накопление повреждающих аллелей белков липид-транспортной и РАС, в большей степени, выраженные у больных с семейным анамнезом ИБС.

Литература

1. Van't Hoof FM, Jormsjö S, Lundahl B, et al. A functional polymorphism in the apolipoprotein B promoter that influences the level of plasma low density lipoprotein. *J Lipid Res* 1999; 40: 1686–94.
2. Zou Yangchun, Hu Dayi, Yang Xinchun, et al. Relationships among apolipoprotein A1 gene polymorphisms, lipid levels and coronary atherosclerosis disease. *Chinese Medical J* 2003; 116: 5: 665–8.
3. Gerdes LU, Jeune B, Ranberg KA, et al. Estimation of apolipoprotein E genotype specific relative mortality from the distribution of genotypes in centenarians and middle-aged men: Apolipoprotein E gene is a «frailty gene», not a «longevity gene» *Genetic Epidemiol* 2000; 19: 202–10.
4. Jeenah M, Kessling A, Miller N, Humphries SE. G to A substitution in the promoter region of the apolipoprotein A1 gene is associated with elevated serum apolipoprotein A1 and high density lipoprotein cholesterol concentrations. *Mol Biol Med* 1990; 7: 233–41.
5. Pagani F, Sidoli A, Giudici GA, et al. Human apolipoprotein A-I gene promoter polymorphism: association with hyperalphalipoproteinemia. *J Lipid Res* 1990; 31: 1371–7.
6. Civeira F, Pocovi M, Cenarro A, et al. Adenine for guanine substitution –78 base pairs to the apolipoprotein (APO) A-I gene: relation with high-density lipoprotein cholesterol and apoA-I concentrations. *Clin Genet* 1993; 44: 307–12.
7. Wang XL, Liu SX, McCredie RM, Wilcken DEL. Polymorphisms at the 5'-end of the apolipoprotein A1 gene and severity of coronary artery disease. *J Clin Invest* 1996; 98: 372–7.
8. Matsunaga A, Sasaki J, Mori T, et al. Apolipoprotein A-I gene promoter polymorphism in patients with coronary artery disease and healthy controls. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1995; 5: 269–75.
9. Ali I Albahrani, Jannete Usher J, Mohammed Alkindi, et al. Apolipoprotein A1-75 G/A (M1-) polymorphism and Lipoprotein (a) Anti- versus Pro-Atherogenic properties. *Lipids in Health and Disease* 2007; 6: 19.
10. Heng CK, Low PS, Saha N. Variations in the promoter region of the apolipoprotein A-1 gene influence plasma lipoprotein (a) levels in Asian Indian neonates from Singapore. *Pediatr Res* 2001; 49: 514–8.
11. Requero JR, Cubero GI, Batalla A, et al. Apolipoprotein A1 gene polymorphisms and risk of early Coronary disease. *Cardiology* 1998; 90: 231–5.
12. Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: Apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease *Ann Int Med* 2004; 141: 2: 137–47.
13. Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K, et al. The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian simvastatin survival study *Circulation* 2000; 101: 1366–71.
14. Chiodini BD, Franzosi MG, Barlera S, et al. Apolipoprotein E polymorphisms influence effect of pravastatin on survival after myocardial infarction in a Mediterranean population: the GISSI-Prevenzione study. *Eur Heart J* 2007; 28: 16: 1977–83.
15. Van Geel PP, Pinto YM, Zwinderman AH, et al. Synergistic effects of angiotensin converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on ischaemic events XX Congress of the European society of Cardiology 2001; Abstract: 386.

Заключение

Наличие семейного анамнеза ИБС среди узбеков с НС ассоциируется с накоплением аллелей: «А» (M1-) G-A полиморфизма гена апоА 1, «ε4» гена апоЕ, и аллеля «D» I/D полиморфизма гена АПФ. При этом не выявлено различий в частоте носительства «Т» аллеля –516С/Т полиморфизма гена апоВ.

Причины летальных исходов у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при проведении догоспитального тромболизиса и способы их прогнозирования

Морозов С. Н.¹, Федоров А. И.², Лоскутова К. С.,³ Верткин А. Л.¹

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им А. И. Евдокимова Минздрава России. Москва, Россия; ²ФГАОУ Северо-Восточный Федеральный университет им. М. К. Амосова. Якутск, Россия; ³Якутский филиал Сибирского отделения РАМН. Якутск, Россия

Цель. Оценить эффективность и безопасность оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКС↑ST) при назначении тромболитической терапии (ТЛТ), выявить ее осложнения и способы их прогнозирования.

Материал и методы. Изучена эффективность ТЛТ у 237 пациентов на догоспитальном этапе в сравнении с группой (гр.) из 274 пациентов, которым по различным причинам ТЛТ не проводили. Проанализированы причины летальности в исследуемых гр. на 7–10 сут. наблюдения.

Результаты. Среди причин летальности выявлено лидерство кардиогенного шока, а также увеличение удельного веса летальности больных от непрямых разрывов сердца до 28% в исследуемой гр. vs 5,3% в гр. сравнения. Установлена связь непрямых разрывов сердца с геморрагическими осложнениями, связанными с проведением догоспитальной ТЛТ. Предложен способ прогнозирования осложнений по шкале TIMI, по которой: 1–4 балла свидетельствует о полной безопасности ТЛТ; при 4–5 баллах вероятность развития наружных разрывов сердца составляет 11,6%, в этом случае ТЛТ нужно проводить под контролем параметров свертывающей системы крови, а при ≥6 баллах целесо-

образно рассмотреть возможности ведения больного без догоспитальной ТЛТ с выбором механической реперфузионной стратегии. Летальность среди пациентов с ОКС↑ST составила 20,9%, причем в исследуемой гр. шанс летального исхода уменьшается в 2,4 раза. Морфологический анализ аутопсий в этой гр. показал наличие геморрагической трансформации инфарктированного миокарда, что способствует увеличению непрямых разрывов сердца до 28,1%.

Заключение. У пациентов с анамнезом артериальной гипертензии и длительностью от дебюта ОКС↑ST 2–3 ч необходимо прогнозировать непрямые разрывы сердца, используя шкалу TIMI, что в дальнейшем поможет определить вероятность осложнений системной ТЛТ и выбрать оптимальную реперфузионную стратегию.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, наружные разрывы сердца, ишемическая болезнь сердца, скорая медицинская помощь, тромболитическая терапия.

Поступила 09/11–2012

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 52–57

Death causes and their prediction in patients with the ST segment elevation acute coronary syndrome and pre-hospital thrombolysis

Morozov S. N.¹, Fedorov A. I.¹, Loskutova K. S.³, Vertkin A. L.¹

¹A. I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia; ²M. K. Amosov North-East Federal University. Yakutsk, Russia; ³Yakutsk Division, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Yakutsk, Russia

Aim. To assess effectiveness and safety of pre-hospital medical treatment in patients with acute coronary syndrome and ST segment elevation (ST-ACS) who are undergoing thrombolytic therapy (TLT); to identify TLT complications and the methods for their prediction.

Material and methods. In total, the pre-hospital TLT effectiveness was assessed in 237 patients. The comparison group included 274 patients who did not undergo TLT, due to various reasons. The causes of death by Day 7–10 were analysed.

Results. The leading cause of death was cardiogenic shock. In addition, in the main group, indirect myocardial rupture was a cause of death more often than in the comparison group (28% vs. 5,3%). Indirect myocardial rupture was associated with haemorrhagic complications of pre-hospital TLT. The proposed method for predicting TLT complications is based on the TIMI scale: 1–4 points suggest TLT safety; 4–5 points correspond to a higher risk of external myocardial rupture (11,6%), which implies the need to perform TLT under control of blood coagulation parameters; and

≥6 points denote the need to avoid pre-hospital TLT and use a mechanic reperfusion strategy.

Conclusion. Among ST-ACS patients, mortality levels were 20,9%, which was 2,4 times higher than in the comparison group. In the main group, the morphological data obtained at autopsy demonstrated hemorrhagic myocardial transformation, which was associated with the high risk of indirect myocardial rupture (28,1%). In patients with pre-existing arterial hypertension and with the time from the ST-ACS onset of 2–3 hours, the risk of indirect myocardial rupture should be predicted, based on the TIMI scale. This will facilitate more effective assessment of the systemic TLT complication risk and selection of the optimal reperfusion strategy.

Key words: acute coronary syndrome, external myocardial rupture, coronary heart disease, emergency medical care, thrombolytic therapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 52–57

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E-mail: kafedrakf@mail.ru, mnmnm1@rambler.ru

[Верткин А. Л. — проф., д.м.н., заведующий кафедрой терапии, фармакологии, скорой медицинской помощи, Морозов С. Н.* — к.м.н., докторант кафедры, Федоров А. И. — к.б.н., старший научный сотрудник института здоровья, Лоскутова К. С. — к.м.н., старший научный сотрудник].

Одним из наиболее частых urgentных осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) является острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (ОКС↑ST), развивающийся вследствие острой недостаточности коронарного кровообращения [1]. Тромболитическая терапия (ТЛТ) — это основная фармакологическая реперфузия у больных ОКС↑ST на догоспитальном этапе. В связи с переносом ТЛТ на этап скорой медицинской помощи (СМП), как показывают многоцентровые, рандомизированные, клинические исследования (РКИ) у больных с ОКС↑ST снизилась госпитальная летальность на 17–25% [2–5], увеличилась продолжительность жизни в среднем на 2,5–3 года [6, 7]. ТЛТ в настоящее время является наиболее доступной реперфузионной стратегией для пациентов, проживающих в субъектах и округах Российской Федерации (РФ) с низкой плотностью населения, к которым относится Дальневосточный Федеральный округ (ДФО) [8]. Среди причин смерти больных ОКС↑ST третье место после кардиогенного шока и отека легких занимают наружные разрывы сердца (НРС), составляя от 2% до 30% летального исхода при инфаркте миокарда (ИМ) [9]. До применения ТЛТ у больных с ОКС удельный вес НРС достигал 12,8–15,8% [10], современные источники свидетельствуют о снижении этого показателя до 7–8% [11]. При этом до 20% летальных исходов у больных после ТЛТ в настоящее время обусловлено именно развитием НРС [12].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе у больных с ОКС↑ST при использовании ТЛТ, выявить ее осложнения и способы их прогнозирования и профилактики.

Материал и методы

Исследование проведено в 2009–2011 гг. на Станциях СМП крупных городов ДФО: Якутске, Благовещенске, Комсомольске-на-Амуре, Южно-Сахалинске и Петропавловске-Камчатском. В этих городах были организованы исследовательские центры и назначен ответственный исследователь, заполнявший протокол исследования, который в дальнейшем передавали основным исследователям.

Объектом для изучения были пациенты, которым выставлен диагноз ОКС↑ST в соответствии с рекомендациями ВНОК на догоспитальном этапе линейными и специализированными бригадами СМП [13].

Критериями включения в исследование являлось наличие показаний к проведению ТЛТ: на электрокардиограмме (ЭКГ) определялся подъем сегмента ST >1 мм в двух и более смежных отведениях, или в двух из трех отведений от конечностей II, III, aVF, или наличие острой блокады левой ножки Пучка Гисса, сопровождающейся клиникой заболевания; по времени от начала ангинозного приступа первые 6 ч от момента приступа, при этом решение о проведении ТЛТ в сроки до 12 ч принималось первым медиком специализированных бригад на основании клинической картины заболевания, анамнеза и данных ЭКГ [14]. В процессе наблюдения были

сформированы 2 гр.: основная гр. (ОГ), в которую вошли 237 пациентов; им была проведена ТЛТ и гр. сравнения (ГС), в которую вошли 274 пациента, которым ТЛТ не проводилась как по абсолютным противопоказаниям, так и по причинам отсутствия препарата для ТЛТ, а также отказа пациента от догоспитальной ТЛТ. Абсолютными противопоказаниями к ТЛТ являлись: ранее перенесенный геморрагический мозговой инсульт (МИ) или нарушение мозгового кровообращения (НМК) неизвестной этиологии, ишемический МИ, перенесенный в течение последних 3 мес., опухоль мозга, первичная или метастазы опухоли, наличие признаков кровотечения или геморрагического диатеза, существенные закрытые травмы головы в последние 3 мес., изменение структуры мозговых сосудов — артериовенозная мальформация, артериальные аневризмы.

Пациенты ГС на догоспитальном этапе получили базовую стандартную медикаментозную терапию, включающую дезагреганты, нитраты, антикоагулянты, наркотические анальгетики. При поведении ТЛТ, а также при наличии противопоказаний к ее применению для больных заполнялись соответствующие протоколы. Выполнение исследования осуществлялось в соответствии с Хельсинской декларацией в редакции от 2000 г. Демографические показатели и клинико-анамнестические характеристики обеих гр. представлены в таблице 1.

Анализируемые гр. пациентов по демографическим показателям и исходным клинико-анамнестическим характеристикам не имели статистически значимых отличий.

Формирование анализируемых гр. в каждом крупном городе ДФО отражено в таблице 2.

Для стратификации риска возникновения НРС использовалась шкала TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), которая учитывает 7 основных факторов риска (ФР): возраст >65 лет; наличие, как минимум 3 ФР ишемической болезни сердца (ИБС) — гиперхолестеринемия (ГХС), семейный анамнез ИБС, сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ); ранее выявленный ≥50% стеноз коронарных артерий (КА); отклонение сегмента ST; ≥2 приступа стенокардии в предыдущие 24 ч; прием аспирина в течение последних 7 сут.; повышенный уровень кардиальных биомаркеров в сыворотке крови. У пациентов определялось стандартное для шкалы количество баллов до 7. При этом НРС возникали при количестве баллов по шкале TIMI >5.

Все умершие пациенты (100%) были подвергнуты аутопсии. Для выявления причин возникновения НРС при ТЛТ проанализированы протоколы аутопсий пациентов, скончавшихся на 7–10 сут. с момента наблюдения, в которых оценивались макро- и микроскопические данные, полученные из участков интактного и пораженного миокарда. Микрофотосъемка срезов миокарда при аутопсии осуществлялась на фотомикроскопе “AxioPhot” фирмы “Orton” цифровым фотоаппаратом “Nikon D100”, под увеличением x200. Обработка снимков проводилась на персональном компьютере с помощью пакета программ графического редактора PhotoShop 7.0.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 19. Использованы методы описательной статистики, частотного анализа, проанализированы таблицы сопряженности качественных признаков, вычислены отношения шансов (ОШ) наступления исходов. Кроме

Таблица 1

Показатель	Характеристики сравниваемых гр	
	ОГ (n=237)	ГС (n=274)
средний возраст, годы	58,63 ± 10,9	59,86 ± 8,8
мужчины, n (%)	177 (74,7)	186 (67,9)
женщины, n (%)	60 (25,3)	88 (32,1)
анамнез АГ, (%)	233 (98,3)	268 (97,8)
повторный ИМ, n (%)	12 (5,1)	20 (7,3)
время «симптом-игла», минуты*	120 (110–130)	140 (120–160)

Таблица 2

Города ДФО	Формирование анализируемых гр. в крупных городах ДФО	
	ОГ (n=237)	ГС (n=274)
Якутск, n (%)	84 (35,4)	74 (27)
Благовещенск, n (%)	24 (10,1)	37 (13,5)
Комсомольск-на-Амуре, n (%)	48 (20,3)	59 (21,5)
Южно-Сахалинск, n (%)	71 (30)	68 (24,8)
Петропавловск-Камчатский, n (%)	10 (4,2)	36 (13,2)

Таблица 3

Исходы	Частота летальных исходов в ОГ и ГС на 7–10 сут. наблюдения				χ^2	p	ОШ
	ОГ (n=237)		ГС (n=274)				
	Абс. (n)	%	Абс. (n)	%			
Умерли	32	13,5	75	27,4	14,7	0,000	2,414
Выжили	205	86,5	199	72,6			

того, изучена закономерность динамических изменений клинических показателей во времени. Для оценки различий частот использовали классический критерий χ^2 Пирсона с уровнем значимости. При исследовании динамических изменений использовали парный критерий для зависимых гр. Уилкоксона, а при наличии нескольких гр. — непараметрический дисперсионный анализ Фридмана. Сравнение средних значений количественных признаков сравниваемых гр. проводили с помощью непараметрического рангового критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

На основании историй болезни был проведен анализ летальности пациентов с ОКС↑ST на 7–10 сут. от начала наблюдения в исследуемых гр. (таблица 3). Среди исследуемых пациентов летальность составила 20,9%, однако выявлено снижение количества летальных исходов при применении ТЛТ. Этот показатель существенно уменьшился с 27,4% в ГС до 13,5% — в ОГ и достиг уровня статистической значимости ($p=0,000$). Такая динамика отражает наличие 15 спасенных жизней на 100 пациентов [15], а ОШ свидетельствует о том, что шанс выжить при использовании ТЛТ повышается в 2,4 раза.

Летальность в ГС на 13,9% больше по сравнению с данным показателем в ОГ, что связано с развившейся реперфузией (РП). Результаты статистического анализа свидетельствуют о том, что общая

картина летальности напрямую зависит от выбранной тактики лечения. Отметим, что когда достигается РП, вследствие эффективной ТЛТ, можно «спасти» больший объем рабочего миокарда, что, в свою очередь, приводит к стабилизации инотропной функции сердца. Полученные данные еще раз подчеркивают стратегическое преимущество фармакологической реперфузии над консервативной стратегией лечения пациентов с ОКС↑ST.

Анализ структуры летальности в исследуемых гр. показал (таблица 4), что наиболее частой причиной смерти была острая сердечная недостаточность (ОСН). Ее доля составила 73% среди всех летальных исходов. Доля НРС — 12,1% от общего числа умерших. Другие летальные исходы в ОГ были обусловлены преимущественно развитием фибрилляции желудочков (ФЖ) — 6,5%. Складывается определенная структура летальности среди пациентов: на первом месте ОСН, которая более чем в 6 раз превышает смертность как от НРС, так и от первичной ФЖ, что соответствует литературным данным [16].

Однако показатели и структура летальности в ОГ отличаются коренным образом: ОСН наблюдалась только у половины пациентов, увеличивался удельный вес больных, скончавшихся от внутрисердечных геморрагий (ВЧГ) на 5%, а от желудочного кровотечения на 6,3%, не наблюдалось

Таблица 4

Основные причины летальности в изучаемых гр

Причины смерти	ГС (n=75)		ОГ (n=32)		p
	Абс. (n)	%	Абс. (n)	%	
НРС	4	5,3	9	28,1	0,002
ОСН	64	85,4	16	50,0	0,001
ВЧГ	1	1,3	2	6,3	0,008
ФЖ	4	5,3	3	9,4	0,002
Желудочное кровотечение	0	0	2	6,3	0,035
ТЭЛА	2	2,7	0	0	0,003

Таблица 5

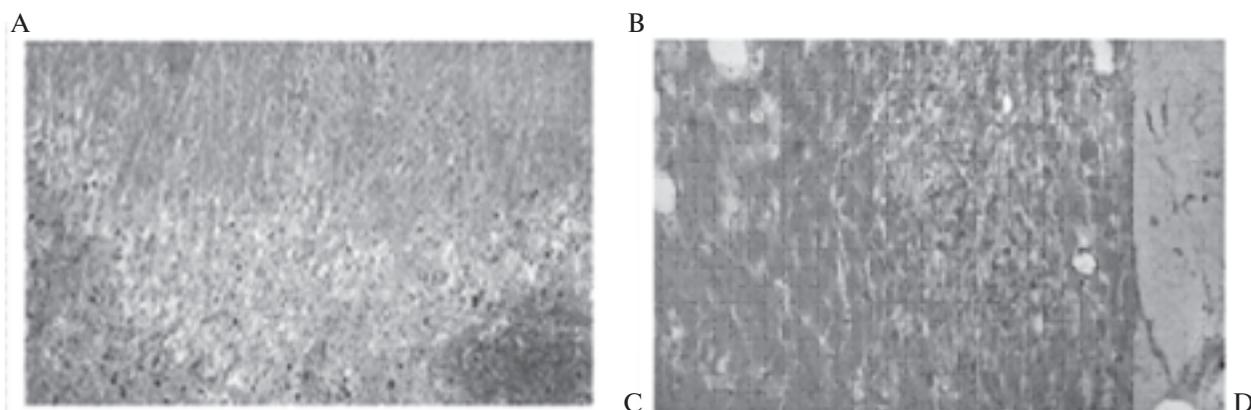
Оценка связи выбора тромболитика и НРС

Лечение	НРС				χ^2	p
	Развился		Не развился			
	Абс. (n)	%	Абс. (n)	%		
алтеплаза	3	33,3	11	47,8	0,552	0,457
тенектеплаза	6	66,7	12	57,2		
Всего	9	100%	23	100%		

Примечание: χ^2 — критерий Пирсона, p — уровень значимости.

летальности вследствие тромбэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и определялось статистически достоверное преобладание летальных исходов от НРС на 22,8%. В ОГ НРС с тампонадой являлись причиной смерти у 9 больных, из них у 7 пациентов имелись признаки РП. У 2 больных без достигнутой РП на аутопсии был выявлен линейный разрыв незначительно истонченного миокарда, который локализовался на границе зоны пораженного и жизнеспособного миокарда. В 7 случаях при достигнутой РП отмечался разрыв

не истонченного инфарктированного миокарда, с его геморрагическим пропитыванием в зоне некроза, более выраженным в центральной части инфарктированного участка сердца (рисунок 1). На рис. 1 (А, В, С) представлены микропрепараты миокарда больных, которым был проведен тромболитический курс через 2–3 ч от начала ангинозного приступа, непосредственной причиной смерти больных являлись НРС с гемотампонадой. На аутопсии подтвержден факт отсутствия тромботической окклюзии инфаркт-связанной КА.



Примечание: А — обширные поля некроза с полным кариолизисом и участок фрагментации кардиомиоцитов (КМЦ), массивные кровоизлияния с гемолизом эритроцитов и гемосидерозом, с диффузной лейкоцитарной инфильтрацией в зоне некроза; В — обширное поле некроза КМЦ с диапедезными кровоизлияниями в зоне некроза и эритроцитарными экстравазатами в прилежащем участке с сохраненными мышечными волокнами, с гемосидерозом; С — зона некроза КМЦ с массивным кровоизлиянием (внизу), с гемолизом и гемосидерозом с формированием демаркационного воспаления, отграничивающим зону некроза от сохранившегося миокарда (вверху), в котором определяются эритроцитарные экстравазаты; D — представлен фрагмент миокарда ЛЖ при тромботической окклюзии ПМКА: зона обширного кровоизлияния в эпикарде, с гемолизом и гемосидерофагами, полнокровием и геморрагическим пропитыванием артериол, в прилежащем миокарде — участок некроза КМЦ, с гемосидерозом, как в зоне кровоизлияния, так и в цитоплазме некротизирующихся и фрагментированных КМЦ.

Рис. 1 Гистологическое исследование миокарда ЛЖ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X 200.

Таблица 6

Результаты ROC-анализа баллов по шкале TIMI при НРС

Площадь	Стандартная ошибка	Уровень значимости	95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,914	0,062	0,000	0,793	1,000

Примечание: точка отсечения составила 4,5 балла по шкале TIMI.

Таблица 7

Распределение частоты НРС в гр больных с различными значениями баллов по шкале TIMI при ТЛТ

Баллы по шкале TIMI	НРС				Размер гр	ОШ	95% ДИ ОШ
	Развился		Не развился				
	Абс. (n)	%	Абс. (n)	%			
6–7 баллов	8	11,6	61	88,4	69	5,54	3,99–7,67
4–5 баллов	1	0,3	319	99,7	320	0,13	0,02–0,84
Всего	9	2,3	380	97,7	389	41,841	5,14–340,56

Примечание: 95% ДИ — доверительный интервал; ¹ — общее ОШ для пациентов с НРС по критерию Мантеля-Хенцеля; критерий $\chi^2=31,96$, $p=0,000$.

При микроскопическом исследовании миокарда пациентов с ОКС \uparrow ST, получивших ТЛТ, обращали на себя внимание следующие закономерности: имбибиция кровью стромы миокарда в зоне ИМ — на месте отсутствующих КМЦ и в их цитоплазме наблюдались конгломераты эритроцитов; на фоне РП и восстановления притока крови наблюдается полное выключение оттока за счет спазма мелких венозных сосудов. Гистологическая картина в ОГ отражает процесс геморрагической трансформации инфарктированного миокарда и можно утверждать, что это происходит вследствие проведения ТЛТ.

В соответствии с действующими рекомендациями ТЛТ осуществлялась двумя препаратами: тенектеплазой у 18 пациентов, и алтеплазой у 13 пациентов. Проведен анализ развития НРС в зависимости от выбора тромболитика бригадами СМП на догоспитальном этапе. Результаты анализа представлены в таблице 5.

При анализе количества состоявшихся НРС без использования ТЛТ, их количество достоверно ниже и составляет 5,3% ($\chi^2=11,962$; $p=0,03$), чем при назначении как алтеплазы, так и тенектеплазы. Статистически достоверных различий при использовании тенектеплазы и алтеплазы по развитию НРС при их применении нет, единственное, что свидетельствует в пользу более широкого применения тенектеплазы — это удобство для использования на догоспитальном этапе в виде однократного болюса.

В этой связи представляется очевидным, что основным ресурсом повышения эффективности профилактики НРС должно стать их прогнозирование, в т.ч. и на догоспитальном этапе. Это возможно с помощью шкалы риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по TIMI [17].

На основании результатов ROC-анализа общая группа больных была разделена на две гр: с 4–5

и 6–7 баллами по шкале TIMI. В качестве переменной состояния использовали наличие или отсутствие НРС, а в качестве фактора — баллы по TIMI (таблица 6).

Результаты ROC-анализа показали наличие прямой связи между баллами по TIMI и вероятностью развития НРС, при этом значительное повышение вероятности развития НРС характерно у пациентов с баллами по шкале TIMI $>4,5$. Об этом свидетельствует площадь под ROC-кривой, превышающая отметку 0,9 и максимальный уровень статистической значимости. Разделение больных на 2 гр. проведено на основании пограничного уровня повышения вероятности развития НРС = 4,5 балла по шкале TIMI. Более детальный анализ зависимости между баллами по TIMI и НРС проведен с помощью критерия Мантеля-Хенцеля — оценки ОШ развития НРС при различных значениях баллов по шкале TIMI (таблица 7).

Результаты статистического анализа показали, что наличие у больных баллов по TIMI >4 повышает вероятность развития НРС при ТЛТ в среднем в 42 раза по сравнению с больными с меньшим количеством баллов. В то же время показано наличие различной доли вероятности развития НРС у обследованных лиц с разными значениями баллов по TIMI: при 6–7 баллах в 5–6 раз выше вероятность развития НРС, чем при 4–5 баллах.

Следовательно, ТЛТ только среди пациентов с баллами по шкале TIMI <6 может способствовать сокращению частоты летальных исходов по причине развития НРС в несколько раз. При значениях баллов по шкале TIMI >6 представляется целесообразным отказ от ТЛТ на догоспитальном этапе и применение механической реперфузионной стратегии — чрескожного коронарного вмешательства.

Заключение

Летальность среди пациентов общей гр. с ОКС↑ST на 7–10 сут. с момента наблюдения составила 20,9%, причем в ОГ шанс развития летального исхода уменьшается в 2,4 раза.

Результаты морфологического анализа показывают, что в ОГ догоспитальная ТЛТ приводит к геморрагической трансформации инфарктированного миокарда и провоцирует увеличение НРС до 28,1%.

Характер тромболитика из группы тканевых активаторов плазминогена не влияет на частоту НРС.

У пациентов, имеющих в анамнезе АГ и длительностью от дебюта ОКС↑ST 2–3 ч, необходимо прогнозировать НРС, используя шкалу TIMI, по которой: до 4 баллов свидетельствует о полной безопасности проведения ТЛТ; при 4–5 баллах вероятность развития НРС составляет 11,6%, в этом случае ТЛТ нужно проводить под контролем параметров свертывающей системы крови, а при ≥6 баллах целесообразно рассмотреть возможности ведения больного без догоспитальной ТЛТ с выбором механической реперфузионной стратегии.

Литература

1. Ruda MY. What you need to know doctor about thrombolysis in myocardial infarction. Heart 2002; 1: 9–12. Russian (Руда М.Я. Что нужно знать практикующему врачу о тромболитической терапии при инфаркте миокарда. Сердце 2002; 1: 9–12).
2. Goloborodko VI. Thrombolytic therapy of myocardial infarction — a modern approach to the problem. Ukrainian J Cardiology 2006; 1: 5–21. Russian (Голобородько В.И. Тромболитическая терапия инфаркта миокарда — современный взгляд на проблему. Украин кардиолог ж 2006; 1: 5–21).
3. Goldstein P, Wiel E. Management of prehospital thrombolytic therapy in ST-segment elevation acute coronary syndrome (<12 hours). Minerva Anestesiol 2005; 6: 297–302.
4. Fresco C, Fioretti PM. Early prehospital thrombolysis in acute myocardial infarct: a moral obligation? Ital J Heart 2003; 2: 102–11.
5. Al-Anee K, Al-Ani A, Henriksen M. Mortality after acute coronary syndrome. Tidsskr Nor Laegeforen 2007; 12: 1628–30.
6. Van Domburg RT, Kappetein AP, Ad JJ. The clinical outcome after coronary bypass surgery: a 30-year follow-up study. Eur Heart J 2009; 4: 453–8.
7. Rodrigues AP, Lara Santes JJ. Pre-hospital fibrinolysis in the patient with acute coronary syndrome with ST-segment elevation: history and recommendations. Emergencias 2009; 21: 441–50.
8. Erlikh AD, Grasianskiy NA on behalf of the case RECORD. Registry of acute coronary syndrome RECORD. Patients and treatment prior to discharge from hospital. Kardiologija. 2009; 7–8: 4–12. Russian (Эрлик А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД. Регистр острого коронарного синдрома РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Кардиология 2009; 7–8: 4–12).
9. Pron PG, Angelino P, Varbella F, et al. Heart rupture in acute myocardial infarction: multicenter observational study of the coronary unit of Piedmont. Ital Mean J 2002; 3 (Suppl.): 215–20.
10. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005; 352: 1179–81.
11. Figueras J, Barrabes JA, Serra V, et al. Hospital Outcome of Moderate to Severe Pericardial Effusion Complicating ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. Circulation 2010; 122: 1902–9.
12. Weissman G, Kwon CC, Shaw RK, et al. Free-Wall Rupture of the Myocardium Following Infarction: A Changing Clinical Portrait in the Reperfusion Era: A Case Report. Angiology 2006; 5: 636–42.
13. Russian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with elevation ST. M 2008. Russian (Российские рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. М 2008).
14. Vertkin AL, Moshina VA. Treatment of acute coronary syndrome to prehospital setting. Rus med magazine 2006; 9: 14–8. Russian (Верткин А.Л., Мошина В.А. Лечение острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе. Рус мед ж 2006; 9: 14–8).
15. Belyalov FI. Prehospital treatment of acute coronary syndrome. Irkutsk 2010. Russian (Белялов Ф.И. Догоспитальное лечение острого коронарного синдрома. Иркутск 2010).
16. Zeltin-Abramov EM. Thrombolytic therapy and myocardial rupture in acute period myocardial infarction: diss ... M.D. Moscow State University of Medicine and Dentistry 2011. Russian (Зелтын-Абрамов Е.М. Тромболитическая терапия и разрывы сердца в остром периоде инфаркта миокарда. Дисс докт мед наук. МГМСУ 2011).
17. Vertkin AL, Talibov OB. Acute coronary syndrome. Emergency therapy 2004; 5–6: 46–58. Russian (Верткин А.Л., Талибов О.Б. Острый коронарный синдром. Неотложная терапия 2004; 5–6: 46–58).

Когнитивная дисфункция у пациентов с фибрилляцией предсердий. Оценка роли сосудистого фактора

Деревнина Е. С., Акимова Н. С., Персашвили Д. Г., Шварц Ю. Г.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского»

Минздрава России. Саратов, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь наличия и формы фибрилляции предсердий (ФП) с когнитивными нарушениями с учетом изменений в брахицефальных артериях.

Материалы и методы. 54 пациента с ФП, а также 20 — без нарушения сердечного ритма, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–III функциональных классов. Проводились когнитивные тесты, эхокардиография, ядерная магнитно-резонансная томография (ЯМРТ) головного мозга, дуплексное сканирование брахицефальных сосудов.

Результаты. У пациентов с ФП выявлено ухудшение памяти и внимания; более низкие значения получены у больных с постоянной формой ФП. Показатели оперативной памяти, внимания, степени усвоения

зрительно-двигательных навыков, переключаемости и истощаемости внимания не связаны с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и области ее бифуркации.

Заключение. Существует взаимосвязь между наличием и формой ФП и степенью когнитивных нарушений, не зависящая от выраженности изменений в брахицефальных артериях.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, когнитивные тесты, кардиоваскулярная патология, брахицефальные артерии.

Поступила 19/03–2012

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 58–62

Cognitive dysfunction in patients with atrial fibrillation: assessing the role of vascular factors

Derevnina E. S., Akimova N. S., Persashvili D. G., Schwartz Yu. G.

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

Aim. To study the association between the presence and type of atrial fibrillation (AF), cognitive dysfunction, and brachiocephalic artery pathology.

Material and methods. In total, 54 patients with AF and 20 AF-free patients who had Functional Class I–III chronic heart failure (CHF) underwent cognitive assessment tests, echocardiography, cerebral nuclear magnetic resonance imaging, and duplex brachiocephalic ultrasound.

Results. In AF patients, deteriorated parameters of memory and attention were registered. Patients with persistent AF demonstrated worse cognitive function parameters. The characteristics of short-term

memory and attention, attainment of visual and motoric skills, and attention shift and span were not associated with the intima-media thickness of common carotid artery and its bifurcation.

Conclusion. There is an association between the presence of AF, its type, and the severity of cognitive dysfunction, which is independent of the degree of brachiocephalic artery abnormalities.

Key words: atrial fibrillation, cognitive tests, cardiovascular pathology, brachiocephalic arteries.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 58–62

Фибрилляция предсердий (ФП) присутствует у 1–2% взрослого населения [1]. Ее распространенность увеличивается с возрастом — от 0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте 80 лет, ФП является одной из наиболее частых причин инвалидизирующих церебральных тромбоэмболий (ТЭ) и повторных госпитализаций. Клинические проявления, последствия, характер лечения определяют ее существенное влияние на жизненную ситуацию, систему личностных отношений больного и интеллект [2].

ФП, помимо тяжелых церебральных осложнений, таких как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в результате ТЭ, способствует гипоперфузии жизненно важных органов за счет колебания сердечного выброса (СВ). Ухудшение церебрального кровотока может способствовать

формированию или прогрессированию когнитивной дисфункции: нарушению памяти, внимания, мышления, снижению скорости психомоторных процессов, в тяжелых случаях приводящей к развитию деменции [3]. В настоящее время накоплены убедительные свидетельства повышенного риска сосудистых и нейродегенеративных деменций у больных с ФП [4]. Очевидно, что у социально активных больных (в допензионном возрасте), больных с идиопатической формой ФП вероятность деменции невысока, а последствия ФП для когнитивного функционирования могут быть неглубокими, но все же создающими определенные трудности в повседневной жизни [2]. В научно-практическом плане остается недостаточно изученным соотношение ФП и когнитивной дисфункции,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8–987–311–93–22

E-mail: evg.derevnina@yandex.ru

[Деревнина Е. С.* — ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Акимова Н. С. — ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Персашвили Д. Г. — врач функциональной диагностики первой категории отделения ультразвуковой и функциональной диагностики Клинической больницы им. С. П. Миротворцева, Шварц Ю. Г. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета].

не достигающей клинически значимой степени выраженности.

Показано, что когнитивные нарушения снижают приверженность антикоагулянтной терапии, что, в свою очередь, по механизму «порочного круга», увеличивает вероятность ТЭ осложнений (ТЭО) и дальнейшего когнитивного снижения [5].

Характер патологии, определяемый вовлеченностью сердечно-сосудистой системы, вероятностью ТЭО, психотравмирующими последствиями [2], делает актуальным исследование когнитивных дисфункций и дезадаптивных реакций на заболевание у пациентов с ФП с учетом сосудистого фактора.

Материал и методы

Критерием включения в исследование являлась документированная ФП и наличие сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ): ишемическая болезнь сердца (ИБС) и/или артериальная гипертензия (АГ). Контрольную группу (ГК) составили пациенты без нарушения сердечного ритма на ЭКГ, страдающие теми же ССЗ. В исследование не включали больных, у которых отмечались острые или подострые формы ИБС, выраженная экстракардиальная патология, сахарный диабет (СД), гемодинамически значимые стенозы и атеросклеротические бляшки (АБ) артерий головы и шеи по данным дуплексного сканирования (ДС), признаки деменции по шкале MMSE (Mini Mental Score Examination), признаки перенесенных инсультов (МИ) по данным анамнеза и ядерной магнитно-резонансной томографии (ЯМРТ), возраст >65 лет.

Критерии исключения продиктованы необходимостью максимально ограничить влияние на результаты патологии с доказанным воздействием на когнитивную функцию. АГ не отнесена к критериям исключения по соображениям частого сочетания этой патологии с ФП у пациентов всех возрастных групп [6, 7].

В исследование включены 54 пациента с ФП — основная группа (ОГ) и 20 человек с кардиальной патологией без нарушения сердечного ритма (ГК). ОГ с персистирующей формой составили 35 пациентов и 19 — с перманентной. Средний возраст пациентов — 58,0 лет; мужчин 40 пациентов, женщин — 34; больных АГ — 62, из которых 31 пациент с персистирующей формой ФП, 17 — с постоянной. В ГК АГ диагностирована у 17 пациентов.

Данные анамнеза и клинического осмотра заносились в формализованную историю болезни. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, электрокардиография (ЭКГ), стандартная эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов головы и шеи. При проведении ДС сосудов брахицефального ствола: общей сонной артерии (ОСА), внутренней сонной артерии (ВСА), наружной сонной артерии (НСА), позвоночной артерии (ПА), оценивались диаметр (D) артерий, скорость линейного кровотока (ЛСК), толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) ОСА и области бифуркации ОСА. Измерения осуществлялись по стандартному протоколу на 3 уровнях сосудистого русла и билатерально в дистальной, медиальной и проксимальной точках задней стенки дистального сантиметра ОСА в конце диастолы [8]. Границу ТКИМ оценивали между линиями, соответствующими внутреннему краю tunica adventicia и краю

tunica intima, граничащему с просветом сосуда по методике Pignoli P, et al. [9]. Использовалась УЗ система Vivid 3 Pro, высокочастотный датчик 10 МГц.

Кроме того, выполнено нейропсихологическое обследование всех пациентов с качественным и количественным анализом полученных результатов. Применялись следующие методы: MMSE для исключения деменции, вербальный и невербальный подтесты Векслера (5 и 7 варианты), корректурная проба Бурдона, визуально-аналоговые шкалы для оценки памяти, внимания и состояния здоровья пациентами [3, 7]. С помощью этих методов проведена оценка оперативных памяти и внимания, степени усвоения зрительно-двигательных навыков, показателей переключаемости и истощаемости внимания, уровня тревожно-депрессивных расстройств. Каждым пациентом дана его (ее) собственная оценка памяти, внимания и состояния собственного здоровья с помощью визуально-аналоговых шкал. Оценка по визуально-аналоговым шкалам предполагала графическую отметку пациентом на неградуированной шкале длиной 10 см, каждый см которой соответствует выраженности 10% памяти, внимания или состояния здоровья. Когнитивные тесты регистрировались в баллах: Векслера 5,7, концентрация внимания и точность выполнения пробы Бурдона, и единиц в минуту: скорость выполнения пробы Бурдона.

ЯМРТ головного мозга выполняли для исключения перенесенных ОНМК.

Для оценки эмоционального состояния использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS (Zigmond AS, et al., 1983).

Сопоставление по количественным характеристикам проводилось с использованием одномерного и многомерного дисперсионного анализа (ANOVA) или Mann-Whitney U-критерия [10]. При помощи непараметрического корреляционного анализа (коэффициент Спирмена) изучались взаимосвязи между когнитивными и психоэмоциональными характеристиками.

Результаты

При нейропсихологическом тестировании у большинства пациентов с ССЗ отмечены отклонения от нормы, причем худшие показатели получены в ОГ. Статистически значимые различия выявлены при выполнении субтеста Векслера 7, оценивающего нейродинамические показатели когнитивной сферы: скорость переключения внимания и психомоторных процессов, и по результатам визуально-аналоговых шкал оценки памяти и внимания (таблица 1). Медианы результатов субтестов Векслера у пациентов с нарушением ритма были чуть ниже общего среднего уровня, например, средний результат субтеста Векслера 5 составил 10, при считающемся нормальным среднем уровне 12–15 [7]. В противоположность этому собственная оценка памяти и внимания у пациентов с ФП оказалась выше оценки пациентов с синусовым ритмом при равном отношении пациентов к своему общему самочувствию.

Полученные характеристики корректурной пробы Бурдона пациентов с ФП, в частности, медиана показателя концентрации внимания составила 0,89, соответствовали оценке выполнения пробы —

Показатели когнитивных тестов у пациентов с ФП, без нарушений сердечного ритма, а также с различными формами ФП (медиана и квартили)

Показатель	ГК (n=20)	ОГ (n=54)	Постоянная форма ФП (n=19)	Персистирующая форма ФП (n=35)
Векслер 5, балл	11,2 (10,2;12,3)	10,3 (9,8;11,3)	10,0 (8,9;11,1)	11,0 (10,4;11,9) *
Векслер 7, балл	45,3 (41,1;49,5)	38,8 (35,1;42,5) **	36,4 (31,0;41,9)	42,6 (39,3;45,9) **
Оценка памяти,%	57,1 (46,5;67,6)	71,4 (65,6;77,2) **	73,7 (65,5;81,9)	64,1 (57,3;71,0) *
Оценка внимания,%	54,0 (42,5;65,5)	73,2 (67,2;79,2) **	72,6 (64,0;81,3)	69,0 (61,0;76,9)
Концентрация внимания, по пробе Бурдона, балл	0,87 (0,83;0,91)	0,89 (0,86;0,92)	0,88 (0,86;0,91)	0,88 (0,83;0,94)
Скорость выполне- ния пробы Бурдона, ед/мин	119,5 (108,6;130,5)	122,5 (112,6;130,5)	122 (114;131)	118 (106;130)
Точность выполне- ния пробы Бурдона, балл	2,4 (1,5;3,34)	3,9 (2,4;5,4)	3,4 (1,8;5,0)	3,4 (2,3;4,5)

Примечание: статистически значимые отличия: ** — $p < 0,05$; * — $p < 0,1$. Сопоставлялись пациенты с нормальным ритмом и ФП, с персистирующей и постоянной формами.

«хорошо» и были незначимо ($p > 0,1$) выше результатов пациентов с синусовым ритмом.

При сравнении результатов тестирования у пациентов с различной формой ФП когнитивные нарушения по данным субтестов Векслера 5 и 7 оказались более выражены при постоянной форме мерцательной аритмии, причем эти же пациенты оценили собственную память и внимание выше больных с персистирующей формой. По результатам пробы Бурдона при сравнении данных больных с различными формами ФП различия оказались статистически незначимыми (таблица 1).

Существенной статистической взаимосвязи между результатами когнитивных тестов и возрастом, полом, стажем гипертонии, наличием перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) установлено не было.

Также не получено достоверной корреляции между уровнем тревоги, депрессии и результатами когнитивных тестов в ходе оценки эмоционального статуса у пациентов с различными формами ФП.

При анализе результатов ДС сосудов брахицефального ствола статистически значимых различий между D, а также скоростью кровотока в артериях у пациентов ОГ и ГК не выявлено ($p > 0,05$). Не установлено различий и при сравнении этих показателей пациентов с различными формами ФП.

При исследовании ТКИМ ОСА с обеих сторон у пациентов с синусовым ритмом и ФП отмечена тенденция ($p < 0,10$) к утолщению сосудистой стенки, не превышающему клинически значимых показателей, у пациентов с ФП по сравнению с аналогичными кардиальными больными без нарушения сердечного ритма (таблица 2). Напротив, при оценке ТКИМ области бифуркации ОСА выявлено отчетливое увеличение ТКИМ у пациентов без аритмии по сравнению с нарушением сердечного ритма (таблица 2).

В настоящем исследовании показатели ТКИМ ОСА и области ее бифуркации не зависели от перенесенного ИМ, пола, массы тела, уровней гемоглобина, холестерина, креатинина, гемодинамических показателей, однако коррелировали с возрастом пациентов ($r = 0,40$ и $0,44$, соответственно; $p < 0,05$).

При корреляционном анализе взаимосвязей ТКИМ ОСА, области бифуркации сосуда, выраженностью тревоги и депрессии, а также собственными оценками памяти, внимания, состояния здоровья пациентами с ФП, выявлена достоверно значимая обратная связь средней силы с оценкой самочувствия, а также прямая взаимосвязь средней силы между ТКИМ бифуркации и выраженностью депрессии. С результатами когнитивного тестирования сосудистые характеристики достоверно не коррелировали.

У больных без ФП статистически значимая связь определялась только между ТКИМ ОСА и оценкой памяти ($r = 0,72$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Сниженные показатели нейропсихологического тестирования, полученные при ФП и, в частности, при ее постоянной форме, очевидно можно рассмотреть с точки зрения локализации различных анализаторов. Оцениваемые субтестом Векслера 5 оперативная слухоречевая память, субтестом Векслера 7 и пробой Бурдона внимание контролируются височными и затылочными долями головного мозга [11]. Восприятие зрительной информации характерно для затылочных долей; в ее переработке кроме затылочных долей участвуют также и височные. Следовательно, у больных с ФП можно подозревать нарушения именно в этих отделах головного мозга.

ТКИМ ОСА с обеих сторон и области бифуркации ОСА у пациентов с ФП и без нарушений сердечного ритма (медиана и квартили)

Показатель	ГК (n=20)	Пациенты с ФП (n=54)	Статистическая значимость отличий (p)
ТКИМ ОСА справа, см	0,60 (0,17;1,1)	0,65 (0,34;0,96)	0,09
ТКИМ ОСА слева, см	0,625 (0,16;1,09)	0,65 (0,34;0,96)	0,14
ТКИМ области бифуркации ОСА, см	0,85 (0,31;1,39)	0,79 (0,59;0,99)	0,02

Относительно высокие оценки собственной памяти и внимания, выставленные пациентами с ФП, свидетельствуют о неадекватном восприятии болезни этой категорией больных, а также о различиях ее восприятия между больными с синусовым ритмом и ФП. Вряд ли, высокий уровень этих показателей обусловлен сохранностью пациентов, удовлетворительным качеством жизни и социальной адаптацией [12]. С точки зрения врачебной практики, удовлетворенность пациентов с ФП собственными уровнями памяти и внимания в ходе опроса не должна успокаивать и в ряде случаев должна потребовать более объективного исследования когнитивной сферы.

УЗИ брахицефальных артерий не позволило однозначно объяснить выявленные особенности когнитивной сферы при ФП нарушением кровоснабжения мозга. Известно, что увеличение ТКИМ ОСА, к чему была тенденция у больных с ФП, могут свидетельствовать о степени ремоделирования сосуда при АГ. В проведенном исследовании также анализировалась область бифуркации ОСА, характеризующая выраженность атеросклеротического изменения сосудов. Меньшая выраженность этих процессов при ФП, оказалась несколько неожиданной. Поскольку по клиническим проявлениям атеросклероза, длительности и тяжести АГ отличий между выделенными группами пациентов не было, результаты работы трудно объяснить однозначно. Необходимо отметить, что полученные данные укладываются в диапазон нормальных значений, и возможно говорить лишь о субклинических изменениях брахицефальных артерий.

Отсутствие статистической взаимосвязи между результатами когнитивных тестов и возрастом, полом, стажем АГ, наличием перенесенного ИМ у пациентов, очевидно, обусловлено особенностями отбора, не слишком большим возрастом больных, а также исключением пациентов с заболеваниями и состояниями, способными быть самостоятельной причиной церебрального повреждения. Указания в литературе на влияние упомянутых факторов на когнитивную функцию, возможно, касаются крайних проявлений болезни и не затрагивают изучаемый «диапазон». Надо отметить, что последний достаточно широк и включает в себя значительную часть больных с ФП.

Недостовверная корреляция между уровнем тревоги, депрессии и когнитивными показателями

у пациентов с различными формами ФП позволяет в представленном исследовании исключить ложный эффект когнитивного снижения, обусловленного эмоциональными проявлениями. Это представляется немаловажным, поскольку во многих работах отмечены повышенный уровень тревоги и депрессии у больных с ФП, что могло помешать установлению реальных когнитивных показателей.

Таким образом, ФП, очевидно, создает определенные предпосылки для развития когнитивной дисфункции. Одним из патогенетических факторов когнитивного дефицита может являться снижение церебральной перфузии, не зависящее от наличия и выраженности атеросклеротического процесса, равно как и другие системные механизмы, в т.ч. нейрогуморальные. С учетом топической диагностики, полученные данные косвенно свидетельствуют о возможном поражении височных и затылочных долей головного мозга при ФП различных форм, что требует дальнейшего изучения.

Обратная, не выраженная, но статистически значимая корреляция между характеристиками ОСА и оценкой собственного здоровья может отражать роль ТКИМ, как интегрального индикатора состояния сердечно-сосудистой системы. В таком аспекте установленная взаимосвязь становится вполне объяснимой.

Заключение

У пациентов с ФП отмечается снижение когнитивных функций (памяти и внимания) по сравнению с аналогичными кардиальными больными без нарушения сердечного ритма. Большой дефицит когнитивной сферы зафиксирован у пациентов с постоянной формой ФП.

Наряду с этим, пациенты с ФП гораздо в меньшей степени отмечают снижение у себя памяти и внимания, чем кардиальные больные без нарушения ритма. Последнее может свидетельствовать о различиях в восприятии болезни у больных с аритмиями и без нарушения сердечного ритма.

Выявленные различия между больными с ФП и нормальным ритмом полученные в работе данные не позволяют связать с особенностями структуры и функции брахицефальных артерий.

Литература

1. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82 (8A): 2N-9.
2. Alehin AN, Trifonova EA, Lebedev DS. Psychological problems in arrhythmology: on the model of atrial fibrillation. *Journal of arrhythmology* 2011; 63: 45–54. Russian (Алехин А. Н., Трифонова Е. А., Лебедев Д. С. Психологические проблемы в аритмологии (на модели фибрилляции предсердий). *Вестник аритмологии* 2011; 63: 45–54).
3. Evstigneev VV. Cognitive disorders in neurological practice. Minsk: Belprint 2009; 8 p. Russian (Евстигнеев В. В. Когнитивные нарушения в неврологической практике. Минск: Белпринт 2009; 8 с).
4. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (2): 363–81.
5. Van Deelen BA, van den Bemt PM, Egberts TC. Cognitive impairment as determinant for sub-optimal control of oral anticoagulation treatment in elderly patients with atrial fibrillation. *Drugs Aging* 2005; 22 (4): 353–60.
6. Ostroumova OD, Desnickaya IV. The Impact of Rosuvastatin on cognitive function. *Consilium medicum* 2007; 1 (2):61–3. Russian (Остроумова О. Д., Десницкая И. В. Влияние Розувастатина на когнитивные функции. *Consilium medicum* 2007; 1 (2):61–3).
7. Bleyher VM, Kruk IV, Bokov SN. Clinical pathopsychology. Moscow: MODEK 2002; 77 p. Russian (Блейхер В. М., Крук И. В., Боков С. Н. Клиническая патопсихология. М.: МОДЭК 2002; 77 с).
8. Kuncovich GI. Ultrasonic methods of research branches of the aorta. Minsk: Aversev 2006; 208 p. Russian (Кунцевич Г. И. Ультразвуковые методы исследования ветвей дуги аорты. Мн.: Аверсэв 2006; 208 с).
9. Pignoli P, Longo T. Evaluation of atherosclerosis with B-mode ultrasound imaging. *J Nucl Med Allied Sci* 1988; 32: 166–73.
10. Karimov RN, Shvarts Y.G. Statistics for doctors, biologists and not only... Part 2. As the study of communication. Saratov: Izdatel'stvo Saratovskogo Meditsinskogo Universiteta 2009; 188 p. Russian (Каримов Р. Н., Шварц Ю. Г. Статистика для врачей, биологов и не только... Часть 2. Как изучать связи. Саратов: Изд-во Саратов мед ун-та 2009; 188 с).
11. Korsakova NK, Moskovichyute LI. Clinical neuropsychology. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo Universiteta 1988; 7–22. Russian (Корсакова Н. К., Московичюте Л. И. Клиническая нейропсихология. М.: Изд-во Московского ун-та 1988; 7–22).
12. Camm AJ, Kirchhof P, Gregory YH, et al. Guideline for the Management of Atrial Fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429.

Частота диагностики атеросклеротического поражения нескольких сосудистых бассейнов в различных возрастных группах

Сумин А. Н., Гайфулин Р. А., Безденежных А. В., Корок Е. В., Карпович А. В., Иванов С. В., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, Кемерово, Россия

Цель. Изучение частоты выявления субклинических атеросклеротических изменений в нескольких артериальных бассейнах и факторов, влияющих на их распространенность в различных возрастных группах (гр.) у больных клиники сердечно-сосудистой хирургии.

Материал и методы. В исследование включены 1018 пациентов: 825 мужчин и 193 женщин, средний возраст $59,0 \pm 12,0$ лет, в период подготовки к плановым вмешательствам на коронарных артериях (КА) и других артериальных бассейнах. Выделены 4 гр.: I гр. — больные < 60 лет ($n=542$), II гр. — 60–64 лет ($n=215$), III гр. — 65–69 лет ($n=141$), IV гр. — больные ≥ 70 лет ($n=120$). Коронароангиография и доплеровское ультразвуковое исследование экстракраниальных артерий проводились всем пациентам, при необходимости — ангиография периферических артерий. Критерием мультифокального атеросклероза (МФА) было наличие стенозов $\geq 30\%$ или операции реваскуляризации в ≥ 2 сосудистых бассейнах.

Результаты. Субклинические атеросклеротические поражения в различных сосудистых бассейнах выявлены у 52,3% пациентов.

С возрастом частота определения МФА возрастала с 45,8% в I гр. до 58,6% — во II, 58,2% — в III и 63,3% — в IV гр. ($p=0,0001$). Если в I гр. наличие МФА ассоциировалось с синдромом перемежающейся хромоты (СПХ), снижением индекса массы тела (ИМТ), увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и уровня общего холестерина (ОХС), то у больных II–IV гр. — только с СПХ.

Заключение. При учете субклинических (гемодинамически незначимых) поражений в артериальных бассейнах выявлено увеличение числа больных с МФА. Увеличение возраста ассоциировалось с МФА. Факторами, связанными с МФА, были увеличение ТКИМ и уровня ОХС, наличие СПХ и снижение ИМТ.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, распространенность в возрастных группах.

Поступила 13/09–2011

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 63–69

Prevalence of multi-focal atherosclerotic pathology across age groups

Sumin A. N., Gaifullin R. A., Bezdenezhnykh A. V., Korok E. V., Karpovich A. V., Ivanov S. V., Barbarash O. L., Barbarash L. S.

Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia

Aim. To compare the prevalence of multi-focal subclinical atherosclerotic pathology and its determinants in cardiovascular surgery patients.

Material and methods. The study included 1018 patients — 825 men and 193 women (mean age $59,0 \pm 12,0$ years) — who were hospitalised for a planned intervention on coronary or other arteries. Group I ($n=542$) was aged under 60 years, Group II ($n=215$) — 60–64 years, Group III ($n=141$) — 65–69 years, and Group IV ($n=120$) — 70 years or older. All participants underwent coronary angiography and Doppler ultrasound; peripheral angiography was performed, if necessary. Multi-focal atherosclerosis (MFA) criteria were the presence of stenosis ($\geq 30\%$) or revascularisation in two or more vascular territories.

Results. Subclinical atherosclerotic pathology of various localisation was observed in 52,3% of the patients. Advanced age was linked to an

increase in the MFA prevalence: from 45,8% in Group I to 58,6% in Group II, 58,2% in Group III, and 63,3% in Group IV ($p=0,0001$). In Group I, MFA was associated with the intermittent claudication syndrome (ICS), decreased body mass index (BMI), increased intima-media thickness (IMT), elevated total cholesterol (TCH). However, in Groups II–IV, the only association observed was between MFA and ICS.

Conclusion. Taking into account the subclinical (hemodynamically insignificant) arterial pathology had resulted in a high prevalence of MFA. Advanced age was associated with a higher MFA prevalence. Other factors linked to MFA were increased IMT, elevated TCH, decreased BMI, and ICS.

Key words: multi-focal atherosclerosis, prevalence across age groups.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 63–69

Наличие клинических проявлений поражения нескольких сосудистых бассейнов ухудшают прогноз больных по сравнению с поражениями бассейна одного сосуда. Об этом свидетельствуют данные многоцентрового исследования REACH

(REduction of Atherothrombosis for Continued Health) как в целом [1–3], так и в российской его части [4]. В то же время известно, что и субклинические атеросклеротические изменения периферических артерий способны ухудшить результаты лечения

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (3842) 64–44–61; факс: (3842) 64–27–18;

E-mail: sumian@cardio.kem.ru

[Сумин А. Н.* — д.м.н., и.о. заведующего отделом мультифокального атеросклероза, заведующий лабораторией патологии кровообращения, Гайфулин Р. А. — к.м.н., н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения, Безденежных А. В. — н.с. лаборатории патологии кровообращения, Корок Е. В. — н.с. лаборатории патологии кровообращения, Карпович А. В. — м.н.с. лаборатории патологии кровообращения, Иванов С. В. — д.м.н., заведующий лабораторией реконструктивной хирургии, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор, Барбараш Л. С. — академик РАМН, главный научный сотрудник].

при сердечно-сосудистой патологии [5–8]. Естественно, что при оценке поражения артериальных бассейнов стали применяться критерии, основанные не только на клинических проявлениях, но и на результатах ультразвукового исследования (УЗИ) [9, 10]. В результате обнаружено неблагоприятное влияние на прогноз наличия 50% стенозов артерий в ≥ 2 сосудистых бассейнах [11–13]. Одновременно было показано, что и менее выраженные стенозы некоронарных артерий могут влиять на прогноз у больных острым коронарным синдромом (ОКС) [14] и при операциях коронарного шунтирования (КШ) [15]. Закономерно возникает вопрос о необходимости активного выявления субклинических атеросклеротических изменений сосудов. Для этого необходимо представлять, насколько они распространены, и с какого возраста целесообразно проводить направленную диагностику по их выявлению.

Целью настоящего исследования было изучение частоты диагностики субклинических атеросклеротических изменений в нескольких артериальных бассейнах и факторов, влияющих на их распространенность в различных возрастных группах у больных клиники сердечно-сосудистой хирургии.

Материал и методы

В исследование включены 1018 последовательных поступающих пациентов: 825 мужчин и 193 женщин в возрасте 31–78 лет (средний возраст $59,0 \pm 12,0$) для обследования и лечения в клинике НИИКПССЗ СО РАМН в период подготовки к плановым оперативным вмешательствам на коронарных артериях (КА) и других артериальных бассейнах за период с 01.02.2009г по 31.01.2010 г. Операция КШ выполнена 866 (85,1%) больным, каротидная эндартерэктомия — 103 (10,1%), протезирование брюшной аорты — 48 (4,7%) и реконструктивные операции на периферических сосудах — 113 (11,1%). Всех пациентов разделили на 4 группы (гр.) в зависимости от возраста: I гр.— больные < 60 лет ($n=542$), II гр.— 60–64 лет ($n=215$), III гр.— 65–69 лет ($n=141$), IV гр.— больные ≥ 70 лет ($n=120$). Эти гр. были сопоставлены по основным демографическим, антропологическим показателям, наличию факторов риска (ФР) атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторного и инструментального обследования. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом и все пациенты дали информированное согласие на участие в регистре.

Всем больным проводилась коронароангиография (КАГ) и рутинное доплеровское УЗИ экстракоронарных артерий. Ангиографию экстракоронарных артерий выполняли в случае выявления стенозов $>50\%$ по данным УЗИ. Ангиографические исследования проводились на установках «Cogoscor» и «Innova-3100» с оценкой стенозов посредством программы для количественного анализа. Оценка результатов УЗИ некоронарных артериальных бассейнов — на аппарате «Алока 5500». Дополнительно оценивалась толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ).

Критерием мультифокального атеросклероза (МФА) было наличие стенозов артерий $\geq 30\%$ или операции реваскуляризации в прошлом в ≥ 2 сосудистых бассейнах.

В анализе крови, взятом натощак, определяли глюкозу, креатинин (Кр), общий холестерин (ОХС) и его фракции: липопротеиды низкой (ЛНП), очень низкой (ЛОНП) и высокой плотности (ЛВП) с последующим расчетом индекса атерогенности (ИА). Учитывая, что нарушения функции почек являются одним из ФР развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), с целью оценки фильтрационной способности почек высчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по методу MDRD [16].

Для статистической обработки использовался стандартный пакет прикладных программ «STATISTICA 8.0»; для оценки вида распределения — критерий Шапиро-Уилка. При распределении переменных отличном от нормального, последние представлялись в виде медианы и квартилей ($Me \pm Q$). Для сравнения качественных признаков использовали непараметрический метод Краскела-Уоллиса с последующей оценкой межгрупповых различий. Связь возможных факторов с вероятностью выявления МФА оценивалась в модели логистической регрессии. В многофакторный анализ включали переменные, для которых критерий статистической значимости при однофакторном анализе составлял $< 0,1$. Многофакторный анализ выполнялся методом пошагового исключения. Первоначально выделяли признак, наиболее тесно связанный с изучаемым исходом. Включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранному фактору демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha \leq 0,1$. Уровень статистической значимости (p) был принят равным 0,05.

Результаты

Подробная характеристика больных представлена в таблице 1. Среди обследованных преобладали мужчины (81%), но с возрастом отмечалось снижение их числа ($p=0,0001$ для тренда). Достоверные межгрупповые различия получены по индексу массы тела (ИМТ) и частоте курения ($p=0,0002$ и $p=0,0001$, соответственно). Гр. между собой также достоверно различались по наличию в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ) ($p=0,001$), артериальной гипертензии (АГ) ($p=0,001$) и сахарного диабета (СД) ($p=0,01$). Синдром перемежающейся хромоты (СПХ) чаще встречался во II–IV гр. больных, чем в I гр., но эти различия имели пограничную статистическую достоверность ($p=0,05$). Операцию КШ ранее перенесли относительно небольшое количество пациентов — 4,3% от всех больных. Чаще ее выполняли во II (5,1%) и IV гр. (5%), чем у больных I гр. (3,9%); ($p < 0,05$ в обоих случаях). Медиана ТКИМ в целом среди всех пациентов была повышена, однако с увеличением возраста отмечен достоверный ее рост ($p=0,0001$).

При анализе результатов КАГ (рисунок 1) отличий между различными возрастными гр. по числу пораженных КА не выявлено. Стенозы ствола левой КА (ЛКА) выявлены у 12,9% больных I гр.,

Таблица 1

Характеристика больных МФА в различных возрастных гр.

Показатель	I гр. <60 лет (n=542)	II гр. 60–64 года (n=215)	III гр. 65–69 лет (n=141)	IV гр. >70 лет (n=120)	H	p
Мужской пол, n (%)	491 (90,6)	160 (74,4) *	92 (65,3) *	82 (68,3) *	73,7	0,0001
Возраст, лет	54,0±7,0	62,0±3,0	68,0±2,0	71,0±3,0	850,9	0,0001
ИМТ, кг/м ²	28,6±5,7	28,1±5,8	27,5±6,5	26,3±4,9*#	19,3	0,0002
Курение, n (%)	327 (60,3)	101 (47) *	55 (39) *	30 (25) *#	60,4	0,0001
ПИКС, n (%)	398 (73,4)	123 (57,2) *	89 (63,1)	63 (52,5) *	31,0	0,0001
АГ, n (%)	476 (87,8)	206 (95,8) *	138 (97,9) *	118 (98,3) *	30,7	0,0001
ОНМК, n (%)	41 (7,6)	23 (10,7)	16 (11,4)	15 (12,5)	4,6	0,2
СД, n (%)	79 (14,6)	49 (22,8) *	33 (23,4) *	25 (20,8) *	10,9	0,01
СПХ, n (%)	83 (15,3)	47 (21,7)	32 (22,7)	27 (22,5)	7,7	0,05
Предшествующие реваскуляризации						
КШ, n (%)	21 (3,9)	11 (5,1) *	6 (4,3)	6 (5,0) *	10,9	0,01
ЧКВ, n (%)	67 (12,4)	32 (14,9)	18 (12,8)	16 (13,3)	0,9	0,8
КЭЭ, n (%)	18 (3,3)	11 (5,1)	9 (6,4)	5 (4,2)	3,1	0,4
РПА, n(,%)	5 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,7)	1 (0,8)	0,4	0,9
Лабораторно-инструментальные показатели						
ТКИМ, мм	1,22±0,16	1,23±0,15	1,29±0,15*#	1,27±0,13*	24,6	0,0001
ОХС, моль/л	5,4±1,9	5,4±1,7	5,5±1,7	5,2±1,9	2,6	0,5
ИА	3,6±2,5	3,9±2,2	3,3±1,4	3,0±1,1	5,9	0,1
Кр., мкмоль/л	93±19	94±24	93±21	97±20	6,0	0,1
СКФ, мл/мин/1,73м ²	75,8±19,4	69,4±18,2*	67,5±16,2*	64,8±19,2*	81,9	0,0001

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с I гр.; # — $p < 0,05$ в сравнении со II гр., ^ — $p < 0,05$ в сравнении с III гр., H — критерий Краскела-Уоллиса для оценки межгрупповых различий. ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, КШ — коронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, РПА — реваскуляризация периферических артерий.

у 11,6% — во II гр., у 13,5% в III гр. и у 12,5% среди больных IV гр. ($p=0,9$). Не было различий и по частоте определения трехсосудистого поражения КА: 22,1%, 24,7%, 16,3% и 24,2%, соответственно ($p=0,3$).

По числу пораженных артериальных бассейнов отмечены различия между гр. (рисунок 2). В целом по выборке наличие артериальных стенозов $\geq 30\%$ в одном сосудистом бассейне обнаружено у 486 (47,7%) пациентов, при поражении ≥ 2 бассейнов — у 532 (52,3%). Поражение только одного сосудистого бассейна встречалось чаще в I гр. (54,2%) больных, и наиболее редко — среди больных IV гр. (36,7%), ($p < 0,05$). Обратная тенденция наблюдалась при поражениях 2 и 3 сосудистых бассейнов. В I гр. они выявлены в 36% и 9,8% случаев, в IV гр. — у 38,3% и 25% больных ($p < 0,05$), соответственно. С возрастом процент диагностики МФА возрастал с 45,8% в I гр. до 58,6% — во II, 58,2% — в III и 63,3% — в IV гр. ($p=0,0001$ для тренда). Различия между I гр. и больными в II и IV гр. были статистически достоверны ($p < 0,05$).

У больных < 60 лет при однофакторном анализе распространенность МФА ассоциировалась (таблица 2) с увеличением возраста, снижением ИМТ, наличием СПХ, увеличением ТКИМ и уровнем ОХС. Множественный логистический анализ обнаружил взаимосвязь МФА с наличием СПХ

($p=0,0001$), увеличением ТКИМ ($p=0,02$) и уровня ОХС ($p=0,0009$), снижением ИМТ ($p=0,02$). Напротив, среди больных > 60 лет при однофакторном логистическом регрессионном анализе на определение МФА влияли женский пол, повышение уровня ЛНП, триглицеридов (ТГ) и ИА, но не влиял возраст. При многофакторном анализе только наличие СПХ ($p=0,0001$) было ассоциировано с МФА.

Обсуждение

Распространенность МФА в проведенных ранее исследованиях заметно отличалась в зависимости от использовавшихся критериев поражения артериальных бассейнов. Если ориентироваться на клиническую картину, то поражение атеросклерозом нескольких артериальных бассейнов встречается у 19,4% больных со стабильным атеротромбозом [17], ~13% у больных с ОКС [18], у 18% больных, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) [5]. При целенаправленном использовании УЗИ распространенность МФА гораздо выше. У 545 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при учете 50% стенозов некоронарных артериальных бассейнов поражение 2 артериальных бассейнов отмечено у 130 (23,8%) пациентов, 3-х — у 61 (11,2%) и 4-х — у 8 (1,5%) [11]. У больных перед выполнением КШ МФА выявлен в 32,1% случаев [19]. В настоящем исследовании

Вероятность выявления субклинических поражений при МФА (стенозы $\geq 30\%$) в зависимости от различных ФР и клинических показателей

Показатели	ОШ (95% ДИ)	p
Больные <60 лет		
Однофакторный анализ		
Возраст	1,03 (1,00–1,07)	0,07
ИМТ	0,94 (0,90–0,98)	0,002
СПХ	10,64 (3,55–31,83)	0,0001
ТКИМ	8,76 (2,10–36,62)	0,003
ОХС	1,24 (1,09–1,41)	0,01
Многофакторный анализ		
ИМТ	0,95 (0,91–0,99)	0,02
СПХ	9,92 (3,16–31,12)	0,0001
ТКИМ	5,54 (1,28–23,93)	0,02
ОХС	1,25 (1,10–1,43)	0,0009
Больные >60 лет		
Однофакторный анализ		
Пол	1,56 (1,04–2,32)	0,03
ИМТ	0,96 (0,92–1,00)	0,06
СПХ	15,21 (4,46–51,85)	0,0001
ТКИМ	9,28 (1,70–50,57)	0,01
ХС ЛНП	1,18 (1,00–1,38)	0,04
ТГ	1,29 (1,01–1,64)	0,04
ИА	1,14 (0,99–1,32)	0,07
Многофакторный анализ		
СПХ	10,97 (3,21–37,53)	0,0001

Примечание: ОШ — отношение шансов.

при использовании менее строгого критерия МФА (стенозы от 30%) получены еще большие значения — 52,3%. Этим цифрам не приходится удивляться. При обследовании у больных ИБС увеличение ТКИМ сонных артерий (СА) определяли в 94% случаев, в подвздошных артериях — в 82% случаев [9].

Приведенные выше данные касались всех больных независимо от возраста. Меньше известно о распространенности МФА в разных возрастных гр. В исследованиях обычно отмечается, что средний возраст больных с МФА был выше, чем среди пациентов с поражением одного сосудистого бассейна [5, 11, 12, 20]. В регистре клиники Mayo эти цифры составили $71,1 \pm 10,2$ и $65,0 \pm 12,0$ лет, соответственно ($p < 0,001$) [5]. При цветном дуплексном сканировании (ЦДС) экстракраниальных артерий перед операцией КШ возраст больных со стенозами СА $\geq 50\%$ был достоверно выше ($65,6 \pm 7,7$ лет), чем у больных без стенозов ($62,7 \pm 8,8$ лет; $p < 0,0007$) [20]. Отмечено влияние возраста и на число пораженных сосудистых бассейнов. Среди больных, которых оперировали на сосудах, при поражении атеросклерозом одного артериального бассейна возраст пациентов был наименьшим (66 ± 12 лет), выше — при поражении 2 бассейнов (67 ± 11 лет) и максимальным — при поражении 3 бассейнов (68 ± 10 лет,

$p < 0,001$ для тренда) [13]. В другой работе возраст больных в таких же гр. составил $61,8 \pm 9,8$, $63,2 \pm 9,1$ и $65,2 \pm 8,9$ лет, соответственно ($p = 0,10$ для тренда) [12]. Поэтому принято считать, что МФА — феномен, свойственный пациентам именно старших возрастных гр. [19, 21, 22].

Однако в настоящем исследовании возраст ассоциировался с МФА у больных <60 лет только при однофакторном анализе, а у больных >60 лет не влиял на частоту диагностики МФА. Также показано, что распространенность атеросклеротического поражения не является только прерогативой старших возрастных гр. У больных <60 лет наличие поражения 2 или 3 артериальных бассейнов отмечено у 45,8% больных, что заметно выше, чем определение МФА среди больных всех возрастов в исследовании REACH (в 19,4% случаев) [17], в т.ч. и в его российской ветви — у 21,4% пациентов [4]. Безусловно, в представленном исследовании использованы другие критерии МФА; отличался и контингент больных. Однако необходимо признать факт, что почти половина относительно молодых пациентов уже имели субклиническое атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых бассейнов.

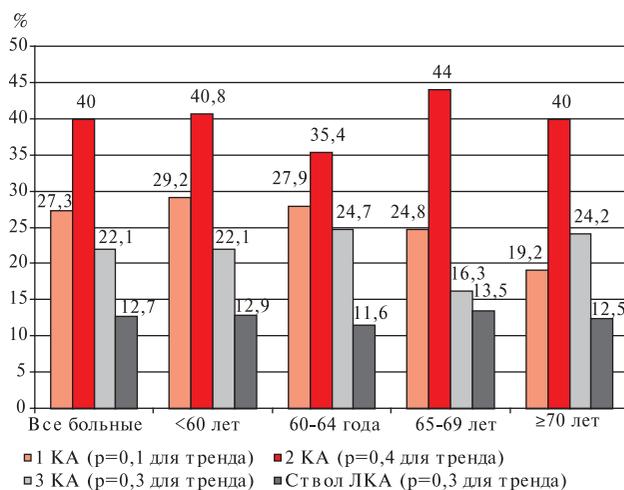
Возможной причиной большой распространенности МФА в настоящем исследовании может

быть влияние специфических российских условий, для которых характерны высокая частота распространения ФР в популяции [23], низкий социально-экономический статус населения [24, 25] и низкая приверженность выполнению врачебных рекомендаций. Тем не менее, высокая распространенность МФА в относительно молодом возрасте не является специфической только для российской популяции [20,26]. В исследовании польских авторов стенозы СА $\geq 50\%$ отмечены у 12,7% больных в возрасте < 60 лет, обследованных перед операцией КШ. В этой работе старший возраст хотя и был независимым предиктором выявления стенозов СА ($\text{Exp}(B)=1,035, p<0,05$), анализ ROC-кривой не обнаружил возрастного порога, выше которого вероятность определения стенозов возрастает существенно с достаточной чувствительностью и специфичностью [20]. В отличие от вышеприведенных данных, в представленном исследовании у лиц < 60 лет не получено независимого влияния возраста на распространенность атеросклероза. С наличием МФА были связаны увеличение ТКИМ, уровня ОХС и наличие СПХ. Действительно, у больных перед КШ при наличии поражения других сосудистых бассейнов отмечена связь с высоким уровнем ЛНП [19]. Относительно ИМТ в литературе имеются противоречивые сведения. У больных с МФА перед КШ была ассоциация с его понижением [19], а у больных перед сосудистыми операциями, наоборот, с повышением [27]. Можно предположить, что количественное преобладание в исследовании больных перед КШ (85% от всего числа больных) и привело к ассоциации МФА со снижением ИМТ.

Насколько оправдано расширенное определение понятия МФА?

Насколько значимы различия между, скажем, стенозами артерий в 40% и 50%? Клинических проявлений ишемии в обоих вариантах выделения МФА нет, в т.ч. и показаний к реваскуляризации. Вместе с тем, стеноз 50% по традиционным позициям считается признаком МФА, а стеноз 40% — нет, такой подход сложно назвать логичным. В связи с этим в исследовании предложено в качестве нижней границы стенозы 30% по той причине, что такие стенозы уже достаточно уверенно визуализируются при использовании как УЗ, так и ангиографических методов. В ранее опубликованных работах учреждения было показано, что наличие уже 30% стенозов некоронарных артериальных бассейнов ухудшает прогноз больных как при ОКС [14], так и после операции КШ [15].

Целесообразность изменения критериев МФА необходима и с позиции результатов эпидемиологических исследований, в которых диагностика периферического атеросклероза основывалась на оценке лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Было показано негативное прогностическое значение

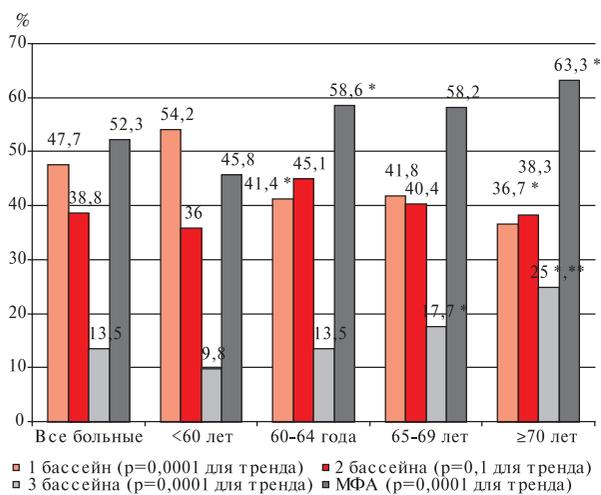


Примечание: ^a — при наличии стенозов артерий $\geq 50\%$.

Рис. 1 Число пораженных КА ^a у больных различных возрастных гр.

не только при ЛПИ $< 0,9$, который считается критерием наличия периферического атеросклероза, но и при нижненормальных (1,0–1,09) и пограничных (0,9–0,99) значениях ЛПИ, при которых отмечена более низкая выживаемость больных. Эти результаты представлены в двух исследованиях: (1) SHS (Strong Heart Study) — пограничные и нижненормальные значения ЛПИ были связаны с высокой общей смертностью (ОС) и летальностью от ССЗ по сравнению с нормальным уровнем ЛПИ [28]; (2) CHS (Cardiovascular Health Study) — обследуемые с ЛПИ 0,91–1,00 имели высокую ОС и летальность от ССЗ при 11-летнем наблюдении по сравнению с обследуемыми с уровнем ЛПИ 1,11–1,20. Среди участников исследования с ЛПИ 1,01–1,10 также наблюдалось увеличение летальности в сравнении с лицами, у которых уровень ЛПИ был нормальным. Однако данное различие не было статистически достоверным [29]. Также отмечено, что риск МИ возрастает не только при ЛПИ $< 0,9$ (относительный риск (ОР) 1,9; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–3,1), но и при пограничных значениях ЛПИ — ОР 2,3; 95% ДИ 1,4–3,6 по сравнению с нормальными показателями ЛПИ в пределах 1,1–1,29 [30]. Проспективное наблюдение в течение 3 лет за больными ИБС показало, что в сравнении с больными, имевшими ЛПИ $\geq 1,1$, в гр. пациентов со значениями ЛПИ 0,9–1,1; 0,7–0,9 и $< 0,7$ риск ОС возрастал в 1,60; в 2,07 и в 3,08 раза, а кардиоваскулярной — в 1,89; 2,33 и 4,09 раза, соответственно (p для тренда $< 0,001$) [31].

В работах польских авторов показано, что увеличение ТКИМ может быть как косвенным признаком МФА [10], так и иметь самостоятельно прогностическое значение [12]. В более ранней работе при обследовании 415 больных ТКИМ коррелировала с повышением числа пораженных артериальных бассейнов ($r=0,751, p<0,001$) [10]. ТКИМ $\geq 1,25$ мм



Примечание: ^a — при наличии стенозов артерий $\geq 30\%$ или предшествующих реваскуляризации в анамнезе, * — $p < 0,05$ по сравнению с гр. <60 лет, ** — $p < 0,05$ по сравнению с гр. 60–64 года.

Рис. 2 Число пораженных артериальных бассейнов и наличие МФА^a у больных различных возрастных гр.

предсказывала поражение, как минимум, 2 артериальных бассейнов с чувствительностью 81,6% и специфичностью 81,9%, а также имело независимое прогностическое значение в плане развития отдаленных сердечно-сосудистых событий (ССС) (ОР=2,52; 95%ДИ 1,5–4,24; $p=0,001$) [12].

Все вышеперечисленные соображения позволяют считать обоснованным использование расширенных критериев для диагностики МФА, что и было сделано в настоящем исследовании.

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования является проведение ЦДС артерий нижних конечностей не всем пациентам, а только в 39% случаев при наличии клинических, возрастных показаний и настороженности лечащих врачей. Возможно, часть пациентов с субклиническим периферическим атеросклерозом, таким образом, выявить не смогли. Следует отметить, что скрининговая оценка ЛПИ для таких целей также не совсем пригодна. Например, при верификации периферического атеросклероза с помощью магнитно-резонансной ангиографии чувствительность ЛПИ (при значениях $< 0,9$) в диагностике стенозов артерий таза и нижних конечностей $\geq 50\%$ составила всего 20% для правой стороны и 15% для левой, при специфичности 99% [32]. Также в упомянутом обзоре [32] отмечено, что возможности ЛПИ в диагностике периферического атеросклероза могут сильно различаться, они зависят, как от методов верификации поражения артерий, так и от обследуемой популяции и методов определения ЛПИ. Поэтому специфичность ЛПИ $< 0,9$ в определении стенозов артерий нижних конечностей $\geq 50\%$

составляла от 83,3% до 99,0%, а чувствительность от 15% до 79%. Особенно низкой была чувствительность этого метода для пожилых больных и при наличии у пациентов СД [33]. Поэтому возможность использования ЛПИ в диагностике гемодинамически незначимых стенозов периферических артерий вызывает сомнения.

Клиническое значение исследования

Высокая распространенность субклинических поражений артерий других бассейнов при МФА среди пациентов клиники сердечно-сосудистой хирургии имеет большое клиническое значение. Такая категория больных имеет худший прогноз и требует более тщательного наблюдения и активного медикаментозного лечения [34]. В регистре GWTG-CAD (Get with Guidelines-Coronary Artery Disease Registry) у больных с ОКС с поражением нескольких сосудистых бассейнов реже проводили коронарную реваскуляризацию, им менее вероятно было назначение липид-снижающей терапии и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) при дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [35]. По данным регистра REACH у этой категории больных реже удавалось контролировать ФР — курение, АГ, уровень глюкозы и ОХС [36]. Соответственно, это приводило к существенно большему числу ССС в течение 2 лет по сравнению с больными с поражением одного артериального бассейна в 1,63 раза ($p < 0,0001$) [2]. Наличие поражения нескольких сосудистых бассейнов ухудшало прогноз и в других когортах больных: при проведении ЧКВ [5, 37] и операций КШ [6, 7], у больных с острым нарушением мозгового кровообращения [8], периферическим атеросклерозом [13] и ОКС [14, 18]. В настоящем исследовании показано, что субклиническое поражение артериальных бассейнов является проблемой не только старших возрастных гр., но встречается более чем у половины пациентов в возрасте < 60 лет. Поэтому необходимость активной тактики его выявления в предоперационной оценке пациентов не должна ограничиваться возрастными рамками.

Заключение

При учете субклинических (гемодинамически незначимых) поражений в артериальных бассейнах как важного критерия МФА, отмечено увеличение числа больных с данной нозологией до 52,3%. Возраст являлся одним из факторов, ассоциированным с МФА. В свою очередь факторами, связанными с МФА, были увеличение ТКМ и уровня ОХС, наличие СПХ и снижение ИМТ. Целенаправленная диагностика субклинических (гемодинамически незначимых) поражений артериальных бассейнов должна проводиться независимо от возраста пациента.

Литература

1. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al.; REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297 (11): 1197–206.
2. Suárez C, Zeymer U, Limbourg T, et al.; REACH Registry Investigators. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc Med* 2010; 15 (4): 259–65.
3. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al.; REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010; 304 (12): 1350–7.
4. Panchenko EP, at the request of participants of the register REACH in the Russian Federation. The results of the three-year monitoring of outpatients with symptomatic atherothrombosis (the analysis of the Russian population of the register REACH). *Kardiologija* 2009; 10: 9–15. Russian (Панченко ЕП., по поручению участников регистра REACH в РФ. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH). *Кардиология* 2009; 10: 9–15).
5. Singh M, Lennon RJ, Darbar D, et al. Effect of Peripheral Arterial Disease in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Intracoronary Stents. *Mayo Clin Proc* 2004; 79 (9): 1113–8.
6. Aboyans V, Lacroix P, Postil A, et al. Subclinical peripheral arterial disease and incompressible ankle arteries are both long-term prognostic factors in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *JACC* 2005; 46 (5): 815–20.
7. Collison T, Smith JM, Engel AM. Peripheral vascular disease and outcomes following coronary artery bypass graft surgery. *Arch Surg* 2006; 141 (12): 1214–8.
8. Sen S, Lynch DR Jr, Kaltsas E, et al. Association of asymptomatic peripheral arterial disease with vascular events in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2009; 40 (11): 3472–7.
9. Pipitone S, Corrado E, Muratori I, et al. Extracoronary atherosclerosis in patients with chronic ischemic heart disease: relationship with risk factors and the severity of coronary artery disease. *Int Angiol* 2007; 26 (4): 346–52.
10. Kablak-Ziemnicka A, Przewlocki T, Tracz W, et al. Diagnostic value of carotid intima-media thickness in indicating multi-level atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2007; 193 (2): 395–400.
11. Przewlocki T, Kablak-Ziemnicka A, Kozanecki A, et al. Polyvascular extracoronary atherosclerotic disease in patients with coronary artery disease. *Kardiol Pol* 2009; 67 (8A): 978–84.
12. Kablak-Ziemnicka A, Przewlocki T, Pieniazek P, et al. The role of carotid intima-media thickness assessment in cardiovascular risk evaluation in patients with polyvascular atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 209 (1): 125–30.
13. van Kuijk JP, Flu WJ, Welten GM, et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease. *Eur Heart J* 2010; 31 (8): 992–9.
14. Barbarash LS, Kashtalap W, Zykov MV, et al. The prevalence and clinical significance of multifocal atherosclerosis in patients with STEMI. *Kardiologija i serdечно-sosudistaja hirurgija* 2010; 5: 31–6. Russian (Барбараш ЛС, Кашталап ВВ, Зыков МВ. и др. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2010; 5: 31–6).
15. Barbarash LS, Shafranskaya KS, Ivanov SV, et al. The ability to use a modified scale EUROSCORE to assess the annual forecast of coronary bypass grafting in patients with multifocal atherosclerosis. *Patologija krovoobrashtenija i kardiohirurgija* 2010; 2: 52–6. Russian (Барбараш ЛС, Шафранская КС, Иванов СВ. и др. Возможность использования модифицированной шкалы EUROSCORE для оценки годового прогноза коронарного шунтирования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2010; 2: 52–6).
16. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–70.
17. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al.; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295 (2): 180–9.
18. Meizels A, Zeitoun DM, Bataille V, et al.; ALLIANCE investigators. Impact of polyvascular disease on baseline characteristics, management and mortality in acute myocardial infarction. The Alliance project. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103 (4): 207–14.
19. Song P, Seok JM, Kim WS, et al. Increased lipoprotein (a) is associated with polyvascular disease in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Atherosclerosis* 2011; 219 (1): 285–90.
20. Drohomirecka A, Kołtowski Ł, Kwinecki P, et al. Risk factors for carotid artery disease in patients scheduled for coronary artery bypass grafting. *Kardiologia Polska* 2010; 68 (7): 789–94.
21. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172 (1): 95–105.
22. Lim S, Choi HJ, Shin H, et al. Subclinical atherosclerosis in a community-based elderly cohort: The Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *Int J Cardiol* 2011 Jun 6. [Epub ahead of print].
23. Panchenko EP, Belenkov YuN. Characteristics and outcomes of atherothrombotic events in ambulatory patients in the Russian Federation (based on the international registry REACH). *Kardiologija* 2008; 2: 17–24. Russian (Панченко ЕП, Беленков ЮН. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). *Кардиология* 2008; 2: 17–24).
24. Rosengren A, Subramanian SV, Islam S, et al.; INTERHEART Investigators. Education and risk for acute myocardial infarction in 52 high, middle and low-income countries: INTERHEART case-control study. *Heart* 2009; 95 (24): 2014–22.
25. Salavec G, Chandola T, Pikhart H, et al. Work stress and health in Western European and post-communist countries: an East-West comparison study. *J Epidemiol Community Health* 2010; 64 (1): 57–62.
26. Timóteo AT, Toste A, Araújo A, Ferreira RC. Expression of subclinical atherosclerosis for different cardiovascular risk factors in young populations. *Rev Port Cardiol* 2010; 29 (7–8): 1181–90.
27. van Kuijk JP, Flu WJ, Galal W, et al. The influence of polyvascular disease on the obesity paradox in vascular surgery patients. *J Vasc Surg* 2011; 53 (2): 399–406.
28. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality. The Strong Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 733–9.
29. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, et al. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2006; 113: 388–93.
30. Ovbiagele B. Association of ankle-brachial index level with stroke. *J Neurol Sci* 2009; 276 (1–2): 14–7.
31. Zheng L, Li J, Hu D, et al. Association of low ankle-brachial index with mortality in patients with ischemic heart disease. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17 (7): 759–67.
32. Wikström J, Hansen T, Johansson L, et al. Ankle Brachial Index v0.9 Underestimates the Prevalence of Peripheral Artery Occlusive Disease Assessed with Whole-Body Magnetic Resonance Angiography in the Elderly. *Acta Radiologica* 2007; 49 (2): 143–9.
33. Xu D, Li J, Zou L, et al. Sensitivity and specificity of the ankle — brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vasc Med* 2010; 15 (5): 361–9.
34. Yakubov S. Polyvascular atherosclerotic disease: recognizing the risks and managing the syndrome. *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (11): 2631–41.
35. Brilakis ES, Hernandez AF, Dai D, et al. Quality of Care for Acute Coronary Syndrome Patients With Known Atherosclerotic Disease: Results From the Get With the Guidelines Program. *Circulation* 2009; 120: 560–7.
36. Cacoub PP, Zeymer U, Limbourg T, et al.; REACH Registry Investigators. Effects of adherence to guidelines for the control of major cardiovascular risk factors on outcomes in the REDuction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Europe. *Heart* 2011; 97 (8): 660–7.
37. Nikolsky E, Mehran R, Mintz GS, et al. Impact of symptomatic peripheral arterial disease on 1-year mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Endovasc Ther* 2004; 11 (1): 60–70.

Связь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с некоторыми показателями дисперсионного картирования ЭКГ у студентов медицинского ВУЗа

Есина Е. Ю., Зуйкова А. А., Красноруцкая О. Н.

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко» Минздрава Российской Федерации. Воронеж, Россия

Цель. Изучить связь факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с некоторыми показателями дисперсионного картирования ЭКГ у студентов медицинского вуза, для доклинической диагностики и своевременной коррекции.

Материал и методы. Участвовали 72 студента лечебного и педиатрического факультетов ВГМА им. Н. Н. Бурденко в возрасте 21–26 лет (средний возраст $21,9 \pm 0,1$), среди них — 18 юношей и 54 девушки. Обследование включало анкетирование для выявления ФР ССЗ, определение клинических данных и гемодинамических показателей. Оценку «портрета сердца», интегральных показателей: «Миокард», «Ритм», «Код детализации» и изменений ЭКГ осуществляли на приборе «Кардиовизор-6С» в покое и при физической нагрузке (ФН).

Результаты. Выделены 2 группы (гр.) студентов. В гр. студентов с множественными ФР ССЗ их распределение было следующим: курили 40% ($n=6$), алкоголь по 2–3 стандартных порции на прием употребляли 53% ($n=8$), высокое нормальное артериальное давление (АД) и повышение АД до величин, характерных для первой степени повышения АД по данным офисного измерения, зарегистрированы у 40% ($n=6$), избыточная масса тела (ИЗМТ) и ожирение

(Ож) I степени — у 3 (20%) и 4 (27%) студентов, соответственно. Низкая физическая активность (НФА) была отмечена у 14 студентов (93%), средний и высокий уровень стресса — в 67% ($n=10$) и 33% ($n=5$) случаев, соответственно. Индикатор «Миокард» сразу после пробы с ФН был $\geq 17\%$, статистически достоверно отличаясь от показателя первой гр. и через 2 мин после ФН. Интегральные индикаторы, характеризующие деполаризацию желудочков сердца и реполяризацию левого желудочка, значительно отличались от нормы, позволяя сделать вывод об электрической гетерогенности миокарда у студентов этой гр.

Заключение. У студентов с множественными ФР ССЗ: курение, алкоголь, повышенное АД, ИЗМТ, Ож I степени, средний и высокий уровень стресса, НФА выявлена корреляция с электрической гетерогенностью миокарда на высоте пробы с ФН.

Ключевые слова: сердечнососудительная профилактика, студенты, кардиовизор, проба с физической нагрузкой.

Поступила 17/05–2012

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 70–73

Cardiovascular risk factors and selected parameters of ECG dispersion mapping in medical students

Esina E. Yu., Zuykova A. A., Krasnorutskaya O. N.

N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy. Voronezh, Russia

Aim. To investigate the association between the risk factors (RFs) of cardiovascular disease (CVD) and selected parameters of ECG dispersion mapping in medical students, in order to facilitate preclinical diagnostics and timely risk management.

Material and methods. The study included 72 students of the Internal Disease and Paediatrics Faculties of the N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, aged 21–26 years (mean age $21,9 \pm 0,1$ years; 18 men and 54 women). The examination included a questionnaire survey on CVD RFs, a clinical assessment, and the measurement of hemodynamic parameters. ECG parameters, including such integral characteristics as “Myocardium”, “Rhythm”, and “Detail Code”, were assessed both at rest and during the physical stress test, using the Cardiovisor 6C device.

Results. All participants were divided into two groups. In the group with multiple CVD RFs, the distribution of these factors was as follows: 40% smoked ($n=6$), 53% consumed 2–3 drinks of alcohol per occasion ($n=8$), 40% had high normal blood pressure (BP) or Stage 1 elevation of BP,

based on the office measurement data ($n=6$). Three (20%) and 4 (27%) students were overweight (OW) and obese (O; Stage I), respectively. Low physical activity (PA) was reported by 14 students (93%), and moderate to high levels of stress by 67% ($n=10$) and 33% ($n=5$), respectively. Immediately after the physical stress test and 2 minutes later, the “Myocardium” parameter was $\geq 17\%$, being significantly different from the values observed in students without multiple RFs. Abnormal values of the integral parameters of ventricular depolarisation and left ventricular repolarisation suggest the myocardial electrical heterogeneity among students with multiple CVD RFs.

Conclusion. Students with multiple CVD RFs, such as smoking, alcohol, elevated BP, OW, Stage I O, moderate to high stress levels, and low PA, also demonstrated the myocardial electrical heterogeneity during the physical stress test.

Key words: cardiovascular prevention, students, physical stress test.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 70–73

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E-mail: elena.esina62@mail.ru

[Есина Е. Ю.* — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Зуйкова А. А. — профессор, зав. кафедрой, Красноруцкая О. Н. — к. м. н., ассистент кафедры].

В настоящее время мнение медицинского сообщества единодушно — профилактика неинфекционных заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых (ССЗ), является одним из ведущих направлений развития и совершенствования здравоохранения Российской Федерации (РФ). Профилактическая концепция здравоохранения должна активно внедряться в молодежной среде, т.к. именно в этом возрасте формируются поведенческие факторы риска (ФР), перерастающие в значимые ФР развития ССЗ. Согласно национальным рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике, разработанным Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов [1], к модифицируемым ФР ССЗ относятся: курение, низкое потребление овощей и фруктов, низкая физическая активность (НФА), избыточная масса тела (ИзМТ) и ожирение (Ож), артериальная гипертония (АГ), высокий уровень стресса, дислипидемия (ДЛП). Как показывают многочисленные исследования, в студенческой среде широко распространены некоторые доказанные факторы сердечно-сосудистого риска (ССР) [2]. Однако, ввиду отсутствия их клинического проявления, стремление студентов, в т.ч. медицинского вуза, к своевременной коррекции факторов ССР остается очень низким. Помочь решить эту проблему может обследование студентов с учетом ФР ССЗ на приборе «Кардиовизор-:6С», который представляет собой компьютерную систему электрокардиографической диагностики (ЭКГ-диагностики), позволяющую получить качественно иную информацию, недоступную при традиционном визуальном анализе ЭКГ-сигнала [3].

Цель исследования: изучить связь ФР ССЗ с некоторыми показателями дисперсионного картирования ЭКГ у студентов медицинского вуза, для доклинической диагностики и своевременной коррекции.

Задачи исследования:

- Выявить ФР ССЗ у студентов и сформировать две группы (гр.) студентов.
- Исследовать клинические, гемодинамические показатели и данные ЭКГ в гр. студентов в покое и при физической нагрузке (ФН).
- Определить взаимосвязь ФР ССЗ с электрофизиологическими изменениями сердечной мышцы.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 72 студента лечебного и педиатрического факультетов ВГМА им. Н. Н. Бурденко в возрасте 21–26 лет (средний возраст $21,9 \pm 0,1$), среди них — 18 юношей и 54 девушки. Критериями включения в исследование были: обучение в ВГМА им. Н. Н. Бурденко, личное согласие студентов на прохождение всех этапов исследования, случайный характер включения в исследование. Критерии

исключения: наличие на момент обследования острого или обострения хронического заболевания. Обследование включало анкетирование для выявления ФР ССЗ, определение клинических данных и гемодинамических показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений (АД, ЧСС). Оценку «портрета сердца», интегральных показателей: «Миокард», «Ритм», «Код детализации» и изменений ЭКГ осуществляли на приборе «Кардиовизор-:6С» в покое и при ФН.

Для дальнейшего анализа были сформированы 2 гр. студентов. В I гр. вошли студенты с низким и средним уровнем стресса, преимущественно с нормальной МТ, употребляющие 1 стандартную порцию алкоголя на прием, имеющие по данным офисного измерения АД оптимальное или нормальное АД, нерегулярно курящие. II гр. состояла из студентов, имеющих средний и высокий уровень стресса, преимущественно ИзМТ и Ож, употребляющих на прием 2 или 3 стандартных порции алкоголя, преимущественно с высоким нормальным АД или повышенным АД до 140–159/90–99 мм рт.ст. по данным офисного измерения, регулярно курящих.

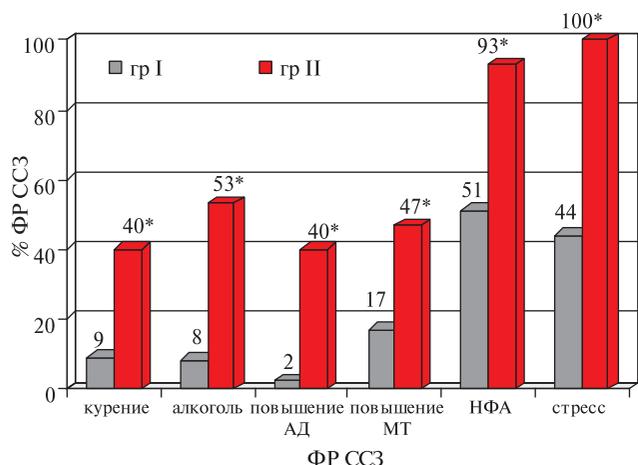
В основу выявления и оценки ФР ССЗ были положены Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике (ВНОК, 2011). Оценка уровня стресса осуществлялась по шкале психологического стресса Ридера. Высокий уровень стресса соответствовал 1–1,99 баллам, средний уровень стресса — 2–2,99 баллам, низкий ≥ 3 баллам. Индекс МТ (ИМТ) определяли по формуле Кетле (масса в кг/рост в m^2), полученные значения оценивали по классификации ВОЗ (1998). Одна стандартная доза напитка, содержащего алкоголь, соответствовала 8–10 г спирта, или 285 мл пива, или 120 мл вина, или 50 мл водки и др. крепких напитков. Для оценки офисного АД использовали классификации, рекомендованные ВНОК, 2008. Курившим считали человека, выкуривающего хотя бы 1 сигарету в день или бросившего курить < 1 года назад.

Обследование на приборе «Кардиовизор-:6С» осуществляли в течение 60 сек. в покое, сразу после ФН (20 приседаний), через 2 и 4 мин, с оценкой клинической реакции испытуемого на ФН, показателей гемодинамики (АД, ЧСС), «портрета сердца», интегральных показателей «Миокард», «Ритм», «Код детализации» и изменений ЭКГ. «Портрет сердца» в зеленом цвете или с незначительными оттенками желтого цвета, отражающий значения индикаторов «Миокард» $< 15\%$ в покое и $< 17\%$ при ФН, «Ритм» от 0% до 60%, «Код детализации» 0, интерпретировался как норма. За норму принимали достижение исходных значений индикатора «Миокард» через 4 мин после ФН или отклонение не $> 1\%$ значения от исходного, но не $> 15\%$ [4].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6,0. Для выявления статистической взаимосвязи между изучаемыми показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате обработки разработанных анкет, среди обследуемых студентов были выделены 2 гр. Среди значимых ФР ССЗ у студентов I гр. были зарегистрированы средний уровень стресса и нерегулярное курение. У студентов II гр. были отмечены



Примечание: * — $p < 0,05$.
Рис. 1 Распределение ФР ССЗ в гр. студентов.

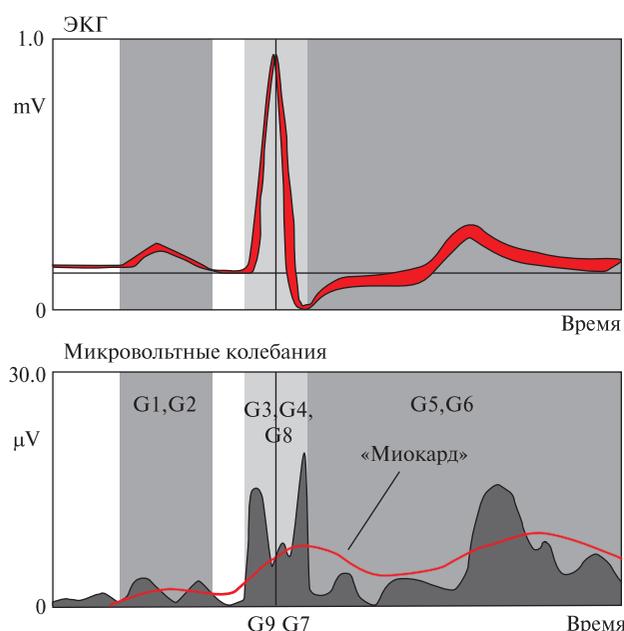
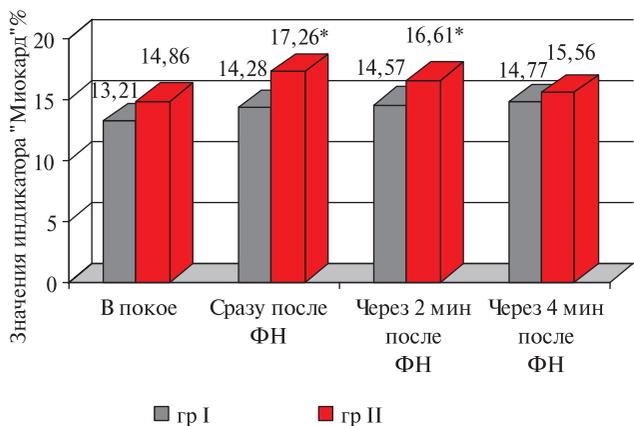


Рис. 2 Исходная ЭКГ и соответствующие ей интервалы расчета амплитуд ЭКГ-сигнала по гр. интегральных индикаторов.



Примечание: * — $p < 0,05$.
Рис. 3 Динамика индикатора «Миокард» во время пробы с ФН в исследуемых гр.

все анализируемые ФР ССЗ. I гр. состояла из 57 студентов, средний возраст $21,8 \pm 0,3$ года, среди них 13 юношей и 44 девушки. II гр. включала 15 студентов, средний возраст $22,3 \pm 0,4$ года, число студентов мужского и женского пола составило 5 и 10 человек, соответственно.

На рисунке 1 представлено распределение ФР ССЗ в гр. студентов.

Среди респондентов I гр. нерегулярно курящих было 9% ($n=5$), 1 стандартная порция алкоголя на прием была зарегистрирована у 8% ($n=4$), высокое нормальное АД отмечено у 2%, НФА — у 29 студентов (51%), ИзМТ — у 10 студентов (17%). В I гр. низкий, умеренный и высокий уровень стресса был выявлен у 32 (56%), 21 (37%) и 4 (7%) обследуемых, соответственно. Во II гр. распределение ФР было иным: курили 40% ($n=6$), алкоголь по 2–3 стандартных порции на прием принимали 53% ($n=8$), высокое нормальное АД и повышение АД до величин, характеризующих первую степень повышения АД по данным офисного измерения АД, зарегистрированы у 40% ($n=6$). Значения ИМТ в этой гр. распределились следующим образом: ИзМТ и Ож 1 степени были зарегистрированы у 3 (20%) и 4 (27%) студентов, соответственно. НФА была отмечена у 14 студентов (93%). При анализе уровня стресса отмечено, что у студентов этой гр. был зарегистрирован только средний и высокий его уровень — в 67% ($n=10$) и 33% ($n=5$) случаев, соответственно.

Несмотря на статистически достоверные различия ($p < 0,05$) по качеству и количеству ФР ССЗ в исследуемых гр., клиническое состояние студентов не отличалось: студенты обеих гр. чувствовали себя хорошо и жалоб не предъявляли. Гемодинамические параметры, зарегистрированные в состоянии покоя, статистически достоверно отличались только по уровню офисного систолического АД (САД): у студентов в гр. с множественными ФР ССЗ оно составило $130,0 \pm 2,8$ мм рт.ст., в I гр. — $115,0 \pm 1,4$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Диастолическое АД (ДАД) достигло $75,2 \pm 0,9$ мм рт.ст. и $85,0 \pm 1,1$ мм рт.ст. в I и II гр., соответственно. ЧСС в покое в обеих гр. колебалась в пределах нормы и составила $71,3 \pm 1,2$ и $77,3 \pm 2,4$ уд/мин у студентов I и II гр., соответственно. Длина основных зубцов и интервалов ЭКГ соответствовала нормальным величинам.

Известно, что в молодом возрасте абсолютный риск смерти от ССЗ в течение ближайших 10 лет даже при наличии множественных ФР крайне низок, что дезориентирует и студентов и врачей [1]. Чтобы повысить настороженность студентов медицинского вуза в отношении своего здоровья необходимо наглядно продемонстрировать отрицательное воздействие сочетания ФР на сердечно-сосудистую систему. Таковую возможность предоставляет прибор «Кардиовизор-6С», предназначенный для скрининговых

обследований. На рисунке 2 изображена исходная ЭКГ и соответствующие ей интервалы расчета амплитуд ЭКГ-сигнала по гр. интегральных индикаторов.

Не получив статистически достоверных отличий по индикатору «Миокард» в покое, студентам было предложено выполнить пробу с ФН, позволяющую повысить потребление кислорода миокардом и организмом в целом, спровоцировать патофизиологические состояния и проявление скрытой или трудно доступной для диагностики в условиях покоя патологии. Динамика индикатора «Миокард» во время пробы с ФН в исследуемых гр. представлена на рисунке 3.

Индикатор «Миокард» сразу после ФН и через 2 мин после ФН во II гр. был выше и составил: 17,26% и 16,6%, соответственно ($p < 0,05$), достигая 15,5% через 4 мин после пробы. Среди студентов I гр. индикатор «Миокард» колебался в пределах 14,28%, 14,57% и 14,77% сразу после ФН, через 2 и 4 мин, соответственно, не отклоняясь от исходного значения $>1\%$ и не $>15\%$ на высоте пробы и в конце периода восстановления.

Колебания индикатора «Миокард» коррелировали с динамикой интегральных индикаторов (ИИ), характеризующих деполяризацию правого (ПЖ) и левого (ЛЖ) желудочков и реполяризацию ЛЖ. В I гр. ИИ, характеризующие деполяризацию ПЖ и ЛЖ, реполяризацию ЛЖ сразу после пробы с ФН значимых отклонений не имели. В гр. студентов с множественными факторами ССР после ФН были зарегистрированы изменения процессов возбуждения и расслабления миокарда желудочков в виде неравномерного возбуждения отдельных участков миокарда, умеренной асинхронности в начальной фазе возбуждения желудочков, отставания ЛЖ по фазе от ПЖ, изменения процесса реполяризации отдельных участков миокарда ЛЖ. В соответствии с численным изменением ИИ менялась и окраска «портрета сердца» в исследуемых гр.: на фоне зеленого цвета появлялись оттенки розового и красного в соответствующих зонах, что настораживало внимание студентов и заставляло задуматься о причинах изменения «портрета сердца».

Литература

1. Cardiovascular prevention. National recommendations of the Expert Committee of All-Russian scientific Society of Cardiology. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (6) (Appendix 2): 64. Russian (Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6) (Приложение 2): 64с).
2. Evsev'eva ME, Nikulina GP, Sergeeva OV, et al. On the relationship between some of the correlation factors of cardiovascular risk and dysregulation of blood pressure in young adults. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (2): 41–6. Russian (Евсевьева М. Е., Никулина Г. П., Сергеева О. В. и др. О корреляционных взаимосвязях некоторых факторов сердечно-сосудистого риска и дисрегуляции артериаль-

Изменение индикатора «Миокард» и ИИ во время пробы с ФН, позволило предположить наличие электрической гетерогенности миокарда у студентов с множественными ФР развития ССЗ.

В I гр. студентов в ходе пробы с ФН индикатор «Миокард» на высоте нагрузки не превышал 17%, де- и реполяризационные показатели дисперсионного картирования значимых отклонений от нормы не имели. Поэтому состояние студентов этой гр. было расценено как нормальное. Во II гр. респондентов индикатор «Миокард» сразу после пробы с ФН был $\geq 17\%$, статистически достоверно отличаясь от показателя I гр. и через 2 мин после ФН. Кроме того, ИИ, характеризующие деполяризацию желудочков сердца и реполяризацию ЛЖ, значимо отличались от нормы, позволяя сделать вывод об электрической гетерогенности миокарда у этих студентов. Поэтому состояние здоровья респондентов II гр. было расценено как пограничное, и им была рекомендована коррекция ФР. Необходимо отметить, что трехмерное изображение портрета сердца с динамическим изменением его окраски от зеленой до оттенков красного цвета и объективным отражением в значениях индикатора «Миокард» и ИИ, заставляет студентов задуматься о своем здоровье и предпринять конкретные шаги на пути коррекции значимых ФР ССЗ под руководством врача амбулаторно-поликлинического звена.

Выводы

У студентов выявлены такие ФР ССЗ, как курение, алкоголь, повышенное АД, ИзМТ, Ож I степени, средний и высокий уровень стресса, НФА.

Клинические, гемодинамические параметры и показатели стандартной ЭКГ в покое в обеих гр. отличались только по уровню офисного АД.

Проба с ФН с оценкой показателей дисперсионного картирования ЭКГ на приборе «Кардиовизор-6с» позволяет выявить у студентов с множественными факторами ССР доклинические изменения миокарда.

ного давления у лиц молодого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (2): 41–6).

3. Ivanov GG, Sulla AS. Dispersion mapping method of ECG in clinical practice. Moskva 2008; 42 p. Russian (Иванов Г. Г., Сулла А. С. Метод дисперсионного картирования ЭКГ в клинической практике. Москва 2008; 42 с).
4. Rjabykina GV, Sula AS. Using the appliance "Cardiovisor-06c" for screening studies. Dispersive mapping method. Manual for physicians: new methods of Diagnostics RKNPK Minzdrava RF. M. 2008; 8–81. Russian (Рябыкина Г. В., Сула А. С. Использование прибора «Кардиовизор-06С» для скрининговых исследований. Метод дисперсионного картирования. Пособие для врачей: Отдел новых методов диагностики РКНПК Минздрава РФ. М. 2008; 8–81).

Выживаемость когорт пациентов кардиологического профиля и здоровых мужчин в возрасте 40–59 лет (данные 30-летнего наблюдения)

Белов В. В.¹, Меньщиков А. А.²

¹ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития России»; ²ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)». Челябинск, Россия

Цель. Оценить и сравнить выживаемость в 4 когортах мужчин в возрасте 40–59 лет в течение 30-летнего наблюдения в Южно-Уральском регионе.

Материал и методы. Сформированы четыре репрезентативные выборки мужчин в возрасте 40–59 лет из Metallургического района г. Челябинска, различавшихся по статусу здоровья: практически здоровые (ЗД, n=174), пациенты с гипертонической болезнью (ГБ) (Г, n=149), перенесшие изолированный инфаркт миокарда (ИМ) (И, n=198), с сочетанием перенесенного ИМ и ГБ (ИГ, n=154). В период 30-летнего, проспективного наблюдения регистрировались конечные точки — случаи смерти.

Результаты. В когортах ЗД, Г, И, ИГ в исходном возрасте 40–59 лет кумулятивная 30-летняя выживаемость составила 24,4%, 28,2%, 7,8% и 19,5% соответственно. Не выявлено достоверных различий в выживаемости в когортах ЗД—Г, а также И—ИГ. Достоверные различия в выживаемости наблюдаются при сравнении в когортах ЗД—И, ЗД—ИГ, а также Г—И, Г—ИГ. Точечные оценки средних

и медианы выживаемости показали, что они достоверно различаются между когортами ЗД, Г—И, ИГ, однако не различаются между когортами ЗД—Г, а также между И—ИГ.

Заключение. Среди мужчин 40–59 лет на вероятность 30-летнего выживания достоверное отрицательное влияние оказывает перенесенный ИМ. Показатели выживаемости в когортах мужчин 40–59 лет ИГ — И не различались. ГБ не оказала существенного влияния на кумулятивную 30-летнюю выживаемость по сравнению со здоровыми. Полученные результаты позволяют определять ежегодную вероятность выживания в течение 30-летнего периода среди здоровых мужчин 40–59 лет, пациентов с ГБ и перенесенным ИМ.

Ключевые слова: мужчины, артериальная гипертония, инфаркт миокарда, 30-летнее проспективное исследование, выживаемость.

Поступила 07/03–2012

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 74–79

Survival of the cohorts of cardiac patients and healthy men aged 40–59 years: the 30-year follow-up data

Belov V. V.¹, Menshchikov A. A.²

¹Chelyabinsk State Medical Academy; ²South Ural State University (National Research Institute). Chelyabinsk, Russia

Aim. To assess and compare the survival in four cohorts of 40–59-year-old male residents of the South Ural Region, followed up for 30 years.

Material and methods. The four representative samples of 40–59-year-old men residing in the Metallurgicheskyy district, Chelyabinsk City, were defined: healthy people (H; n=174); patients with essential arterial hypertension (AH; n=149); patients with isolated myocardial infarction (MI; n=198); and patients with both MI and AH (MIAH; n=154). Over the 30-year period of prospective follow-up, the end-point was death from all causes.

Results. In H, AH, MI, and MIAH cohorts, aged at baseline 40–59 years, the cumulative 30-year survival was 24,4%, 28,2%, 7,8%, and 19,5%, respectively. There was no significant difference in the survival rates between H and AH, or MI and MIAH cohorts. At the same time, the survival rates were significantly different in the H vs. MI, H vs. MIAH, AH

vs. MI, and AH vs. MIAH cohorts. The point estimates of mean and median survival time were significantly different between H and AH vs. MI and MIAH cohorts, but not for H vs. AH, or MI vs. MIAH cohorts.

Conclusion. Among 40–59-year-old men, the 30-year survival rates were significantly and negatively affected by MI. However, the survival rates were similar in MIAH and MI cohorts. Essential AH did not markedly affect the cumulative 30-year survival, compared to the H cohort. The data obtained provide annual survival estimates for the 30-year follow-up period among men aged 40–59 years, including healthy individuals and patients with AH and/or MI.

Key words: men, arterial hypertension, myocardial infarction, 30-year prospective study, survival.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 74–79

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются центральной проблемой здравоохранения России и других стран с различным уровнем экономического развития. В контроле их эпидемического распространения нет альтернативы всеобъемлющей, теоретически обоснованной, общественной и широко-масштабной государственной профилактической

программе [1]. Для решения столь глобальной проблемы необходимо располагать исчерпывающей информацией о медико-демографических показателях — выживаемости, смертности, в отдельных возрастнополовых когортах, надежными прогностическими системами, наиболее значимыми предикторами исходов. Среди существующих прогностических систем,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел (351) 232–17–06

E-mail: md-Belov@mail.ru, menshikow@bk.ru

[Белов В. В. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и военно-полевой терапии, Меньщиков А. А. — кандидат медицинских наук, Заслуженный врач Российской Федерации, доцент кафедры туризма и социально-культурного сервиса].

как правило, вероятность события определяется через 10 лет воздействия изучаемых факторов [2].

Анализ дожития когорт, однородных по полу, возрасту, позволяет определить вероятность исхода выживаемости, смертности у пациентов с данным заболеванием для любого момента времени в течение изученного периода. Сопоставление кривых выживаемости в отдельных когортах позволит оценить клиническое и прогностическое значения анализируемых заболеваний [3].

Целью исследования явились оценка и сравнение функций выживаемости в когортах мужчин в возрасте 40–59 лет в течение 30-летнего периода в Южно-Уральском регионе.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели были сформированы случайным образом четыре выборки из соответствующих когорт мужчин в возрасте 40–59 лет — жителей Metallургического района г. Челябинска, различавшихся по статусу здоровья: практически здоровые (ЗД), пациенты с гипертонической болезнью (ГБ) (Г), перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) (И), пациенты с сочетанием ИМ + ГБ (ИГ).

Критериями исключения при формировании выборок служили сложные нарушения ритма и проводимости: фибрилляция предсердий, пароксизмальные нарушения ритма, желудочковая экстрасистолия III–V классов по Лауну, атриовентрикулярная блокада >I степени, полная блокада левой ножки пучка Гиса, бифуркационные блокады; клинически значимая сердечная недостаточность (функциональный класс (ФК) по NYHA II–IV), а также отказ пациента от участия в длительном наблюдении. По возрастной структуре выборки не различались. Динамическое наблюдение когорт больных Г, И, ИГ осуществлялось первичным звеном здравоохранения по III группе диспансерного учета [4].

Методика и критерии отбора когорты здоровых мужчин 40–59 лет

Отобранная по спискам избирателей с использованием таблицы случайных чисел [5] 10% выборка мужчин в возрасте 40–59 лет, приписанных к обслуживанию в поликлиниках № 1, 2 Metallургического района г. Челябинска составила 3011 чел., и была намечена к обследованию. Обследованию охвачено 2177 (72,3%) чел. К здоровым отнесли 348 (16,0%) чел. Это были лица, не предъявлявшие жалоб, у них при физикальном обследовании не найдено отклонений от нормальных значений, на ЭКГ отсутствовали признаки, кодируемые по Миннесотскому коду [6], рутинные биохимические показатели не были отклонены от нормальных значений, уровень тиреотропного гормона оставался в норме. Артериальное давление (АД) <130/80 мм рт.ст. Данная выборка на начало наблюдения имела систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) — $120,7 \pm 10,3 / 77,5 \pm 7,6$ мм рт.ст., соответственно. Для проспективного наблюдения случайным образом сформирована 50% подвыборка здоровых мужчин ($n=174$), в течение 30-летнего периода наблюдения получены полные сведения о 134 (77,0%) чел.

Методика отбора пациентов с АГ

В поликлиниках № 1, 2 Metallургического района г. Челябинска на диспансерном учете состояла когорта пациентов с ГБ, среди которых мужчины в возрасте 40–59

лет составили 608 чел. Для проспективного наблюдения случайным образом сформирована 25% ($n=152$) выборка. В группу (гр.) наблюдения включены 149 (98,0%) чел. Полные сведения после 30-летнего наблюдения получены о 142 (93,5%) чел. Диагноз заболевания уточняли путем исключения симптоматических артериальных гипертензий (АГ). Критерием исключения для этой выборки являлся перенесенный ишемический или геморрагический инсульт и его осложнения. Всем отобранным пациентам проводилась радиоизотопная ренография, по показаниям — внутривенная пиелография. Выполнялись анализы на содержание тиреоидных, симпатомиметических гормонов, электролитов крови. Эта выборка на старте наблюдения имела САД и ДАД ($X \pm 1\sigma$) $162,5 \pm 20,3 / 99,6 \pm 9,8$ мм рт.ст., в конце наблюдения у выживших — ($X \pm 1\sigma$) $157,5 \pm 14,5 / 98,0 \pm 7,2$ мм рт.ст., соответственно.

Методика отбора мужчин с перенесенным ИМ

В поликлиниках № 1, 2 Metallургического района г. Челябинска на диспансерном учете состояли 396 мужчин в возрасте 40–59 лет, перенесшие ИМ не менее 6 мес. тому назад [7]. С учетом критерия включения и исключения случайным образом сформирована 50% выборка ($n=198$). В проспективное исследование включены 172 (86,9%) чел., полные сведения в течение 30-летнего наблюдения получены о 141 (82,0%) чел. Данная выборка мужчин на старте наблюдения имела САД и ДАД ($X \pm 1\sigma$) $117,3 \pm 11,9 / 76,3 \pm 8,2$ мм рт.ст., в конце наблюдения у выживших — ($X \pm 1\sigma$) $118,2 \pm 12,3 / 77,3 \pm 10,1$ мм рт.ст., соответственно.

Методика отбора мужчин с перенесенным ИМ в сочетании с ГБ

Из когорты пациентов с перенесенным ИМ + ГБ в возрасте 40–59 лет, наблюдавшихся у кардиологов ($n=324$), случайным образом сформирована 50% выборка ($n=162$). Обследованы и включены в проспективное исследование 148 (91,4%) чел. За 30-летний период наблюдения получена полная информация о 128 (70,0%) мужчинах. Пациенты выборки на начало наблюдения имели САД и ДАД ($X \pm 1\sigma$) $157,9 \pm 17,7 / 99,9 \pm 10,3$ мм рт.ст., в конце наблюдения у выживших ($X \pm 1\sigma$) $152,2 \pm 14,6 / 97,6 \pm 4,6$ мм рт.ст., соответственно.

Всем лицам, включенным в проспективное наблюдение, проводили клинические анализы крови, мочи, биохимические анализы плазмы: определяли концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, креатинина, билирубина, глюкозы натощак, глюкозы через 2 ч после нагрузки 75,0 г моногидрата глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, МВ-креатинкиназы. Регистрацию ЭКГ в покое проводили в 12 стандартных отведениях, с физической нагрузкой (ФН) на велоэргометре (ВЭ) — при отсутствии противопоказаний. Оценка ЭКГ проводилась в соответствии с категориями Миннесотского кода [5].

Начальный этап обследования и формирование выборок мужчин из сформированных когорт ЗД, Г, И, ИГ продолжался в период с 03.04.1974г до 24.11.1978 г. Отрезными точками периода наблюдения были 0 и 30 лет. Конечной точкой в проспективном наблюдении являлся факт смерти. Сведения об умерших устанавливали путем изучения врачебных свидетельств о смерти в районных отделах ЗАГС г. Челябинска до 2000г, в дальнейшем данные получали при непосредственном контакте с родственниками умерших; уточнялись по «Журналу выдачи

Таблица 1

Оценка выживших и умерших пациентов за 30-летний период наблюдения в изученных когортах

Статистический показатель	Исходные выборки из когорт			
	ЗД (n=134)	Г (n=142)	И (n=141)	ИГ (n=128)
Выжившие за 30-летний период наблюдения				
n	34	40	11	25
%	24,4	28,2	7,8	19,5
95%ДИ	18,0–32,7	20,8–35,6	3,4–12,2	12,7–26,4
Умершие от всех причин за указанный период				
n	100	102	130	103
%	74,6	71,8	92,2	80,5
95%ДИ	67,3–82,0	64,4–79,2	87,8–96,6	73,6–87,3

Таблица 2

Оценка структуры причин смертности за 30-летний период в изученных когортах

Причины кумулятивной смертности	Исходные выборки из когорт			
	ЗД (n=134)	Г (n=142)	И (n=141)	ИГ (n=128)
Умершие за 30-летний период в когортах				
ССЗ				
n	55	81	118*	97*
%	41,0	57,0	83,7	75,8
95%ДИ	32,6–49,9	48,5–65,3	76,5–89,4	67,4–82,9
Злокачественные новообразования				
n	37**	11	8	3
%	27,6	7,8	5,7	2,3
95%ДИ	20,2–30,6	3,9–13,4	2,5–10,9	0,5–6,7
Другие хронические неинфекционные заболевания				
n	4	8	3	2
%	7,0	5,6	2,1	1,6
95%ДИ	0,8–7,5	2,5–10,8	0,4–6,1	0,2–5,5
Насильственная смерть (травмы, отравления)				
n	2	1	1	1
%	1,5	0,7	0,7	0,8
95%ДИ	0,2–5,3	0,02–3,9	0,02–3,9	0,02–4,3
Инфекционные заболевания				
n	2	1	-	-
%	1,5	0,7	-	-
95%ДИ	0,2–5,3	0,02–3,9	-	-

Примечание: * p<0,05, сравнение с когортами ЗД, Г; ** p<0,05, сравнение с когортами Г, И, ИГ.

свидетельств о смерти” в территориальной участковой терапевтической службе.

При статистической обработке использовали пакет прикладных программ Excel, STADIA 6.3, SSPS 17.0. Оценка функции выживаемости в когортах проводилась по методу Каплана-Мейера [8]. Множественное сравнение функций выживаемости выполняли с помощью процедуры Мантеля. Парное сравнение всех сочетаний функций выживаемости в изученных когортах проводилось с использованием непараметрического критерия Вилкоксона-Пето. Различия считались достоверными при уровне значимости p<0,05 [8, 9].

Результаты и обсуждение

Оценка выживших в изученных четырех когортах представлена в таблице 1. Данные этой таблицы сви-

детельствуют о том, что процент выживших от исходного числа мужчин наименьший в когорте И.

ИМ оказывает наибольшее влияние на выживаемость: доли выживших среди исходно здоровых, пациентов с ГБ, ИМ + ГБ достоверно выше по сравнению с изолированным ИМ. Привлекают внимание данные о том, что присоединение к перенесенному ИМ ГБ улучшило отдаленный прогноз: доля выживших в когорте мужчин, перенесших ИМ + ГБ, через 30 лет наблюдения оказалась достоверно выше по сравнению с когортой перенесших изолированный ИМ. Не наблюдалось существенных различий в долях выживших среди здоровых и больных АГ.

В таблице 2 представлена оценка структуры причин кумулятивной смертности в сравниваемых когортах.

Функции дожития в когортах ЗД, Г, И, ИГ (30-летнее наблюдение)

Длительность наблюдения (лет)	Функции дожития в когортах			
	ЗД	Г	И	ИГ
0	1	1	1	1
1	1	0,986	0,965	0,906
2	0,993	0,972	0,915	0,867
3	0,963	0,958	0,858	0,828
4	0,955	0,93	0,809	0,773
5	0,948	0,901	0,759	0,711
6	0,933	0,901	0,723	0,672
7	0,910	0,894	0,688	0,625
8	0,896	0,859	0,660	0,570
9	0,851	0,824	0,624	0,547
10	0,836	0,803	0,617	0,539
11	0,836	0,775	0,603	0,523
12	0,806	0,754	0,546	0,409
13	0,799	0,683	0,482	0,367
14	0,761	0,655	0,418	0,281
15	0,739	0,641	0,383	0,266
16	0,724	0,620	0,355	0,258
17	0,694	0,606	0,312	0,250
18	0,679	0,563	0,291	0,250
19	0,649	0,549	0,270	0,242
20	0,612	0,514	0,248	0,242
21	0,575	0,479	0,241	0,234
22	0,530	0,458	0,220	0,234
23	0,485	0,408	0,199	0,234
24	0,470	0,380	0,184	0,227
25	0,433	0,359	0,156	0,219
26	0,381	0,324	0,149	0,219
27	0,358	0,296	0,135	0,219
28	0,321	0,289	0,106	0,219
29	0,276	0,289	0,085	0,195
30	0,254	0,282	0,078	0,195

Данные таблицы 2 свидетельствуют, что оценка долей умерших от ССЗ в обеих когортах мужчин, перенесших изолированный ИМ и в сочетании ИМ + ГБ, достоверно выше по сравнению с когортами ЗД и Г. Оценка доли умерших от злокачественных новообразований в когорте исходно здоровых мужчин была достоверно выше по сравнению с другими изученными когортами ($p < 0,05$). В таблице 3 представлены оценки функций дожития у мужчин в 4-х изученных когортах в период 30-летнего проспективного наблюдения.

На основании представленных данных построены оценки кривых функций выживаемости (дожития) в изученных когортах за 30-летний период (рисунок 1).

Визуальный анализ графического представления функций выживаемости, построенных по методу Каплана-Мейера, показывает расположение кривых выживаемости, приближающееся к параллельному, в когортах ЗД и Г, что свидетельствует о незначимых ежегодных колебаниях уровня смертности в данных

когортах. Кривые функции выживаемости в когорте мужчин И, а также в когорте ИГ имеют на графике параллельное расположение в течение первых 15 лет наблюдения. Графически кривые функций дожития когорт ЗД и Г расположены значительно выше кривых функций дожития когорт мужчин И, ИГ, что свидетельствует о более высокой смертности в обеих когортах мужчин перенесших ИМ. После 15 лет наблюдения кривая функции выживаемости в когорте мужчин, перенесших ИМ, приобретает форму плато, и на 22-м году наблюдения кривые функции выживаемости обеих когорт пересекаются. В дальнейшем кривая функции дожития в когорте ИМ + ГБ на графике проходит выше кривой функции выживаемости когорты, перенесших изолированный ИМ, что свидетельствует о тенденции снижения ежегодной смертности в когорте ИГ при сохраняющемся уровне смертности в когорте мужчин, перенесших изолированный ИМ. Вероятно, у мужчин пожилого возраста коморбидная

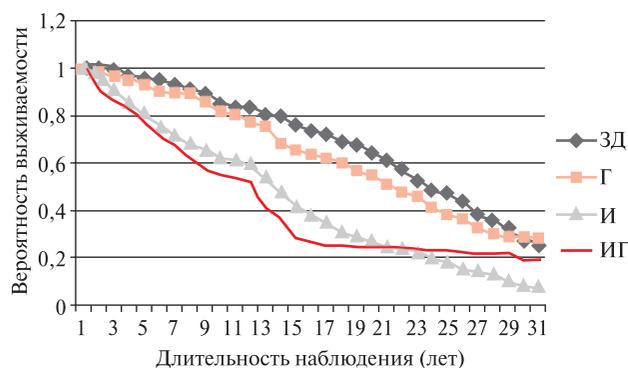


Рис. 1 Оценка кривых функций выживаемости, построенных по методу Каплана-Мейера в когортах ЗД, Г, И, ИГ мужчин в исходном возрасте 40–59 лет (30-летнее наблюдение)

перенесенному ИМ ГБ может улучшать клиническое течение заболевания, и выживаемость при сочетанной патологии начинает приобретать закономерности изолированной ГБ (рисунок 1, таблица 3). К концу 30-летнего наблюдения кривые функций выживаемости в когортах ЗД, И и ИГ сближаются.

Для установления достоверных различий функций выживаемости в изученных когортах проведено множественное сравнение функций выживаемости, при этом получено достоверное различие в функциях дожития. Для уточнения характера различий между функциями выживаемости проведены их парные сравнения. В таблице 4 представлены результаты парных сравнений функций дожития.

Отсутствуют достоверные различия функций выживаемости в когортах ЗД–Г, а также между когортами И–ИГ. Достоверные различия функций выживаемости на уровне значимости $p < 0,0001$ наблюдаются в когортах ЗД–И, ИГ, а также Г–И, ИГ. В таблице 5 представлено сравнение статистических характеристик функций выживаемости в изученных когортах.

Точечные оценки средних и медианы выживаемости достоверно различаются между когортами ЗД, Г, И, ИГ, однако не различаются между когортами ЗД и Г, а также между когортами И и ИГ. В когортах ЗД и Г отсутствуют 25% квартили, что свидетельствует о доле выживших к концу 30-летнего наблюдения, превышающей 25%.

Полученные результаты 30-летнего проспективного наблюдения мужчин 40–59 лет свидетельствуют, что ежегодная вероятность смертности в когорте Г не отличалась от таковой в когорте ЗД. Присоединение ГБ к ИМ не ухудшало ежегодный прогноз в течение 30-летнего наблюдения у мужчин в исходном возрасте 40–59 лет.

Данные о высокой доле лиц со злокачественными новообразованиями (37,0%) в когорте ЗД связаны с меньшей доступностью квалифицированной медицинской помощи в Metallургическом районе г. Челябинска и неблагоприятной экологической обстановкой в нем, где расположен крупнейший в России металлургический комплекс. Общие выбросы загрязняющих веществ в атмосферу постоянно увеличиваются: в 2002г они составили 59,532 тыс. т (в 2001г — 57,411 тыс. т) [10]. Напротив, лица из когорт Г, И, ИГ имели большую возможность потреблять социальные услуги как III диспансерная группа наблюдения: санаторное лечение, оздоровление в санаториях-профилакториях, домах отдыха, организация дополнительного питания за счет средств профсоюзов, пребывание на листке нетрудоспособности — за счет средств социального страхования. Среднее количество врачей, контактирующих за год с мужчинами из когорты ЗД, составило 1,07 и было представлено в основном участковым (цеховым) врачом, в когортах Г, И, ИГ — 4,7 врачей-специалистов различного профиля.

Таблица 4

Парные сравнения функций выживаемости в когортах ЗД, Г, И, ИГ

Сравниваемые когорты	Критерий Вилкоксона–Пето	Достоверность различий
ЗД–Г	1,3	0,20
ЗД–И	6,5	0,0000
ЗД–ИГ	6,1	0,0000
Г–И	5,1	0,0000
Г–ИГ	5,2	0,0000
И–ИГ	1,1	0,29

Таблица 5

Сравнение статистических характеристик функций выживаемости в когортах ЗД, Г, И, ИГ

Статистический показатель	Точечная оценка (95% ДИ)			
	ЗД	Г	И	ИГ
Среднее	21 (19,6–22,5)	19,4 (17,9–21,0)	13,5 (12,0–15,0)	12,8 (11,0–14,6)
Медиана	22,4 (20,2–24,6)	20,3 (17,4–23,3)	12,7 (11,7–13,8)	11,1 (8,2–14,0)
25% квартиль			19,6 (16,3–22,9)	16,2 (5,8–26,6)
50% квартиль	22,4 (20,2–24,6)	20,3 (17,4–23,3)	12,7 (11,7–13,7)	11,1 (8,2–14,0)
75% квартиль	14,6 (11,5–17,7)	12,1 (9,9–14,3)	5,2 (3,3–7,1)	4,3 (2,9–5,7)
% выживших	25,4 (18,0–32,7)	28,2 (20,8–35,6)	7,8 (3,4–12,2)	19,5 (12,7–26,4)

Примечание: 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

Проведено продольное, 30-летнее, популяционное исследование 9328 мужчин и 10062 женщин в Исландии с целью изучения смертности от ССЗ и смертности от всех причин (ОС) у лиц с АГ [11]. Исследователи, анализируя АД, как непрерывную переменную, не обнаружили, что САД является предиктором ОС и смертности от ССЗ у мужчин с АГ. Изучали ОС, инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС) в течение 25–28 лет наблюдения у 754 мужчин с АГ в возрасте 47–55 лет и у 6740 мужчин с нормальным АД [12]. Не было установлено достоверных связей между достигнутыми уровнями САД или ДАД и рисками смертности от МИ или ИМ. Уровень АД не имел существенного значения. В 9-летнем, проспективном наблюдении жителей муниципалитета Lieto, Финляндия, наблюдали 1260 мужчин и женщин в возрасте ≥ 64 лет [13]. АГ прогнозировала более низкую ОС у всех участников (ОР: 0,65; 95%-ый доверительный интервал (ДИ): 0,47–0,89), и более низкую смертность от ИБС у мужчин (ОР: 0,42; 95% ДИ: 0,18–0,97). В течение 23-х лет [14] наблюдали 8006 японцев американского происхождения. Авторы сделали вывод, что АГ + ИМ “смягчала” клиническое течение изолированного постинфарктного кардиосклероза. Учитывая общепринятое мнение, согласно которому АГ является одним из главных факторов риска (ФР) ССЗ, полученные результаты в настоящем исследовании, возможно, связаны

с возрастными особенностями. По мнению ряда авторов, с возрастом действие ФР „затухает” [15, 16], а также эффективностью диспансерного наблюдения пациентов с ГБ.

Заключение

В когортах здоровых мужчин, пациентов с ГБ, перенесенным ИМ и сочетанием АГ + ИМ в исходном возрасте 40–59 лет, кумулятивная 30-летняя выживаемость составила 24,4%, 28,2%, 7,8% и 19,5%, соответственно.

Среди мужчин 40–59 лет на вероятность 30-летнего выживания наибольшее влияние оказывает перенесенный ИМ: доля выживших за указанный период наблюдения достоверно ниже в когорте перенесших ИМ по сравнению со здоровыми, пациентами с ГБ, сочетанием АГ + ИМ.

ГБ не оказала существенного влияния на кумулятивную 30-летнюю выживаемость среди мужчин 40–59 лет по сравнению со здоровыми.

Показатели функции выживаемости в когортах мужчин 40–59 лет с сочетанием ГБ и перенесенного ИМ не отличались от пациентов с изолированным, перенесенным ИМ.

Установленные функции выживаемости среди мужчин 40–59 лет в изученных когортах позволяют определять ежегодную вероятность выживания в течение 30-летнего периода.

Литература

1. Puska P. The North Karelia Project: from community intervention to national action in lowering cholesterol levels and CHD risk. Eur Heart J 1999;1 (Suppl.): 9–13.
2. Shalnova SA, Deev AD, Vilkov VG, et al. Individual prediction of the likelihood of death from the data of a study of risk factors and load testing in able-bodied males. Preventive maintenance of diseases and health strengthening 2005; 4: 18–22. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Вилков В.Г. и др. Индивидуальный прогноз вероятности смерти по данным исследования факторов риска и нагрузочного тестирования у мужчин трудоспособного возраста. Профил забол укреп здоровья 2005; 4: 18–22).
3. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical Epidemiology. Bases of demonstrative medicine. Moscow: Media Sfera 1998; 345p. Russian (Флетчер Ф., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. Москва: Медиа Сфера 1998; 345 с).
4. The instruction on prophylactic medical examination of the patients almost healthy, and persons with risk factors in out-patient-polyclinic establishments (divisions). Moscow; 1986. 155p. Russian (Инструкция по диспансеризации больных, практически здоровых, и лиц с факторами риска в амбулаторно-поликлинических учреждениях (подразделениях). Москва 1986; 155 с).
5. Hill AB. Bases of medical statistics. Moscow: Medgiz; 1958. 306 p. Russian (Хилл А.Б. Основы медицинской статистики. Пер. с англ. Москва: Медгиз 1958; 306 с).
6. Rose GA, Blackburn H, Gillim RF, et al. Cardiovascular Survey Methods. 2nd ed. Geneva, WHO 1984. 223 p. (Роуз Дж., Блэкберн Г., Гиллум Р.Ф. и др. Эпидемиологические методы изучения сердечно-сосудистых заболеваний. Женева: ВОЗ 1984; 223 с).
7. Myocardial Infarction Community Registers. Geneva, WHO 1976. 123 p.
8. Lang N, Secic V. How To Report Statistics in Medicine. Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers. Moscow: Prakticheskajamedicina 2011; 480 p. Russian (Ланг Т.А., Сексик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Пер. с англ. Москва: Практическая медицина 2011; 480 с).
9. Vlasov VV. Epidemiologija: the manual for high schools. Moscow: GOJeTAR; 2004; 464 p. Russian (Власов В.В. Эпидемиология: учебное пособие для вузов. Москва: ГОЭТАР 2004; 464 с).
10. The complex report on a condition of a surrounding environment of the Chelyabinsk area in 2002. Chelyabinsk 2002; 8. Russian (Комплексный доклад о состоянии окружающей природной среды Челябинской области в 2002 году. Челябинск 2002; 8).
11. Gudmundsson LS, Johannsson M, Thorgerisson G, et al. Cardiovasc Hypertension control as predictor of mortality in treated men and women, followed for up to 30 years. Drugs Ther 2005; 19 (3):227–35.
12. Almgren T, Persson B, Wilhelmsen L, et al. Stroke and coronary heart disease in treated hypertension — a prospective cohort study over three decades. J Intern Med 2005; 257 (6): 496–502.
13. Salminen M, Kuoppamäki M, Vahlberg T, et al. The metabolic syndrome defined by modified International Diabetes Federation criteria and mortality: a 9-year follow-up of the aged in Finland. Diabets Metab 2010; 36 (6): 437–42.
14. Rodriguez DL, Lau N, Burchfiel CM. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. Diabets-Care 1999; 23 (8): 1262–5.
15. Menshikow AA. Dependence between risk factors ИБС, cardiovascular diseases, changes of plasma fibers and death rate among men of 40–59 years (according to 10-year-old prospective study): The dissertation author’s abstract on competition of degree of the candidate of medical sciences. Chelyabinsk 2002. Russian (Меньшиков А.А. Зависимость между факторами риска ИБС, сердечно-сосудистыми заболеваниями, изменениями плазменных белков и смертностью среди мужчин 40–59 лет (по данным 10-летнего проспективного наблюдения): Автореф дис канд мед наук. Челябинск 2002).
16. Preobrazhenskij DV. Hypercholesterinemia at men and women of various age. A part II. An efficiency and safety problem statins. Kardiologija 2007; 11: 75–85. Russian (Преображенский Д.В. Гиперхолестеринемия у мужчин и женщин различного возраста. Часть II. Проблема эффективности и безопасности статинов. Кардиология 2007; 11: 75–85).

Динамика кардиоваскулярного статуса и сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите на фоне терапии инфликсимабом

Оранский С. П., Елисеева Л. Н., Самородская Н. А., Малхасян И. Г.

Кубанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. Краснодар, Россия

Цель. Комплексная оценка динамики основных показателей кардиоваскулярного статуса и сывороточных маркеров дисфункции эндотелия (ДЭ) на фоне терапии больных ревматоидным артритом (РА) генно-инженерным биологическим препаратом инфликсимабом.

Материал и методы. Обследованы 50 больных — основная группа (ОГ), серопозитивным РА, получавших комбинацию метотрексата и инфликсимаба: исходно, через 2, 6 и далее через каждые 14 нед. Группами (гр.) сравнения (ГС) являлись здоровые лица (n=25) и гр. пациентов с РА на фоне применения только метотрексата (n=110). Сывороточные концентрации фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-10 (ИЛ-10), тканевого активатора плазминогена (ТАП) и фактора Виллебранда (ФВ) определялись с помощью иммуноферментного анализа. Функцию левого желудочка (ЛЖ) изучали при эхокардиографии, микрососудистый статус — лазерной доплеровской флоуметрией (ЛДФ).

Результаты. Отношение Е/А оказалось снижено во всех подгруппах и незначительно улучшалось к 14-й нед. терапии инфликсимабом. В исходном состоянии были увеличены показатели ЛДФ — нейрогенный тонус артериол и внутрисосудистое сопротивление. На фоне курсовой терапии инфликсимабом прои-

зошло их умеренное снижение. Сывороточная концентрация ФВ превышала контрольные значения у здоровых доноров на всех этапах исследования. Исходно сниженная активность ТАП (496 ± 173 пг/мл) возросла к 14 нед. лечения до 705 ± 157 пг/мл. Отмечено значительное исходное превышение концентраций ФНО- α до $357,1 \pm 34$ и ИЛ-10 — до 453 ± 42 пг/мл, соответственно. Через 6 нед. терапии инфликсимабом наблюдалось снижение концентрации ФНО- α . К 14 нед. лечения определено как абсолютное снижение уровня ФНО- α до 94 ± 28 пг/мл, так и значимое уменьшение отношения ФНО- α /ИЛ-10 (от $0,78 \pm 0,5$ до $0,4 \pm 0,2$).

Заключение. Установлена высокая эффективность инфликсимаба при РА с выравниванием функционального цитокинового дисбаланса и его дополнительные плейотропные эффекты, проявившиеся коррекцией микрососудистых и эндотелиальных нарушений.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эндотелиальная дисфункция, фактор некроза опухоли- α , тканевой активатор плазминогена, микроциркуляция, интерлейкин-10.

Поступила 27/05–2010

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 80-84

Dynamics of cardiovascular status and serum markers of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis, treated with infliximab

Oranskyi S. P., Eliseeva L. N., Samorodskaya N. A., Malkhasyan I. G.
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Aim. To assess the complex dynamics of the main parameters of cardiovascular status and serum markers of endothelial dysfunction (ED) in patients with rheumatoid arthritis (RA), who were treated with infliximab.

Material and methods. The main group (MG) included 50 patients with seropositive RA, who received a combination of methotrexate and infliximab. The examination took place at baseline, as well as two, six, and 14 weeks after the treatment started. Comparison groups (CG) included healthy volunteers (n=25) and RA patients treated with methotrexate only (n=110). Serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10), tissue plasminogen activator (TPA), and von Willebrand factor (vWf) were measured, using ELISA. Left ventricular (LV) function and microvascular status were assessed with echocardiography and laser Doppler flowmetry (LDF), respectively.

Results. The E/A ratio was reduced in all subgroups, and at Week 14 of infliximab therapy, it slightly increased. At baseline, LDF parameters, such as neurogenic arteriole tone and intravascular resistance, were increased. Infliximab therapy was associated with a moderate decline of

these parameters. Throughout the study, serum vWf concentration was higher in MG patients than in healthy controls. TPA activity was reduced at baseline (496 ± 173 pg/ml), increasing at Week 14 up to 705 ± 157 pg/ml. Baseline concentrations of TNF- α and IL-10 were substantially elevated ($357,1 \pm 34$ and 453 ± 42 pg/ml, respectively). At Week 6, TNF- α concentration decreased significantly. At Week 14, not only TNF- α level decreased, reaching 94 ± 28 pg/ml, but also the ratio TNF- α /IL-10 decreased (from $0,78 \pm 0,5$ to $0,4 \pm 0,2$).

Conclusion. In RA patients, infliximab was highly effective for the functional cytokine dysbalance correction, also demonstrating pleiotropic effects, such as correction of microvascular and endothelial dysfunction.

Key words: Rheumatoid arthritis, endothelial dysfunction, tumor necrosis factor- α , tissue plasminogen activator, microcirculation, interleukin-10.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 12 (2): 80-84

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (918) 367–10–67

E-mail: s_oransky@inbox.ru,

[Оранский С. П. — доцент кафедры факультетской терапии, Елисеева Л. Н. — зав. кафедрой, Самородская Н. А. — ассистент кафедры, Малхасян И. Г. — аспирант кафедры].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), как основная причина смертности населения, остаются актуальной проблемой мировой и российской медицинской практики. Продолжительность жизни в РФ значительно уступает развитым странам, что связано, в первую очередь, со «сверхсмертностью» в трудоспособном возрасте, причем ССЗ составляют более половины в структуре причин смертности населения России [1, 5]. Повреждению эндотелия отводится иницирующая роль в развитии практически всех ССЗ, доказано его определяющее значение и в прогрессировании большинства видов сосудистых нарушений [7, 11].

К настоящему времени достаточно четко определены роль и место медикаментозных и немедикаментозных влияний в коррекции основных эссенциальных ССЗ, подтверждением чему служат рекомендации по их диагностике и профилактике, а также разрабатываемые стандарты оказания медицинской помощи. Вместе с тем, не вызывает сомнения необходимость уточнения особенностей поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) и определения возможностей их коррекции в отдельных популяционных группах. В указанном аспекте особый интерес представляют пациенты с ревматическими заболеваниями, в частности, ревматоидным артритом (РА). Различная кардиоваскулярная патология у больных РА является ведущей причиной смертности; более того, ~40% больных РА в течение первых 5 лет инвалидизируются и вынуждены пожизненно принимать препараты, неоднозначно влияющие на состояние ССС [8, 19].

Несмотря на интенсивное изучение особенностей поражения ССС при РА, в этой области остается много нерешенных вопросов, особенно при выборе терапевтических стратегий. Недостаточно исследованы особенности дисфункции эндотелия (ДЭ) у больных РА и возможности ее коррекции с использованием современных базисных препаратов, включая генно-инженерные биологические агенты, в то время как эти средства уже включены в большинство национальных рекомендаций по лечению РА [8, 17, 18]. Основной мишенью этих средств являются провоспалительные цитокины, снижение активности которых коррелирует с улучшением течения РА. В то же время, многие аспекты действия биологических агентов продолжают изучаться. В частности, недостаточно исследовано влияние этой группы препаратов на состояние ССС при определяющем прогностическом значении для РА именно развития кардиоваскулярных осложнений [19], остаются противоречивыми сведения об их влиянии на микрососудистый статус и показатели ДЭ [14, 16].

Целью настоящего исследования явилась комплексная оценка динамики основных показателей кардиоваскулярного статуса и сывороточных маркеров ДЭ на фоне терапии больных РА генно-инженерным биологическим препаратом инфликсимабом.

Материал и методы

Работа выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2008 г.). У всех пациентов получено письменное согласие на включение в исследование. Диагноз РА устанавливался в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации (АРА) (1987) и ассоциации ревматологов России (АРР) (2007). В основную группу (ОГ) были включены 50 больных (8 мужчин и 42 женщины) серопозитивным РА средней и высокой степени (ст.) активности в возрасте $43,4 \pm 11,8$ лет с длительностью заболевания $16,5 \pm 7,8$ лет, у которых традиционная базисная терапия на протяжении $5,4 \pm 2,1$ лет не позволяла добиться клинико-лабораторной ремиссии. Пациенты ОГ получали комбинацию метотрексата в дозе 10–15 мг/нед. per os и инфликсимаба в дозе 3 мг/кг внутривенно (в/в), капельно, по принятой схеме: исходно, через 2, 6 нед. и далее через каждые 14 нед. Полный курс лечения проведен 46 пациентам. Группа сравнения (ГС) была сформирована методом стратифицированной рандомизации, ее составили пациенты серопозитивным РА ($n=110$), получавшие в качестве базисной терапии метотрексат в дозах и со сроками терапии, сопоставимыми с ОГ. Контрольная группа (ГК) включала 25 здоровых доноров среднего возраста $46,3 \pm 6,4$ лет. Из исследования исключались пациенты РА с сопутствующими инфекционными, онкологическими, гнойными заболеваниями любой локализации, почечной, печеночной, тяжелой сердечной недостаточностью, непрерывностью метотрексата или инфликсимаба.

Показатели гемограммы, концентрацию С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), общего холестерина (ОХ) и его фракций в крови оценивали с помощью автоматических гематологического и биохимического анализаторов, сывороточную концентрацию фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-10 (ИЛ-10) — с использованием готовых наборов реактивов производства «Протеиновый контур», тканевого активатора плазминогена (ТАП) и фактора Виллебранда (ФВ) — «Bender Medsystems» и «Axis Shield Diagnostics», соответственно, на иммуноферментном анализаторе Statfax 2100. Функцию левого желудочка (ЛЖ) изучали эхокардиографически (ЭхоКГ) (ультразвуковой сканер Vivid 3) по общепринятым методикам. Микрососудистый статус исследовали с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА») с регистрацией частотных и временных показателей кожного кровотока в зоне наружной поверхности левого предплечья согласно рекомендуемой методике [2, 3].

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Учитывая нормальный характер их распределения, различия между гр. оценивали с помощью парного критерия Стьюдента с поправкой Бонферонни. Для оценки корреляционных взаимоотношений определяли коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

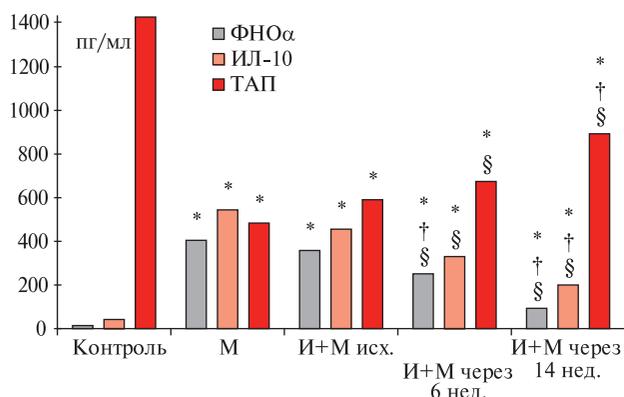
В сравнительно недавно выполненных исследованиях установлено, что в развитии ССЗ у пациентов с РА имеют значение как традиционные факторы: раннее

Артериальное давление, эхокардиографические и микрососудистые показатели у больных РА на фоне курсовой терапии инфликсимабом

Показатель	ГК (n=25)	ГС (n=110)	ОГ		
			Исходно (n=50)	Через 6 нед. (n=46)	Через 14 нед. (n=46)
САД, мм рт.ст.	125±5	135±10*	141±8*	140±5*	142±7*
ДАД, мм рт.ст.	80±4,2	89±7*	86±9*	83±7	84±6
ФВ, %	53±5	50±2	52±3	50±4	51±4
ИММЛЖ, г/м ²	128±22,4	137,6±21	128,6±31,3	132,4±28,8	129,6±41,6
Отношение Е/А	1,25±0,05	1±0,09*	0,7±0,07*	0,9±0,1*	0,9±0,06*†
ПМ, усл. ед.	5,2±0,9	4,6±0,7	4,7±0,8	4,3±0,8	4,2±0,9
ALF, перф. ед.	1,1±0,2	0,72±0,1*	0,64±0,09*	0,52±0,1*§	0,8±0,09*§
ACF, перф. ед.	0,6±0,1	0,35±0,06*	0,3±0,1*	0,4±0,08*	0,5±0,07*§
АНF, перф. ед.	0,4±0,1	0,28±0,07*	0,2±0,05*	0,3±0,06*	0,37±0,09
МА, %	20,1±5,5	13,1±6,4*	14,3±5,9*	16,4±3,7†	19,3±6,8†§
НТ, %	53,4±13,1	70,2±10,1*	73,9±12,2*	68,4±15,4*	51,1±10,3†§
СС, %	1,2±0,1	2,7±0,3*	2,1±0,2*	1,8±0,1*§	1,6±0,09*†§

Примечание: значимость различий оценена с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферони ($p < 0,05$): * — сравнение с ГК; † — сравнение с гр. метотрексата; § — сравнение с исходными показателями (в гр. инфликсимаб + метотрексат). A_{LF} — амплитуда медленных волн флуксоций; A_{CF} — амплитуда пульсовых волн флуксоций; A_{HF} — амплитуда быстрых волн флуксоций; $МА = A_{LF}/ПМ$ (показатель миогенной активности вазомоторов); $НТ = \sigma/A_{LF}$ (показатель нейрогенного тонуса стенки микрососудов); $СС = A_{CF}/ПМ$ (показатель внутрисосудистого сопротивления); САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ФВ — фракция выброса, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ.

развитие ишемической болезни сердца (ИБС), выраженность артериальной гипертензии (АГ), дисфункция ЛЖ и др., так и дополнительные, связанные с патогенетическими звеньями самого РА, в частности, ассоциация цитокинового дисбаланса и ДЭ [6, 9]. При анализе основных параметров центральной гемодинамики у больных РА (таблица 1) установлено, что инфликсимаб не влиял значимо на уровень артериального давления (АД), показатели систолической функции ЛЖ и индексы его гипертрофии за весь период наблюдения. Основным показателем диастолической дисфункции ЛЖ (отношение Е/А) оказался сниженным во всех подгруппах сравнения в противовес с ГК



Примечание: значимость различий оценена с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферони: * — сравнение с ГК; † — сравнение с гр. метотрексата; § — сравнение с исходными показателями (в гр. инфликсимаб + метотрексат). М — метотрексат; М+И — метотрексат + инфликсимаб.

Рис. 1 Концентрация ФНО-α, ИЛ-10 и ТАП на фоне курсовой терапии инфликсимабом у больных РА.

и незначительно улучшался к 14 нед. после начала терапии на фоне применения инфликсимаба. В таблице 1 приведены также данные о состоянии артериолярного звена кожной микроциркуляции (МЦ) по данным ЛДФ. Интегральный параметр ЛДФ — показатель МЦ (ПМ) находился в пределах нормоциркуляторных значений. При анализе частотного спектра ЛДФ-грамм в исходном состоянии в обеих ОГ обнаружено повышение активности основных параметров артериолярного кровотока (таблица 1), свидетельствующее о преобладании вазоспастических реакций. В частности, наиболее выражено в исходном состоянии оказались увеличены показатели, косвенно отражающие нейрогенный тонус (НТ) и внутрисосудистое сопротивление (СС). На фоне лечения инфликсимабом отмечено их умеренное снижение, свидетельствующее об улучшении тонуса артериол.

В таблице 2 приведены данные о некоторых сывороточных эндотелиальных и цитокиновых маркерах, а также клинико-биохимических показателях в исходном состоянии и на фоне курса инфликсимаба у пациентов с РА. Традиционные провоспалительные показатели активности РА — СРБ, РФ, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в исходном состоянии оказались закономерно повышены, на фоне терапии происходило отчетливое их снижение. Концентрация сывороточного маркера ДЭ — фВ превышала контрольные значения на всех этапах исследования (таблица 2). Содержание ТАП, исходно оказавшись сниженным по сравнению с ГК, — 496 ± 173 пг/мл, возросло к 6 и 14 нед. курса терапии до $673,3 \pm 148$ и 705 ± 157 пг/мл, соответственно (рисунок 1).

Таблица 2

Некоторые сывороточные эндотелиальные, цитокиновые и клинико-биохимические параметры у больных РА на фоне курса антицитокиновой терапии инфликсимабом

Показатель	ГК (n=25)	ГС (n=110)	ОГ		
			Исходно (n=50)	Через 6 нед. (n=46)	Через 14 нед. (n=46)
ФВ, МЕ/л	0,6 ± 0,3	2,4 ± 0,6*	2,5 ± 1*	2 ± 0,7*	2,7 ± 1,2*
ТАП, пг/мл	1425 ± 128	482 ± 134*	496 ± 173*	673,3 ± 148*§	705 ± 157*†§
ФНО-α, пг/мл	15,9 ± 6,8	402 ± 65*	357,1 ± 34*	251 ± 43,6*†§	94 ± 28*†§
ИЛ-10, пг/мл	40,8 ± 21,9	543 ± 31*	453 ± 42*	328,2 ± 53,4*†§	200 ± 25*†§
Отношение ФНО-α/ИЛ-10	0,38 ± 0,1	0,9 ± 0,35*	0,78 ± 0,5*	0,76 ± 0,7*	0,4 ± 0,2†§
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,5 ± 0,8	4,4 ± 0,7	4,7 ± 1,2	4,4 ± 1,1	4,3 ± 0,5
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,3 ± 1,6	7,5 ± 2,6	8,2 ± 2,4	7 ± 1,9	7,6 ± 1,8
Гемоглобин, г/л	134,6 ± 12	119 ± 6*	117 ± 8*	120 ± 9*	118 ± 10*
Гематокрит, %	39,4 ± 12	36,5 ± 7*	34 ± 8*	32 ± 6*	34 ± 8*
СОЭ, мм/час	13,6 ± 4,8	45 ± 9*	43,6 ± 10,2*	32 ± 6,4*†§	20 ± 5,2*†§
СРБ, мг/л	4,6 ± 1,9	35 ± 10,7*	34 ± 8,2*	27 ± 9,5*§	13 ± 4,6*†§
РФ, МЕ/мл	1,5 ± 0,5	67 ± 13,2*	65 ± 12,6*	59,9 ± 10,1*†	21 ± 5,7*†§
Фибриноген, г/л	3,2 ± 0,8	7,3 ± 2,1*	6,3 ± 1,3*	5,3 ± 1,7*†	4,2 ± 0,9†§
ОХС, ммоль/л	4,6 ± 1,6	4,2 ± 1,3	4,8 ± 2,1	5,6 ± 1,5*	4,7 ± 1,9
ТГ, ммоль/л	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,6	1,1 ± 0,3	1,7 ± 0,5	1,4 ± 0,6
ЛНП, ммоль/л	4,1 ± 1,2	3,7 ± 2,5	3,8 ± 1,4	3,2 ± 1,1	4,3 ± 1,5
ЛВП, ммоль/л	1,2 ± 0,1	1 ± 0,6	1,3 ± 0,2	1,5 ± 0,4	1,7 ± 0,8

Примечание: значимость различий оценена с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферони ($p < 0,05$): * — сравнение с ГК; † — сравнение с гр. метотрексата; § — сравнение с исходными показателями (в гр. инфликсимаб + метотрексат). ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности.

При изучении сывороточной продукции провоспалительного цитокина ФНО-α и противовоспалительного ИЛ-10 исходно отмечено значительное превышение их концентраций до $357,1 \pm 34$ и 453 ± 42 пг/мл, соответственно, с выраженным провоспалительным сдвигом, оцененным по отношению ФНО-α/ИЛ-10, по сравнению с ГК (рисунок 1, таблица 2). На фоне антицитокиновой терапии через 6 нед. наблюдалось значительное уменьшение содержания ФНО-α с сохранением провоспалительного цитокинового дисбаланса. К 14 нед. терапии определено уменьшение провоспалительной цитокиновой активации, проявившееся как абсолютным снижением уровня ФНО-α до 94 ± 28 пг/мл, так и значимым уменьшением отношения ФНО-α/ИЛ-10 по сравнению с исходными показателями (таблица 2). Таким образом, был продемонстрирован выраженный антагонистический эффект инфликсимаба по отношению к ФНО-α с коррекцией цитокинового дисбаланса.

При корреляционном анализе в ОГ исходно определена обратная корреляционная зависимость между показателем СС и концентрацией ФНО-α ($r = -0,4$; $p = 0,03$), сохранявшаяся и через 14 нед. после лечения ($r = -0,53$; $p = 0,02$). Обратная корреляция наблюдалась также между сывороточными концентрациями ФНО-α и ТАП в исходном состоянии ($r = -0,3$; $p = 0,01$), а также через 6 нед. после терапии инфликсимабом ($r = -0,21$; $p = 0,04$).

Обсуждение

Различные кардиоваскулярные проявления, особенно на фоне коморбидной системной аутоиммунной патологии, к которой относится РА, весьма важно оценивать с позиций вовлечения системы МЦ. МЦ представляет собой фундаментальный физиологический процесс, определяющий функционирование ССС и играющий ключевую роль в трофическом обеспечении тканей и поддержании тканевого метаболизма. В настоящее время учение о МЦ, у истоков которой стояла отечественная школа физиологов, патологов, интернистов [3, 4], обогатилось представлениями об ДЭ, к которой при РА сейчас приковано повышенное внимание исследователей [15]. Существует два основных подхода исследования ДЭ на клиническом уровне: инструментальный (доплеровское исследование поток-зависимого сосудистого тонуса) для сосудов среднего калибра, ЛДФ — преимущественно для кожных микрососудов и лабораторный: оценка концентрации в крови или других биологических жидкостях различных субстанций, регулирующих состояние сосудов (нейромедиаторы, цитокины, факторы гемостаза и др.). Весьма важно отметить, что сосудистые эффекты терапии биологическими агентами при РА изучались лишь единичными авторами. Была отмечена преходящая вазоконстрикция общей сонной и плечевой артерий на фоне инфузии инфликсимаба [13], и, напротив, показано увеличение степени

эндотелий-зависимой вазодилатации при введении инфликсимаба [12].

Согласно полученным данным, на фоне курсовой терапии инфликсимабом отмечалось улучшение функционального состояния артериального звена микрососудов с уменьшением их внутрисосудистого и НТ. Коррекция ДЭ на фоне терапии различными гр. препаратов большинством исследователей признается необходимой [16]. Изучение состояния эндотелия на фоне использования рекомбинантных генноинженерных препаратов при РА чрезвычайно важно в связи с тем, что это, вероятно, сможет прояснить ситуацию о безопасности их использования в плане сердечно-сосудистых эффектов, особенно при длительных сроках антицитокиновой терапии. В литературе последних лет имеются немногочисленные предварительные данные по этой проблеме. Была показана умеренная положительная динамика некоторых эндотелиальных маркеров, в частности, молекул адгезии (sVCAM, sICAM), vWf на фоне применения 3 генно-инженерных антицитокиновых препаратов на небольшой гр. из 29 пациентов с РА [10]. В исследовании [14] также

на очень небольшом контингенте больных проведено сравнительное изучение сывороточной концентрации ТАП — у 10 пациентов на фоне инфликсимаба и у 12 на фоне ритуксимаба, авторы отмечают улучшение показателя только на фоне применения ритуксимаба. В настоящей работе продемонстрирована возможность коррекции нарушенных эндотелиального и микрососудистого статуса при использовании препаратов антицитокинового ряда, что, вероятно, на клиническом уровне отражает сложные взаимосвязи провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α и маркеров ДЭ.

Заключение

Таким образом, установлена не только достаточно высокая эффективность инфликсимаба при РА с выравниванием функционального дисбаланса в системе про-/противовоспалительные цитокины, но и наличие дополнительных плейотропных эффектов у этого препарата, проявившихся возможностью умеренной коррекции микрососудистых нарушений и проявлений ДЭ.

Литература

- Demographic Yearbook of Russia 2009: Statistical Yearbook. Surinov AE editor. Moscow: Rosstat, 2009; 557 p. Russian (Демографический ежегодник России 2009: Статистический сборник. Под ред. А. Е. Суринова. М.: Росстат 2009; 557 с).
- Krupatkin AI, Sidorov VV. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation. Moscow: Medicine 2005; pp.49–79. Russian (Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина 2005; 49–79).
- Makolkina VI. Microcirculation in cardiology. Moscow: Vizart 2004; 247 p. Russian (Маколкин В. И. Микроциркуляция в кардиологии. М: Визарт 2004; 247 с).
- Malaya LT, Korzh AN, Valkovaja LB. Endothelial dysfunction in the pathology of the cardiovascular system. Kharkov: Torsing 2000; 427 p. Russian (Малая Л. Т., Корж А. Н., Валковая Л. Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг 2000; 427 с).
- Oganov RG, Shalnova SA, Kalinina AM. Prevention of cardiovascular diseases. Moscow: Geotar-Media 2009; 216 p. Russian (Оганов Р. Г., Шальнова С. А., Калинина А. М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Гэотар-Медиа 2009; 216 с).
- Oranskiy SP, Yeliseyeva LN, Vasinova YV, et al. Anemia of chronic inflammation, cytokine status and left ventricular dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. Kuban Medical Research Journal 2009; 1 (106):76–9. Russian (Оранский С. П., Елисейева Л. Н., Васинова Ю. В. и др. Анемия хронического воспаления, цитокиновый профиль и дисфункция левого желудочка у больных ревматоидным артритом. Кубанский медицинский журнал 2009; 1 (106): 76–9).
- Podzolkov VI, Bulatov VA. Microcirculatory disorders in arterial hypertension: a cause, a sequence or another «vicious circle»? Heart 2005; 3 (21):132–7. Russian (Подзолков В. И., Булатов В. А. Нарушения микроциркуляции при артериальной гипертензии: причина, следствие или еще один «порочный круг»? Сердце 2005; 3 (21): 132–7).
- Rheumatology: National Guidelines. Nassonov E. L., Nassonova V. A. editors. M.: Geotar-Media 2008; 720 p. Russian (Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. М.: Гэотар-Медиа 2008; 720 с).
- Desseigne PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2005; 7: R634–43.
- Foster W, Carruthers D, Lip GY, et al. Inflammatory cytokines, endothelial markers and adhesion molecules in rheumatoid arthritis: effect of intensive anti-inflammatory treatment. J Thromb Thrombolysis 2009; 29 (4): 437–42.
- Giannotti G, Landmesser U. Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis. Herz 2007; 32 (7): 568–72.
- Hürilimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. Circulation 2002; 106 (17): 2184–7.
- Irace C, Mancuso G, Fiaschi E, et al. Effect of anti TNF α therapy on arterial diameter and wall shear stress and HDL cholesterol. Atherosclerosis 2004; 177 (1): 113–8.
- Jin T, Bokarewa M, Amu S, et al. Impact of short-term therapies with biologics on prothrombotic biomarkers in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2009; 27 (3): 491–4.
- Kerekes G, Szekanecz Z, Der H, et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. J Rheumatol 2008; 35: 398–406.
- Kerekes G, Soltész P, Dér H, et al. Effects of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. Ann NY Acad Sci 2009; 1173: 814–21.
- Kombe B. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). Ann Rheum Dis 2007; 66: 34–45.
- Saag KG. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 59: 762–84.
- Turesson C, Jacobsson LT, Matteson EL. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. Vascular Health and Risk Management 2008; 4 (3): 605–14.

Патогенетическая терапия артериальной гипертензии: место антагонистов кальция

Таратухин Е. О., Теплова Н. Н.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова.
Москва, Россия

В статье приводятся данные о принципиальных аспектах патогенеза артериальной гипертензии и описываются подходы к терапевтическому воздействию на них. Обсуждается роль повышения периферического сопротивления сосудов и гипervолемии как факторов, на которые можно воздействовать блокаторами кальциевых каналов. Приводятся новые данные об этом классе препаратов, в частности, о третьем их поколении.

Ключевые слова: вазоспазм, гипervолемия, гипervнатриемия, сердечный выброс.

Поступила 26/02–2013

Принята к публикации 26/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 85-88

Pathogenetic treatment of arterial hypertension: the place of calcium antagonists

Taratukhin E. O., Teplova N. N.

N. I. Pirogov National Medical Research University, Moscow

The paper describes the key aspects of arterial hypertension pathogenesis and the relevant therapeutic strategies. The authors discuss the role of increased peripheral vascular resistance and hypervolemia as factors which can be targeted by calcium channel blockers. The new evidence on this medication class, including the third-generation calcium antagonists, is presented.

Key words: vasospasm, hypervolemia, hypervnatremia, cardiac output.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 85-88

Повышенное артериальное давление (АД) можно рассматривать как заболевание или как синдром. Безусловно, оба варианта не взаимоисключаемы, но должны дополнять друг друга. Для вторичной артериальной гипертензии (АГ) главный подход — этиотропный, однако пока будут проводиться диагностические и лечебные мероприятия, устраняющие причину заболевания, АД должно быть нормализовано. Для эссенциальной АГ представление о воздействии на причину довольно размыто: рекомендуемая модификация факторов риска (ФР) позволяет лишь надеяться, что давление будет возвращено к норме. Поэтому и в случае вторичной АГ, и при эссенциальной АГ — гипертонической болезни (ГБ) наряду с поиском и устранением подлежащей причины необходимо назначать препараты, непосредственно воздействующие на патогенез повышенного АД. Текущий, каждодневный, рутинный подход к АГ — синдромный, и уже в рамках синдрома следует выбирать тактику назначения тех или иных антигипертензивных препаратов (АГП) [1].

К гемодинамическим подтипам АГ относят диастолическую (ДАГ) и систолическую (САГ). Хотя обычно вовлечены оба варианта, преобладает из них один. Крайними случаями можно считать изолированную ДАГ (ИДАГ), в виде которой наиболее часто дебютирует эссенциальная АГ, и изолированную САГ (ИСАГ), характерную для старческого возраста и иногда отмечаемую у молодых лиц 17–25 лет. ДАГ характерна для

среднего возраста, особенно для мужчин и, как считают, связана с увеличением массы тела (МТ) с годами [2]. Ее ключевой механизм — повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), которое создается чрезмерной стимуляцией гладкомышечных клеток (ГМК) стенки резистивных артерий, а также отчасти является адаптацией артериол к гипervолемии и гипervнатриемии, обусловленными дисфункцией почек. САГ пожилых людей объясняется повышением жесткости стенки аорты, что приводит к недостаточной амортизации ею систолического выброса, и давление распространяется слишком быстро на артерии периферии. Такой вариант повышенного АД — логическое продолжение ДАГ в среднем возрасте, он особенно характерен для женщин, гораздо чаще встречается среди городского населения, и обычно сочетается с диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Морфологическая основа такого варианта гемодинамики — преобладание коллагена в стенке эластических артерий. В отличие от старшего возраста, среди молодых людей ИСАГ, в основном, связана с гипersимпатикотонией, ускорением систолы и амплификацией пульсовой волны (ПВ). Гораздо чаще она встречается у мужчин [3].

К собственно механизмам повышения АД относят измененную вегетативную иннервацию, нарушение работы почек, периферических артерий и гуморального регулирования, а именно, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E-mail: cardio03@list.ru

[Таратухин Е. О. — кардиолог, к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Теплова Н. Н. — нефролог, к. м. н., доцент кафедры].

Эфферентная часть вегетативной нервной системы (ВНС) включает в себя блуждающий нерв и симпатические ганглии. Блуждающий нерв, главным образом, влияет на работу сердца, имея отрицательные хроно-, ино-, батмотропные действия. Симпатическая нервная система (СНС) способна активировать работу сердца и резистивных сосудов. Ее эффекторы, адреналин и норадреналин, циркулируют в крови и выделяются эфферентными нейронами. В почках адреналин стимулирует выработку ренина, в сердце — способствует гипертрофии и ремоделированию, в богатых ГКМ артериях — вызывает стойкий вазоспазм. Афферентное звено ВНС состоит из рецепторов сердца и почек, а также баро- и хеморецепторов синокаротидного узла, дисфункция которых встречается редко, в основном, в пожилом возрасте, приводя к ортостатической гипотонии, гипертонии в положении лежа и к постприанальной гипотонии. Гораздо чаще неправильная автономная регуляция АД объясняется гиперсимпатикотонией, вызванной вторичными причинами, либо ФР эссенциальной АГ, к которым относятся гиподинамия, стрессы, абдоминальное ожирение (АО) и синдром ночного апноэ (СНА) [4]. Как известно, катехоламины увеличивают поступление ионов кальция в мышечную клетку, препятствуя его обратному току, что ведет к гипертонусу и сохранению контрактильного состояния мышцы.

Большую роль в сохранении повышенного АД играют почки. Именно они, будучи ключевым звеном регулирования водно-электролитного баланса, легко входят в порочные круги, уже не регулируя работу, но ухудшая состояние сердечно-сосудистой системы. В норме повышение объема циркулирующей крови (ОЦК) немедленно ведет к росту экскреции воды почками. Повышенный уровень натрия, изначально связанный с чрезмерным его потреблением, препятствует такому эффекту, и возвращение к нормоволемии растягивается на несколько часов. Гипернатриемия, к тому же, способствует эффектам симпатической системы, усугубляя ее действие на ГМК и миокард. Сами по себе гиперволемиа и повышенная активность катехоламинов ведут к ускорению сокращения миокарда, что способствует увеличению САД. В результате, развивается тяжелая систоло-диастолическая АГ.

В процесс вовлекается дисфункция эндотелия (ЭД), а позднее происходит и ремоделирование стенок резистивных артерий. Эндотелий опосредует влияние циркулирующих в крови биологически активных веществ, выделяет факторы релаксации сосуда, предохраняет от внутрисосудистого свертывания крови. ЭД вызывается множеством причин. Собственно, при АГ, главным образом, происходит подавление синтеза оксида азота (NO) (II) супероксид-анионом, который в избытке вырабатывается ксантин-оксидазой в условиях гиперурикемии, гиперсимпатикотонии и других патологических факторов [5]. С течением времени нарушенная работа эндотелия и ГМК ведет к ремоделированию сосудов. Мелкие артерии ремоделируются эутропически (сужается просвет при неизменной толщине стенки), а более крупные — гипертрофически (утолщается стенка при неизменной ширине просвета). В обоих случаях ОПСС растет.

Завершающим звеном в цепи патофизиологических изменений при АГ становится не уменьшающаяся активность РААС. Не в рамках данной статьи подробно останавливаться на ее работе; следует лишь отметить,

что ее эффекты усугубляют и повышение АД, и гиперволемию, и гипернатриемию, и ремоделирование сердца и сосудов [6].

Таким образом, главными причинами повышенного САД и ДАД являются гипертонус гладкой мускулатуры, гиперволемиа, повышенная возбудимость и сократимость миокарда. Эти факторы — непосредственные эффекторные механизмы АГ, которые в дальнейшем оказывают свое неблагоприятное влияние как РААС, так и гиперактивность СНС. И если рассматривать проблему в целом, то и эссенциальная, и вторичная (эндокринная и т.д.) АГ, имея множество этиологических факторов, сходятся все вместе в своем патогенезе. Даже если этиотропное лечение возможно, гарантии нормализации АД нет, поскольку порочные круги могут быть замкнуты на более низком уровне. Поэтому важнейшим компонентом антигипертензивной терапии (АГТ) должно быть влияние собственно на механизмы высокого давления [7].

В обозначенном контексте главное место среди АГП занимают антагонисты кальция (АК). В руководстве по кардиологии Braunwald E отмечено, что этот класс препаратов наиболее популярен в лечении АГ, а представление о высокой частоте их побочных эффектов (ПЭ) было опровергнуто крупным, многоцентровым исследованием ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), показавшим, что она не превышает таковую для ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и диуретиков [1].

Все АК действуют на вольтаж-активируемые кальциевые каналы L-типа (среди других каналов — T-, N-, R-типы, характерные для нейронов), прикрепляясь к различным их рецепторным участкам. Этим обусловлена разница клинического эффекта препаратов. Фенилалкиламины (верапамил, анипамил, фалипамил и др.) обладают более выраженным отрицательным хронотропным эффектом, тогда как дигидропиридины (нифедипин, лерканидипин, амлодипин), в основном, имеют антигипертензивное действие; бензотиазепины (дилтиазем, клентиазем) занимают промежуточное положение.

Базальный тонус ГМК поддерживается постоянным медленным поступлением кальция сквозь каналы. АК прикрепляются к рецепторам с внутренней стороны клеточной мембраны, особенно эффективно взаимодействуя с клеткой в состоянии деполяризации. Их действие подобно действию местных анестетиков на натриевые каналы. Прикрепленная молекула препарата снижает частоту открытия канала в ответ на деполяризацию. В результате, снижается поток кальция через мембрану, и ГМК расслабляется. А уменьшение постоянного медленного тока ионов ведет и к понижению базального ее тонуса: сосуд расширяется, ОПСС снижается. Этот эффект универсален, он не зависит от этиологии АГ, т.к. антигипертензивное действие обусловлено прямым расширением просвета резистивных артерий. Возможно лишь изменение величины эффективной дозы препарата.

Поскольку сердечная мышечная ткань имеет промежуточные свойства между гладкой и поперечно-полосатой, важной характеристикой АК является их избирательность к сосудам. Само действие на миокард сопровождается отрицательным инотропным эффектом и в некоторых случаях (при исходном снижении сократимости) может вести к падению сердечного выброса (СВ). Такой эффект более выражен у верапамила, тогда как

у гидропиридинов он почти не отмечается. Отрицательное инотропное действие может быть полезным при ИСАГ, когда необходимо снизить скорость образования ПВ. Дигидропиридины тоже действуют на САГ, но по-другому. Улучшая за счет расширения артерий кровообращение в тканях, в т.ч. в почках, они способствуют нормализации ОЦК. Вслед за выведением жидкости падает АД.

Некоторое увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на вазодилатацию дигидропиридинами является физиологически обусловленным. Его, по сути, нельзя даже считать ПЭ. Тем не менее, ввиду возможных последствий роста ЧСС (развития экстрасистолии или приступа стенокардии), о нем нельзя забывать. Такой эффект выражен у нифедипина, а у АК второго (амлодипин) и тем более третьего (лерканидипин) поколений он почти отсутствует [8].

Таким образом, для терапии АГ дигидропиридиновые АК представляются одними из наиболее адекватных средств. Прямое вазодилатирующее действие и опосредованное — по нормализации волеми, делает их препаратами выбора и при ИДАГ, и при ИСАГ; тем более, при смешанной. Использование препаратов последнего поколения, в отличие от пролонгированного нифедипина, не приведет к повышению ЧСС и связанным с ним проблемам, а благоприятная фармакокинетика будет способствовать приверженности пациента лечению, т.к. их прием возможен один раз в сут. У совсем новых препаратов этого класса имеется также ряд дополнительных свойств, например, аденоблолирующее действие [9].

К дигидропиридиновым АК относится лерканидипин (Занидип®-Рекордати, Италия) — липофильный

препарат третьего поколения. Показана его значительно более высокая селективность к сосудам, нежели к миокарду, в сравнении с амлодипином, фелодипином или лацидипином [10]. Его действие развивается постепенно, заканчивается медленно. Период полувыведения из плазмы 8–10 ч, но он не обуславливает длительность действия, поскольку молекулы препарата депонируются в клеточных мембранах. Лерканидипин расширяет приносящую и выносящую артерии почечного клубочка, улучшая фильтрацию; показано, что он уменьшает гипертрофию миокарда ЛЖ (ГЛЖ). Обнаружено α -симпатолитическое действие препарата. Это способствует антигипертензивному эффекту. Препарат применяется по 10–20 мг/сут. per os.

В исследовании показано, что применение лерканидипина, в т.ч. в сочетании с эналаприлом, улучшает приверженность пациентов лечению. В исследовании АД пациентов в среднем снижалось на >20 мм рт.ст.— САД и на 10 мм рт.ст.— ДАД [11]. Российскими авторами также приводятся данные о том, что применение Занидипа®-Рекордати обладает кроме антигипертензивного нефропротективным действием, препятствует ГЛЖ, улучшает эластичность крупных артерий. Активация СНС (рост ЧСС) при приеме данного препарата минимальна и клинически незначима. Он безопасен для пожилых пациентов [12].

Как было указано выше, важный аспект патогенетического лечения АГ — снижение ОЦК за счет экскреции жидкости. Такой механизм, наряду с антигипертензивным действием, может приводить к нарушению гомеостаза воды во внутри- и внеклеточном пространствах. Было проведено прицельное изучение распределения жидкости

Занидип®-РЕКОРДАТИ

лерканидипин

Новый антагонист кальция III поколения



- Самая высокая степень безопасности^{1,2}
- Эффективный контроль АД 24 часа^{3,4}
- Рекомендован пациентам с сопутствующими заболеваниями⁵

Безупречная эффективность
Доказанная безопасность

1. ZaniDip Approved Product Information May 2003
2. Leonetti G. High Blood Press. 1999;8:92-101
3. Meredith PA. Exp Opin Invest Drugs 1999;8(7):1043-1062

4. De Giorgio LA, et al. Curr Ther Res 1999;60(10):511-520
5. McClellan KJ, & Jarvis B. Drugs 2000 Nov;60(5):1123-1140
6. AMS 2011 [среди препаратов Recordati]

при приеме АК Занидипа®-Рекордати и амлодипина пациентами с АГ. Было показано, что при приеме амлодипина у 17,5% пациентов развились отеки, тогда как ни у кого из принимавших Занидип®-Рекордати отеков не было. Соответственно, у пациентов с отеками произошло значительное увеличение общего, внеклеточного и внутриклеточного объемов воды. Это впоследствии может иметь неблагоприятное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний в целом и является поводом для отмены амлодипина [13].

Интересные лабораторные данные приводят японские исследователи. В их эксперименте с целью изучения нейропротективных свойств различных препаратов установлено, что липофильный лерканидипин, растворяясь в клеточной мембране, предохраняет пирамидные нейроны от гибели при развитии ишемии, в отличие от других АК 2–3 поколений и антагонистов рецепторов ангиотензина. Этот эффект препарата обнадеживает, хотя его еще предстоит изучить [14].

Новейшие данные о Занидипе®-Рекордати приводятся [15]. В лабораторном исследовании этого препарата обнаружено его противовоспалительное влияние на атеросклеротическую бляшку. В сочетании с лабедипиндиллом-А Занидип®-Рекордати снижает активность матриксных металлопротеаз –2, –9, индуцированной NO-синтазы, уменьшает синтез фактора некроза опухоли-альфа и выработку свободных радикалов. Такие эффекты, как подчеркивают авторы, ставят новое

поколение дигидропиридинов, особенно Занидипа®-Рекордати, в особое положение — эти препараты могут приносить множественную пользу, не только нормализуя АД, но и препятствуя осложнениям атеросклероза [15].

В патогенетическом лечении АГ, когда нет возможности или не удается пока воздействовать на причину повышенного АД, единственным путем остается патогенетическая терапия. Можно признать, что именно такая ситуация и возникает в большинстве случаев, будь то эссенциальная АГ или вторичная АГ с пока не выясненной этиологией. Частота осложнений АГ прямо пропорциональна ее длительности. Среди механизмов, на которые можно воздействовать, основные — системная вазоконстрикция и гиперволемиа. Они составляют порочный круг, «разомкнуть» который могут только АК. В этом классе главную роль играют новые дигидропиридины, фармакокинетический профиль которых позволяет избежать скачков АД и обеспечивает длительное и стойкое его снижение. В этом классе, как показано новыми исследованиями, особое место занимает лерканидипин (Занидип®-Рекордати), липофильный АК L-типа, не только снижающий АД, но обладающий нейропротективным и антиатеросклеротическим эффектами. Занидип®-Рекордати доступен для приема *per os* в дозировке 10 и 20 мг. Основным показанием для его применения является эссенциальная АГ, однако есть основания предполагать существенное расширение показаний к его назначению.

Литература

1. Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. Braunwald's Heart Disease (8th ed.). Elsevier, 2008. 2274 p.
2. Franklin SS, Pio JR, Wong ND, et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 111: 1121–7.
3. McEnery CM, Yasmin, Wallace S, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension* 2005; 46: 221–6.
4. Gordeev IG, Shaydyuk OYu, Taratukhin EO. Sleep apnea syndrome and cardiovascular pathology: modern insight. *Russian Journal of Cardiology* 2012; 6: 5–12. Russian (Гордеев И.Г., Шайдюк О.Ю., Таратухин Е.О. Синдром апноэ во сне и кардиологическая патология: современный взгляд. *Российский кардиологический журнал* 2012; 6: 5–12).
5. Feig DI, Kang DH, Nakagawa T, et al. Uric acid and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 111–6.
6. Duprez DA. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodelling and inflammation. *J Hypertens* 2006; 24: 983–92.
7. Lüpker RV, Steffen LM, Jacobs DR Jr, et al. Trends in blood pressure and hypertension detection, treatment and control 1980–2009: the Minnesota Heart Survey. *Circulation* 2012; 126 (15): 1852–7.
8. Rump LC. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine-enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung* 2010; 60: 124–30.
9. Lobanova EG, Chekalina ND. Contemporary aspects for the calcium channel blockers pharmacology. Web-publication. Russian (Лобанова Е.Г., Чекалина Н.Д. Современные аспекты фармакологии блокаторов кальциевых каналов. Электронная публикация URL: www.rlsnet.ru/articles_435.htm — обр. 20.01.2013).
10. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. *Vasc Health & Risk Manag* 2005; 1: 173–82.
11. Borghi C, Santi F. Fixed combination of lercanidipine and enalapril in the management of hypertension: focus on patient preference and adherence. *Pt Prefer Adh* 2012; 6: 449–55.
12. Minushkina LO, Iosava IK. Lercanidipine in arterial hypertension. *Kardiologia* 2012; 52: 70–4. Russian (Минушкина ЛО, Иосава ИК. Лерканидипин в лечении артериальной гипертензии. *Кардиология* 2012; 52: 70–4).
13. Sansanayudh N, Wongwiwatthanakut S, Veerayuthvilai S. Comparison of changes of body water measured by using bioelectrical impedance analysis between lercanidipine and amlodipine therapy in hypertensive outpatients. *J Med Assoc Thai* 2010; 6: 84–92.
14. Sakurai-Yamashita Y, Harada N, Niwa M. Lercanidipine rescues hippocampus pyramidal neurons from mild ischemia-induced delayed neuronal death in SHRSP. *Cell Mol Neurobiol* 2011; 31: 561–7.
15. Yeh JL, Hsu JH, Liang JC, et al. Lercanidipine and labedipinedilol-A attenuate lipopolysaccharide/interferon-gamma-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2013; 226 (2): 364–72.
16. Shetty PK, Suthar NA, Menon J, et al. Transdermal delivery of lercanidipine hydrochloride. *Curr Drug Deliv* 2013; Jan 3.

Ранние нарушения углеводного обмена — мишень для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Ковригина М. Н., Мамедов М. Н.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр Минздрава России. Москва, Россия

В статье представлены проблемы социальной значимости и экономические затраты, связанные с сахарным диабетом (СД) и его осложнениями. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной потери трудоспособности и развития осложнений СД. Диагностика и коррекция ранних нарушений углеводного обмена — важные этапы первичной профилактики СД 2 типа (СД-2). Развитию СД-2 предшествуют скрытые от внимания практических врачей нарушения углеводного обмена — нарушение гипергликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе. Приводятся данные международных клинических исследований, подтверждаю-

щие, что ранние нарушения углеводного обмена являются независимым фактором риска ССЗ. В связи с этим в последние годы широко обсуждаются вопросы одновременной первичной профилактики СД-2 и ассоциированных с ним ССЗ.

Ключевые слова: ранние нарушения углеводного обмена, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет.

Поступила 10/01-2012

Принята к публикации 21/02-2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 89-93

Early disturbances of carbohydrate metabolism — a target for primary cardiovascular prevention

Kovrigina M. N., Mamedov M. N.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The paper discusses the social and economic costs associated with diabetes mellitus (DM) and its complications. Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of disability and complications in DM patients. The diagnostics and correction of the early disturbances of carbohydrate metabolism are important components of the primary prevention of Type 2 DM (DM-2). The DM-2 development is preceded by the abnormalities typically overlooked by the busy practitioners, such as impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. The authors present the evidence from

international clinical trials confirming that the early disturbances of carbohydrate metabolism are an independent risk factor of CVD. Therefore, recently, the importance of the combined primary prevention of DM-2 and diabetes-associated CVD has been extensively discussed.

Key words: early disturbances of carbohydrate metabolism, cardiovascular disease, diabetes mellitus.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 89-93

Сердечно-сосудистые заболевания — важная причина социально-медицинской катастрофы

По прогнозам ВОЗ к 2030г ~23,6 млн. человек умрет от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и мозгового инсульта (МИ), которые являются основными причинами смерти среди лиц трудоспособного возраста. Необходимо также отметить, что болезни сердца, как и многие другие хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), развиваются медленно и «незаметно» [1].

В настоящее время доля осложнений ССЗ в структуре смертности взрослого населения составляет 40–60%. Лидирующие позиции занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и МИ, притом наблюдается тенденция «омоложения» этих болезней; нередки случаи, когда инфаркт миокарда (ИМ) наблюдается у людей в 25-летнем возрасте, что является важнейшей медико-социальной проблемой здравоохранения [2].

Наряду с этим увеличение частоты распространения некоторых заболеваний также влияет на распространенность

ССЗ. В частности увеличение числа больных СД служит одной из важных причин ИБС. Исследованиями последних лет установлена неразрывность связи СД и ССЗ в общих механизмах патологического процесса, что позволяет рассматривать СД как эндокринологический эквивалент ИБС [3]. Если учесть, что у значительной части больных СД 2 типа (СД-2) к моменту установления диагноза длительность заболевания составляет ~10 лет, становится понятным, почему при этом выявляется достаточно высокий процент сосудистых осложнений.

По мнению экспертов ВОЗ каждые 10–15 лет число больных СД удваивается. Это происходит в основном за счет прироста пациентов, страдающих СД-2, на долю которых, по данным американского исследователя Kahn CR (1995), приходится ~6–7% общей популяции. Расчеты показывают, что в случае увеличения средней продолжительности жизни до 80 лет количество больных СД-2 превысит 17% населения [4].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (926) 228-33-09, (963) 990-60-06

E-mail: mkovrigina@gnicpm.ru

[Ковригина М. Н. — м.н.с. лаборатории оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска ХНИЗ отдела эпидемиологии ХНИЗ, Мамедов М. Н.* — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории].

Социальные затраты на СД и его осложнения

Общие прямые расходы системы здравоохранения на СД во всем мире, по мнению экспертов МФД (Международная федерация диабета), для лиц в возрасте 20–79 лет оцениваются между 153 и 286 млрд. долларов США. Для стран СНГ общая стоимость СД составляет от 70–120 млн. долларов США. По прогнозам тех же экспертов, к 2025г общие прямые расходы системы здравоохранения на СД во всем мире составят от 213 до 396 млрд. долларов США, а соотношение общего мирового бюджета здравоохранения и бюджета расходов на СД будет колебаться между 7% и 13% [5]. СД в России также представляет собой тяжелую экономическую проблему. В 2003г прямые медицинские затраты на лечение СД в России составили 249,07 млрд. рублей (8,5 млрд. долларов США) [6]. Поскольку количество больных СД увеличивается, то становится очевидным рост ежегодных расходов. Ученые пришли к выводу, что первичная профилактика СД имеет значение не только для снижения частоты СД, но и для снижения распространенности ССЗ [7].

Наиболее остро стоит проблема лечения СД-2, который составляет 80–90% от общего числа больных; рост заболеваемости СД преимущественно связан с увеличением количества пациентов с СД-2. СД приобрел характер “неинфекционной эпидемии”, которая продолжает расширяться вне зависимости от расовой принадлежности людей или уровня экономического развития страны. Социальная значимость СД определяется его поздними осложнениями.

Раннее нарушение углеводного обмена: определение, критерии и эпидемиология

Согласно рекомендациям ВОЗ нарушение гликемии натощак диагностируется при уровне глюкозы в плазме $\geq 6,1$ ммоль/л, но $< 7,0$ ммоль/л, а нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — при уровне глюкозы в плазме через 2 ч после глюкозотолерантного теста per os 7,8–11,1 ммоль/л [9].

Эти критерии отвечают представлениям о СД на современном этапе. В клинической практике указанные пороговые значения являются достаточно надежными критериями, а при планировании эпидемиологических исследований они представляют собой основу для выделения разных категорий пациентов. НТГ и нарушенная гликемия натощак (НГН) являются предиабетическими состояниями и способны прогрессировать с исходом в СД-2.

Сегодня в мире 314 млн. человек имеют «предиабет», через 20 лет их число увеличится в 1,5 раза и составит ~500 млн. [10].

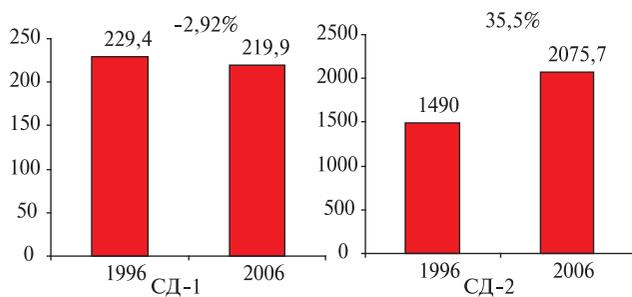


Рис. 1 Динамика распространенности (на 100 тыс. населения) СД с осложнениями [8].

По данным экспертов МФД, НТГ и НГН широко распространены, причем в большинстве популяций их частота различается (рисунок 2). В странах Запада НТГ встречается у 10–25% людей; чаще, чем НГН. Частота развития СД-2 у людей с НГН и НТГ примерно одинаковая, однако поскольку НТГ — более распространенное состояние, то именно с ним связано большее число новых случаев СД-2. По данным эпидемиологических исследований, в группе пациентов с НТГ риск развития СД-2 зависит от возраста, расовой принадлежности и степени ожирения, в среднем составляя 5% в год [11].

Роль предиабета в развитии сердечно-сосудистых осложнений

Предиабет является состоянием с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Эпидемиологические исследования показали, что в дебюте СД-2 ~50% больных уже имеют макро- и микрососудистые осложнения [12].

Возможно, это результат того, что метаболические нарушения, возникающие до первых клинических проявлений СД, способны приводить к поражению органов-мишеней (ПОМ) и повышать риск ССО. В серии проспективных исследований было продемонстрировано, что ранние нарушения углеводного обмена, в частности НТГ, являются независимыми факторами риска (ФР) ССЗ (уровень доказательности А; класс I) [13].

Применение антигипергликемических препаратов у лиц с предиабетом способствует снижению инцидентов не только СД-2, но и суммарного показателя сердечно-сосудистых событий. НТГ, но не НГН, ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности. Мета-анализ результатов 20 исследований, суммарно включавших >95 тыс. человек без СД, показал, что постпрандиальная гликемия на уровне 7,8 ммоль/л уже характеризовалась увеличением риска развития ССЗ в 1,58 раза. В исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Study, 1999) показано, что у пациентов с НТГ риск сердечно-сосудистой смертности повышается в 1,32 раза по сравнению с лицами с нормогликемией, а у пациентов с НГН — только в 1,14 раза [14].

В 2007г стартовало Российское, национальное, многоцентровое, эпидемиологическое исследование (7 крупных городов, общее число 10 тыс. респондентов, отобранных случайным методом) по выявлению 20 ФР, в число которых вошло и определение уровня гликемии натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы per os . По результатам первого завершеного исследования в городе Чебоксары у 8,3% (n=1800) респондентов в возрасте 30–69 лет выявлена гипергликемия, из них у 4,5% обнаружено НТГ. В большинстве популяций взрослых лиц НТГ встречается в 2 раза чаще по сравнению с НГН. Было показано, что распространенность СД и НТГ, диагностированных на основании постпрандиальной гипергликемии (ПГ), у женщин выше, чем у мужчин. Однако частота СД-2 и гипергликемии натощак, у мужчин выше, чем у женщин. Установлено, что частота развития СД у пациентов с НТГ и НГН примерно одинаковая. Поскольку НТГ, более распространенное состояние в популяции, чем НГН, то с этим состоянием связано большее число новых случаев СД-2 [15].

Существует несколько групп нарушений, биологических и поведенческих ФР, при наличии которых

Таблица 1

Критерии диагностики нарушений обмена глюкозы ВОЗ (1999) и ADA (1997,2003)
(приведены уровни глюкозы в плазме венозной крови)

		Уровень гликемии моль/л (мг/дл) в плазме
СД	натощак	≥7,0 (≥126)
	Через 2 ч после нагрузки 75г глюкозы	≥11,1 (≥200)
НТГ	натощак	≥7,0 (≥126)
	Через 2 ч после нагрузки 75г глюкозы	≥7,8 (≥140) <11,1 (<200)
ВГН	натощак	≥6,1 (≥110) <7,0 (<126)
	Через 2 ч после нагрузки 75г глюкозы	<7,8 (<140)

Примечание: ВГН – высокая гликемия натощак.

Таблица 2

Частота нарушений углеводного обмена у лиц с ФР ССЗ и ИБС

Нормогликемия	НТГ	НГН	СД
39%	22%	АГ 10%	15%
44,4%	17,7%	ДЛП 8,3%	29,7%
43%	31%	ИБС 6%	20%

у пациентов можно выявить ранние нарушения углеводного обмена.

По данным британских ученых только 39% пациентов с артериальной гипертензией (АГ) имеют нормальную толерантность к глюкозе, тогда как у 10% выявляется НГН, у 22% обнаруживают НТГ. Число лиц с впервые выявленным СД-2 в 2 раза выше по сравнению с диагностированным СД-2. В таблице 2 представлены данные о частоте нарушений углеводного обмена при ССЗ и дислипидемии (ДЛП) [16].

Лица, ведущие малоподвижный образ жизни, с ожирением (Ож), в частности абдоминальным Ож (АО), наследственной отягощенностью по СД (родственники первой степени родства, страдающие СД), нарушение липидного обмена: гипертриглицеридемия (ГТГ), низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), АГ, жировой дистрофией печени, синдромом поликистозных яичников, мужчины с эректильной дисфункцией, лица с клиническими проявлениями атеросклероза – ИБС, МИ, перемежающаяся хромота, повторными инфекциями кожи, необъяснимой усталостью имеют высокий риск появления метаболических нарушений,

приводящих к развитию СД. Согласно данным скандинавского исследования Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factors Study продолжительностью 11 лет, среди больных с метаболическим синдромом (МС) риск развития ИБС в 3–4 раза выше, смертность от ИБС в 3 раза выше и смертность от всех причин (ОС) в 2 раза выше по сравнению с пациентами без метаболических нарушений [17].

Эпидемиологические исследования показали, что в дебюте СД-2 ~ 50% больных уже имеют макро- и микрососудистые осложнения. Возможно, это результат того, что метаболические нарушения возникают гораздо раньше первых клинических проявлений СД, и к моменту постановки диагноза приводят к необратимым сосудистым изменениям. Важным фактором, увеличивающим ССЗ и смертность при СД-2, что убедительно продемонстрировало еще исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), что к моменту клинической манифестации СД всего 50–60% от всей массы β-клеток поджелудочной железы продолжают нормально вырабатывать инсулин. Дальнейшее наблюдение за пациентами, включенными в UKPDS, подтвердило, что, несмотря на применение сахароснижающей терапии (диета, бигуаниды, препараты



Рис. 2 Ежегодная конверсия НТГ в СД-2 (1,5–7,3%).

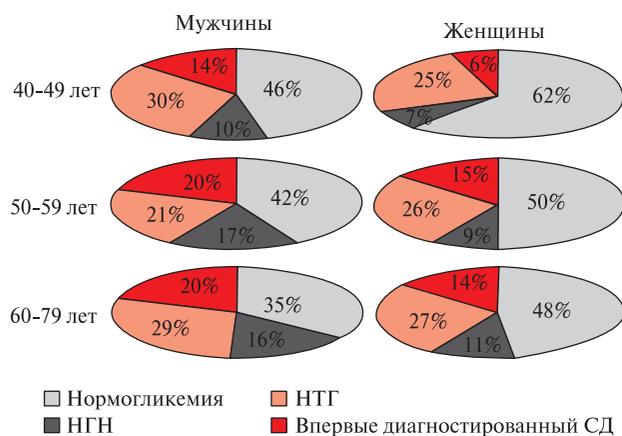


Рис. 3 Распространенность нарушений углеводного обмена в популяции с высоким риском СД.

сульфонилмочевин), прогрессирование заболевания продолжается. На основании результатов UKPDS можно предположить, что профилактические мероприятия на стадии предиабета могли бы предупредить развитие СД и сосудистых осложнений. На основе результатов UKPDS выделены следующие ФР ИБС у больных СД-2 (в порядке снижения значимости): повышение уровня ХС ЛНП; увеличение диастолического артериального давления (ДАД); курение; низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП); повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [18].

Результаты Фрементгемского исследования показали, что наличие НТГ повышает риск развития СД-2. При этом НТГ также значительно увеличивает риск развития ССО, причем даже в большей степени, чем АГ и гиперхолестеринемия (ГХС). Ведущим ФР в развитии осложнений в предиабетический период является гипергликемия, особенно постпрандиальная [19].

Мета-регрессионный анализ опубликованных результатов 20 исследований с общим числом участников 95783 человека без СД, показал, что постпрандиальная гликемия 7,8 ммоль/л (пороговое значение) уже характеризовалась увеличением риска развития ССЗ в 1,58 раза [20]. В исследовании DECODE (The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe), продолжавшемся в течение 10 лет с участием 25 тыс. пациентов, была выявлена корреляционная зависимость между уровнем глюкозы через 2 ч после еды и показателем ОС [21].

Исследование DPP (Diabetes Prevention Program) продемонстрировало, что люди, находящиеся в группе риска развития СД, могут предотвратить или отсрочить развитие СД путем умеренного снижения массы тела с помощью диеты и физических упражнений. Исследование DPP показало, реальные возможности предотвращения прогрессирования нарушений углеводного обмена изменением образа жизни, что снижало частоту СД на 58%, а лечение метформином — на 31% по сравнению с плацебо. Их эффективность не зависела от пола, этнической и расовой принадлежности исследуемых [22].

Накапливается все больше данных о том, что НТГ обладает большей прогностической значимостью по сравнению с НГН и в отношении кардиоваскулярных исходов. В нескольких исследованиях наличие изолированной НТГ при нормальной гликемии натощак ассоциировалось с двукратным увеличением риска ССО и смерти.

Неблагоприятное прогностическое значение постнагрузочной гипергликемии было подтверждено в исследовании DECODE [23]. По данным Norfolk cohort of the European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition, мужская смертность от ССЗ у лиц с СД-2 и без него связана с уровнем HbA1c. Оказалось, что даже при гликогемоглобине на верхней границе нормы (5–6%) сердечно-сосудистая смертность была выше, чем при гликогемоглобине <5% [24]. Причем каждый 1% гликированного гемоглобина повышал риск смерти на 28% и делал это независимо от возраста, уровня АД, ХС, массы тела и табакокурения. Исследование, получившее название STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus), завершилось в конце 2001г по полученным данным позволяют судить об эффективной профилактике СД-2 и снижении степени инсулинорезистентности (ИР) [25].

В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) было показано, что АГ ассоциируется с 23-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у больных СД-2 по сравнению с пациентами без СД. Сообщается, что от 35% до 75% ССО и почечных осложнений при СД могут быть связаны с повышенным АД [26]. Эти результаты нашли подтверждение в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment Study). Оказалось, что в подгруппе больных СД риск ССО и сердечно-сосудистая смертность были в 23 раза выше у больных с целевым уровнем ДАД 90 мм рт. ст. по сравнению с больными, у которых достигнутый уровень АД был 80 мм рт. ст. [27].

Таким образом, проведение образовательных программ и профилактических мероприятий является актуальным направлением для раннего выявления нарушений углеводного обмена и риска развития микро- и макрососудистых осложнений. Жесткими должны быть требования к гипогликемическим препаратам. Они должны быть максимально эффективны, безопасны и обладать минимумом побочных действий. Приведенные в статье данные свидетельствуют, что развитие СД можно предотвратить, если своевременно обнаруживать ФР его развития и проводить их коррекцию, в первую очередь, АГ, гиперлипидемии и заболеваний сердца. Эти профилактические мероприятия должны проводиться врачами разного профиля. Проблема профилактики СД приобретает общегосударственные масштабы, в связи с тем, что скрининг в группах высокого риска не может принести желаемый результат. Необходим системный популяционный подход, для обеспечения которого требуется создание программы скрининга и профилактики на федеральном и региональном уровнях.

Заключение

Своевременное выявление ранних нарушений углеводного обмена при правильной организации скрининга пациентов с высокой вероятностью развития нарушений углеводного обмена на этапе доклинических проявлений СД позволит проводить одновременную первичную профилактику СД-2 и ассоциированных с ним ССЗ. Ранние нарушения углеводного обмена, в первую очередь, должны диагностироваться среди лиц, относящихся к группе высокого риска. В эту группу входят лица с АО, наследственной отягощенностью по СД (родственники первой степени родства, страдающие СД), нарушением липидного

обмена, АГ, жировой дистрофией печени, синдромом поликистозных яичников, эректильной дисфункцией и клиническими проявлениями атеросклероза. Многочисленные исследования подтверждают, что первичные вложения в интенсифицированную терапию ранних нарушений углеводного обмена являются экономически более эффективными, т.к. снижают риск

развития тяжелых, угрожающих жизни и приводящих к инвалидности осложнений, и, следовательно, уменьшают расходы общества на терапию, реабилитацию и социальное обеспечение больных.

Таким образом, выявление и лечение ранних нарушений углеводного обмена является одним из важных направлений в первичной профилактике СД и ССЗ.

Литература

1. Fact sheets Media centre WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/Russian> (Бюллетень Центра СМИБОЗ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>).
2. Mareev VU. Councils to the practising doctor — importance of a timely assessment of risk factors. <http://www.medikalsite.ru> Russian (Мареев В.Ю. Советы практикующему врачу — важность своевременной оценки факторов риска <http://www.medikalsite.ru>).
3. Vertkina AL. The scientific journal district therapist <http://www.medikalsite.ru> Russian (Верткина А.Л. Научный медицинский журнал «Участковый терапевт», <http://www.medikalsite.ru>).
4. Suntsov YI, Dedov II, Kudryakova SV. State Register of diabetes: epidemiological characteristics of type 2 diabetes. Journal "Diabetes" <http://www.novo.ru/Sdiabet/1998/regis.htm> Russian (Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Кудрякова С.В. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсудин-независимого сахарного диабета. Ж Сахарный диабет <http://www.novo.ru/Sdiabet/1998/regis.htm>).
5. Jönsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45 (7): 5–12, 21.
6. Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeyev VV, Endokrinologiya. M., GEOTAR-Media 2008; 264 p. Russian (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Эндокринология, М., ГЭОТАР-Медиа 2008; 264 с).
7. Krysanov IS. Pharmacoeconomics diabetes. *Farmakoeconomika* 2009; 1: 42–7. Russian (Крысанов И.С. Фармакоэкономика сахарного диабета. Фармакоэкономика 2009; 1: 42–7).
8. Cuntsov Yul, Dedov II, Shestakova MV. Screening for complications of diabetes as a method of assessing the quality of medical care for patients. <http://www.pharmacoeconomics.ru> Russian (Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. <http://www.pharmacoeconomics.ru>).
9. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation; WHO/NCD/NCS, 1999; p. 2–3
10. Are we ready to treat metabolic syndrome? The first Congress of "prediabetes" and the metabolic syndrome (Germany). *Obesity and metabolism* 2005; 3 (5): 53–5. Russian (Готовы ли мы лечить метаболический синдром? Первый конгресс по «предиабету» и метаболическому синдрому (Германия). *Ожирение и метаболизм* 2005; 3 (5): 53–5).
11. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Recommendations GFCF. *Cardiovascular therapy and prevention* 2007; 2: 26 p). Russian (Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 2: 26 с).
12. Mamedov MN. Impaired glucose tolerance: who and how to treat? *Cardiovascular therapy and prevention* 2005; 4 (6): 89–96. Russian (Мамедов М.Н. Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4 (6): 89–96).
13. Recommendations for the treatment of diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2007; 4: 71–99. Russian (Рекомендации по лечению сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2007; 4: 71–99).
14. The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 608–17.
15. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetes Med* 2002; 19: 1–17.
16. DeFronzo RA. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd ed. Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: John Wiley; 2004.
17. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141: 413–20.
18. Geiss L, Herman W, Smith P. National Diabetes Data Group. *Diabetes in America*. Bethesda. National Institutes of Health 1995; 233–57.
19. Nova F, Boronat M, Saavedra P, et al. Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation. *Diabetes Care* 2005; 28: 2388–93.
20. Countinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data 20 studies of 95783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–40.
21. The DECODE (The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison off WHO and ADA diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617–21.
22. Diabetes Prevention Research Group. Reduction in the evidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
23. Diagnostic and screening tests for diabetes and prediabetic states. *Медикография* 2004; 26 (1): 28–35. Russian (Диагностические и скрининговые тесты при сахарном диабете и преддиабетических состояниях. *Медикография* 2004; 26 (1): 28–35).
24. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141: 413–20.
25. Mamedov MN. Metabolic syndrome, more than a combination of risk factors: principles of diagnosis and treatment. Moscow 2000; 35 p. Russian (Мамедов М.Н. Метаболический синдром — больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечение. М. 2000; 35 с).
26. Jcnka H. *Prevention and treatment of Diabetic Late complications*. Berlin, New-York 1989; 29–39.
27. French LR, Boen JR, Martinez AM, et al. *Carbohydrate Metabolism*. *Diabetes* 1990; 39: 1131–7.

Мельдоний: эффективные точки применения

Верткин А. Л., Ховасова Н. О., Пшеничникова В. В., Алексеев М. А., Абдулаева А. У.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России. Москва, Россия

В статье рассмотрены вопросы гипоксии и ишемии клетки в качестве универсальных патогенетических процессов развития заболевания, что предполагает проведение, как этиотропной, так и патогенетической терапии. К последней относятся препараты, входящие в группу, так называемых, корректоров метаболизма. Одним из ведущих корректоров метаболизма в настоящее время является препарат Милдронат. Эффективность его применения в различных клинических ситуациях обсуждается в настоящей статье и доказы-

вается собственными данными, полученными в ряде исследований.

Ключевые слова: тканевая гипоксия, нарушение метаболизма, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, корректоры метаболизма, Милдронат.

Поступила 06/03–2013

Принята к публикации 06/03–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 94–97

Meldonium: effective action points

Vertkin A. L., Khovasova N. O., Pshenichnikova V. V., Alekseev M. A., Abdullaeva A. U.

A. I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

The paper is focused on hypoxia and cell ischemia as universal pathogenetic mechanisms of disease development, which can be addressed by both etiotropic and pathogenetic therapy. The latter is represented by the so-called metabolic correctors. At present, one of the most widely used metabolic correctors is mildronate. The authors discuss the effectiveness of mildronate in various clinical situations and also present the relevant original findings.

Key words: tissue hypoxia, metabolic disturbances, coronary heart disease, chronic heart failure, metabolic correctors, mildronate.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 94–97

В основе патогенеза каждого заболевания лежит тот или иной типичный патологический процесс: гипоксия, нарушение кровообращения, интоксикация, нейротрофические расстройства и др.

Гипоксия (снижение содержания кислорода в тканях) — патологическое состояние, обусловленное тем, что поступление кислорода к тканям или способность тканей использовать кислород оказывается ниже, чем их потребность в нем. По классификации И. Р. Петрова выделяют 6 основных типов гипоксии:

- Экзогенная, вследствие уменьшения парциального давления кислорода в крови,
- Респираторная, вследствие недостаточного поступления кислорода из атмосферного воздуха в кровь,
- Циркуляторная, вследствие недостаточности функции сердца и сосудистого тонуса, приводящих к снижению количества крови, притекающей к тканям в единицу времени,
- Гемическая, вследствие снижения уровня гемоглобина (Hb), способного присоединить кислород,
- Тканевая, вследствие нарушения процессов биологического окисления, связанного с изменениями активности дыхательных ферментов из-за чего ткани не могут использовать кислород, содержащийся в крови,
- Смешанная.

Известно, что наиболее чувствительны к кислородной недостаточности центральная нервная система (ЦНС), миокард, почки. При острой гипоксии больше страдает функция высших отделов ЦНС, а при хронической — функция сердечно-сосудистой системы, дыхания, системы крови.

Лечение гипоксии предполагает 2 направления: этиотропное — устранение причины гипоксии и патогенетическое — устранение нарушений метаболизма, вызванных нехваткой кислорода.

В течение длительного времени велись поиски лекарственных препаратов (ЛП), которые могли бы предотвратить отрицательное действие гипоксии на клетки — цитопротекторов. В 1961 г был запатентован триметазидин как антиокислитель с клинически значимой эффективностью. Позднее в Латвии был синтезирован и изучен в клинических испытаниях корректор метаболизма второго поколения — Милдронат.

Коррекция метаболизма — это введение в организм химических веществ, которые сами не являются субстратами, но корректируют отдельные метаболические процессы. «Идеальный» метаболический препарат должен препятствовать накоплению в клетках недоокисленных жирных кислот (ЖК) и тем самым предотвращать повреждение клеточных мембран, усиливать поступление пирувата в клетки, либо его образование из лактата путем активации гликолиза, предотвращать окислительный стресс (ОС), инактивируя активные формы кислорода

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (495) 611–05–60

E-mail: kafedrakf@mail.ru

[Верткин А. Л.* — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Ховасова Н. О. — к. м. н., доцент, Пшеничникова В. В. — к. м. н., заведующая отделением неврологии ГКБ № 81, Алексеев М. А. — зав. отделением неврологии, Абдулаева А. У. — ассистент].

(АФК). В наибольшей степени этим требованиям отвечает метаболический препарат мельдоний (Милдронат) [1]. Милдронат принадлежит к классу, так называемых, цитопротекторов — антигипоксантов, обеспечивающих защиту и энергоснабжение клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Он является конкурентным ингибитором фермента гамма-бутиробетаингидроксилазы, который катализирует процесс превращения гамма-бутиробетаина в карнитин [1]. Милдронат ограничивает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника гамма-бутиробетаина. Карнитин способствует проникновению ЖК в клетку, где происходит процесс их β -окисления. В условиях достаточного поступления кислорода из ЖК, поступивших в митохондрии, образуются макроэргические соединения в виде аденозинтрифосфата (АТФ). Под влиянием Милдроната в тканях увеличивается концентрация предшественника карнитина гамма-бутиробетаина и снижается концентрация карнитина, в результате меньше длинноцепочечных (ДЦ) ЖК поступает в митохондрии. Другие парциальные ингибиторы окисления ЖК не способны предотвратить накопление в митохондриях активированных форм ДЦ ЖК — ацил-КоА и ацилкарнитина, а также вредное влияние этих метаболитов на транспорт АТФ и клеточные мембраны [1]. Процессы окисления ЖК и глюкозы связаны между собой и находятся в реципрокной зависимости, если подавляется окисление ЖК, увеличивается потребление глюкозы. В условиях недостатка кислорода клетке выгоднее использовать окисление глюкозы, чем ЖК, т.к. для этого процесса необходимо меньшее количество кислорода. Таким образом, Милдронат, частично замедляя транспорт ЖК, уменьшает их окисление, в результате чего уменьшается потребность клетки в кислороде. Препарат предотвращает накопление токсических промежуточных продуктов обмена веществ (ацилкарнитин и ацил-КоА) и вызванные ими повреждения клеток. Уменьшение скорости окисления ЖК включает альтернативную систему производства энергии — окисление глюкозы, которая на 12% эффективнее использует кислород для синтеза АТФ. И этот механизм также определяет цитопротективное действие Милдроната на ишемизированные клетки [1]. Милдронат стимулирует аэробный гликолиз, что не сопровождается накоплением в тканях лактата, т.к. система пируватдегидрогеназы обеспечивает быстрое дальнейшее окисление глюкозы. Милдронат восстанавливает транспорт АТФ к органеллам клетки [3]. Сложные эфиры Милдроната и гамма-бутиробетаина являются структуральными аналогами ацетилхолина. Милдронат, стимулируя рецепторы ацетилхолина, вызывает индукцию эндотелиальной NO-синтазы. В результате увеличивается синтез оксида азота (NO), что приводит к миорелаксации, улучшению микроциркуляции (МЦ) и эндотелиальной функции. Ацетилхолин является одним из важнейших нейротрансмиттеров не только в нейромускулярных и вегетативных синапсах, но и в межнейронных связях ЦНС. Воздействуя в качестве активатора на рецепторы ацетилхолина, Милдронат улучшает нейропластические свойства мозга, которые способны послужить основой для многих церебральных клинических эффектов. Препарат улучшает также мозговой кровоток [1].

Таким образом, механизм терапевтического и протективного действия Милдроната заключается в его воздействии на метаболические звенья энергетической цепи, что обеспечивает более полноценное функционирование клетки в условиях недостатка кислорода. Эти эффекты

достигаются путем снижения интенсивности окисления ЖК в условиях ишемии (экономия энергии), активации гликолиза для производства энергии, фармакологической тренировки (precondition, включение компенсаторных механизмов — тренировка через подавление синтеза карнитина), индукции биосинтеза NO, вазоактивных эффектов посредством снижения сопротивления периферических сосудов (ПСС). Основным отличием Милдроната от других лекарственных средств, применяемых для коррекции метаболизма, является наличие у Милдроната дополнительных лечебных эффектов, которые открывают широкие возможности для его назначения.

Существует несколько клинических ниш для возможного применения корректоров метаболизма и Милдроната в частности. Прежде всего, 4 такие ниши: ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хронические и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Ввиду системности атеросклероза — основного фактора развития ишемических нарушений, Милдронат идеально подходит для терапии коморбидных заболеваний и при оперативном лечении у хирургических больных.

Наиболее изучена клиническая эффективность Милдроната при ИБС, ХСН и хронической ишемии головного мозга. Более подробно остановимся на применении Милдроната при сердечно-сосудистой патологии, как «пусковым» процессе и первом «триггере» неблагоприятия в сосудистом бассейне. ИБС характеризуется кратковременным уменьшением кровоснабжения и преходящими нарушениями метаболизма сердечной мышцы. В связи с чем применение корректоров метаболизма у пациентов с ИБС оправдано, т.к. Милдронат работает непосредственно в кардиомиоците (КМЦ), защищая его от гипоксии. По данным И.Я. Калвиныша, в здоровых КМЦ Милдронат осуществляет, так называемый, фармакологический тренинг, который заключается в подготовке клеток к возможному неблагоприятным условиям и активации экономичного пути производства энергии через окисление глюкозы. Таким образом, Милдронат оказывает эффект преколондирования, который предупреждает развитие инфаркта миокарда (ИМ) в условиях ишемии миокарда.

Милдронат улучшает переносимость физических нагрузок (ФН) и качество жизни (КЖ) пациентов с ИБС [4]. Это подтверждают результаты исследований МИЛСС I (Эффективность МИЛдроната® при лечении Стабильной Стенокардии в комбинации со стандартной терапией) и МИЛСС II. Имеются данные об отчетливом улучшении состояния больных ИБС, осложненной СН и предотвращения возникновения желудочковых аритмий при курсовом применении Милдроната. Доказан антиангиальный эффект Милдроната, обусловленный способностью препарата стимулировать выработку NO эндотелием сосудов, что вызывает их вазодилатацию. Благодаря этому уменьшается частота приступов стенокардии и снижается потребность в нитратах. В исследованиях, проведенных в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, было доказано гиполипидемическое действие Милдроната; показано дополнительное снижение фракции атерогенных липидов холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 12% в течение 3 мес. терапии на дозе Милдроната 1 г/сут., относительно контрольной группы. Также был продемонстрирован прирост синтеза NO на 31% [4].

Оперативная активность и осложнения в послеоперационном периоде

Параметры	Основная группа (n=80)	Группа контроля (n=80)
Оперировано	58	50
Оперативная активность	72,5%*	62,5%*
Осложнения в послеоперационном периоде (всего), из них:	6 (10,3%) *	11 (22%) *
сердечно-сосудистые осложнения	3 (5,2%) *	6 (12%) *
ГК	1	2
пароксизмы мерцательной аритмии	1	3
ТЭЛА	0	2

Примечание: *соответствует значению $p < 0,05$.

Все это позволяет судить о позитивном влиянии Милдроната на функцию эндотелия сосудов. Дополнительное снижение ХС ЛНП на 12% сравнимо с 4-кратным повышением дозы статинов, что может рассматриваться как существенное дополнение и помощь основной статинотерапии в улучшении показателей достижения целевых уровней липидов.

Российское кардиологическое общество (РКО) определяет ХСН как заболевание с комплексом характерных симптомов, которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей. Это приводит к функционированию клеток в условиях гипоксии и метаболического «голода». Учитывая универсальный механизм действия в отношении коррекции метаболизма в любой клетке, Милдронат оптимизирует метаболизм тканей в условиях гипоксии не только в миокарде, но и во всех органах, страдающих при ХСН. При добавлении Милдроната к стандартной терапии ХСН повышается толерантность к ФН (ТФН), снижается функциональный класс (ФК) ХСН [5].

Применение Милдроната совместно с антигипертензивными препаратами (АГП) позволяет более эффективно добиваться снижения уровня артериального давления (АД). По результатам двух исследований применение в терапии больных гипертонической болезнью (ГБ) Милдроната и эналаприла или лизиноприла способствует более быстрой нормализации процессов свободно-радикального окисления, коррекции эндотелиальной дисфункции (ЭД) и суточного профиля АД, улучшает морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ). Влияние сочетанной терапии Милдронатом и эналаприлом или лизиноприлом на состояние миокарда и внутрисердечную гемодинамику сохранялось в течение 2 мес. после отмены цитопротектора [6]. Таким образом, Милдронат усиливает действие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), нитроглицерина, антагонистов кальция (АК), бета-адреноблокаторов (β -АБ) и других АГП, потенцирует действие сердечных гликозидов. Это позволяет, сохраняя органопротективные свойства препаратов, достигать целевых значений АД чаще и на меньших дозах препаратов основного лечения.

Вторая эффективная точка применения Милдроната — пациенты с коморбидной патологией. Современное понятие коморбидности определяет ее как сосуществование двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них. У пациентов с коморбидными заболеваниями растет тяжесть состояния и ухудшается прогноз. Сочетанные заболевания требуют назначения большого числа ЛП, что, соответственно, повышает

риски осложнений, связанных с полипрагмазией [7]. При анализе проспективных, популяционных исследований выявлено, что полиморбидность ассоциируется с увеличением риска смерти. При этом число хронических заболеваний увеличивается от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 — у пожилых [8]. По данным зарубежных исследователей наибольшее количество пациентов (40%) имеют ≥ 5 нозологий [9]. Пожилой возраст пациентов, наличие нескольких заболеваний у одного больного, системность поражения при многих заболеваниях: атеросклероз, сахарный диабет (СД), последствия курения и злоупотребления алкоголем — все это приводит к полиорганному поражению. Такая системность и полиорганность требует универсального ЛП, помогающего любой клетке в больном организме функционировать в привычном режиме. И это нас заставляет обратиться к Милдронату, как препарату выбора для лечения пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем.

Ежегодно увеличивается количество больных с хирургической патологией, а демографические сдвиги в сторону увеличения числа лиц пожилого возраста отразились на возрастном составе пациентов хирургического профиля. При этом хирурги все чаще оказываются в положении, когда выбор хирургического пособия, его объем и даже исход операции зависят не от хирургического навыка и собственно хирургического заболевания, но от общетерапевтического статуса пациента, который определяет ближайший и отдаленный прогноз больных. В отделениях хирургического профиля на долю коморбидности сегодня приходится $>50\%$ случаев. С другой стороны, эти пациенты переживают операционный стресс — состояние полифункциональных изменений, возникающих в организме больного под влиянием агрессивных факторов оперативного вмешательства. При этом меняются функции систем жизнеобеспечения, иммунитета и метаболизма. В отсутствие антистрессовой защиты такие изменения становятся опасными. Во время оперативного вмешательства, особенно в условиях гиповолемии и гипоксии, происходит мощная активация процессов перекисного окисления, возникает гипоксия тканей и органов с генерализованными расстройствами МЦ и метаболизма. Наркоз также обуславливает развитие гипоксии в клетках и тканях. Таким образом, операция проводится в условиях измененного метаболизма и гипоксии. А это именно те патофизиологические процессы, на которые действует Милдронат. Препарат способен активировать гены, отвечающие за защиту организма от стресса. Активация же «антистрессорных» генов, способность производить дополнительное количество макроэргических соединений увеличивают работоспособность,

позволяют организму легче справляться с повышенными нагрузками. Благодаря подобному механизму действия Милдронат является перспективным препаратом для периоперационного использования. Благоприятное действие Милдроната на течение послеоперационного периода при вмешательствах на открытом сердце или головном мозге не вызывает сомнения. Оно особенно четко проявляется в тех случаях, когда его применение начато за 2–3 сут. до операции и продолжено после нее.

Собственные данные показывают, что добавление Милдроната к комплексной предоперационной подготовке позволяет увеличить оперативную активность, преимущественно за счет проведения операции в отсроченном порядке у пациентов с высоким риском осложнений, обусловленных коморбидным фоном. У пациентов, получающих Милдронат в предоперационном и послеоперационном периодах, частота осложнений — гипертонический криз (ГК), дестабилизация ИБС, пароксизмы мерцательной аритмии, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), оказалась меньше, чем в группе сравнения (таблица 1).

Также уменьшилась длительность пребывания пациентов в хирургическом стационаре, как за счет сокращения предоперационного периода с 3,6 до 2,8 сут., так и послеоперационного с 8 до 7,4 сут. Учитывая, что пациенты для плановой

операции должны поступать в хирургический стационар в стабильном состоянии с компенсированной соматической патологией, предоперационная подготовка пациентов с коморбидной патологией ложится на терапевтов амбулаторного звена, и, в частности, на врачей дневных стационаров. Наличие Милдроната в двух лекарственных формах (капсулы и раствор для инъекций) обеспечивает удобство для применения его в дневном стационаре, а также преемственность между амбулаторным и стационарными этапами подготовки пациента к оперативному лечению. Традиционно, применение Милдроната происходит по схеме: по 5 мл раствора 1 раз в сут. в течение 10 сут. с дальнейшим переходом на прием *per os* по 500 мг 2 раза в сут. 30 сут. Для этого достаточно 1 упаковки ампул и капсул по 500 мг. В ряде исследований была показана наибольшая эффективность лечения, когда Милдронат назначали длительно, в течение 1 года.

Таким образом, Милдронат в амбулаторной практике применяется как препарат с полимодальным действием, и показан при изолированной и сочетанной патологиях сердечно-сосудистой системы ишемического генеза — ИБС, ХСН, НМК. В условиях стационара применение Милдроната в комплексной терапии помогает сокращению сроков пребывания больного и улучшает его прогноз.

Литература

1. Kalvin'sh IJa. Mildronat: mechanism of action and prospects for its application. Riga: Grindeks 2002; 112 p. Russian (Калвинш И.Я. Милдронат: механизм действия и перспективы его применения. Рига: Гриндекс 2002; 112 с).
2. Eastaugh J, Calvert M., Freemantle N. Ighlighting the need for better patient care instable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. *Fam Pract* 2005; 22 (1): 43–50.
3. Dambrova M, Dajja D, Liepin'sh Je, et al. Biochemical mechanisms of action of mildronat in ischemic stress. *Vrachebnoe delo* 2004; 2: 68–74. Russian (Дамброва М., Дайя Д., Лиепинш Э. и др. Биохимические механизмы действия милдроната в условиях ишемического стресса. *Врачебное дело* 2004; 2: 68–74).
4. Makolkin VI, Osadchij KK. The role of myocardial cyto-protection in optimizing the treatment of coronary heart disease. *Cons Med* 2004; 5: 304–7. Russian (Маколкин В.И., Осадчий К.К. Роль миокардиальной цитопротекции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца. *Cons Med* 2004; 5: 304–7).
5. Stacenko ME, Belenkova SV, Sporova OE, et al. The effectiveness of the treatment of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes in early post infarction period. *Biomedicina* 2006; 3: 67–9. Russian (Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е. и др. Эффективность лечения хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом типа 2 в раннем постинфарктном периоде. *Биомедицина* 2006; 3: 67–9).
6. Hlebodarov FE, Mihin VP. The role of cyto-protectors in the treatment of patients with arterial hypertension in the face of enalapril therapy. *Russian journal of cardiology* 2009; 5: 1–5. Russian (Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертонией на фоне терапии эналаприлом. *Российский кардиологический журнал* 2009; 5: 1–5).
7. Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, et al. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003; 56 (3): 221–9.
8. Fortin M, Bravo G, Hudon C, et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med* 2005; 3: 223–8.
9. Chronic diseases and associated risk factors in Australia: Australian Institute of Health and Welfare (AIHW). <http://www.aihw.gov.au/publications/index.cfm/title/10319.c>

К обоснованию системного подхода в превенции внезапной сердечной смерти как возможного пути решения проблемы сверхсмертности в России (обзор литературы)

Часть I. Кардиоваскулярные аспекты сверхсмертности в России: анализ ситуации и возможности профилактики

Димов А. С., Максимов Н. И.

Ижевская государственная медицинская академия. Ижевск, Россия

Обобщение различных источников, посвященных сверхсмертности в России, показало, что страна находится в начале необратимого процесса депопуляции. Анализ ситуации в здравоохранении, в аспекте сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), не вызывает надежд, что существующие меры профилактики смертности от ССЗ являются надежным направлением выхода из данного положения. По-видимому, без крупного и специального анализа клинико-организационных недостатков существующих систем профилактики

не обойтись, и начало этой дискуссии может быть положено в самое ближайшее время.

Ключевые слова: депопуляция, смертность, кардиоваскулярная патология, профилактика, прогноз, внезапная сердечная смерть.

Поступила 13/01–2012

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 98–104

Justification of a systemic approach in the sudden cardiac death prevention: a possible solution to the problem of excessive mortality in Russia (literature review)

Part I. Cardiovascular aspects of excessive mortality in Russia: the state of the problem and potential for prevention

Dimov A. S., Maksimov N. I.

Izhevsk State Medical Academy. Izhevsk, Russia

The review of the existing evidence on the problem of excessive mortality in Russia has demonstrated that the country is at the initial stage of the irreversible depopulation process. The current healthcare situation, in regard to cardiovascular disease (CVD), does not provide much hope for the effectiveness of existing measures for fatal CVD prevention. It is clear that a large-scale focussed analysis of the clinical and organisational

limitations of the existing prevention systems is urgently needed. This discussion should be started in the nearest future.

Key words: depopulation, mortality, cardiovascular disease, prevention, prognosis, sudden cardiac death.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 98–104

Актуальность проблемы сверхсмертности

По данным Росстата, численность постоянного населения Российской Федерации (РФ) в 1995г была 148,2 млн., а на 01.01.2009г — 141,9 млн. человек, что соответствует уровню начала 80-х гг. прошлого века [1].

Прогнозируется, что к 2050г опередить Россию по численности населения могут Турция, Танзания, Египет, Иран, Вьетнам, Филиппины, Мексика, Конго, Эфиопия, Бангладеш и Япония, а к 2075г — Тайланд, Колумбия, Уганда, Афганистан, Судан, Йемен, Алжир, Ирак, Аргентина, Саудовская Аравия, ЮАР, Гана, Корея, Кения, оттеснив Россию в мировом рейтинге на 34–37 место с нынешнего 8 [2].

В Государственном докладе о состоянии здоровья населения (2008), утверждается, что «РФ превратилась в сплошную зону оттока населения» [2]. Совершенно очевидно, что кроме таких, в основном не медицинских

явлений, как международная миграция, имеется и существенная медико-социальная составляющая депопуляции. В зону ее ответственности входят в основном два, условно противоположных события народонаселения: рождаемость и смертность.

Как известно, в первом случае, для решения этой проблемы в РФ принимаются большие усилия, которые сомнительны по эффективности, поскольку, с одной стороны, в значительной мере, они носят не столько социальный, сколько биологический характер, именно — стимуляции рождаемости как таковой. С другой стороны, они не столько результат воли государства, сколько исход волны «беби-бума» доперестроечного периода. По мнению экспертов, указанного выше отчета, дальнейшее повышение рождаемости в ближайшие годы проблематично. Поколение, родившееся в разгар шоковых социально-экономических преобразований, малочисленно,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (3412) 68–69–98, (3412) 68–53–65

E-mail: dimov1940@yandex.ru

[Димов А. С.* — д. м. н., профессор кафедры, Максимов Н. И. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии].

в большинстве своем представлено единственным ребенком в семье. Их воспроизводственный потенциал ослаблен превратностями кризисного периода, злоупотреблением сексуальной свободой, девальвацией семейных ценностей, пренебрежительным отношением к здоровью [2].

Решение проблемы сверхсмертности как важнейший резерв в снижении процесса депопуляции в России

В этой ситуации, по представлению авторов, следует направить не меньшие усилия и на противоположную составляющую депопуляции — сверхсмертность [3]. Вплоть до 2006г социально-экономические последствия депопуляции в значительной степени амортизировались демографическим дивидендом — продолжением роста количества лиц трудоспособного возраста с 83,7 млн. в 1989г до 90,3 млн. в 2006 г. К 01.01.2008г оно сократилось до 89,8 млн. с перспективой акцентуации нисходящего тренда [2].

В структуре заболеваемости в РФ на первом месте находятся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). По данным Росстата РФ в 2000г они составляли 10,5%, а в 2010г — 14,34% [4], а по другим источникам — 18,9% [5], далее патология дыхания — 14,9% и костно-мышечной системы — 9,4% случаев [5]. Всего с 2000г число больных, страдающих ССЗ, выросло с 20 млн. до 32,4 млн. (таблица 1).

В структуре смертности в России также ведущее место занимают ССЗ. Ранее, в СССР, доля ССЗ в общей смертности (ОС) составляла: в 1939—11%, в 1959—36%, в 1972—48%, в 1982—52% [6], и в РФ достигла максимума в 2008г — 57,13% или 1186,0 тыс. человек (таблица 2).

При сопоставлении данных ГНИЦ ПМ о мужчинах трудоспособного возраста с 1965 по 2000 г. [7] и показателей смертности населения России от ССЗ в период с 1980 по 2001 г. [8] с показателями смертности в США в 1970—2002 г. [9], приходится констатировать, что их тренды имеют в основном противоположные направления.

В частности, это видно по динамике стандартизированной по возрасту смертности от ведущих причин смерти в США в этот период. Они показали снижение смертности вдвое от болезней сердца, инсультов (МИ) и несчастных случаев и их сохранение на прежнем уровне (нет роста) по раку и сахарному диабету (СД). Таким образом, несомненно, имеющиеся крупнейшие достижения медицины XX века используются по-разному.

Если при советской модели здравоохранения, хотя и имевшей определенные дефекты [10], с 1952 по 1992 г. (1992 — последний год прироста) рост населения оказался в 1,5 раза [11], а в конце 80-х годов смертность в России была ниже чем во многих странах Европы, в т.ч. Германии, то сейчас она превышает их показатели многократно [3]. Достаточно указать при этом, что смертность от ССЗ в РФ в 6—8 раз выше, чем в Евросоюзе, США и Японии [12, 13].

Коронарная патология как важнейший элемент в системе кардиоваскулярной патологии, определяющий рост смертности в РФ

Уже длительное время (>50 лет) лидирующая позиция в росте смертности от ССЗ принадлежит ишемической болезни сердца — ИБС [7, 8]. Оценивая современную ситуацию, исходя из сопоставления двух таблиц по данным Росстата, представленных выше, можно заключить следующее:

На фоне увеличения доли распространенности ССЗ (до 14,34% к 2010г), имевшееся до 2009г неуклонное

увеличение абсолютного числа умерших от ССЗ (максимально до 1186,0 тыс.) и его доли (максимально до 57,13%) от всех болезней, приводивших к смерти, прекратилось, и эти показатели относительно стабилизировались в 2009—2010 гг.

Важнейший фактор риска (ФР) ИБС — артериальная гипертония (АГ) за обозримый период (2000—2010 гг.) увеличил показатель своей доли распространенности среди ССЗ с 25,06% до 36,3%.

Доля ИБС, в т.ч. инфаркта миокарда (ИМ) в структуре заболеваемости населения ССЗ снижается, по-видимому, за счет непрерывного и значительного увеличения доли болезней, характеризующихся повышенным артериальным давлением (АД).

На фоне «ложноположительного» снижения доли распространенности ИБС в целом, в ее структуре сохраняется значительная доля (>42%) хронической формы ИБС (стенокардии), и при этом одновременно устойчивое увеличение показателей смертности (в долевом значении) от ИБС (т.е. преимущественно от ее острых состояний) максимально до 51,9% в 2010г и ИМ максимально до 5,99% в 2009 г. Следовательно, несмотря на, безусловно, возросшие современные возможности терапии и профилактики острых форм ИБС, последние менее контролируются врачами.

Интенсивный показатель — число зарегистрированных заболеваний ИБС на 100 тыс. человек населения был в 2000 и 2010 гг. 4857,4 и 6363,2, соответственно, в т.ч. стенокардии — 1894,2 и 2679,8 случаев, что также отражает отрицательную тенденцию — неуправляемость процесса распространения коронарной патологии.

Неуправляемость этой ситуации выглядит еще более значимой на фоне заметного успеха в снижении доли цереброваскулярных болезней (ЦВБ) в общем снижении смертности от ССЗ.

Распространенность и структура коронарной патологии и их значение в плане смертности

В целом, смертность от ИБС (таблица 2), так или иначе определенно учитывается и хорошо представлена во многих исследованиях, в т.ч. монографиях [14]. Что касается распространенности ИБС и ее структуры, то об этом имеются противоречивые данные. Значимость этих сведений определяется возможностью перехода хронических (и относительно «доброкачественных») форм ИБС в ее острые состояния.

По данным Росстата [1], в 2008г в РФ трудоспособных лиц было 89226 тыс. и лиц старше трудоспособного возраста — 30097 тыс., при этом на все взрослое население страны (119323 тыс.) было зарегистрировано 7155 тыс. больных ИБС, что составляет 5,996% случаев. А по данным ГНИЦ ПМ среди трудоспособного населения число лиц с ИБС составляет 10 млн. (11,2% случаев) [15], из них >1/3 имеют стабильную стенокардию (СтСт). Но это не отражает истинной картины во всей популяции, поскольку частота СтСт до и после 60 лет только у мужчин меняется с 2—5% до 10—20% случаев [15]. По зарубежным источникам, она встречается у 2—5% мужчин 45—54 лет и в 11—20% случаях у мужчин 65—74 лет [16].

Можно согласиться, что истинную частоту СтСт определить трудно, учитывая, что в популяции 50—60% случаев СтСт остаются не распознанными [15], хотя считается, что диагностика СтСт в 90% случаях доступна уже на амбулаторном этапе [17].

Таблица 1

Тенденции в заболеваемости населения России некоторыми ССЗ по данным Росстата (2009, 2011 гг.)

	Зарегистрировано заболеваний у больных — всего				
	2000г	2007г	2008г	2009г	2010г
	Всего, тыс. человек				
Все болезни (100%)	191304,4	219459,7	221665,0	228074,6	226159,6
в т.ч. ССЗ	20088,7 (10,5%)	30590,0 (13,93%)	31301,7 (14,12%)	31896,0 (13,98%)	32435,8 (14,34%)
из них (100%):					
болезни, характеризующиеся повышенным АД	5035,6 (25,06%)	10794,9 (35,28%)	11394,3 (36,4%)	11491,8 (36,02%)	11787,2 (36,3%)
ИБС	5436,7 (27,06%)	7155,2 (23,39%)	7155,2 (22,85%)	7236,3 (22,68%)	7374,4 (22,73%)
из нее (100%):					
стенокардия	2120,1 (38,99%)	3167,3 (44,26%)	3164,9 (44,23%)	3113,1 (43,02%)	3105,6 (42,11%)
ОИМ	160,4 (2,95%)	161,8 (2,26%)	161,3 (2,25%)	162,5 (2,24%)	155,3 (2,1%)

Примечание: выделенные цифры жирным шрифтом — максимальные показатели за 2000–2010 гг.

Таблица 2

Доля ССЗ в структуре общей динамики смертности в РФ (1995–2010 гг.) по данным Росстата (2009, 2011 гг.)

	1995г	2000г	2005г	2008г	2009г	2010г	1995–2010 гг.
ОС (абсолютное число в тыс. = 100%)	2203,8	2225,3	2303,9	2076,0	2010,5	2028,5	–175,3
в т.ч. от ССЗ (в тыс.)	1163,5	1231,4	1299,5	1186,0	1136,7	1151,9	+11,6
в т.ч. от ССЗ (доля в%)	52,79	55,33	56,4	57,13	56,53	56,78	+3,99%
ССЗ (взяты за 100%)	1163,5	1231,4	1299,5	1186,0	1136,7	1151,9	
в т.ч. от ИБС	554,6 (47,67%)	578,3 (46,96%)	625,5 (48,13%)	599,6 (50,55%)	585,2 (51,48%)	597,9 (51,9%)	+4,23%
в т.ч. от ИМ	56,0 (4,81%)	62,6 (5,08%)	64,0 (4,92%)	66,2 (5,58%)	68,1 (5,99%)	67,4 (5,85%)	+1,04%
в т.ч. от ЦВБ	423,3 (36,38%)	463,6 (37,64%)	465,2 (35,8%)	401,9 (33,89%)	372,5 (32,77%)	372,2 (32,31%)	–4,07%

Примечание: выделенные цифры жирным шрифтом — максимальные показатели за 1995–2010 гг.

Специальные исследования в Татарстане показали, что распространенность ИБС в популяции составляет 9,8%, а ИМ — 2,2% [18]. Напомним, что распространенность ИБС в большинстве стран Европы равна 20–40 тыс. на 1 млн. населения [15].

Таким образом, при всей противоречивости приведенных статистических данных, следует полагать, что по разным регионам РФ от 6% до 11% взрослого населения страдают всеми формами ИБС.

Но каким образом выглядит структура ИБС в плане смертности? В настоящее время лишь указывается, что ИБС в 50% случаев дебютирует СтСт [15]. Смертность при СтСт, по данным зарубежных источников, составляет ~ 2%, а риск нефатального ИМ — 3% [15,19]. В целом мужчины, страдающие стенокардией, в среднем живут на 8 лет меньше, чем те, у кого ее нет [15]. Риск смертности при СтСт в течение 5 лет стратифицируется следующим образом: при поражении 1 коронарной артерии (КА) ≤7%, 2 КА — 16%, 3 КА — 30% случаев [20].

Нефатальный ИМ является первым проявлением ИБС у 59,3% мужчин и 43,5% женщин [21] и >1/3

больных погибают внезапно и больше в первый год после ИМ [19]. В отношении больных, перенесших ИМ, также известно, что смертность у них имеет место при наличии перенесенного одного ИМ — в 12,5%, при двух — в 15,4%, при трех — в 20%, при четырех — в 33,3% случаев [22].

Исследование, проведенное в клинике, 1560 больных ИБС, госпитализированных в специализированное коронарное отделение, показало, что СтСт в изолированном виде встречалась лишь в 42 (2,7%) случаях. В остальных случаях были следующие сочетания: СтСт+АГ — 302 (19,36%), СтСт + хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — 164 (10,5%), СтСт+ИМ и/или постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) — 118 (7,56%), СтСт+АГ+ХСН — 421 (27%), СтСт+АГ+СД+ХСН — 38 (2,43%), а также другие сочетания [23].

Разумеется, что прогноз смерти при каждой коморбидной ситуации различен. Не перенося механически полученную структуру СтСт на все популяционное поле, тем не менее, можно полагать, что учет подобных сочетаний позволил бы владеть большей информацией в ожидании различных исходов у больных ИБС.

Проблема сверхсмертности требует точных знаний по ее источнику. Поэтому поиск, учет и мониторинг всех форм ИБС, а не только ИМ, должен быть, по возможности, более дифференцированным. Уже только одно это само по себе сыграло бы положительную организационную и дисциплинирующую роли в наблюдении врачами за больными ССЗ. Отсутствие информации о структуре ИБС дезориентирует политику и практику в здравоохранении в плане ожидаемой смертности.

Об истинности существующих сведений по эпидемиологии некоторых форм ИБС в плане ожидаемой смертности населения

По результатам Российского, многоцентрового, эпидемиологического исследования отмечается высокая частота смертей (88% случаев), которые происходят до первого контакта с медицинским сотрудником, и это сопровождается низкой частотой (28,3%) патоморфологического подтверждения сердечно-сосудистой причины [25]. При этом оказалось, что уточненные данные смертности превысили официально зарегистрированные у мужчин в 2,13 раза, составив 198,65 случаев на 100 тыс. мужского населения, у женщин — в 2,28 раза или 110,95 случаев на 100 тыс. женского населения [26]. Всего внегоспитальная смертность при острых формах ИБС составляла 19%, а уточненная — 61,1% [26]. Иными словами, роль острой ИБС в структуре смертности от всех форм ИБС недооценивается или она плохо фиксируется. По ряду зарубежных источников, на догоспитальном этапе смертность от ИМ, составляла от 34% до 41% [22].

Таким образом, появилась дилемма. С одной стороны, выше означенные источники указали на более чем двукратно заниженные официальные сообщения о смертности от острой ИБС, что позволяет рассматривать данные Росстата (таблица 2) также заниженными. С другой стороны, поскольку верификация посмертного диагноза ИБС была лишь в 28,3% (неизвестно, почему в остальных случаях не было судебно-медицинских вмешательств?), то, следовательно, диагноз ИБС по информации Росстата оказывается почти трехкратно избыточным, т.е. также недостоверным.

Таковы «погрешности» статистики, которые показывают что, ССЗ — это огромный «коллектор» для любого умершего в пожилом возрасте [24]. Это, безусловно, требует более жесткого регистра этого сегмента ССЗ, как наиболее прогностически неблагоприятного, и тут без коренного улучшения медицинской статистики не обойтись [24].

Возможности первичной и вторичной профилактики ИБС как путь снижения популяционной смертности

Одной из важнейших причин высокой смертности является несвоевременное выявление ФР и их неадекватная коррекция [13].

Если исходить из монокаузальности, например, только наличия дислипидемии (ДЛП), то следует предполагать, что атеросклероз имеется у каждого второго взрослого жителя РФ. Напомним, что 56% граждан имеют общий холестерин (ОХС) >5 ммоль/л [27] и нормальный уровень ОХС в крови наблюдается лишь у 38–42% мужчин и у 36–40% женщин [28]. Известно, что среди взрослого населения РФ 85% мужчин и 70% женщин имеют ФР ССЗ, среди которых наиболее часты АГ (~40% населения) и гиперхолестеринемия (ГХС), а также курение среди мужчин и ожирение (Ож) — среди женщин [29].

Международное исследование показало, что 9 ФР: ДЛП, курение, СД, АГ, абдоминальное Ож (АО), психосоциальные факторы, привычки питания и употребление алкоголя определяют >90% ФР в развитии первого ИМ [30]. К ним также следует отнести достаточно распространенный ФР — гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) сердца, увеличивающую риск ИМ, внезапной сердечной смерти (ВСС), нарушений ритма сердца (НРС) и сердечной недостаточности (СН) в 6–8 раз и повышающую ОС в 4 раза, а сердечно-сосудистую — в 7–8 раз [31, 32].

В то же время считается, что наибольшей ценностью для диагностики ИБС обладает сочетание любых 3 ФР, а ≥4 ФР, дают специфичность и чувствительность 99% и 96%, соответственно [33]. Учитывая, что распространенность у трудоспособного населения 3 ФР ССЗ равна 5,3%, а 4 ФР — 0,9% [33], можно полагать, что угроза ИБС существует у 5–6% лиц < 60 лет.

Интересно, что среди 7243 лиц трудоспособного возраста, считавших себя практически здоровыми, были найдены субклинические формы АГ у 31,6%, а у лиц с 3 ФР ССЗ обнаружена безболевая ишемия миокарда (т.е. документированная ИБС) — в 13,2% случаях [34]. Иными словами, 3 ФР не означают существование ИБС в 86,8% случаях у «здоровых» лиц.

Таким образом, первичная профилактика ИБС в РФ показана 85% мужчин и 70% женщин, как имеющим ФР ССЗ. Если же исходить из позиции, что ранний атеросклероз обнаруживают у всех [25], то тогда, по-видимому, первичной профилактики нет, она всегда вторична. В то же время важно помнить, «что подавляющее большинство старых людей, имея атеросклероз, не страдают и не умирают от него» [25], т.е. болезни — нет, и сверхсмертности, по-видимому, обеспечивает меньшая часть населения.

Если полагать распространенность клинически демонстративных форм ИБС от 5% до 10% у взрослого населения страны, а их субклинические стадии по разным оценкам могут составить от 5% до 13% у трудоспособного (~90 млн. человек) населения, то в целом ИБС, как минимум, встречается у 10–15% населения страны. Но и такие, весьма осторожные и приблизительные расчеты, показывают колоссальный объем и масштаб необходимых вмешательств в плане вторичной профилактики ИБС с целью ограничения смертности у этой части населения РФ. Тем не менее, иного выхода очевидно не существует.

О некоторых клинико-организационных проблемах в профилактике ожидаемой и ВСС

Правильная диагностика нестабильной стенокардии (НС) имеет место в 82,4% случаях [36], и на этом фоне гиподиагностика ИМ в типичных случаях колеблется от 3,8% до 17,3%, а при атипичных достигает 21,2–44% случаев [37]; за рубежом ИМ не диагностируется в 25% случаях [38].

По данным Фремингемского исследования, причиной ВСС до 74% случаев является острый ИМ [39], а в России, по регистру ВОЗ, — в 77,2% случаях [40]. Фатальность этого заболевания в значительной степени определяет безболевая ишемия миокарда, которая встречается у 2,5–10% мужчин без жалоб и до 58% у больных АГ [41, 42].

Летальный исход при ИМ в основном происходит на догоспитальном этапе (на рабочем месте, на улице)

в 34–54,3% случаях [22, 40], а в целом острые формы ИБС заканчиваются догоспитальной смертностью у 87,98% мужчин и у 76,68% женщин [26].

На вскрытиях умерших внезапно, обнаружили, что очень велика доля лиц, уже имеющих рубцы в миокарде — 7,1% (безболевые ИМ) или с видимым некрозом — 4,4% случаев [40]. По другим источникам эти показатели еще выше. Среди всех аутопсий ежегодно в 9–21% случаях наблюдали рубцы после перенесенного ИМ без указаний за него в катанамнезе. Эта цифра за 5 лет выросла с 10,4% до 20,3% [43]. Причем в 65,3% случаях больные наблюдались врачами, но ЭКГ либо была зарегистрирована однократно, либо вообще отсутствовала [43]. ~ 50% умерших мужчин и 1/3 женщин не имели в анамнезе патологии, т.е. считались здоровыми [40].

Таким образом, по некоторым источникам, до 20% лиц, внезапно умерших, имели достоверные данные за ИБС, не отслеженные по вине врачей в 2/3 случаев. И, наоборот, в половине случаев ВС у мужчин присутствовала скрытая ИБС. Поскольку максимальное количество не выявленных случаев острой ИБС, преимущественно фатальных, регистрируется у мужчин в возрасте 50–79 лет, у женщин — 60–89 лет [26], то именно этот контингент требует мониторинга, в т.ч. инструментального, в плане диагностики скрытой ИБС и прогноза ВСС.

Современная статистика показывает, что после ИМ вторая по распространенности причина смертности — ВСС. Частота ее 0,36–1,28 на 1 тыс. населения [44]. Считается, что в РФ ежегодно происходит ~ 200 тыс. случаев ВСС, и 83–95% ее связано с ИБС, не диагностированной на момент смерти [44, 45].

В амбулаторных условиях не менее чем в 85% случаях ВСС по ЭКГ регистрируется фибрилляция желудочков (ФЖ), а в остальных случаях — выраженная брадикардия (Мазур Н.А., 2006). Среди НРС чаще, в 75–80% случаях, как причина ВСС выступают ФЖ и желудочковая тахикардия (ЖТ) [44]. Приводят 12 ФР ВСС, где особую тревогу вызывают: ИБС, дисфункция ЛЖ, выраженные поражения КА, ГЛЖ, клиника хронической СН (ХСН) [44,46], а также имевшие место ранее эпизоды ВСС, ЖТ, ИМ, ВСС семейная, застойная кардиомиопатия (КМП), удлинённый интервал QT и др. [44]. Результаты Фремингемского исследования показали, что риск ВСС при ХСН был увеличен в 6–9 раз [47].

Реальная ситуация, по-видимому, оказывается более серьезной. Уточненные данные анализа частоты ВСС у больных ИБС показали, что они превышают зарегистрированный уровень в практическом здравоохранении

в 2,3 раза в мужской популяции и в 2,8 раз — в женской, поскольку она не выявляется и не регистрируется в 55,6% случаев у лиц мужского пола и в 66,5% — у лиц женского пола [48].

Заключение

Заключение первой части обзора может быть представлено кратким вердиктом, который был вынесен почти 10 лет назад Е. И. Чазовым, и который сохраняет свою силу в настоящее время — «Для России явление сверхсмертности стало управляемым, специфическим и не имеющим аналогов в мире» [8]. Конечно, есть и общие, объективные сложности в профилактике смертности. Возможности медицины в профилактике заболеваний ограничены, в связи с тем, что причины и механизмы большинства заболеваний четко не очерчены, нет конкретных представлений о ФР внешней среды, нет концепции и понятия здоровья, и нет четкого порядка — кто отвечает за профилактику [6].

Несмотря на большой и своевременный труд по выработке Национальных рекомендаций по профилактике ССЗ [49], по-видимому, потребуются еще большие усилия по их внедрению и реализации на практике. Очевидно, что без крупного и специального анализа клинико-организационных недостатков (включая дефекты статистики) существующих систем профилактики сердечно-сосудистой сверхсмертности не обойтись, и начало этой дискуссии по праву должно принадлежать журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».

Но существует и немедицинский аспект проблемы. Достигнутая в конце XX века определенность в парадигме (модели) обусловленности здоровья, показала, что здоровье нации на 50–55% зависит от условий и образа жизни и только на 10% от роли здравоохранения [50]. Обязанность любого государства, а тем более заявляющего себя как социального — защита и развитие нации во всех отношениях, и заключается, в частности (по законам социологии) в использовании воспитательной (в т.ч. принудительной) функции в формировании моральной и физически здоровой личности и общества. Пока напротив, Россия держит первенство среди экономически развитых и цивилизованных стран по блоку самых значимых ФР (курение, алкоголизм, социальная и психологическая депрессия и бескультурье — неправильный образ жизни), который вопреки декларативной политической эквилибристике и косметическим преобразованиям в обществе, фактически культивируется и сохраняется все последние 20 лет.

Литература

1. Health care in Russia. 2009. Rosstat. М 2009; 365 p. Russian (Здравоохранение в России. 2009: Стат.сб./Росстат. М. 2009; 365 с).
2. The state report of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, the Russian Academy of Medical Science, Goskomstat of the Russian Federation "About a state of health of the population of the Russian Federation in 2008". System ConsultantPlus: Medicine and pharmaceuticals 2009; 98 p. Russian (Государственный доклад Минздравсоцразвития РФ, РАМН, Госкомстата РФ «О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2008 году». Система КонсультантПлюс: Медицина и фармацевтика 2009; 98 с).
3. Gerasimenko N F. Supermortality of the population — the main demographic problem of Russia in a context of the European tendencies of health. Health Care of the Russian Federation 2009; 3: 10–4. Russian (Герасименко Н. Ф. Сверхсмертность населения — главная демографическая проблема России в контексте европейских тенденций здоровья. Здрав. Росс. Федер. 2009; 3: 10–4).
4. Health care in Russia. 2011: Стат.сб. / Rosstat. М 2011; 326 p. Russian (Здравоохранение в России 2011: Стат.сб./Росстат. М., 2011; 326 с).
5. Son IM, Leonov SA, Ogryzko EV. Sovremennyye's bit of feature of incidence of adult population. Health Care of the Russian Federation 2010; 1: 3–6. Russian (Сон И. М., Леонов С. А., Огрызко Е. В. Современные особенности заболеваемости взрослого населения. Здрав Росс Федер 2010; 1: 3–6).
6. Chazov EI. Public health care and its role in social and economic progress. Therapeutic Archive 1983; 12: 3–7. Russian (Чазов Е. И. Охрана здоровья населения и её роль в социально-экономическом прогрессе. Тер архив 1983; 12: 3–7).

7. Oganov RG. Prevention of cardiovascular diseases: possibilities of practical health care. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2002; 1: 5–9. Russian (Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1: 5–9).
8. Chazov EI. Today and tomorrow cardiology. *Therapeutic Archive* 2003; 9: 11–8. Russian (Чазов Е.И. Сегодня и завтра кардиологии. Тер архив 2003; 9: 11–8).
9. Global strategy of diagnostics, treatment and prevention of a chronic obstructive illness of lungs (revision 2007) / the Lane with English under the editorship of Chuchalin A. G. — M: Atmosfera publishing house, 2008, 100 p. Russian (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007). Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М.: Издательский дом «Атмосфера» 2008; 100 с).
10. Potapov AI. Only healthy Russia can become strong. *Health Care of the Russian Federation* 2009; 2: 3–7. Russian (Потапов А.И. Только здоровая Россия может стать сильной. Здрав Росс Федер 2009; 2: 3–7).
11. Starodubov VI, Mikhaylova YuM, Ivanov AE. Health of the population of Russia in a social context of the 90th years: problems and prospects. M: *Medicine* 2003; 288 p. Russian (Стародубов В.И., Михайлова Ю.М., Иванов А.Е. Здоровье населения России в социальном контексте 90-х годов: проблемы и перспективы. М: Медицина 2003; 288 с).
12. Rudakova AV. Statina in coronary heart disease therapy: farmakoeconomichesky aspects. *Heart: the magazine for practising doctors* 2008; 4: 227–219. Russian (Рудакова А.В. Статины в терапии ишемической болезни сердца: фармакоэкономические аспекты. Сердце: журнал для практикующих врачей 2008; 4: 219–27).
13. Population health — a basis of development of health care. Under the editorship of O.P. Shchepin, V.V. Korotkikh, V.O. Shchepin, V.A. Medika. Moscow, Edition of National institute of public health of the Russian Academy of Medical Science; 2009–375 p. Russian (Здоровье населения — основа развития здравоохранения. / Под ред. О.П. Щепина, В.В. Коротких, В.О. Щепина, В.А. Медика. Москва, Издание Национального института общественного здоровья РАМН 2009; 375 с).
14. Aronov DM, Lupanov VP. Atherosclerosis and coronary heart trouble. Moscow, Prod. the second — the reslave. "Triad X" 2009; 248 p. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. Москва, Изд. второе — перераб. «Триада X» 2009; 248 с).
15. Diagnostics and treatment of stable stenocardia. Russian recommendations of VNOK (the second revision), 2008. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7 (6), Suppl. 4. Russian (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации ВНОК (второй пересмотр), 2008. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6), приложение 4).
16. Karpov YuA, Bouza VV. Ivabradin's as new component of effective treatment of patients with stable stenocardia. *Heart: the magazine for practising doctors* 2006; 5: 248–52. Russian (Карпов Ю.А., Буза В.В. Ивабрадин как новая составляющая эффективного лечения больных стабильной стенокардией. Сердце: журнал для практикующих врачей 2006; 5: 248–52).
17. Martsevich SYu. Coronary heart disease debuts: diagnostics and treatment strategy. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2002; 1: 76–83. Russian (Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1: 76–83).
18. Shakirova RM, Galjovich AS, Kamalov GM. Prevalence of cardiovascular diseases and diabetes in the Republic of Tatarstan and their interrelation with symptoms of warm insufficiency. *Magazine Heart Insufficiency* 2005; 2: 72–3. Russian (Шакирова Р.М., Галявич А.С., Камалов Г.М. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в республике Татарстан и их взаимосвязь с симптомами сердечной недостаточности. Журнал Сердечная недостаточность 2005; 2: 72–3).
19. Perepech NB. Application an omega-3 of polyunsaturated fatty acids — additional possibility of improvement of the forecast of patients with coronary heart disease. *Heart: the magazine for practising doctors* 2007; 6: 64–8. Russian (Перепеч Н.Б. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот — дополнительная возможность улучшения прогноза больных ишемической болезнью сердца. Сердце: журнал для практикующих врачей 2007; 6: 64–8).
20. Lutaj MI, Ivanev JuA, Zharinov OI. Diagnostics of cardiovascular pathology — a key to adoption of the clinical decision. *Health of Ukraine* 2007; 9: 24–5. Russian (Лутай М.И., Иванев Ю.А., Жаринов О.И. Диагностика сердечно-сосудистой патологии — ключ к принятию клинического решения. Здоровье Украины 2007; 9: 24–5).
21. D'Agostino RB, Russel MW, Huse DM, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study *Am Heart J* 2000; 139: 272–81.
22. Tishhenko OV. Kliniko-statisticheskoy research of mortality from a sharp myocardial infarction at a pre-hospital stage. *Health Care of the Russian Federation* 2002; 5: 23–5. Russian (Тищенко О.В. Клинико-статистическое исследование смертности от острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе. Здрав Росс Федерации 2002; 5: 23–5).
23. Petrova AV. Vnutrikardialnye aspects of a komorbidnost at patients with stable stenocardia: features of clinic and haemo dynamics. *Avto-ref. yew ...k.m.n. Izhevsk* 2011; 25 p. Russian (Петрова А.В. Внутрикardиальные аспекты коморбидности у больных стабильной стенокардией: особенности клиники и гемодинамики. Автореф дисс кандидат мед наук. Ижевск 2011; 25 с).
24. Harchenko VI, Kokorina EP, Korjakin MV, et al. Mortality from the main diseases of system of blood circulation in Russia (The State-of-the-art review of official data of Goskomstat, Ministry of Health of Russia, WHO and expert estimates on a problem). *Russ J Cardiol* 2005; 1: 5–15. Russian (Харченко В.И., Кокорина 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). Российский кардиологический журнал 2005; 1: 5–15).
25. Bojcov SA, Nikulina NN, Jakushin SS, et al. High mortality from IBS in the Russian Federation: problems of formation of statistical data (by results of the Russian multicenter epidemiological research of Incidence, mortality, quality of diagnostics and treatment of the IBS sharp forms (RESONANCE). *Heart: the magazine for practising doctors* 2010; 1: 19–25. Russian (Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др. Высокая смертность от ИБС в Российской Федерации: проблемы формирования статистических данных (по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). Сердце: журнал для практикующих врачей 2010; 1: 19–25).
26. Nikulina NN, Jakushin SS. Registration of incidence and mortality from the IBS sharp forms in Russia: identification of problems and way of their decision. *Ross. the national. kongr. card. Moscow, 2009, No. 0633, page 253.* Russian (Никулина Н.Н., Якушин С.С. Регистрация заболеваемости и смертности от острых форм ИБС в России: выявление проблем и пути их решения. Росс нац конгр кардиологов. Москва 2009; 0633: 253).
27. Information message about creation and the first organizational meeting of National council of experts on an atherosclerosis problem. Opening speech Akkad. *Martynov A.I. Russian Academy of Medical Science. Heart: the magazine for practising doctors* 2007; 3: 155. Russian (Информационное сообщение о создании и первом организационном совещании Национального совета экспертов по проблеме атеросклероза. Вступительное слово акад. РАМН Мартынова А.И. Сердце: журнал для практикующих врачей 2007; 3: 155).
28. Oganov RG. Prevention of cardiovascular diseases in Russia: successes, failures, prospects. *Therapeutic Archive* 2004; 6: 22–4. Russian (Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России: успехи, неудачи, перспективы. Тер архив 2004; 6: 22–4).
29. Timofeeva TN, Kapustina AV, Konstantinov VV, et al. Risk factors and total cardiovascular risk among the population of Russia of 15–75 years. *Ross. the national. kongr. card. Moscow, 2009, No. 0897, page 342.* Russian (Тимофеева Т.Н., Капустина А.В., Константинов В.В. и др. Факторы риска и суммарный сердечно-сосудистый риск среди населения России 15–75 лет. Росс нац конгр кардиологов. Москва 2009; 0897: 342).
30. Ezhov MV, Afanasyev OI, Kambegova AA, et al. Role of risk factors of atherosclerosis in development of coronary heart disease in men of young age *Therapeutic Archive* 2009; 5: 50–4. Russian (Ежов М.В.,

- Афанасьева О.И., Камбегова А.А. и др. Роль факторов риска атеросклероза в развитии ишемической болезни сердца у мужчин молодого возраста Тер архив 2009; 5: 50–4).
31. Smirnova MD, Fofanova TV, Postnov AJu, et al. Genetic aspects of a hypertrophy of a myocardium at a hypertrophic cardiomyopathy and an arterial hypertension. Therapeutic Archive 2008; 1: 77–84. Russian (Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Постнов А.Ю. и др. Генетические аспекты гипертрофии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии и артериальной гипертензии. Тер архив 2008; 1: 77–84).
 32. Sapozhnikova IE, Tarlovskaja EI, Tarlovskij AK, et al. Heart remodeling with arterial hypertension depending on a condition of a carbohydrate exchange. Heart: the magazine for practising doctors. 2011; 2: 85–8. Russian (Сапожникова И.Е., Тарловская Е.И., Тарловский А.К. и др. Ремоделирование сердца с артериальной гипертензией в зависимости от состояния углеводного обмена. Сердце: журнал для практикующих врачей 2011; 2: 85–8).
 33. Lazebnik LB, Gajnuln ShM, Drozdov VN, et al. Risk factors of cardiovascular diseases at able-bodied population of Moscow. Heart: the magazine for practising doctors 2007; 1: 38–41. Russian (Лазебник Л.Б., Гайнулин Ш.М., Дроздов В.Н. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у трудоспособного населения Москвы. Сердце: журнал для практикующих врачей 2007; 1: 38–41).
 34. Dokina ED, Barinova IS, Kukushkin AL, et al. Risk factors and prevalence of subclinical forms of cardiovascular diseases among persons of able-bodied age. Clinical Medicine 2009; 1: 21–4. Russian (Докина Е.Д., Баринаева И.С., Кукушкин А.Л. и др. Факторы риска и распространенность субклинических форм сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц трудоспособного возраста. Клин мед 2009; 1: 21–4).
 35. Davydovsky IV. Gerontologiya. M: "Medicine publishing house", 1966.— 300 p. Russian (Давыдовский И.В. Геронтология. М: «Издательство Медицина» 1966; 300 с).
 36. Gurchenok AG, Okruglin SA, Ivannikova OA, et al. Condition of diagnostics of unstable stenocardia at a pre-hospital stage. Health Care of the Russian Federation 2006; 5: 55–6. Russian (Гурченко А.Г., Округлин С.А., Иванникова О.А. и др. Состояние диагностики нестабильной стенокардии на догоспитальном этапе. Здрав Росс Федер 2006; 5: 55–6).
 37. Pankin OA. Pre-hospital the hypo — and myocardial infarction hyper diagnostics without Q tooth. Therapeutic Archive 2004; 1: 8–12. Russian (Панкин О.А. Догоспитальная гипо- и гипердиагностика инфаркта миокарда без зубца Q. Тер архив 2004; 1: 8–12).
 38. Internal diseases according to Tinsli R. Harrison / Under the editorship of Fauchi E. Braunvalda Yu. Isselbakhera. To. Wilson Dzh. etc. in 7 volumes. The lane with English. M Expert Macque Grou-Hill (the joint edition) 2005; 4: 418 p. Russian (Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону / Под ред. Фаучи Э., Браунвальда Ю., Иссельбахера. К., Уилсона Дж., и др. в 7 томах. Пер. с англ. М., Практика-Мак Гроу-Хилл (совместное издание) 2005; 4: 418 с).
 39. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. Circulation 1996; 93: 1354–63.
 40. Gafarova AV, Gafarov VV. Sudden death: results of research IM on the basis of WHO program ("Register OIM", "Monica") Ross the national kongr kard. Moskva 2009; 0203: 86. Russian (Гафарова А.В., Гафаров В.В. Внезапная смерть: результаты исследования ИМ на основе программы ВОЗ («Регистр ОИМ», «Моника»). Росс нац конгр кард. Москва 2009; 0203: 86).
 41. Zakirova AN, Hannanova GM, Fakhretdinova ER. Asymptomatic and malosimptomny ischemia of a myocardium at patients with a hypertensive illness. From researches to clinical practice: Ross. the national. kongr. kard. 08–11.10.2002. S-Pb 2002; 145. Russian (Закирова А.Н., Ханнанова Г.М., Фахретдинова Е.Р. Бессимптомная и малосимптомная ишемия миокарда у больных гипертонической болезнью. От исследований к клинической практике: Росс нац конгр кард 08–11.10.2002. С-Пб 2002; 145).
 42. Lupanov VP, Naumov VG. Bezbolevaya myocardium ischemia: diagnostics and treatment. Heart: the magazine for practising doctors 2002; 6: 276–82. Russian (Лупанов В.П., Наумов В.Г. Безболевая ишемия миокарда: диагностика и лечение. Сердце: журнал для практикующих врачей 2002; 6: 276–82).
 43. Okruglin SA, Zjablov Yul, Orlova SD. Pre-hospital lethality from a sharp myocardial infarction in Tomsk. Health Care of the Russian Federation 2004; 1: 54–5. Russian (Округлин С.А. Зяблов Ю.И., Орлова С.Д. Догоспитальная летальность от острого инфаркта миокарда в Томске. Здрав Росс Федер 2004; 1: 54–5).
 44. Bokeriya LA, Revishvili ASH, Egorov DF, et al. Indications to therapy by implanted kardioverterami-defibrillators (Recommendations of the All-Russian scientific organization of experts about clinical electrophysiology, an aritmologiya and cardiostimulation). Heart: the magazine for practising doctors 2006; 1: 33–8. Russian (Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Егоров Д.Ф. и др. Показания к терапии имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами (Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции). Сердце: журнал для практикующих врачей 2006; 1: 33–8).
 45. Mazur NA. Sudden death (stratification of risk and prevention). Heart: the magazine for practising doctors 2006; 1: 24–32. Russian (Мазур Н.А. Внезапная смерть (стратификация риска и профилактики). Сердце: журнал для практикующих врачей 2006; 1: 24–32).
 46. Storozhakov GI. Sudden Heart death. Heart: the magazine for practising doctors 2007; 3: 156–63. Russian (Сторожаков Г.И. Внезапная сердечная смерть. Сердце: журнал для практикующих врачей 2007; 3: 156–63).
 47. Mareev VYu. Whether successful treatment of ventricular violations of a rhythm of heart is possible at HSN? Problems of prevention of sudden heart death. Magazine Heart Insufficiency 2005; 2: 52–8. Russian (Мареев В.Ю. Возможно ли успешное лечение желудочковых нарушений ритма сердца при ХСН? Проблемы профилактики внезапной сердечной смерти. Журнал Сердечная Недостаточность 2005; 2: 52–8).
 48. Vojcov SA, Nikulina N.N., Jakushin S.S. etc. Sudden heart death at patients with coronary heart disease (by results of the Russian multicenter epidemiological research of Incidence, mortality, quality of diagnostics and treatment of the IBS sharp forms (RESONANCE). Russian Cardiol Magazine 2011; 2: 59–64. Russian (Бойцов С.А. Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца (по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). Росс кард журнал 2011; 2: 59–64).
 49. National recommendations about cardiovascular prevention. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 6. Appendix 2. Russian (Национальные рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 6. Приложение 2).
 50. Popova IP. Dynamics of the state of health measured on the basis of GHQ: tendencies and social factors (experience of the analysis of data of longituydny poll). Health Care of the Russian Federation 2006; 3: 23–7. Russian (Попова И.П. Динамика состояния здоровья, измеряемого на базе GHQ: тенденции и социальные факторы (опыт анализа данных лонгитюдного опроса). Здрав Росс Федер 2006; 3: 23–7).