



БЮЛЛЕТЕНЬ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА
СЕРДЦА, КРОВИ и ЭНДОКРИНОЛОГИИ им. В.А. АЛМАЗОВА

30 лет





БЮЛЛЕТЕНЬ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА
СЕРДЦА, КРОВИ и ЭНДОКРИНОЛОГИИ им. В.А. АЛМАЗОВА

30 лет

Санкт-Петербург
2010

БЮЛЛЕТЕНЬ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА СЕРДЦА, КРОВИ И ЭНДОКРИНОЛОГИИ им. В.А. АЛМАЗОВА

Главный редактор

Е.В. Шляхто

Зам. главного редактора

А.О. Конради

М.А. Карпенко

Секретарь

Е.В. Селищева

Члены редакционной коллегии

Баранова Е.И. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е.Р. (Санкт-Петербург)

Вавилов Н.В. (Санкт-Петербург)

Галагудза М.М. (Санкт-Петербург)

Гринева Е.Н. (Санкт-Петербург)

Гордеев М.Л. (Санкт-Петербург)

Зарицкий А.Ю. (Санкт-Петербург)

Иванов Д.О. (Санкт-Петербург)

Каронова Т.Л. (Санкт-Петербург)

Карпенко М.А. (Санкт-Петербург)

Костарева А.А. (Санкт-Петербург)

Курапеев Д.И. (Санкт-Петербург)

Мальцева О.Н. (Санкт-Петербург)

Моисеева О.М. (Санкт-Петербург)

Недошивин А.О. (Санкт-Петербург)

Салогуб Г.Н. (Санкт-Петербург)

Сорокина Л.А. (Санкт-Петербург)

Цырлин В.А. (Санкт-Петербург)

Editor-in-Chief

E. Shlyakhto

Vice-editors

A. Conrady

M. Karpenko

Secretary

E.V. Selichsheva

Editorial board

E. Baranova (St. Petersburg)

E. Barancevich (St. Petersburg)

N. Vavilov (St. Petersburg)

M. Galagudza (St. Petersburg)

E. Grineva (St. Petersburg)

M. Gordeev (St. Petersburg)

A. Zaritskii (St. Petersburg)

D. Ivanov (St. Petersburg)

T. Karonova (St. Petersburg)

M. Karpenko (St. Petersburg)

A. Kostareva (St. Petersburg)

D. Kurapeev (St. Petersburg)

O. Maltseva (St. Petersburg)

O. Moiseeva (St. Petersburg)

A. Nedoshivin (St. Petersburg)

G. Salogub (St. Petersburg)

L. Sorokina (St. Petersburg)

V. Tsirlin (St. Petersburg)



Федеральный Центр
сердца, крови и эндокринологии
им. В. А. Алмазова

Федерального агентства по
высокотехнологичной медицинской помощи

Подача рукописей и переписка
с авторами, размещение рекламы
и подписка e-mail:
bulletin@almazovcentre.ru

Почтовый адрес издательства:
197341, С.-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, оф. 348
Тел./факс (812) 702-37-16
www.almazovcentre.ru

Тираж 1100 экз.

ISSN 2078-8150

Верстка
и оригинал макет

ООО „ИнфоРА“

Бюллетень зарегистрирован
в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег.
ПИ № ФС77-38713 от 22.01.2010 г.

Тематическая рассылка по специалистам.

Подписка по каталогу агентства "Роспечать" -
подписной индекс 57992

Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в бюллетене, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

СОДЕРЖАНИЕ

Баранцевич Е. П., Гоик В. Г., Баранцевич Н. Е Мониторинг контаминации воздуха больничных помещений плесневыми грибами	4	Функциональная подготовленность лыжников.....	82
Березина А. В., Беляева О. Д., Баженова Е. А., Беркович О. А., Баранова Е. И Качество жизни у больных абдоминальным ожирением	9	Митрофанова Л. Б., Лебедев Д. С., Антонова И. В., Платонов П. Г. Сравнительное морфометрическое исследование различных отделов предсердий при их пароксизмальной персистирующей фибрилляции	85
Дорофейков В. В., Бицадзе Р. М., Обрезан А. Г., Машек О. Н., Кузнецов А. С., Иванов В. И., Барбина А. А. Особенности клинико-лабораторной манифестации сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2-го типа и микроповреждение миокарда.....	18	Морошкина Н.В., Беркович О. А., Богданова М. А., Ларионова В. И., Игнатъева О. И., Баранова Е. И., Шляхто Е. В. Полиморфные варианты гена белка, переносящего эферы холестерина, и их роль в развитии инфаркта миокарда	90
И.В. Емельянов, Н.Г. Авдонина, В.В. Иваненко, Л.С. Коростовцева, Ю.В. Свиричев, А.О. Конради Причины резистентности к терапии пациентов с артериальной гипертензией	27	Накацева Е. В., Мартынова М. Г., Титаренко О. Т., Вонский М. С., Толмачев Д. А., Моисеева О. М. Современные принципы диагностики лечения постперикардиотомного синдрома.....	95
Земцовский Э. В., Конобасов А. М., Трешкур Т. В., Цуринова Е. А., Попов С. В Новые возможности телеметрической экг-диагностики.....	30	Николайчук Е. И., Беляева О. Д., Баженова Е. А., Дыкман Н. А., Беркович О. А. Маркеры неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза.....	102
Каронова Т. Л., Баженова Е. А., Михеева Е. П., Никитина И. Л., Катышева Н. С., Галкина О. В., Гринёва Е. Н., Шляхто Е. В. Роль 25-гидроксид витамина Д ₃ в регуляции углеводного обмена у женщин с избыточным весом	35	Орлова О. В., Недошивин А. О., Бондаренко Б. Б., Барт В. А. Эффекты терапии биспрололом и карведилолом у больных сердечной недостаточностью и сопутствующим облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей	109
Карпенко М. А., Куренков М. В., Жирков А. М. Значение анализа электрокардиограммы с позиций синергетики в оценке степени поражения коронарных артерий у больных ИБС.....	39	Ротарь О. П., Киталаева К. Т., Коростовцева Л. С., Иваненко В. В., Фурсова И. В., Яковлева О. И., Дзюбенко Н. А., Дубровская О. Б., Малев Э. Г., Сокальская Е. А., Литвиненко Е. В., Желнинова Т. А., Солнцев В. Н., Конради А. О Субклиническое поражение органов-мишеней у пациентов интеллектуального труда с факторами риска	114
Козлов П. С., Прокудина М. Н., Малев Э. Г., Цай Н. В., Клокова Е. С. Выявление преходящей ишемии миокарда у больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса при проведении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой ...	44	Румянцева С. А., Кузьмина Ю. В., Силина Е. В., Баранцевич Е. Р., Афанасьев В. В. Комплексная фармакологическая коррекция острой и хрониче- ской церебральной ишемии.....	121
Кулешова Э. В., Дорофейков В. В., Вавилова А. В., Иванов В. И., Барт В. А. Резистентность к аспирину у больных ИБС по данным импедансной агрегатометрии	49	Савелло В. Е., Басек И. В. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в оценке состояния коронарных артерий, аортокоронарных и маммарокоронарных шунтов, стентов.....	125
Курзина Е. А., Жидкова О. Б., Петренко Ю. В., Иванов Д. О Дисплазии соединительной ткани у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию	55	Семернин Е. Н., Гудкова А. Я. Метаболические кардиомиопатии: Системный и кардиомиопатический карнитинный дефицит, липотоксическая кардиомиопатия	132
Кутузова А. Э., Дидур М. Д. Опыт применения мультидисциплинарной оценки состояния больного ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью.....	61	Сердечная Е. В., Татарский Б. А., Истомина Т. А., Кульминская Л. А., Казакевич Е.В., Попов В.В. Дополнительные маркеры риска тромбоэмболического инсульта у больных фибрилляцией предсердий	136
Лебедев Д. С., Татарский Р. Б., Михайлов Г. В., Михайлов Е. Н. Новые технологии катетерной аблации желудочковых тахикардий	65	Судаков Д. С., Зазерская И. Е., Галкина О. В., Богданова Е. О. Дозозависимый эффект потребления кальция при физиологической беременности на минеральную плотность костной ткани в послеродовом периоде	141
Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю., Березина А. В. Особенности парциального напряжения углекислого газа в конечной порции выдоха у больных с систолической сердечной недостаточностью в покое и при выполнении физической нагрузки	73	Хомич М. М., Леонова И. А. Скрининг поражения миокарда в неонатальном периоде...	145
Ломая Е. Г., Романова Е. Г., Лазорко Н. С., Дубина М. В., Зарицкий А. Ю Значимость мутаций гена BCR-ABL в терапии хронического миелолейкоза новыми ингибиторами тирозин-киназ: литературные данные и собственные наблюдения.....	79		
Масанова Ф. М., Черенина С. В.			

МОНИТОРИНГ КОНТАМИНАЦИИ ВОЗДУХА БОЛЬНИЧНЫХ ПОМЕЩЕНИЙ ПЛЕСНЕВЫМИ ГРИБАМИ

Баранцевич Е. П., Гоик В. Г., Баранцевич Н. Е

*ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ,
Институт гематологии, Санкт-Петербург*

Резюме. Провели обследование воздуха стационаров Санкт-Петербурга, в одном из которых в период наблюдения была зафиксирована вспышка внутрибольничного аспергиллеза. Получили данные об уровне контаминации стационаров различного профиля микробным аэрозолем и плесневыми грибами. Определили виды грибов-контаминантов больничных помещений Санкт-Петербурга. Выявили повышенное содержание микробного аэрозоля и грибов – возбудителей инвазивного аспергиллеза в период вспышки этого заболевания в воздухе больничных помещений. Сделали вывод о целесообразности мониторинга содержания микробного аэрозоля и плесневых грибов в воздухе, что может служить ценным методом оценки микробного пейзажа и прогнозирования вспышек внутрибольничных микотических инфекций.

Ключевые слова: аспергиллез, плесневые грибы, воздух, больничные помещения.

MONITORING OF MOULDS CONTAMINATION OF THE AIR OF HOSPITALS

Barantsevich E. P., Goik V. G., Barantsevich N. E.

Almazov Federal Center of heart, blood and endocrinology, St.-Petersburg, Russia

Abstract. The air of different hospitals of St.Petersburg was investigated during the outbreak of nosocomial aspergillosis in one of them. Data on contamination of air with microbial aerosol and moulds was analyzed, including spectrum of fungi, contaminating hospital environment. The increased concentration of microbial aerosol and fungi – agents of invasive aspergillosis was determined in the hospital air during the outbreak of infection. The conclusion of value of monitoring the concentrations of microbial aerosol and moulds in the air of hospitals, that may help to predict the outbreaks of systemic mycoses, was made.

Key words: aspergillosis, moulds, air, hospital environment.

Введение

В последние годы наблюдают неуклонный рост заболеваемости инвазивными микозами среди иммунокомпрометированных больных: перенесших ожоговую травму, кардиохирургическое вмешательство, трансплантацию органов и тканей, а также больных синдромом приобретенного иммунодефицита, онкогематологическими заболеваниями и детей первого года жизни. Высокая восприимчивость к грибной инфекции, селекция устойчивых к антимикотикам штаммов, расширение спектра возбудителей, появление новых факторов передачи патогенна, нарушение санитарно-эпидемиологического режима в отделениях приводят к возникновению как единичных, так и групповых заболеваний инвазивными микозами, нередко приводящих к фатальному исходу [1, 2, 3].

В большинстве случаев госпитальные микотические инфекции, обусловленные плесневыми грибами, вызываются *Aspergillus* spp., преимущественно *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* [4, 5, 6, 7]. Плесневые грибы, в отличие от бактерий, способны размножаться в помещении, используя в качестве источника питания органические вещества, которые присутствуют в дереве, бумаге, краске, пыли, в коже и выделениях человека и животных, пище и продуктах питания [5, 6, 7, 8].

Плесневые микозы могут развиваться в результате непосредственного контакта со спорами, находящимися на поверхностях, однако попадание спор или конидий

в органы дыхания является наиболее распространенным путем проникновения этих возбудителей в организм. Патологические изменения при этом (колонизация, инвазия, гиперчувствительность) зависят от степени подавления иммунитета, времени экспозиции и вирулентности штамма [8, 9, 10].

Особую опасность представляет вдыхание спор токсигенных грибов. Так, споры *Stachybotrys* spp., живущие во влажных помещениях на бумажных обоях и веществах из целлюлозы, содержит сильные микотоксины. Споры токсигенных плесеней *A. versicolor*, *A. flavus* и др.. способны подавлять иммунитет [11, 12, 13].

До настоящего времени воздух остается одним из немногих объектов окружающей среды, в отношении которого отсутствуют современные стандарты микробиологического и микологического анализа, а также общепринятые критерии оценки его качества [14, 15]. Это во многом определяется тем, что представления о микробной экосистеме воздушной среды больничных помещений все еще базируются на методах исследований, применяемых с 50-х годов прошлого столетия и регламентированных инструкциями и рекомендациями, которые в основной своей части не претерпели значительных изменений. Несмотря на введение жестких критериев качества воздуха в больничных помещениях, согласно которым в дм^3 воздуха «чистых» и «условно-чистых» помещений плесневые грибы присутствовать не должны, методологическая база контроля этих показателей до настоящего времени не разработана [16].

Материалы и методы

Качественная и количественная характеристика грибного пейзажа воздуха исследована в реанимационном отделении многопрофильного стационара, и палатах гематологической клиники, в родильном зале и детских комнатах родильного дома, в операционных травматологического, кардиохирургического, общехирургического и ожогового стационаров.

Во всех обследованных помещениях воздухообмен осуществлялся за счет естественной приточно-вытяжной вентиляции. Температура воздуха в помещениях составляла 20–22 °С, влажность 60% (погрешность определения $\pm 5\%$).

Пробы воздуха в каждом помещении отбирали в часы наибольшей функциональной нагрузки с интервалом между заборами проб от 10 до 60 минут. Точки для отбора проб воздуха выбирали с учетом максимального риска возможной контаминации воздушной микрофлорой пациентов (у операционного стола, у постели больного) в двух или более фиксированных местах на высоте 1 м 20 см от уровня пола.

Перед получением каждой пробы части пробоотборника фламбировали спиртом. Для уменьшения влияния на обсемененность проб воздуха лиц, проводивших исследование, при работе с прибором всегда использовали стерильные халаты, маски и колпаки.

Для определения параметров микробного аэрозоля использовали импактор БП 50/100/200. Отбор проб производили с объемной скоростью 50 л/мин.

Значения (C_t) объемной биологической концентрации микробного или грибного аэрозоля определяли по формуле:

$$C_t = N: (V \times t) \times 1000,$$

где C_t — объемная концентрация микробного аэрозоля; N — общее число колоний на всех четырех чашках импактора; V — объемная скорость пробоотбора, л/мин; t — время пробоотбора, мин.

При изучении параметров микробного аэрозоля в воздухе больничных помещений различного профиля исследования проводили на среде МПА. Общее количество исследованных проб воздуха составило 354 образца. Измерения обсемененности воздуха плесневыми грибами провели на среде Сабуро. Чашки с посевами проб аэрозоля инкубировали первые 24 часа при 37 °С, последующие 72 часа при 22 °С.

Идентификацию грибов осуществляли по культуральным, морфологическим и биохимическим свойствам.

Результаты и обсуждения

Сведения по характеристике воздушной экосистемы больничных помещений в литературе крайне скудны. В частности, ощущается явный недостаток реальной информации о концентрации в воздухе больниц микроорганизмов как патогенных, так и сапрофитных, а также данных о факторах, влияющих на уровень контаминации воздушной среды.

В настоящем исследовании изучили степень контаминации воздушной среды микроорганизмами в помещениях стационаров разного профиля Санкт-Петербурга (табл. 1).

Таблица 1

**ОБЪЕМ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ВОЗДУХА
И ПЕРЕЧЕНЬ БОЛЬНИЧНЫХ ПОМЕЩЕНИЙ**

№ код	Профиль госпитального помещения	Количество проб воздуха
1.	Гематологический стационар № 1	57
2.	Гематологический стационар № 2	47
3.	Родильный зал родильного дома	50
4.	Детские комнаты родильного дома	43
5.	Операционная кардиохирургического стационара	44
6.	Операционная травматологического стационара	36
7.	Операционная ожогового стационара	39
8.	Операционная клиники общехирургического профиля	37

Оценку контаминации воздуха больничных помещений проводили с использованием 4-х каскадного импактора, позволяющего производить более точные измерения показателей микробного и грибного загрязнения по сравнению с использующимися в настоящее время аппаратами [16]. Данные по оценке микробного аэрозоля воздуха и общей концентрации в нем микроорганизмов приведены в табл. 2. Наиболее высокие показатели загрязненности воздуха отметили в отделении интенсивной терапии многопрофильного стационара (концентрация

Таблица 2

**ОБЩАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ МИКРОБНОГО АЭРОЗОЛЯ
В ОБСЛЕДОВАННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПОМЕЩЕНИЯХ**

№ / код помещения по табл. 1	Концентрация аэрозоля $M \pm m$, КОЕ/м ³	Стандартное отклонение σ	Мода	Коэффициент вариации $V, \%$
1	2530,7 $\pm$ 186,7	1178,7	1980	46,6
2	5202,2 $\pm$ 456,4	2499,9	4793	48,1
3	915,3 $\pm$ 93,8	538,9	593	58,9
4	2002 $\pm$ 403,6	1935,5	830	96,7
5	2354 $\pm$ 233,8	1214,8	2060	51,6
6	1781,5 $\pm$ 585,5	2414,3	973	135,5
7	2029,1 $\pm$ 274,5	1478,2	1140	72,8
8	1728,5 $\pm$ 188,0	840,6	1040	48,6

Таблица 3

КОНЦЕНТРАЦИЯ ПЛЕСНЕВЫХ ГРИБОВ В МИКРОБНОМ АЭРОЗОЛЕ МЕДИЦИНСКИХ ПОМЕЩЕНИЙ

№ / код помещения по табл. 1	Концентрация аэрозоля, $M \pm m$, КОЕ/м ³	Стандартное отклонение σ	Мода	Коэффициент вариации %
1	243,6 $\pm$ 58,9	172,8	90	70,9
2	809,1 $\pm$ 298,1	632,6	350	78,2
3	161,1 $\pm$ 28,1	111,7	74	69,3
4	122,2 $\pm$ 42,9	105,9	30	86,7
5	201,2 $\pm$ 49,6	157,5	40	78,3
6	64,5 $\pm$ 9,3	38,5	50	59,7
7	84,2 $\pm$ 13,6	63,6	10	75,5
8	148,7 $\pm$ 33,9	101,8	30	68,5

аэрозоля 5202,2 $\pm$ 456,4 КОЕ/м³; мода 4793 КОЕ/м³; коэффициент вариации 48,1%), наименее загрязненным был воздух в родильном зале (концентрация аэрозоля 915,3 $\pm$ 93,8 КОЕ/м³; мода 593 КОЕ/м³; коэффициент вариации 58,9%). В остальных обследованных помещениях достоверных различий обсемененности воздуха микроорганизмами не было.

Примечательными представляются результаты оценки воздуха операционной травматологической клиники. Здесь обращает на себя внимание то, что при сходной сравнительно с воздухом помещений других стационаров концентрации микробного аэрозоля в воздухе, (1781,5 $\pm$ 585,5 КОЕ/м³, мода 973 КОЕ/м³) коэффициент вариации (135,5%) почти в 3 раза превосходит вариации, которые отмечены при оценке результатов в большинстве обследованных стационаров. Можно предположить, что такое варьирование результатов связано с особенностью работы в операционной этой клиники. Эти данные свидетельствуют о необходимости многократных исследований воздуха стационаров подобного профиля для получения объективной картины состояния воздушной среды.

Полярные характеристики были получены при исследовании воздуха в помещениях двух стационаров: родильном зале, где показатель общей микробной обсемененности был наименьшим (915,3 $\pm$ 93,8 КОЕ/м³, мода 593 КОЕ/м³) и в отделении интенсивной терапии, в котором загрязненность воздуха в 2–2,5 раза превышала средние показатели остальных стационаров (5202,2 $\pm$ 456,4 КОЕ/м³; мода 4793 КОЕ/м³). В последнем в период проведения исследования была вспышка диссеминированного аспергиллеза среди иммунокомпрометированных больных, обусловленная *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger*.

Достоверные различия в показателях загрязненности воздуха плесневыми грибами (табл. 3) были зарегистрированы в помещении отделения интенсивной терапии многопрофильного стационара, в котором в период обследования была отмечена вспышка инвазивного аспергиллеза. (концентрация плесневых грибов 809,1 $\pm$ 298,1 КОЕ/м³; мода 350 КОЕ/м³, $p < 0,05$). В остальных стационарах в воздухе выявили достоверно не различающиеся ($p > 0,05$) концентрации плесневых грибов (табл. 3).

В воздухе больничных помещений различного назначения обнаружили плесневые грибы, принадлежащие к 9 родам и 15 видам (табл. 4).

По частоте обнаружения и уровням контаминации воздуха первое место занимали грибы рода *Penicillium*. Средние концентрации этих грибов колебались от 43 КОЕ/м³ (операционная ожогового стационара) до 348 КОЕ/м³ (гематологический стационар). На втором месте были грибы рода *Aspergillus*. Наибольшие уровни загрязнения воздуха этими грибами выявили в отделении интенсивной терапии многопрофильного стационара (295 КОЕ/м³). Среди грибов этого рода наиболее часто обнаруживали *A. flavus*, *A. niger*, *A. fumigatus*. Их концентрация составляла от 30 до 90% всей сапрофитной плесневой микрофлоры. Заметное место в пейзаже грибов-контаминантов занимали *Scopulariopsis brevicalis* и *Chrysonilia sitophila* (табл. 4).

Наибольшую контаминацию (широкий спектр плесневых грибов и высокая концентрация их спор в воздухе) отметили в воздушной среде отделения интенсивной терапии многопрофильного стационара (табл. 4). Нагрузка сапрофитными грибами на воздух подавляющего большинства больничных помещений варьировала сравнительно мало и достоверно не отличалась.

Приведенные наблюдения демонстрируют значение контаминации больничного воздуха большими концентрациями грибов-сапрофитов. Безопасный уровень экспозиции до настоящего времени дискутируется. В ряде наблюдений [11, 17, 18] подчеркивается прямая связь между количеством спор *Aspergillus* в больничном воздухе и заболеваемостью внутрибольничным аспергиллезом. Если для обычных стационаров величина допустимой концентрации плесневых грибов в воздухе оценивается как 100 КОЕ/м³, то для отделений, в которых на лечении находятся больные с выраженным иммунодефицитом, требования к допустимой концентрации спор более высокие (0, 01 КОЕ/м³). Наиболее жесткие требования к концентрации плесневых грибов в воздухе содержатся в отечественных нормативных документах [15].

Выводы

1. Воздух больничных помещений Санкт-Петербурга контаминирован грибами.
2. Микробный пейзаж воздуха в части, касающейся микобиоты, сходен в стационарах различного профиля.
3. Развитие вспышки инвазивного аспергиллеза ассоциировано с повышением концентрации микробного аэрозоля в воздухе чистых помещений, в которых находятся иммунокомпрометированные больные.

Таблица 4

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ ПЛЕСНЕВЫХ ГРИБОВ
В ВОЗДУХЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

№ код	Виды плесневых грибов	М КОЕ/м³	σ	m	min	Max
1	<i>A. ochraceus</i>	1	5	0,69	0	11
	<i>A. flavus</i>	4	11,1	1,03	0	18
	<i>A. fumigatus</i>	2	7	0,96	0	15
	<i>A. versicolor</i>	46	57	2,64	0	115
	<i>Monilia sitophila</i>	56	72	5,03	0	89
	<i>R. rubra</i>	5	8	0,34	0	12
	<i>Fusarium spp.</i>	61	87	2,34	0	112
	<i>Penicillium spp.</i>	348	463	17,1	2	697
	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	8	9	0,73	0	19
2	<i>A. ochraceus</i>	8	9,06	1,97	0	26
	<i>A. flavus</i>	244	195,3	28,2	0	297
	<i>A. niger</i>	38	42,1	6,71	0	54
	<i>A. fumigatus</i>	5	6,3	1,96	0	20
	<i>Monilia sitophila</i>	427	404,1	35,4	0	586
	<i>Rhizomucor spp.</i>	18	21,4	4,2	0	72
	<i>Penicillium spp.</i>	253	167,5	32,1	0	489
3	<i>Penicillium spp.</i>	77,03	122,35	21,63	7	640
	<i>A. ventii</i>	19,4	21,1	3,73	0	70
	<i>A. terreus</i>	12,09	18,7	3,30	0	90
	<i>Mucor racemosus</i>	2,31	9,03	1,59	0	50
5	<i>Penicillium spp.</i>	117,28	143,32	25,34	10	593
	<i>A. fumigatus</i>	11,31	24,07	4,26	0	107
	<i>A. flavus</i>	4,03	15,30	2,70	0	80
	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	14,09	28,49	5,04	0	130
6	<i>Penicillium spp.</i>	37,9	34,21	7,65	0	120
	<i>A. flavus</i>	3,8	7,07	1,58	0	20
	<i>Alternaria spp.</i>	2,5	4,44	0,99	0	10
	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	16,0	30,85	6,89	0	100
7	<i>Penicillium spp.</i>	43,37	63,17	7,63	0	140
	<i>Stemphylium verruculosum</i>	17,92	26,70	5,45	0	90
	<i>A. versicolor</i>	10,13	13,20	2,69	0	40
	<i>A. ochraceus</i>	6,3	10,13	2,06	0	30
8	<i>Penicillium spp.</i>	124,95	117,13	26,19	0	468
	<i>A. niger</i>	4,55	11,62	2,59	0	41
	<i>Rhizopus orizae</i>	1,0	2,74	0,61	0	10
	<i>A. ochraceus</i>	1,85	5,03	1,12	0	20

Обозначения: М — среднее значение концентрации плесневых грибов в воздухе; σ — стандартное отклонение; m — ошибка средней; min — минимальное значение концентрации плесневого аэрозоля; max — максимальное значение концентрации плесневого аэрозоля.

4. Состав микобиоты воздуха в отделении интенсивной терапии в период вспышки инвазивного аспергиллеза отличается по качественному составу грибов-контаминантов от воздуха стационаров, где системные микозы не наблюдаются, и сопровождается повышением содержания потенциально патогенных для человека *Aspergillus spp.*

5. В воздухе гематологического стационара в период вспышки инвазивного аспергиллеза присутствуют возбудители инфекции (*A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger*) в концентрации, превышающей таковую в стационарах, пациенты которых не страдают инвазивными микозами.

6. Мониторинг концентрации плесневых грибов в воздухе «чистых» и «условно-чистых» помещений представляется ценным методом оценки грибного пейзажа и прогнозирования вспышек внутрибольничных инфекций, обусловленных этой группой возбудителей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванова Л. В., Баранцевич Е.П., Гоик В.Г., Жиховский С. В., Шляхто Е. В. Сравнительный анализ видового состава грибов, выделенных из воздуха больничных помещений на этапах окончания строительства и начала функционирования многопрофильного стационара // Проблемы медицинской микологии. — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 90.

2. Ильина В. Я. Эпидемиология микозов на современном этапе. // Проблемы медицинской микологии. — 2002. — Т. 4, № 2. С. 63–64.
3. Елинов Н. П. Резистентность грибов к антимикотикам — частный случай биологической закономерности, касающейся стабильности открытых биосистем // Проблемы медицинской микологии. — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 3–8.
4. Kuhn M., Ghannoum M. A. Health effects of *Aspergillus* in food and air // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2003, Vol. 16, N. 1. — P. 144–172.
5. Patterson T. F., Kirkpatrick W.R., White M. et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. — *Medicine (Baltimore)*. — 2000. — Vol. 79. — P. 250–260.
6. Hayes-Lattin B., Maziarz K.T. Update in the epidemiology, prophylaxis and treatment of fungal infections in patients with hematologic disorders // *Leuk Lymphoma*. — 2004. — Vol. 45. — P. 669–680.
7. Geffers C., Zuschneid I., Sohr D. et al. Microbiological isolates associated with nosocomial infections in intensive care units: data of 274 intensive care units participating in the German Nosocomial Infections Surveillance System (KISS) // *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. — 2004. — Vol. 39, № 1. — P. 762–770.
8. Kilch M. A. Health effects of *Aspergillus* in food and air // *Toxicol. Ind. Health*. — 2009. — Vol. 25. — P. 657–667.
9. Pini G., Faggi E., Donato R. et al. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients and the influence of hospital renovation // *Mycoses*. — 2008. — Vol. 51. — P. 117–122.
10. Botzenhart K. Microbiological aspects of air contamination // *Maitrise et technologiques*. — 1987. — P. 31
11. Overberger P.A., Wadowsky R. M., Schaper M. M. Evaluation of airborne particulates and fungi during hospital renovation // *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* — 1995. — Vol. 56. — P. 706–712.
12. Lidwell O. M., Lowbury E. J., Whyte W. et al. Airborne contamination of wounds in Joint replacement operations: the relationship to sepsis rates. — *J.Hosp.Infect.* — 1983. — № 4 — P. 121–131.
13. Влодавец В. В. Задачи санитарной микробиологии по предупреждению внутрибольничных инфекций // *Гигиена и санитария*. — 1984. — № 10. — С. 17–20.
14. Влодавец В. В. Исследование микрофлоры воздуха в помещениях лечебных учреждений // *Методы индикации биоценоза патогенных и потенциально-патогенных микроорганизмов в объектах окружающей среды*. — М., 1985. — С. 4–11.
15. Санитарные правила и нормы 2.1.3.1375-03
16. Воробейчиков Е. В., Гранстрем К. О., Гончаров В. И., Шевченко А. И. Сравнительная оценка методов и приборов, применяемых для микробиологических исследований воздуха закрытых помещений // *Проблемы санитарно-эпидемиологического благополучия населения: Сборник научных трудов СПбГМА им. И.И. Мечникова*. — СПб., 1996. — Ч. II. — С. 104–112.
17. Patterson T. F., Kirkpatrick W. R., White M. et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes // *Medicine (Baltimore)*. — 2000. — Vol. 79. — P. 250–260.
18. Pini G., Faggi E., Donato R. et al. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients and the influence of hospital renovation. *Mycoses // Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2009. — Vol. 63 (Supplement 1). — P. 21–22.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Березина А. В., Беляева О. Д., Баженова Е. А., Беркович О. А., Баранова Е. И.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования

«Санкт-Петербургский медицинский университет им. академика И. П. Павлова

Федерального Агентства по Здравоохранению и социальному развитию»,

Институт ССЗ ГОУВПО «СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова ФАЗСР», лаборатория ИБС

Резюме. Цель исследования. Оценить качество жизни и определить факторы, влияющие на его показатели, у больных абдоминальным ожирением.

Материалы и методы. В исследование были включены 105 пациентов в возрасте от 30 до 55 лет с абдоминальным ожирением (АО) и 20 здоровых мужчин и женщин, сопоставимого возраста с ИМТ < 25 кг/м². Оценка показателей КЖ проводилась с помощью опросника SF-36. Так же оценивали: антропометрические параметры, соотношение жировой и безжировой массы тела, социально-демографический статус, уровень физической активности и характер питания, вредные привычки, семейную предрасположенность к ожирению. Уровень физической работоспособности (ФР) определяли методом кардиопульмонального тестирования.

Результаты. Качество жизни (КЖ) у больных с АО снижено как в сфере физического, так и психического благополучия ($48,6 \pm 0,8$ и $53,9 \pm 0,9$, $38,5 \pm 0,9$ и $42,9 \pm 1,7$; $p = 0,003$, $p = 0,03$ соответственно). У женщин с АО КЖ хуже, чем у мужчин по шкалам физического и социального функционирования ($47,5 \pm 1,1$ и $50,8 \pm 1,4$, $43,3 \pm 1,2$ и $49,3 \pm 2,1$; $p = 0,0001$, $p = 0,02$ соответственно). Выявлена обратная связь между ИМТ, жировой массой тела и физическим компонентом КЖ ($r = 0,3$, $p = 0,003$; $r = -0,3$, $p = 0,001$). У пациентов с АО и более высоким уровнем образования, высоким доходом, имеющих семьи, КЖ было значительно выше. КЖ у курящих пациентов было снижено по шкале физического функционирования ($p = 0,03$). У больных с АГ и АО выявлено значимое снижение физического компонента КЖ ($p = 0,008$). Уровень ФР прямо связан с физическим благополучием больных АО ($r = 0,2$, $p = 0,03$).

Выводы. У пациентов с абдоминальным ожирением качество жизни снижено в сфере физического и психологического благополучия. У женщин с абдоминальным ожирением качество жизни хуже, чем у мужчин. Качество жизни у больных абдоминальным ожирением зависит от следующих факторов: индекса массы тела, количества жировой массы тела, артериальной гипертензии, курения, уровня физической тренированности.

Ключевые слова: качество жизни, абдоминальное ожирение, социально-демографический статус, антропометрические показатели, артериальная гипертензия.

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ABDOMINAL OBESITY

Berezina A. V., Belyaeva O. D., Bazhenova E. A., Berkovich O. A., Baranova E. I.

Saint-Petersburg State Medical University n. a. I. P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract. Objective. To investigate health-related quality of life (HRQL) and to reveal factors, influencing on parameters of it in patients with abdominal obesity (AO).

Methods. 105 patients with AO (age $43,2 \pm 0,8$ yrs, BMI — $32,5 \pm 0,4$ kg/m²) and 20 persons with BMI < 25 kg/m² were examined. HRQL was assessed by means of the SF-36 health questionnaire. Anthropometric parameters, body fat (BF) and lean body mass (LBM) were estimated. Socio-demographic characteristics, somatic disorders, the level of physical activity and nutrition, smoking, were investigated with personal questionnaire. The level of exercise performance was determined by cardiopulmonary exercise test.

Results. Patients with AO had significantly low means of physical and mental health compared to persons with BMI < 25 kg/m² ($48,6 \pm 0,8$ and $53,9 \pm 0,9$, $p = 0,003$; $38,5 \pm 0,9$ and $42,9 \pm 1,7$, $p = 0,03$, respectively). Significant difference in physical health in women and men with AO was revealed ($47,5 \pm 1,1$ and $50,8 \pm 1,4$, $p = 0,0001$). HRQL was better in family patients with high level of education and incomes. Physical health was lower in patients with AO and arterial hypertension BP $\geq 140/90$ mm Hg ($n = 42$), than in normotensives ($46,1 \pm 1,1$ and $50,0 \pm 1,2$; $p = 0,008$). Physical functioning is worse in smoking patients with AO, than nonsmokers ($80,2 \pm 1,7$ and $88,5 \pm 3,1$; $p = 0,03$). Negative correlations between BMI and physical functioning ($r = -0,3$, $p = 0,003$), BF and physical health ($r = -0,3$, $p = 0,001$) were revealed. Positive correlations between exercise performance and physical health ($r = 0,2$, $p = 0,03$) were found.

Conclusion. Patients with AO had lower physical and mental health than none-obese persons. Factors influencing HRQL were: female, high BMI and body fat, low social-demographic level, arterial hypertension, smoking and level of exercise performance.

Key words: HRQL, abdominal obesity, social-demographic status, Anthropometric parameters, arterial hypertension.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1947 год) здоровье человека характеризуется не только отсутствием заболевания, но и физическим, душевным и социальным благополучием, которые в настоящее время объединены понятием «качество жизни» [1]. При определении этого понятия была сделана попытка выделить аспекты жизни пациента, которые в наибольшей степени зависимы от состояния

здоровья, наличия болезней и их лечения. В результате клинических и психологических исследований было выделено качество жизни (КЖ), обусловленное здоровьем (HRQL — health-related quality of life). За 30 лет научных и клинических исследований в этом направлении было установлено, что качество жизни тесно связано со здоровьем человека и ухудшается при различных хронических заболеваниях.

В связи с увеличением распространенности ожирения и ассоциированных с ним заболеваний возрастает интерес к изучению причин развития этого феномена и КЖ у данной категории больных. Так как ожирение — хроническое, гетерогенное заболевание, обусловленное взаимодействием генетических, социальных, семейных и индивидуальных факторов, то не удивительно, что оценить связь между ожирением и КЖ в различных сферах довольно сложно. Влияние ожирения на КЖ у пациентов без сопутствующих хронических заболеваний мало изучено. Вместе с тем, существует точка зрения, что КЖ у больных ожирением, оцененное по общим и специальным опросникам, ниже, чем в общей популяции. Однако при лечении ожирения различными способами КЖ у этих пациентов улучшается. Поэтому изучение патогенетических механизмов, влияющих на КЖ у больных абдоминальным ожирением (АО) имеет важное значение, как для понимания причин, способствующих развитию ожирения, так и для подбора терапии и оценки эффективности лечения.

Цель исследования

Оценить качество жизни и определить факторы, влияющие на его показатели, у больных абдоминальным ожирением.

Материалы и методы

В исследование были включены 105 пациентов в возрасте от 30 до 55 лет (средний возраст $43,1 \pm 0,6$ года) с АО. Окружность талии (ОТ) у женщин составила $99,1 \pm 1,3$ см, у мужчин — $108,3 \pm 1,1$ см. [2]. Среди обследованных было 72 (68,8%) женщины и 33 (31,2%) мужчины сопоставимого возраста ($42,91 \pm 0,7$ года и $43,3 \pm 1,2$ года, соответственно; $p > 0,05$). Индекс массы тела (ИМТ) составил $32,5 \pm 0,4$ кг/м² и не отличался у мужчин и женщин ($32,9 \pm 0,5$ кг/м² и $31,4 \pm 0,5$ кг/м² соответственно; $p > 0,05$). Избыточную массу тела имели 28 (26,6%) человек и 77 (73,4%) — имели ожирение различной степени. В исследование не включались пациенты, имеющие ИБС, сахарный диабет, ОНМК, онкологические заболевания, заболевания суставов.

Для выявления возможных различий в показателях качества жизни (КЖ) с людьми, не страдающими АО, было оценено КЖ в группе сравнения, которую составили 20 здоровых мужчин и женщин, сопоставимого возраста ($42,1 \pm 0,6$ года) и ИМТ < 25 кг/м². Оценка показателей КЖ проводилась с помощью опросника SF-36 с использованием результатов по восьми шкалам и двум суммарным показателям, отражающим физическое и психическое благополучие. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100 баллами. Более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Количественно оценивались следующие показатели КЖ: общее состояние здоровья (General Health, GH); физическое функционирование (Physical Functioning, PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning, RP); интенсивность боли (Bodily Pain, BP); влияние эмоционального состоя-

ния на ролевое функционирование (Role-Emotional, RE); социальное функционирование (Social Functioning, SF); жизненная активность или жизнеспособность (Vitality); самооценка психического здоровья (Mental Health, MH). Так же рассчитывался и оценивался суммарный физический компонент (PHsum), объединяющий первые 4 показателя, и суммарный психический компонент (MHsum), объединяющий остальные показатели.

По общепринятым правилам измерялись следующие антропометрические параметры: вес тела, рост, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) [3]. Соотношение жировой (ЖМТ %) и безжировой массы тела (БЖМТ, кг), то есть композиция тела, рассчитывалась на основании измерений суммы 3 подкожно-жировых складок с помощью калипера по методике A. S. Jackson и M. L. Pollack [4].

По данным опросника оценивали: социально-демографический статус (пол, семейное положение, образование, доход семьи), уровень физической активности (ФА) и характер питания, вредные привычки (курение), соматический статус (наличие сопутствующих заболеваний), давность и семейную предрасположенность к ожирению.

По данным пищевых дневников рассчитывалось среднесуточное потребление калорий (ккал) и жира (г). Для каждого пациента был рассчитан среднесуточный расход энергии (ккал) на общую физическую активность (ФА) и расход энергии на физические тренировки (ФТ) (ккал/нед).

Уровень физической работоспособности (ФР) определяли методом кардиопульмонального тестирования (КПНТ) (V_{max} 29 Series, SensorMedics, Yorba Linda, California). Пациентам проводилась физическая нагрузка (ФН) на тредмиле в ступенчато-возрастающем режиме до критериев максимальной нагрузки, или других симптомов, ограничивающих дальнейшее выполнение ФН. Критериями максимальной ФН являлись: достижение максимального потребления кислорода (VO_{2max}), максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), максимально предсказуемой мощности ФН, субъективные ощущения соответствующие 9–10 баллам по 10-балльной шкале Борга. При невозможности достижения максимальной нагрузки оценивалось VO_{2peak} и другие «пиковые» показатели кардиореспираторной системы, а также симптомы, ограничивающие дальнейшее выполнение ФН. Значение VO_{2peak} или VO_{2max} $\geq 84\%$ от VO_{2max} предсказуемой и уровень АП соответствующих 40–60% от VO_{2max} считались нормальными [5].

Статистическая обработка данных производилась с использованием программы SPSS 17.0RU для Windows. Рассчитывались следующие показатели: средние значения, ошибка среднего ($M \pm m$). Сравнение средних показателей проводилось с помощью непараметрических методов статистики, с использованием критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U Test). Критерием статистической достоверности полученных выводов считали $p < 0,05$. Так же проводился регрессионный анализ и использовался χ^2 — критерий и критерий Фишера для выявления достоверности различий по таблицам сопряженности.

Результаты

В ходе исследования было установлено, что у больных АО показатели КЖ, отражающие суммарный физический и психологический компоненты достоверно ниже, чем в группе сравнения (табл. 1). Снижение суммарного физического компонента у больных АО обусловлено более низкими показателями КЖ по шкалам общего состояния здоровья и физического функционирования, чем в группе сравнения. Суммарный психологический компонент снижен за счет таких параметров КЖ, как жизнеспособность и самооценка психического здоровья. Эти результаты свидетельствуют о том, что КЖ у больных с АО снижено как в сфере физического, так и психического благополучия.

Больные с АО были разделены на 4 группы в зависимости от степени ожирения: 26,7% больных имели избыточную массу тела (ИМТ — 25–29,9 кг/м²; I группа), 44,8% ожирение 1-й степени (ИМТ — 30–34,9 кг/м², II группа), 22,9% ожирение 2-й степени (ИМТ — 35–39,9 кг/м², III группа), 5,7% ожирение 3-й степени (ИМТ более 40 кг/м², IV группа). Установлено достоверное различие по шкале физического функционирования у больных III и IV групп (81,4 ± 2,8 и 66,0 ± 3,3, $p = 0,01$). Показатели, характеризующие физическое функционирование, интенсивность боли, а так же суммарный физический компонент у больных АО 4-й степени были существенно ниже, чем у больных АО с избыточной массой тела (66,0 ± 3,3 и 85,0 ± 2,3, $p = 0,003$; 47,6 ± 5,1 и 75,5 ± 5,3, $p = 0,02$; 41,3 ± 2,8 и 51,4 ± 1,6, $p = 0,016$, соответственно). Корреляционный анализ выявил отрицательную связь между ИМТ и физическим функционированием, а так же суммарным физическим компонентом КЖ ($r = -0,3$, $p = 0,003$ и $r = -0,3$, $p = 0,004$, соответственно). Таким образом, с увеличением ИМТ ухудшаются показатели КЖ, отражающие физическое благополучие. Установлена прямая корреляционная связь между ОТ, массой тела и суммарным психологическим компонентом ($r = 0,3$, $p = 0,006$, $r = 0,3$, $p = 0,007$, соответственно). Вместе с тем, установлена разнонаправленная связь между показателями КЖ и жировой и безжировой массы тела (табл. 3).

Таким образом, компоненты композиции тела по-разному влияют на КЖ больных АО. Методом регрессионного шагового анализа было установлено, что ИМТ является определяющим антропометрическим параметром, влияющим на суммарный физический компонент ($r^2 = 0,1$, $p = 0,002$), в то время как безжировая масса тела оказывает наибольшее влияние на суммарный психологический компонент ($r^2 = 0,01$, $p = 0,003$). Методом регрессионного анализа установлено, что жировая масса тела является определяющим параметром, влияющим на следующие шкалы КЖ: физическое функционирование ($r^2 = 0,1$, $p = 0,002$), ролевое функционирование, обусловленное состоянием здоровья ($r^2 = 0,05$, $p = 0,04$), интенсивность боли ($r^2 = 0,1$, $p = 0,0001$), самооценку психического здоровья ($r^2 = 0,08$, $p = 0,008$). Безжировая масса тела — ведущий параметр, оказывающий наибольшее влияние на жизнеспособность ($r^2 = 0,06$, $p = 0,03$) и ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ($r^2 = 0,06$, $p = 0,02$).

Женщины с АО имели более низкие показатели КЖ по шкалам физического и социального функционирования, а так же по шкале интенсивность боли, чем мужчины (47,5 ± 1,1 и 50,8 ± 1,4; 43,3 ± 1,2 и 49,3 ± 2,1; 67,5 ± 3,0 и 78,6 ± 4,4; $p_1 = 0,0001$, $p_2 = 0,02$, $p_3 = 0,03$, соответственно). Несмотря на то, что ИМТ был сопоставим у мужчин и женщин (32,9 ± 0,5 кг/м² и 31,4 ± 0,5 кг/м², $p > 0,05$; соответственно), а масса тела у мужчин была больше, чем у женщин (100,8 ± 1,7 кг и 89,1 ± 1,7 кг, $p = 0,0001$), количество жировой массы тела было значимо больше у женщин (28,6 ± 0,6% и 20,2 ± 0,8%, $p = 0,0001$). Можно предположить, что одним из факторов, обуславливающих такие различия показателей КЖ, является большее количество жировой массы тела у женщин.

Как видно из табл. 2, мужчины и женщины с АО не отличались по уровню образования и семейному положению ($p > 0,05$), но установлено значимое отличие среди них по уровню доходов ($p = 0,0001$). Следует отметить, что по социально-демографическим параметрам группа сравнения достоверно отличалась только по уровню доходов ($\chi^2 = 9,7$, $p = 0,04$).

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Показатели качества жизни	Абдоминальное ожирение (n = 105)	Группа сравнения (n = 20)	P
Общее состояние здоровья (GH)	58,4 ± 1,7	76,4 ± 2,9	$p = 0,0001$
Физическое функционирование (PF)	81,6 ± 1,5	95,3 ± 1,2	$p = 0,0001$
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	67,9 ± 3,7	80,3 ± 5,3	$p = 0,3$
Интенсивность боли (BP)	71,4 ± 2,5	79,9 ± 5,3	$p = 0,1$
Влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование (RE)	60,3 ± 4,1	75,1 ± 8,3	$p = 0,1$
Социальное функционирование (SF)	45,3 ± 1,1	49,5 ± 1,5	$p = 0,08$
Жизнеспособность (VT)	53,1 ± 1,7	64,7 ± 4,6	$p = 0,005$
Самооценка психического здоровья (MH)	60,3 ± 1,6	70,7 ± 3,2	$p = 0,009$
Суммарный физический компонент (PHsum)	48,6 ± 0,8	53,9 ± 0,9	$p = 0,003$
Суммарный психологический компонент (MHsum)	38,5 ± 0,9	42,9 ± 1,7	$p = 0,03$

Таблица 2

СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Показатели	Количество человек (n = 105)	%	Мужчины (n = 33), %	Женщины (n = 72), %	p
Образование:					p > 0,05
Высшее	69	65,7	27 (25,7%)	42 (39,9%)	
Ср.специальное	23	21,9	4 (3,8%)	19 (18,1%)	
Среднее	13	12,4	2 (1,9%)	11 (10,5%)	
Семейное положение:					p > 0,05
Замужем/женат	74	70,5	28 (26,7%)	46 (43,8%)	
Разведен	12	11,4	2 (1,9%)	10 (9,5%)	
Не замужем/не женат	19	18,1	3 (2,9%)	16 (15,2%)	
Доход на каждого члена семьи (руб):					p = 0,0001
до 3000 (гр. 1.)	5	4,8	0 (0%)	5 (4,8%)	
3000–6000 (гр. 2)	17	16,2	0 (0%)	17 (17%)	
6000–9000 (гр. 3)	35	33,3	6 (5,7%)	29 (27,6%)	
10000–15 000 (гр. 4)	34	32,4	16 (15,2%)	18 (17,3%)	
более 15 000 (гр. 5)	14	13,3	11 (10,5%)	3 (2,9%)	

КЖ не отличалось у больных с высшим и средне-специальным образованием, но выявлены значимые отличия по шкалам физического и социального функционирования и суммарному физическому компоненту между пациентами с высшим и средним образованием ($83,4 \pm 1,7$ и $68,9 \pm 6,9$, $p = 0,03$; $46,7 \pm 1,1$ и $39,2 \pm 2,5$, $p = 0,01$; $49,7 \pm 0,1$ и $41,7 \pm 3,9$, $p = 0,03$, соответственно). Из вышесказанного следует, что у пациентов с более низким уровнем образования КЖ хуже, как в эмоциональной, так и физической сфере.

КЖ у больных имеющих семьи отличалось от КЖ одиноких пациентов по шкалам эмоционального состояния, влияющего на ролевое функционирование и самооценки психического здоровья ($64,8 \pm 4,7$ и $43,9 \pm 9,0$, $p = 0,04$; $61,8 \pm 1,9$ и $50,3 \pm 4,4$, $p = 0,04$, соответственно). Таким образом, эмоциональное состояние одиноких пациентов было хуже, что ограничивает выполнение ими повседневной работы, а также эти обследованные более склонны к депрессивным и тревожным переживаниям.

По уровню дохода на каждого члена семьи пациенты были разделены на 5 групп (табл. 2). Различия КЖ в зависимости от дохода семьи были выявлены между группами 1 и 5 по шкале социального функционирования ($37,8 \pm 3,0$ и $55,5 \pm 3,9$, $p = 0,01$), группами 2 и 4

по шкалам физического функционирования и влияния физического состояния на ролевое функционирование ($74,6 \pm 4,2$ и $84,2 \pm 2,3$, $p = 0,03$; $56,7 \pm 9,6$ и $78,1 \pm 5,9$, $p = 0,04$ соответственно), гр. 2 и гр. 5 по шкалам физического и социального функционирования ($74,6 \pm 4,2$ и $85,5 \pm 4,1$; $41,8 \pm 3,1$ и $55,5 \pm 3,9$, $p = 0,04$ и $p = 0,02$ соответственно), а так же между гр. 3 и гр. 4 по шкале социального функционирования ($43,6 \pm 1,5$ и $55,5 \pm 3,9$, $p = 0,006$). Таким образом, у пациентов с более высоким уровнем образования, и/или с более высоким доходом, и/или у имеющих семьи, КЖ было значительно выше. Для того, чтобы понять, чем обусловлены такие различия КЖ, были проанализированы антропометрические параметры и переносимость физических нагрузок по результатам кардиопульмонального нагрузочного теста в зависимости от социально-экономического статуса больных АО. Установлено, что жировой массы тела было достоверно больше у больных со средним образованием ($29,1 \pm 1,5\%$ и $25,1 \pm 0,8\%$, $p = 0,02$), а переносимость ФН у этих пациентов, определяемая по VO_{2peak} , была наиболее низкой по сравнению с остальными ($27,1 \pm 1,5$ мл/мин/кг и $31,7 \pm 0,9$ мл/мин/кг, $p = 0,03$). Масса тела была наибольшей у семейных пациентов, чем у разведенных ($94,6 \pm 1,6$ кг и $86,1 \pm 3,4$ кг, $p = 0,04$).

Таблица 3

СВЯЗЬ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И КОМПОЗИЦИЕЙ ТЕЛА
(корреляционный анализ)

Показатели качества жизни	Жировая масса тела	Безжировая масса тела
Суммарный физический компонент (PHsum)	$r = -0,3$, $p = 0,001$	$r = 0,2$, $p = 0,03$
Суммарный психологический компонент (MHsum)	$r = -0,3$, $p = 0,02$	$r = 0,3$, $p = 0,003$
Физическое функционирование (PF)	$r = -0,3$, $p = 0,02$	
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	$r = -0,2$, $p = 0,04$	
Интенсивность боли (BP)	$r = -0,4$, $p = 0,0001$	
Жизнеспособность (VT)	$r = -0,2$, $p = 0,03$	$r = 0,2$, $p = 0,02$
Самооценка психического здоровья (MH)	$r = -0,3$, $p = 0,008$	
Влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование (RE)		$r = 0,2$, $p = 0,02$

По мере увеличения уровня доходов изменялось соотношение жировой и безжировой массы тела. Так ЖМТ была наибольшей у пациентов с низким уровнем доходов на каждого члена семьи ($p_{1-5} = 0,003$), а БЖМТ было значимо меньше в этой группе обследованных ($p = 0,003$). Возможно, такие различия обусловлены тем, что среди пациентов со средним образованием и низким уровнем доходов было больше женщин. Другая возможная причина — разный уровень физической активности. Нами установлено, что по мере увеличения уровня доходов, затраты энергии на физическую активность, а именно на ФТ увеличиваются. В то же время, расход энергии на общую ФА больше у пациентов с низким доходом, что обусловлено большими затратами энергии на неквалифицированный труд.

Был проанализирован характер питания у пациентов с различным социально-демографическим статусом. Установлено, что пациенты с высшим образованием потребляли более калорийную и жирную пищу, чем пациенты со средним образованием ($1813 \pm 75,3$ ккал и $1406 \pm 111,4$ ккал; $75,4 \pm 3,9$ г и $57,4 \pm 4,6$ г, $p = 0,01$ и $p = 0,05$, соответственно). Такие же закономерности получены и при анализе характера питания в зависимости от уровня доходов.

По данным опросника было выявлено, что 17,1% обследованных пациентов курили, а 82,9% — нет. Причем, не было выявлено различий по этому показателю между мужчинами и женщинами с АО, но в группе сравнения, курящих было достоверно меньше (кр. Пирсона $\chi^2 = 6,9$, $p = 0,009$). Установлено, что курящие пациенты имели более низкие показатели по шкале физического функционирования, чем не курящие ($80,2 \pm 1,7$ и $88,5 \pm 3,1$, $p = 0,03$), при том, что эти пациенты не отличались от остальных по всем анализируемым параметрам. Таким образом, курение является одним из факторов, ограничивающих способность пациентов выполнять ФН, и, следовательно, ухудшает КЖ.

Среди обследованных пациентов с АО у 42 (40%) человек было выявлено АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Не установлено достоверной разницы в распространенности этого синдрома между мужчинами и женщинами. Однако у пациентов с артериальной гипертензией КЖ в сфере физического благополучия было хуже, чем у нормотоников, что характеризовалось более низкими значениями по следующим шкалам КЖ: суммарный физический компонент ($46,1 \pm 1,1$ и $50,0 \pm 1,2$, $p = 0,008$), общее состояние здоровья ($53,8 \pm 2,5$ и $60,6 \pm 2,3$, $p = 0,04$), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ($55,7 \pm 6,7$ и $74,1 \pm 4,2$, $p = 0,03$). Кроме того, выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем АД и суммарным физическим компонентом ($r = -0,2$, $p = 0,02$). Регрессионный анализ показал значимое влияние АД на суммарный физический компонент, а следовательно, на физическое благополучие ($r^2 = 0,06$, $p = 0,02$). Также установлено, что пациенты с АД $\geq 140/90$ мм. рт. ст. имели больший ИМТ и количество жировой массы, чем нормотензивные больные с АО, ($34,1 \pm 0,6$ кг/м² и $31,4 \pm 0,4$ кг/м², $p = 0,0001$; $27,5 \pm 1,1\%$ и $25,0 \pm 0,5\%$, $p = 0,04$). Вместе с тем, VO_{2peak} у больных АО и АГ было достоверно ниже, а АД, как систолическое,

так и диастолическое на пике ФН было выше, чем у нормотензивных пациентов с АО ($28,7 \pm 1,0$ мл/мин /кг и $31,6 \pm 1,0$ мл/мин /кг, $p = 0,04$) и ($175,9 \pm 2,9$ мм рт. ст. и $163,7 \pm 2,1$ мм рт. ст., $p = 0,001$; $95,0 \pm 1,3$ мм рт. ст. и $89,1 \pm 1,2$ мм рт. ст., $p = 0,003$, соответственно).

Установлено, что у больных с семейной предрасположенностью к АО КЖ не отличалось от КЖ обследованных с неотягощенной наследственностью. При более детальном анализе этих групп пациентов с АО не были выявлены различия, как по антропометрическим, так и по социально-демографическим показателям. Однако, если семейная предрасположенность к ожирению была сопоставимой у мужчин и женщин, то по давности ожирения были выявлены достоверные отличия у женщин и мужчин ($\chi^2 = 9,5$, $p = 0,009$). В нашем исследовании ожирением с детства страдали только женщины. У этих больных ИМТ был больше, чем у пациентов с более поздним развитием АО ($35,4 \pm 1,4$ кг/м² и $30,8 \pm 0,5$ кг/м², $p = 0,005$). Кроме того, эти пациентки отличались и по семейному положению - большая часть их были одинокими или разведены ($\chi^2 = 12,3$, $p = 0,015$). Вместе с тем, нами не получены различия КЖ в зависимости от давности ожирения.

При анализе пищевых дневников пациентов было выявлено, что суточная калорийность питания у мужчин была достоверно больше, чем у женщин ($1938 \pm 57,2$ ккал и $1666 \pm 62,4$ ккал, соответственно; $p = 0,03$). У большинства обследованных (95,2%) пациентов, доля потребляемых жиров превосходила рекомендуемую норму (25–30% от суточного рациона) и составила $41,0 \pm 10,7\%$ и не отличалась у мужчин и женщин. В то же время только у 35 (33,2%) пациентов суточное потребление энергии, т. е. калорийность пищи, превосходила ее расход. Установлено, что суточная калорийность пищи и количество потребляемого жира были достоверно выше в этой группе пациентов, чем у остальных больных с АО ($2279 \pm 109,7$ ккал и $1524 \pm 45,4$ ккал; $91,1 \pm 6,4$ г/сут и $66,0 \pm 2,6$ г/сут; $p_1 = 0,0001$ и $p_2 = 0,0001$, соответственно). У пациентов с повышенным потреблением калорий выявлено снижение КЖ по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием по сравнению с пациентами АО, у которых суточная калорийность пищи была нормальной ($46,8 \pm 8,6$ и $67,9 \pm 4,6$, $p = 0,03$). Кроме того, выявлена прямая корреляционная связь между суточной калорийностью пищи и КЖ по шкале жизненная активность ($r = 0,2$, $p = 0,04$). Вместе с тем выявлена прямая корреляционная связь между суточной калорийностью пищи, количеством жира в рационе и ОТ, массой тела ($r = 0,2$, $p = 0,02$ и $r = 0,2$, $p = 0,02$; $r = 0,3$, $p = 0,007$ и $r = 0,3$, $p = 0,007$, соответственно). Таким образом, выявлено непосредственное влияние характера питания на КЖ у больных АО.

По данным опросника было установлено, что только 33 (31,4%) пациента с АО занимались ФТ, остальные 72 (68,6%) человека вели сидячий образ жизни. Ни один из пациентов не выполнял рекомендуемую ФН (30 минут ежедневной ФН, средней интенсивности) [6]. Вместе с тем, расход энергии на общую ФА (работа и досуг) у пациентов, занимавшихся ФТ был достоверно больше, чем у остальных ($907,6 \pm 286,2$ ккал и $618 \pm 28,8$ ккал,

$p = 0,0001$). Однако не было выявлено различий показателей КЖ между этими группами. Установлена прямая связь между расходом энергии на ФТ (ккал/нед) и шкалой социального функционирования ($r = 0,4$, $p = 0,04$), а так же отрицательная связь между расходом энергии на общую ФА (ккал) и шкалой интенсивности боли ($r = -0,2$, $p = 0,04$). Регрессионный анализ показал, что наибольшее влияние на эти показатели оказывают расход энергии на ФТ и общую ФА ($r^2 = 0,1$, $p = 0,04$, $r^2 = 0,2$, $p = 0,03$), а длительность и частота ФТ не влияют на КЖ.

Для объективизации уровня физической работоспособности и с диагностической целью всем пациентам был выполнен кардиопульмональный нагрузочный тест. Так как жировая ткань метаболически инертна, то есть не потребляет O_2 более точным показателем VO_{2peak} у больных с ожирением является значение $VO_{2peak}/\text{БЖМТ}$ рассчитанное на безжировую массу тела ($VO_{2peak}/\text{БЖМТ}$ мл/мин/кг). При анализе результатов КПНТ не было выявлено патологических ответов сердечно-сосудистой и дыхательной систем при выполнении ФН ни у одного из пациентов, что свидетельствует об отсутствии каких-либо сердечно-легочных заболеваний ограничивающих выполнение ФН. Причиной прекращения ФН у 100% больных явилась выраженная усталость. Только у 29 (27,6%) человек VO_{2peak} был снижен, причем среди них было больше женщин ($\chi^2 = 14,5$, $p = 0,0001$). Не выявлено отличий VO_{2peak} у пациентов, занимавшихся ФТ, и у ведущих сидячий образ жизни, что подтверждает низкий уровень ФТ. При этом, КЖ у пациентов с нормальным и сниженным уровнем VO_{2peak} не отличалось. Вероятно, это обусловлено тем, что пациенты не отличались ни по антропометрическим параметрам, ни по уровню физической тренированности, а сниженное VO_{2peak} обусловлено низкой мотивацией к выполнению ФН. Вместе с тем, установлена прямая связь между VO_{2peak} и суммарным физическим компонентом ($r = 0,2$, $p = 0,03$), VO_{2peak} и физическим функционированием ($r = 0,2$, $p = 0,02$), VO_{2peak} и интенсивностью боли ($r = 0,2$, $p = 0,03$). КЖ было различным в сфере физического благополучия у пациентов с нормальным уровнем анаэробного порога и не достигших его. Установлено, что у пациентов с нормальным уровнем анаэробного порога КЖ выше по шкалам физического функционирования ($83,5 \pm 1,7$ и $75,0 \pm 2,6$, $p = 0,003$) и интенсивности боли ($73,9 \pm 2,9$ и $61,7 \pm 5,0$, $p = 0,03$), что в совокупности обуславливает достоверно больший суммарный физический компонент КЖ ($49,7 \pm 0,94$ и $44,8 \pm 2,1$, $p = 0,028$), чем у остальных. По-видимому такие различия КЖ обусловлены тем, что среди пациентов, не достигших анаэробный порог было больше женщин ($\chi^2 = 10,4$, $p = 0,001$, кр. Фишера $p = 0,001$), масса жировой ткани у них была больше ($p = 0,001$), а безжировой массы тела меньше ($p = 0,04$). У обследованных группы сравнения так же был выполнен аналогичный КПНТ. Установлено, что при сопоставимых показателях VO_{2peak} объем выполненной работы был меньше у больных АО ($p = 0,001$). Следовательно, даже при хорошем кардиореспираторном фитнесе у больных АО, физическая работоспособность может быть снижена. Выявлена отрицательная корреляционная связь между пиковой мощ-

ностью ФН с ИМТ и ЖМТ ($r = -0,3$, $p = 0,007$ и $r = -0,3$, $p = 0,01$, соответственно). Таким образом, у больных АО физическая работоспособность снижена вследствие избыточного накопления жировой массы тела, и чем ниже переносимость ФН, тем хуже КЖ в сфере физического благополучия.

Обсуждение

В нашем исследовании установлено, что у пациентов с АО КЖ значительно хуже, чем у людей с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ сопоставимого возраста, как в сфере физического, так и психического благополучия. Снижение физического компонента КЖ обусловлено с одной стороны неспособностью выполнять в полной мере повседневную физическую активность, с другой — низкой оценкой пациентов состояния своего здоровья. Как показано в нашей работе, основным фактором, влияющим на физическое благополучие у больных АО, является ИМТ. Более того, по мере увеличения степени ожирения КЖ в этой сфере снижается. Наши данные согласуются с результатами других исследований, в которых показано снижение физического компонента КЖ у больных ожирением по сравнению с людьми нормального веса [7]. Так, в исследованиях, проведенных в США и Европе, было установлено, что у пациентов с ожирением, даже с учетом возраста, пола, этнической принадлежности, социально-экономического статуса, курения и физической активности, КЖ в сфере физического благополучия значительно ниже и прогрессивно ухудшается с увеличением ИМТ. Более того, выявлены различия КЖ в зависимости от типа ожирения. В Гетеборгском исследовании было установлено, что КЖ в сфере физического, психического и социального благополучия у больных АО хуже, чем у больных с глутеофеморальным ожирением. Авторы исследования считают, что снижение КЖ у этих пациентов связано с одним из механизмов его развития, а именно повышенной секрецией кортизола, вследствие чего избыток жировой массы откладывается в висцеральной области [8]. Т. S. Nan с соавторами оценили влияние АО на КЖ в популяции датчан и установили, что мужчины и женщины с ОТ $\geq 104,3 \text{ см}$ и ИМТ $\geq 29,6 \text{ кг/м}^2$ имеют более низкое КЖ в сфере физического функционирования [9].

В нашей работе показано, что еще одним фактором, негативно влияющим на физическое благополучие у больных АО, является количество жировой ткани. Установлено, что чем больше ЖМТ, тем хуже повседневная физическая активность, которая ограничивается физическим состоянием и болевыми ощущениями пациента. Согласно двухкомпонентной модели композиции тела масса тела обусловлена количеством и соотношением жировой и безжировой массы тела [10]. В нашем исследовании установлено, что при увеличении массы тела за счет жировой массы КЖ ухудшается. Соответственно при увеличении веса тела за счет безжировой массы КЖ даже лучше, несмотря на увеличенный ИМТ. Для объективизации переносимости ФН всем пациентам проводился кардиопульмональный нагрузочный тест. Было установлено, что, несмотря на отсутствие каких-либо

заболеваний, ограничивающих ФН и сопоставимых значениях VO_{2peak} с группой контроля объем выполненной работы был меньше у больных АО. Такой дисбаланс обусловлен высокой метаболической стоимостью работы вследствие избыточной жировой массы у больных АО. Вместе с тем, в нашей работе показано, что при увеличении уровня физической тренированности показатели КЖ физической сферы улучшаются, а это значит, что использование физических тренировок в качестве одного из методов лечения ожирения совершенно оправданы. С другой стороны, физические тренировки низкой интенсивности, то есть не улучшающие кардиореспираторный фитнес (VO_{2peak}) не изменяют КЖ больных АО. Вместе с тем, нами установлено, что чем больше расход энергии на общую физическую активность, тем меньше интенсивность болевого синдрома и его влияние на способность заниматься повседневной деятельностью. Кроме того, нами показано, что чем больше расход энергии на физические тренировки, т. е. чем они интенсивнее, тем выше социальная активность, или другими словами, тем меньше физическое и/или эмоциональное состояние пациента ограничивает его социальное функционирование.

Таким образом, патогенетическими факторами, приводящими к снижению качества жизни в сфере физического благополучия у больных АО, является избыточное накопление жировой массы тела и/или низкий уровень физической активности, которые непосредственно влияют на снижение переносимости ФН даже при отсутствии каких-либо других заболеваний.

Нами установлено, что курение у больных АО оказывает негативное влияние на физическое функционирование, то есть выполнение повседневной физической активности у этих больных ограничено. Патогенетический механизм этого ограничения у обследованных нами больных до конца не ясен, особенно с учетом того, что не было выявлено ограничений ФН со стороны дыхательной системы во время выполнения кардиопульмонального теста. Можно предположить, что повышенное содержание карбоксигемоглобина у курящих пациентов, препятствует адекватному насыщению гемоглобина кислородом, что в конечном итоге приводит к раннему переходу с аэробного на анаэробный путь образования энергии во время ФН и соответственно более раннему ее прекращению. Для подтверждения данного предположения необходимо выполнять КПНТ с определением парциального давления O_2 и CO_2 , сатурации кислорода и метаболитов в артериальной крови непосредственно во время ФН. Другой возможной причиной снижения ФА у таких пациентов может быть атеросклероз сосудов нижних конечностей, что ограничивает адекватную доставку кислорода к мышцам и следовательно, переносимость ФН снижается.

В нашем исследовании установлено, что у пациентов с АО и сопутствующей АГ значимое снижение КЖ в сфере физического благополучия, обусловлено ограничением повседневной деятельности физическим состоянием пациентов и низкой оценкой состояния своего здоровья. Наши данные согласуются с результатами других работ, в которых показано, что у пациентов с ожирением

и сопутствующими хроническими заболеваниями (артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность, и другие), КЖ значительно ниже в физической сфере, чем у людей нормального веса [11]. Хорошо известно, риск развития сопутствующих заболеваний увеличивается по мере увеличения степени ожирения. Как показано в нашей работе у больных АО и АГ степень ожирения выше, чем у пациентов с АО и нормальным АД. Вместе с тем и переносимость ФН у больных АО с АГ, определяемая по VO_{2peak} значительно ниже. Учитывая установленный нами факт, что при увеличении жировой массы тела переносимость ФН снижается, можно предположить, что одним из факторов, снижающих КЖ у данной категории пациентов, является непосредственно само ожирение. С другой стороны, неадекватная реакция АД на ФН может способствовать ограничению ее выполнения из-за увеличения нагрузки давлением на сердце, что косвенно подтверждается в нашем исследовании значимым повышением АД на пике ФН у этой категории обследованных. Однако патогенетические механизмы снижения КЖ в физической сфере у больных АО и АГ требуют дальнейшего изучения.

Установлено, что КЖ в сфере психического благополучия у больных АО снижено с одной стороны за счет низкой самооценки пациентами своего психического здоровья, что свидетельствует о наличии депрессивных и тревожных переживаний. С другой стороны, низкие баллы по шкале жизнеспособности, свидетельствуют об утомлении пациентов и снижении жизненной активности. Если связь между ожирением и физической сферой КЖ на сегодняшний день не вызывает сомнений, то данные о связи ожирения и психической сферы КЖ весьма противоречивы. Так, в более ранних исследованиях КЖ у больных ожирением не было выявлено различий в психической сфере между этой категорией обследованных и людьми нормального веса [12, 13, 14]. Однако в исследовании Behavioral Risk Factor Surveillance Study [15] показано, что связь между ожирением и психическим благополучием существует и зависит от степени ожирения. Так в исследовании SOS было показано, что клинически значимая депрессия, тревога, ухудшение социального общения выявляется в 3-4 раза чаще у больных с выраженным ожирением, чем у людей нормального веса [16]. Следует подчеркнуть, что пациенты по-разному реагируют на наличие АО. У пациентов, обращающихся в медицинские учреждения, в поисках возможностей лечения ожирения, показатели КЖ в сфере психического благополучия, были ниже, чем у тех, кто смирился со своим состоянием [17]. Есть мнение, что у больных АО худшее психическое благополучие хуже, чем у пациентов с другим типом ожирения [18]. Так L. Lapidus и соавторы выявили связь между повышенным соотношением ОТ/ОБ и душевными расстройствами у женщин, проявление которых снижалось при лечении антидепрессантами и транквилизаторами [19]. K. Raikonen и соавторы обнаружили корреляционную связь между ОТ и депрессией, тревогой, низким социальным уровнем и КЖ у женщин [20]. Другие авторы обнаружили, что АО, а не ожирение в целом ассоциируется с повышенным психосоциальным стрессом, характеризующимся

наличием кортизола в моче, экскрецией норадреналина, эмоциональным напряжением, потреблением алкоголя, бессонницей [21]. В некоторых работах показано, что у пациентов с АО выраженность депрессии больше, чем у больных с другим типом ожирения [22, 23]. Нами установлено, что соотношение жировой и безжировой массы тела является основным показателем, влияющим на КЖ в психологической сфере больных АО. Более того, избыток жировой и безжировой массы тела по-разному влияют на КЖ. Чем больше количество жировой массы, тем хуже психологическое здоровье. А увеличение безжировой массы тела характеризуется улучшением КЖ. Поэтому, снижение веса за счет жировой массы тела определенно улучшит КЖ у больных АО как в сфере физического, так и психического благополучия.

В нашем исследовании установлено, что значимое ухудшение эмоционального состояния наблюдалось у переживавших пациентов. К сожалению, в нашей работе не оценивался уровень депрессии, поэтому мы можем только предположить, что у этих пациентов снижен эмоциональный фон и имеются проявления депрессии, а еда в данной ситуации является своего рода «антидепрессантом». Взаимосвязь между переживанием, депрессией и ожирением сложна и многомерна [24]. Переживание и депрессия могут способствовать как развитию ожирения, так и негативно влиять на настроение. Депрессия также может быть ассоциирована со снижением физической активности, что в свою очередь увеличивает риск развития ожирения. С другой стороны эпизоды переживания нередко ассоциируются с чувством вины и отчаяния, что может предшествовать клинически значимой депрессии [25]. На сегодняшний день многие исследователи полагают, что переживание может объяснить, по крайней мере, часть наблюдаемых связей между ожирением и ухудшением КЖ в сфере психического благополучия [26].

Как показано в нашем исследовании КЖ было хуже у женщин с АО, чем у мужчин, как в сфере физического, так и психологического благополучия. Хотя в некоторых современных исследованиях не выявлена связь между полом и психологическим благополучием у больных ожирением, все же в большинстве работ показано, что гендерные различия КЖ в этой сфере несомненны. Так установлено, что при увеличении ИМТ КЖ в психологической сфере ухудшается больше у женщин, чем у мужчин [27]. В проспективном исследовании Nurses Health Study, Fine и соавторами показано, что изменение веса сильно связано с физическим состоянием здоровья у женщин. Было установлено, что у пациенток с увеличением веса на 9 кг и более за четырехлетний период наблюдения КЖ было значимо хуже по шкалам физического функционирования, жизнеспособности и болевых ощущений. С другой стороны, снижение веса ассоциировалось с улучшением жизнеспособности и физического функционирования [28]. По результатам нашего исследования, несомненно, одним из патогенетических механизмов такой ситуации является жировая масса тела, которой значимо больше у женщин. К другим возможным механизмам низкого КЖ у женщин можно отнести некоторые социально-экономические

факторы, такие как более низкий доход и образование, чем у мужчин.

К настоящему времени имеются неоспоримые доказательства связи ожирения и социально-экономического статуса (СЭС). В 1989 году J. Sobal и A. Stunkard впервые проанализировали данные 144 перекрестных исследований и сделали вывод, что в развитых странах ожирение и социально-экономический статус находится в обратной взаимосвязи у женщин [29]. Среди мужчин и детей эта связь не столь очевидна. Вместе с тем, в развивающихся странах эта ассоциация прямая и характерна для мужчин, женщин и детей. К социально-экономическим факторам традиционно относятся: служебное и семейное положение, образование, уровень доходов. Однако, как показали исследования, эти факторы не взаимозаменяемые и связь между ожирением и СЭС зависит от анализируемого социального фактора. Так K. Ball и D. Crawford проанализировали 34 исследования, которые были опубликованы между 1980 и 2002 годами и проводились в развитых странах [30]. Авторы заключили, что чем выше служебное положение, тем ниже риск развития ожирения, как у мужчин, так и у женщин. В то же время семейные люди имели более высокий риск ожирения. А если в качестве социального фактора использовалось образование, то связь между СЭС и ожирением была менее очевидна. Противоречивые данные об этой ассоциации были получены при использовании в качестве социального фактора уровня доходов. Более того, в ранних исследованиях предполагалось, что именно ожирение предшествует низкому СЭС [31]. Как показано в нашем исследовании женщины, страдающие ожирением с детства, имели больший ИМТ, и отличались по семейному статусу — нередко были одиночки или разведены. Возможно, у данной категории больных ожирение может предшествовать низкому СЭС. Однако для подтверждения данного предположения необходимо провести исследование именно у подобной категории пациенток. Вместе с тем K. Ball и D. Crawford предполагают, что все-таки эта связь обратная. Таким образом, данные о связи ожирения и СЭС довольно разрозненные. Между тем, результаты этих исследований имеют важное значение, так как можно было бы выделить социальную группу людей с высоким риском развития ожирения и предпринять профилактические меры. В нашем исследовании мы проанализировали сразу несколько социальных факторов: семейное положение, доход и образование. Больные с АО отличались от людей с нормальным ИМТ только по уровню доходов, который у них был достоверно меньшим.

В нашем исследовании установлено, что КЖ было хуже у больных со средним образованием и/или одиноких, и/или с низким уровнем доходов, то есть у людей с более низким СЭС. Основными патогенетическими механизмами, влияющими на КЖ у этих пациентов были: большее количество жировой массы тела, женский пол, низкий уровень физической тренированности. В настоящее время существует ограниченное количество работ, в которых исследуются механизмы связи ожирения и СЭС. Одно из возможных объяснений этой связи могут быть отличия поведенческих привычек (характер

питания, физическая активность, и другие), связанных с ожирением в различных социальных группах. Показано, что люди с низким СЭС редко занимаются спортом или посещают фитнес-центры. По результатам исследования US National Health and Nutrition Examination Survey было установлено, что распространенность сидячего образа жизни была на 25% ниже у людей с высоким уровнем образования, чем с низким [32]. Как установлено в нашем исследовании, пациенты с высшим образованием и большим доходом тратили больше энергии на выполнение организованных ФТ, чем остальные. Вместе с тем, питание у этих больных было более жирным и калорийным. В нашем исследовании мы подробно не оценивали сбалансированность пищевого рациона. Поэтому, для понимания паттерна питания у обследованных пациентов и его связи с СЭС, требуются дополнительные исследования.

Выводы

1. Пациенты с абдоминальным ожирением характеризуются сниженным качеством жизни в сфере физического, социального и психологического благополучия.
2. Качество жизни у больных абдоминальным ожирением различается по гендерному признаку: у женщин ниже, чем у мужчин.
3. Качество жизни у больных абдоминальным ожирением зависит от следующих факторов: индекса массы тела, соотношения жировой и безжировой массы тела, артериальной гипертензии, курения, уровня физической тренированности и характера питания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Constitution of the World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 1947.
2. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. *European Heart Journal* 2005;7 (Supplement D), D3–D5
3. World Health Organization. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry-Report of a WHO Expert Committee. Geneva, Switzerland: WHO:1995:854. Technical report series.
4. Jakson A. S., Pollock M. L. Practical assessment of body composition. *Phys Sport Med* 1985; 13(3):76–90.
5. Wasserman K., Hansen J. E. et al. Principles of exercise testing and interpretation. — 4th ed., 2005 Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA.
6. Fletcher G., Balady G. et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association // *Circulation*. 2001; 104:1694–1740.
7. Sullivan M., Karlsson J., Sjostrom L., Backman L. et al. Swedish obese subjects (SOS) — an intervention study of obesity. Baseline evaluation of health and psychosocial functioning in the first 1743 subjects examined. *Int J Obes* 1975:503–512, 1993.
8. Rosmond R. Quality of Life, Overweight, and Body Fat Distribution in Middle-Aged Men. *Behavioral Medicine*, 2000. — Vol. 26, N 2. — P. 90–94.
9. Han T. S., Tijhuis M. A., Lean M. E., Seidell J. C. Quality of life in relation to overweight and body fat distribution. *Am J Public Health* 1998; 88(12): 1814–1820.
10. Мартыросов Э. Г., Николаев Д. В., Руднев С. Г. Технологии и методы определения состава тела человека. — М.: Наука, 2006. С. 19–26.
11. Katz D. A., McHorney C. A., Atkinson R. L. Impact of obesity on health-related quality of life in patients with chronic illness. *J Gen Intern Med* 15:789–796, 2000.
12. Stunkard A. J., Wadden T. A. Psychological aspects of severe obesity. *Am J Clin Nutr* 55:524S–532S, 1992.
13. Wadden T., Thomas A., Stunkard A.J., Albert J. et al. Psychosocial Consequences of Obesity and Weight Loss, in *Handbook of Obesity Treatment*. The Guilford Press: 144–169, 2002.
14. Friedman M. A., Brownell K. D. Psychological correlates of obesity: moving to the next research generation. *Psychol Bull* 117:3–20, 1995.
15. Ford E. S., Moriarty D. G., Zack M. M. et al. Self reported body mass index and health related quality of life. Findings from the behavioral risk factor surveillance system. *Obes Res* 9:21–31, 2001.
16. Karlsson J., Sjostrom L., Sullivan M. Swedish Obese Subjects (SOS) — An intervention Study of Obesity. *J Clin Epidemiol* 48:817–823, 1995.
17. Kolotkin R. L., Crosby R. D., Williams G. R. Health-related Quality of Life Varies among Obese Subgroups. *Obes Res* 10:748–756, 2002.
18. Bjorntorp P. Abdominal fat distribution and disease: an overview of epidemiological data. *Ann Med* 24:15018, 1992.
19. Lapidus L., Bengtsson C., Hallstrom T., Bjorntorp P. Obesity, Adipose Tissue Distribution and Health in Women-Results from a Population Study in Gothenburg, Sweden. *Appetite* 12:25–35, 1989.
20. Raikonen K., Matthews K., Kuller L. Anthropometric and psychosocial determinants of visceral obesity in healthy postmenopausal women. *Int J Obes* 23:138–145, 1999.
21. Marniemi J., Kronholm E., Aunalo S. et al. Visceral fat and psychosocial stress in identical twins discordant for obesity. *J Intern Med* 251:35–43, 2002.
22. Rosmond R., Bjorntorp P. Psychiatric ill-health of women and its relationship to obesity and body fat distribution. *Obes Res* 6:338–345, 1998.
23. Rosmond R., Bjorntorp P. Endocrine and Metabolic Aberrations in Men With Abdominal Obesity in Relation to Anxiety-depressive Infirmary. *Metabolism* 47:1187–1193, 1998.
24. Roberts R.E., Kaplan G.A., Shema S.J., Strawbridge W.J. Are the obese at greater risk for depression? *Am J Epidemiol* 152:163–170, 2000.
25. Marcus M., Wing R., Ewing L. et al. Psychiatric disorders among obese binge eaters. *Int J Eat Disord* 9:69–77, 1990.
26. Marchesini G., Solaroli E., Baraldi L. et al. Health-related quality of life in obesity: the role of eating behavior. *Diabetes, Nutrition & Metabolism* 13:156–164, 2000.
27. Faith M., Fairburn C., Goodwin G. et al. Gender differences in the relationship between personality dimensions and relative body weight. *Obes Res* 9:647–650, 2001.
28. Fine J., Colditz G., Coakley E. et al. A prospective study of weight change and health-related quality of life in women. *JAMA* 282:2136–2142, 1999.
29. Sobal J., Stunkard A. Socioeconomic status and obesity: A review of the literature. *Psychol Bull* 1989; 105:260–275.
30. Ball K., Crawford D. Socioeconomic status and weight change in adults: A review. *Soc Sci Med* 2005; 60:1987–2010.
31. Gortmaker S., Must A., Perrin J. et al. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med* 1993; 329:1008–1012.
32. Crespo C., Ainsworth B., Keteyian S., et al. Prevalence of physical inactivity and its relation to social class in U.S. adults: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31(12): 1821–1827.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ МАНИФЕСТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА И МИКРОПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА

*Дорофейков В. В.¹, Бицадзе Р. М.², Обрезан А. Г.², Машек О. Н.¹,
Кузнецов А. С.¹, Иванов В. И.¹, Барбина А. А.¹*

*¹ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ,
Институт молекулярной биологии и генетики, Санкт-Петербург
НИЛ биохимии атеросклероза с группой генной диагностики,
²Медицинский факультет СПбГУ*

Резюме. В исследовании изучены особенности клинической и биохимической манифестации сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), изучено влияние компенсации углеводного обмена на выраженность биохимических и структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных СД2, а также биохимические и инструментальные ассоциации микроповреждения миокарда у больных СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Отличительными характеристиками сочетания ССЗ и СД 2-го типа являются достоверно более высокий уровень высокочувствительного С-реактивного белка; особый вариант дислипидемии, сочетающий тип IIb и гипо- α -липопротеидемию; микроповреждение миокарда, определяемое по повышению концентрации тропонина I в 7% случаев. У больных с ССЗ на фоне СД компенсация или декомпенсация углеводного обмена не оказывает существенного влияния на концентрацию инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка, скорость клубочковой фильтрации, однако при декомпенсации СД обнаружены достоверно более выраженные изменения липидного профиля крови, более высокий уровень микроальбуминурии, перекисного окисления липидов и более низкий уровень общей антиоксидантной активности крови. Особенности структурно-функциональных изменений сердца и сосудов при сочетании СД2 и ССЗ являются: более выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка, существенное утолщение комплекса интима-медиа; значительная дисфункция эндотелия; частая встречаемость кардиальной автономной нейропатии и безболевой ишемии миокарда. Не зависящими от наличия СД условиями,отягощающими течение ССЗ, являются: сочетание дислипидемии IIb, и гипо- α -липопротеидемии, повышение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка и инсулина; ассоциация гиперинсулинемии и ожирения; накопление числа факторов метаболического и гемодинамического риска.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, С-реактивный белок, микроповреждение миокарда.

CHARACTERISTICS OF CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATION OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN THE PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND MYOCARDIAL MICROINJURY

*Dorofeykov V. V.¹, Bitsadze R. M.², Obrezan A. G.², Mashek O. N.¹,
Kuznetsov A. S.¹, Ivanov V. I.¹, Barbina A. A.¹*

*¹Institute of Molecular biology and Genetics, V. A. Almazov Federal Heart, Blood
and Endocrinology Centre, St.-Petersburg,
²Medical Faculty, St.-Petersburg State University, St.-Petersburg*

Abstract. The study was aimed at investigation of characteristics of clinical and biochemical manifestation of cardiovascular disease (CVD) in the patients with diabetes mellitus type 2 (DM2), exploration of the effect of carbohydrate metabolism compensation on the severity of biochemical and structural-functional changes in cardiovascular system in the patients with DM2, and the understanding of biochemical and instrumental associations if myocardial microinjury in patients with CVD and DM2. Comorbidity of CVD and DM2 is characterized by the more significant level of high-sensitive C-reactive protein; special type of dyslipidemia including type IIb and hypo- α -lipoproteinemia; and myocardial microinjury defined as an elevation of troponin I in 7% of cases. In the patients with CVD and DM the state of compensation or decompensation of carbohydrate metabolism does not influence the concentration of insulin, high-sensitive C-reactive protein, and glomerular filtration rate but decompensated clinical course of DM results in significantly higher levels of microalbuminuria, lipid peroxidation, and lesser antioxidant capacity of the blood. Structural and functional changes of the heart and vessels in patients with association of DM2 and CVD include more severe left ventricular myocardial hypertrophy, significant thickening of the intima-media complex, profound endothelial dysfunction, cardiac autonomic neuropathy and silent myocardial ischemia. Independent of the presence of DM conditions aggravating the course of CVD include the association of class IIb dyslipidemia and hypo- α -lipoproteinemia, increase in the concentration of high-sensitive C-reactive protein and insulin; association of hyperinsulinemia and obesity; accumulation of metabolic risk factors and hemodynamic risk.

Key words: diabetes mellitus type 2, cardiovascular disease, C-reactive protein, myocardial microinjury.

Во всем мире наблюдается неуклонный рост количества больных сахарным диабетом 2-го типа (СД) [1, 5, 6, 7]. Известно, что распространенность СД 2-го типа составляет в европейских странах 3–6% насе-

ления. Распространенность СД каждые 10–15 лет удваивается. Сахарный диабет представляет собой реальную угрозу здоровью и качеству жизни населения всех стран мира, являясь одним из наиболее распространенных

хронических заболеваний. В России сахарный диабет диагностирован у 10 млн. человек, а к 2025 г. число заболевших составит 12 млн. При этом на долю больных страдающих сахарным диабетом 2-го типа приходится 80–95% всех случаев заболевания. СД приводит к ранней инвалидизации и летальности, обусловленной поздними сосудистыми осложнениями диабета. Сахарный диабет начинается как болезнь обмена веществ, а заканчивается как сосудистая патология.

Сахарный диабет 2-го типа является одним из главных независимых факторов риска сердечно-сосудистой патологии, которая зачастую определяет прогноз, в том числе для жизни, у больных данной категории. Сердечно-сосудистые осложнения являются причиной смерти 65% больных с СД 2-го типа. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СД в 2–4 раза выше, чем у лиц без диабета [8, 9]. При одинаковой выраженности ИБС у больных с диабетом и без диабета у первых в 2–4 раза повышен риск летального исхода в ближайшем периоде после острого инфаркта миокарда.

Данные ряда исследований указывают на то, что у больных с СД безболевые эпизоды ишемии отмечаются значительно чаще [15]. Это объясняется наличием автономной кардиальной нейропатии, которая, часто остается в тени других осложнений диабета. Развитие автономной недостаточности не только ухудшает качество жизни этих пациентов, но и повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, угрожающих жизни аритмий, внезапной смерти, безболевого инфаркта миокарда. По данным литературы известно, что летальность в первые 5 лет, с момента выявления клинических симптомов кардиальной нейропатии, достигает 50% [22, 40]. В 50% случаев СД 2-го типа сочетается с артериальной гипертензией (АГ), что существенно увеличивает риск развития осложнений. Рост систолического артериального давления (АД) на каждые 10 мм. рт. ст. у больных с сахарным диабетом повышает риск развития сердечно-сосудистых событий на 20% (Gerstein H. C. et al., 2001).

СД ускоряет развитие атеросклероза, который является морфологической основой ИБС и cerebrovasкулярных заболеваний; активизирует процессы атерогенеза практически на всех его этапах. Среди факторов повышенного риска возникновения атеросклероза у больных сахарным диабетом 2-го типа наиболее значимым является дислипидемия. Наличие дислипидемии у больных с сахарным диабетом в 2–4 раза увеличивает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности [27, 30].

Кроме того, СД, вне зависимости от ИБС и артериальной гипертензии, является причиной непосредственного поражения сердечной мышцы — диабетической кардиомиопатии, приводящей к нарушению функции левого желудочка и развитию сердечной недостаточности. Широкая распространенность СД 2-го типа, тяжесть и многообразие связанных с ним метаболических и сердечно-сосудистых осложнений требуют более гибких подходов в диагностике данных состояний [7, 10, 15].

Цель работы

Определить особенности клинической и биохимической манифестации сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом второго типа, выявить влияние компенсации углеводного обмена на выраженность биохимических и структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных СД 2-го типа, изучить биохимические и инструментальные ассоциации микроповреждения миокарда у больных СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 148 пациентов: 102 пациента с сахарным диабетом 2-го типа и различной сердечно-сосудистой патологией и 46 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями без сахарного диабета, послуживших группой сравнения. СД верифицирован на основании анамнеза, клинической картины, анализа амбулаторных карт больных, лабораторных данных. В работе использована классификация СД и критерии компенсации, рекомендованные экспертами ВОЗ в 1999 г. В исследование не включались пациенты с острым инфарктом миокарда, нарушением мозгового кровообращения в течение предшествующих шести месяцев, системными заболеваниями, нарушениями функции печени, инфекционными заболеваниями, воспалительными очагами любой локализации, онкологическими заболеваниями. Группы исследуемых были сопоставимы по возрасту.

Всем пациентам выполнено суточное мониторирование ЭКГ с оценкой показателей временного и спектрального анализов вариабельности ритма сердца (BPC) на аппарате Кардиотехника-4000 фирмы Инкарт, СПб.

Эхокардиографию (ЭХО-КГ) проводили на аппарате Siemens Sonoline G60S. Оценивали показатели, полученные при обработке изображений из двух- и четырехкамерной позиции с использованием М, В и доплеровского режимов. Определяли размеры полостей, толщину стенок, фракцию выброса, внутрисердечный кровоток, вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по скорректированной формуле ASE (Devereux R. B., 1995) и индекс массы миокарда (ИММ). ИММ рассчитывали как отношение массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела. За критерий гипертрофии левого желудочка принимали показатель ИММ ЛЖ, превышающий 125 г/м² у мужчин, 110 г/м² у женщин.

Также проводили УЗИ общей сонной артерии (ОСА) для измерения толщины комплекса интима-медиа (КИМ) согласно методике P. Pignoli, пробу с реактивной гиперемией по стандартной методике (Celermajer D. S.) на аппарате Siemens Sonoline G60S.

Пробы на вегетативную реактивность сердечно-сосудистой системы, проводили в соответствии с рекомендациями по диагностике диабетической автономной нейропатии (Сан-Антонио, 1988), с применением кардиоваскулярных тестов (кардиоваскулярный тест 30:15, ортостатическая проба, проба Вальсальвы).

Оценку порога вибрационной чувствительности (ПВЧ) проводили с помощью градуированного неврологического камертона, вибрирующего с частотой 128 Гц., оценку порога болевой чувствительности (ПБЧ) — с помощью градуированного алгезиметра оригинальной конструкции.

Проведена оценка субъективных симптомов диабетической полинейропатии (шкала TSS в баллах D. Ziegler с соавт., 1995) и оценка качества жизни по Миннесотскому опроснику качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью (MLHFQ).

Все биохимические исследования выполнены в НИЛ биохимии атеросклероза с группой генной диагностики ФГУ ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. Измерения проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi 902 w ISE» (Япония) с применением реактивов и контрольных материалов фирм, «Randox» (Великобритания), «Рош диагностика» (Швейцария).

Использовались образцы сыворотки (цитрат натрия), плазмы и цельной крови (ЭДТА), хранившиеся при температуре -25°C не более 6 месяцев. В течение всего исследования для сбора использовались пробирки (моноветы) одного типа.

Правильность определений лабораторных показателей контролировали в системе внешней оценки качества «ФСВОК» и в системе контроля качества «EQAS» фирмы «Bio-Rad» (США).

Концентрацию инсулина и тропонина I определяли на иммуноферментном автоматическом анализаторе «AxSYM» (США) [11]. Общий холестерин, триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) определяли прямым ферментативным колориметрическим методом [19]. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле акад. РАМН А. Н. Климова [14]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) оценивали путем определения уровня диеновых конъюгатов (ДК) и окисленных липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови по методу Плацера в модификации Гаврилова В. Г. и Мешкорудной М. И. Принцип метода основан на интенсивном поглощении конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов в ультрафиолетовой области спектра при λ 232–234 нм. Окисленные белки определяли по методу Liu S. X. Для оценки общих антиоксидантов использовали спектрофотометрический метод определения в сыворотке крови человека с использованием дипиридила в качестве индикаторного соединения. Для определения SH-групп использовали метод Ellman G. L. СРБ определяли ультрачувствительным иммунотурбодиметрическим методом TINA-QUANT-A CRP [20]. Количественное определение глюкозы капиллярной крови проводили глюкозооксидазным методом. Концентрацию мочевой кислоты в крови определяли турбодиметрическим методом. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD. Микроальбуминурию (МАУ) определяли турбодиметрическим методом с использованием кроличьих поликлональных антител против человеческого альбумина [13].

Для статистической обработки баз данных («Excel») использовали пакет «Statistic for Windows». Проверку на нормальность распределения биохимических и клинических показателей осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение показателей в выборках преимущественно не подчинялось нормальному закону, то использовали непараметрические методы. Для сравнения количественных признаков применяли критерий Манна–Уитни. Для изучения корреляционных взаимодействий использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона (r). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты исследования

В группе больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД 2-го типа отмечены более выраженные изменения липидного профиля плазмы крови. (табл. 1).

Таблица 1

ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ И УЛЬТРАЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ СРБ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С СД 2-ГО ТИПА И БЕЗ СД

Показатель	ССЗ без СД	ССЗ и СД
Холестерин, ммоль/л	$5,38 \pm 0,5^{**}$	$6,08 \pm 0,18$
ТГ, ммоль/л	$1,73 \pm 0,10^{**}$	$2,55 \pm 0,16$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$3,18 \pm 0,17^{*}$	$3,51 \pm 0,13$
ХС-ЛПВП, ммоль/л:	$0,95 \pm 0,06$	$0,86 \pm 0,03$
мужчины	$0,85 \pm 0,09$	$0,97 \pm 0,09$
женщины	$1,01 \pm 0,08$	$0,81 \pm 0,03$
КА	$5,23 \pm 0,29^{**}$	$6,80 \pm 0,26$
hs-CRP, мг/л	$5,34 \pm 0,82^{**}$	$12,63 \pm 1,32$

Примечание. Данные представлены в виде М (среднее значение) $\pm$ m (стандартная ошибка среднего), достоверность различий: *p < 0,05; **p < 0,01.

Таким образом, степень дислипидемии оказалась существенно более выраженной у пациентов с ассоциацией СД и ССЗ, что указывает на неблагоприятность комбинации гемодинамических и диабетических изменений. Кроме того, более высокий уровень ультрачувствительного СРБ (hs-CRP) у больных с ССЗ и СД подчеркивает формирование неблагоприятных патогенетических процессов, провоцируемых комбинацией дислипидемии и острофазовых эндотелий-нацеленных молекул.

При оценке типов дислипидемии в исследуемых группах использовали классификацию дислипидемий ВОЗ 2005 г. Так как у исследуемых больных дислипидемии типов IIa, IIb, IV сочетаются с гипо- α -липопротеидемией, а также достаточно часто встречается изолированная гипо- α -липопротеидемия, выделены следующие типы дислипидемий: IIa, IIa + гипо- α -липопротеидемия, IIb, IIb + гипо- α -липопротеидемия, IV + гипо- α -липопротеидемия, изолированная гипо- α -липопротеидемия. При этом у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД достоверно чаще

Таблица 2

ТИПЫ ДИСЛИПИДЕМИЙ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Тип дислипидемии	ССЗ без СД	ССЗ и СД
Норма, %	4,35	1,96
IIa, %	15,2	8,82
IIa+гипо-α-липопротеидемия, %	13,0	6,86
IIb, %	8,69	4,90
IIb+гипо-α-липопротеидемия, %	15,2*	45,1
IV+гипо-α-липопротеидемия, %	19,6	19,6
Изолированная гипо-α-липопротеидемия, %	23,9	12,7

Примечание. Достоверность различий * $p < 0,01$.

отмечался тип IIb + гипо-α-липопротеидемия (45%), а в группе больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями без СД чаще отмечался тип IV + гипо-α-липопротеидемия и изолированная гипо-α-липопротеидемия. В обеих группах практически не встречалась норма, и значительно реже — IIb тип нарушений (табл. 2).

Таким образом, ассоциация СД и ССЗ может формироваться на фоне особых типов дислипидемий, при которых большое значение имеет гипо-α-липопротеидемия. Этим фактом можно объяснить и трудности коррекции дислипидемий у больных с СД, поскольку большинство применяемых средств нацелены на ХС-ЛПНП и ТГ, и в меньшей степени направлены на гипо-α-липопротеидемию.

В обеих группах больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечена повышенная концентрация hs-CRP, но у больных СД 2-го типа hs-CRP был в 2,4 раза выше, чем у больных без СД ($p < 0,01$) (табл. 1). Данные литературы показывают, что уровень hs-CRP от 3 до 10 мг/л является признаком вялотекущего воспалительного процесса и связан с высоким риском развития сосудистых заболеваний и осложнений. Учитывая критерии исключения концентрация hs-CRP, даже более 10 мг/л, может рассматриваться как признак высокого риска сосудистых осложнений. У больных с СД 2-го типа и ССЗ низкий риск развития сосудистых осложнений (hs-CRP ≤ 3) отмечен в 18,6% случаев, высокий риск (hs-CRP ≥ 3) — в 81,4%. У больных с ССЗ без СД низкий риск развития сосудистых осложнений отмечен в 39,1% случаев, высокий — в 60,9%. Таким образом, больные с ассоциацией ССЗ и СД имеют достоверно более высокие уровни hs-CRP, что указывает и на более высокий риск осложнений сердечно-сосудистой патологии.

При корреляционном анализе отмечена корреляция между концентрацией hs-CRP и общего холестерина ($r = 0,36$, $p < 0,001$; $r = 0,24$, $p < 0,05$), hs-CRP и триглицеридов ($r = 0,22$, $p < 0,05$; $r = 0,23$, $p < 0,05$), а так же hs-CRP и ХС-ЛПНП ($r = 0,37$, $p < 0,001$; $r = 0,20$, $p < 0,05$) у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями без СД и сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с ССЗ соответственно.

Микроповреждения миокарда оценивали на основании определения в сыворотке крови концентрации тропонина I (Tn I). Следует отметить, что в исследование не включались пациенты с острым коронарным синдромом и перенесенным в течение предшествующих 6 месяцев инфарктом миокарда (ИМ).

Согласно данным по определению чувствительности метода в расчет принимали значения более 0,04 нг/мл. Уровень cut off (верхний референсный интервал) для больных с инфарктом миокарда согласно рекомендациям производителя принимали выше 0,4 нг/мл сыворотки или плазмы. Концентрация Tn I не достигающая уровня значений, достаточных для диагностики ИМ, но выше допустимой погрешности определения отмечена у 7% больных с сочетанием ССЗ и СД. В среднем концентрация Tn I у «тропонин-позитивных» больных составила $0,11 \pm 0,02$ нг/мл. У этих пациентов не отмечали жалоб на болевые эпизоды и ишемических изменений при холтеровском мониторингировании. Тропонин I выше порога чувствительности определения не был зарегистрирован ни у кого из больных сердечно-сосудистыми заболеваниями без СД.

Таким образом, часть больных с СД и ССЗ имеют маркеры некроза миокарда, по степени выраженности не достаточные для диагностики ИМ, но значимо превышающие нормальные значения. Можно предположить, что определенный процент больных с сочетанием ССЗ и СД имеют микроповреждения миокарда, связанные с основными патогенетическими процессами, поражающими сердечную мышцу, как гемодинамического так и диабетического генеза: миокардиодистрофия, кардиосклероз, ишемия, нейрокардиопатия.

При анализе показателей «тропонин-позитивных» и «тропонин-негативных» больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа достоверных отличий в возрасте, антропометрических данных, длительности СД и сердечно-сосудистых заболеваний не отмечено. По степени компенсации углеводного обмена, выраженности гиперинсулинемии и СКФ группы так же не различались. Отмечено значимое, но недостоверное повышение концентрации hs-CRP, ХС-ЛПНП, КА, окисленных ЛПНП, мочевой кислоты, диеновых конъюгатов у «тропонин-позитивных» больных. Следует отметить, что у «тропонин-позитивных» больных ММЛЖ и ИММЛЖ были достоверно ниже, толщина комплекса интима-медиа достоверно больше, а эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) достоверно меньше чем у «тропонин-негативных» больных (табл. 3).

Таким образом, феномен микроповреждения миокарда отмеченный у 7% больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с сахарным диабетом

Таблица 3

**БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
«ТРОПОНИН-ПОЗИТИВНЫХ» И «ТРОПОНИН-НЕГАТИВНЫХ» БОЛЬНЫХ
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА**

Показатели	СД «тропонин-негативные» (n 95)	СД «тропонин-позитивные» (n 7)
<i>Биохимические показатели</i>		
Тп I, нг/мл	0	0,11 ± 0,02
ОХ, ммоль/л	6,08 ± 0,16	6,02 ± 0,50
ТГ, ммоль/л	2,54 ± 0,14	2,69 ± 0,35
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,49 ± 0,12	3,57 ± 0,42
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,87 ± 0,03	0,72 ± 0,08
КА	6,67 ± 0,32	7,86 ± 0,99
hs-CRP, мг/л	12,3 ± 1,52	17,5 ± 4,80
HbA1c, %	8,40 ± 0,26	7,23 ± 1,06
Мочевая к-та, мкмоль/л	314,6 ± 12,0	375,7 ± 46,3
Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	517,0 ± 30,8	671,6 ± 96,6
Оксисленные ЛПНП, нмоль/мл	288,7 ± 14,6	357,7 ± 63,4
<i>Показатели ЭХО-КГ и УЗИ сосудов</i>		
ММЛЖ, г	256,1 ± 10,4*	195,5 ± 33,3*
ИММЛЖ, г/м ²	132,1 ± 4,7**	94,9 ± 11,2**
КИМ, мм	1,3 ± 0,05*	1,7 ± 0,45*
ЭЗВД ПА, %	8,86 ± 0,84*	4,04 ± 1,93*

Примечание. Данные представлены в виде М (среднее значение) ± m (стандартная ошибка среднего), достоверность различий: *p < 0,05; **p < 0,01.

был ассоциирован с более высокой концентрацией высокочувствительного СРБ, а также сопровождался более выраженным перекисным окислением липидов, а также значительным утолщением комплекса интима-медиа и выраженной дисфункцией эндотелия. Менее значима при этом состоянии оказалась ММЛЖ, что подтверждает гипотезу микроповреждения и потери миокардиальной массы. Необходимо отметить, что причиной микроповреждений миокарда могут быть приведенные про-воспалительные и окислительные изменения. Также можно предположить, что медиа-интимальная гиперплазия и эндотелиальная дисфункция ассоциированы с феноменом микроповреждения.

Среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД 2-го типа проанализированы 2 подгруппы больных: с компенсированным и декомпенсированным углеводным обменом.

В результате анализа лабораторных данных в обеих группах отмечено повышение показателей липидного профиля. Выявлена достоверно более высокая концентрация общего холестерина, ХС-ЛПНП, ТГ у больных СД 2-го типа при декомпенсации углеводного обмена (табл. 4).

Концентрация мочевой кислоты в группе больных с компенсированным углеводным обменом оказалась достоверно (p < 0,05) выше, чем в группе больных с декомпенсированным углеводным обменом. Концентрация основных радикальных ловушек (ОРЛ) и общих антиоксидантов была достоверно (p < 0,05) больше у больных с компенсированным углеводным обменом. При корреляционном анализе отмечена положительная корреляционная связь концентрации мочевой кислоты и общих

антиоксидантов (ОАО) (r = 0,41, p < 0,01), мочевой кислоты и ОРЛ (r = 0,53, p < 0,01). Можно предположить, что уменьшение концентрации мочевой кислоты вносит свой вклад в снижение ОРЛ и общих антиоксидантов у декомпенсированных больных СД 2-го типа.

Содержание SH-групп (составная часть неферментативных антиоксидантов) в исследуемых группах не различалось, при этом обращает на себя внимание факт недостоверного повышения перекисного окисления белков (ПОБ) плазмы у больных СД на фоне компенсации углеводного обмена. Концентрация диеновых конъюгатов (p = 0,05) и концентрация окисленных ЛПНП (p > 0,05) были выше у больных с декомпенсированным углеводным обменом (табл. 4).

При корреляционном анализе отмечена ожидаемая корреляция между концентрацией -SH-групп и ОАО (r = 0,41, p < 0,01), основных радикальных ловушек (r = 0,44, p < 0,01); между концентрацией ОАО и ОРЛ (r = 0,78, p < 0,01); между ПОБ и окисленными ЛПНП (r = 0,33, p < 0,01); диеновыми конъюгатами и окисленными ЛПНП (r = 0,73, p < 0,01).

Приведенные результаты подтверждают выраженную взаимосвязь между показателями углеводного и липидного обмена, гликозилированием белков, перекисным окислением липидов, активностью антиоксидантной системы.

При декомпенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа отмечаются достоверно более выраженные изменения липидного профиля крови, более выраженное ПОЛ и снижение уровня общей антиоксидантной активности крови.

Таблица 4

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОМПЕНСАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

Показатели	Компенсир-й У _г О п = 35	Декомпенсир-й У _г О п = 67
Холестерин, ммоль/л	5,60 ± 0,26**	6,33 ± 0,24
ТГ, ммоль/л	2,15 ± 0,19*	2,76 ± 0,22
ЛПНП, ммоль/л	3,25 ± 0,21*	3,63 ± 0,17
ЛПВП, ммоль/л	0,83 ± 0,08	0,88 ± 0,04
Коэффициент атерогенности	6,48 ± 0,44	6,90 ± 0,32
Мочевая кислота, мкмоль/л	357,3 ± 23,9*	298,6 ± 12,4
-SH, мкмоль	317,6 ± 3,5	318,9 ± 4,58
ОАО, мкмоль	1336,7 ± 46,6*	1269,7 ± 30,3
ПОБ, мкмоль	66,4 ± 3,9	60,1 ± 3,03
ОРЛ, мкмоль	1073,4 ± 57,9*	949,7 ± 28,6
Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	483,3 ± 43,7*	557,2 ± 39,5
Окисленные ЛПНП, нмоль/мл	271,0 ± 23,7	309,9 ± 17,9
HbA1c, %	5,56 ± 0,08**	9,79 ± 0,24
МАУ мг/сут	14,6 ± 1,36**	62,6 ± 11,9

Примечание. Данные представлены в виде: М (среднее значение) ± m (стандартная ошибка среднего), достоверность различий: *p = 0,05; **p < 0,01.

В подгруппах больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД 2-го типа на фоне компенсации и декомпенсации углеводного обмена отмечены ожидаемые достоверные различия концентрации глюкозы крови, гликозилированного гемоглобина. В обеих группах отмечено значительное повышение концентрации hs-CRP и инсулина, достоверных различий между группами не выявлено. Выявлены достоверные различия по уровню МАУ (p < 0,001), причем у больных СД с компенсированным углеводным обменом среднее значение было в пределах нормы, а у больных с декомпенсированным углеводным обменом в 2 раза выше нормы при незначительном снижении СКФ в обеих группах (табл. 4).

Приведенные данные еще раз подтверждают, что метаболические изменения и их повреждающее действие более выражены у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа. Степень компенсации СД не влияет на концентрацию hs-CRP, инсулина, СКФ, но оказывает значительное влияние на выраженность микроальбуминурии, дислипидемии, перекисного окисления липидов и антиоксидантную активность крови.

В исследовании нормальная диастолическая функция ЛЖ отмечена у 11,1% больных с ССЗ и СД 2-го типа и у 23,7% больных ССЗ без сахарного диабета. Нарушение диастолической функции по псевдонормальному типу отметили у 28,4% больных ССЗ и сахарным диабетом и 15,8% больных ССЗ без СД. Замедленное расслабление левого желудочка у 50,6% и 47,4% больных соответственно. Рестриктивный тип диастолической дисфункции отмечен у 9,9% больных ССЗ и СД и 13,1% больных ССЗ без СД.

Систолическая функция миокарда ЛЖ сохранена в обеих группах исследуемых больных, но нарушение диастолической функции чаще отмечается у больных с СД 2-го типа и ССЗ. Наличие сахарного диабета привно-

сит существенное remodelирование миокарда, а сравнение больных с СД и ССЗ и с ССЗ без СД показывает достоверно более выраженную гипертрофию миокарда ЛЖ у больных с сочетанием заболеваний.

Таблица 5

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И БЕЗ СД**

Показатели	ССЗ без СД	ССЗ и СД
КСР лж, мм	34,0 ± 8,0*	30,6 ± 7,83
КДР лж, мм	48,9 ± 8,98	48,9 ± 8,57
ФВ, %	57,8 ± 13,7**	65,2 ± 12,7
ЗСЛЖ-д, мм	11,64 ± 2,56**	12,8 ± 3,03
МЖП-д, мм	12,38 ± 2,93	12,6 ± 3,12
ММЛЖ, г	235,8 ± 107,8*	250,7 ± 98,7
ИММЛЖ, г/м ²	121,8 ± 49,0*	130,0 ± 47,6
ЛП, мм	36,3 ± 6,74*	38,7 ± 7,30
Ve, м/с	0,69 ± 0,19*	0,74 ± 0,17
Va, м/с	0,63 ± 0,19	0,69 ± 0,22
Ve/Va	1,17 ± 0,46	1,19 ± 0,54

Примечание. Данные представлены в виде М (среднее значение) ± m (стандартное отклонение), достоверность различий *p < 0,05; **p < 0,01.

При проведении УЗИ луковичы ОСА средняя толщина комплекса интима-мидия в обеих группах была больше 0,9 мм. (табл. 6). Более выраженное утолщение КИМ отмечено у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД. Толщина КИМ у больных с СД и ССЗ составляет 1,26 ± 0,32 мм, у больных ССЗ без СД 1,1 ± 0,29 мм (p < 0,01). Толщина КИМ до 0,9 мм отмечена у 11,8%, более 0,9 мм — у 88,2% больных СД и ССЗ. Толщина КИМ у пациентов с ССЗ без СД до 0,9 мм отмечена в 21,7% случаев, более 0,9 мм — в 78,3% случаев. Наличие атеросклеротических

Таблица 6

**ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
СОСУДОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ**

Показатели	ССЗ без СД	ССЗ и СД
КИМ в ОСА, мм	1,10 ± 0,04**	1,26 ± 0,03
Исходный d ПА, мм	3,80 ± 0,09	3,81 ± 0,06
V кровотока в покое, см/с	74,8 ± 3,9**	89,7 ± 3,1
d ПА после декомпрессии, мм	4,10 ± 0,09	4,12 ± 0,06
V кровотока после декомпрессии, см/с	122,5 ± 6,8	123,4 ± 4,9
ЭЗВД ПА, %	8,10 ± 1,1	8,52 ± 0,8
Реактивная гиперемия ПА, %	69,5 ± 7,4**	38,8 ± 3,2

Пр и м е ч а н и е. Данные представлены в виде М (среднее значение) ± m (стандартная ошибка среднего), достоверность различий: *p < 0,05; **p < 0,01.

бляшек в луковиче ОСА отмечено у 82,4% пациентов с СД и ССЗ и 71,7% с ССЗ без СД.

Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии оказалась нарушенной в обеих группах. Эта функция зависит от способности эндотелия синтезировать оксид азота в ответ на разные факторы. Мы изучали расширение плечевой артерии (ПА) в ответ на реактивную гиперемия (табл. 6). Достоверно различались скорости кровотока в покое, диаметр ПА в период компрессии. Диаметр ПА и скорость кровотока после декомпрессии так же не различались. ЭЗВД в обеих группах была практически равной. ЭЗВД < 10% у больных с сочетанием сердечно-сосудистых заболеваний и СД отмечена в 61,8% случаев, а у больных ССЗ без сахарного диабета — в 58,7% случаев. Нормальная функция эндотелия отмечена у 38,2% больных с сочетанием ССЗ и сахарного диабета и у 41,3% больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями без СД.

При корреляционном анализе отмечена положительная корреляция толщины КИМ и наличия атеросклеротических бляшек в луковиче ОСА ($r = 0,43$, $p < 0,001$) и отрицательная корреляция величины ЭЗВД и наличия атеросклеротических бляшек в луковиче ОСА ($r = -0,31$, $p < 0,001$).

Вероятно, что микрососудистая патология, отражением которой являются микроальбуминурия, эндотелиальная дисфункция, играет большее значение у больных с ассоциацией ССЗ и СД.

В связи с известными фактами десенситизации как у больных с СД так и больных с ССЗ представлялось интересным изучить порог болевой и вибрационной чувствительности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при наличии и отсутствии СД. При ССЗ в сочетании с СД 2-го типа было отмечено достоверное снижение ВЧ во всех исследуемых в работе точках, и БЧ в точках на нижних конечностях. При оценке субъективных симптомов нейропатии по шкале TSS отмечены статистически достоверные различия в исследуемых группах. Субъективные симптомы полинейропатии оказались более выражены у больных с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

По результатам суточного ЭКГ-мониторирования безболевая ишемия миокарда (БИМ) была отмечена у 15,7% больных СД и ССЗ, и 4,4% больных ССЗ без СД.

КАН выявлена у 31,4% больных СД 2-го типа и ССЗ, и 8,7% больных ССЗ без СД.

В результате оценки клинических данных у больных с СД при безболевой и манифестированной ишемии миокарда отмечены статистически достоверные различия по распространенности кардиальной автономной нейропатии (КАН). КАН отмечена в 50% случаев у больных с БИМ и в 29% случаев у больных с манифестированной ишемией миокарда. Выявлены статистически достоверные различия в длительности ГБ, достоверных различий по возрасту, антропометрическим данным, длительности СД и других сердечно-сосудистых заболеваний, не отмечено. Различий в концентрации гликозилированного гемоглобина, инсулина, показателей липидного спектра не выявлено. Отмечена достоверно более высокая концентрация hs-CRP у больных с БИМ. Так же отмечено недостоверное повышение концентрации окисленных ЛПНП и снижение концентрации общих антиоксидантов при БИМ. При анализе результатов ЭХО-КГ достоверных различий между группами больных сахарным диабетом с манифестированной ИБС и безболевой ишемией миокарда не выявлено. Тем не менее, увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ носят более выраженный характер в группе больных с БИМ (таб. 7).

У пациентов с СД и ССЗ при диагностированной КАН безболевая ишемия миокарда встречается в 50% случаев и более чем в 55% случаев встречаются субъективно неманифестированные нарушения ритма сердца.

Суммарный процент выявляемости субклинических изменений миокарда у больных с сочетанием СД и сердечно-сосудистых заболеваний составил 21,7%: 6% — по повышенным маркерам кардиомиоцитолита и 15,7% по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ, где выявлялась БИМ. Факт СД оказывал преобладающее влияние на болевую и вибрационную чувствительность, что сказывается на нивелировании субъективных и объективных признаков ишемии миокарда. То есть в рамках нозологической формы СД факт субъективной манифестации исходно и в равной степени компрометирован, поэтому феномен десенситизации оказался одинаков у больных с манифестированной и безболевой ишемией миокарда. Нарушенный обмен веществ оказывал более глобальное влияние на состояние пациентов, при этом

Таблица 7

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С
БОЛЕВОЙ И БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА

Показатели	СД без БИМ	СД с БИМ
Длит ГБ, лет	11,5 ± 10,3*	14,4 ± 7,2
hs-CRP, мг/л	11,4 ± 1,3**	19,3 ± 2,04
ОАО, мкмоль	1312,0 ± 28,7	1205,3 ± 52,0
Окисленные ЛПНП, нмоль/мл	288,6 ± 10,9	327,3 ± 29,6
ММЛЖ, г	249,6 ± 101,3	266,8 ± 87,5
ИММЛЖ, г/м ²	128,7 ± 49,2	135,6 ± 40,5

Примечание. Данные представлены в виде М (среднее значение) ± m (стандартная ошибка среднего), достоверность различий: *p < 0,05; **p < 0,01.

факт субъективной манифестации и декомпенсации заболевания имел второстепенное значение.

Выводы

1. Использование специальных биохимических методов тестирования и подходов к интерпретации результатов крови позволяет выделить следующие отличительные характеристики сочетания сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа: в достоверно более высокий уровень высокочувствительного С-реактивного белка; особый вариант дислипидемии, сочетающий тип IIb и гипо-α-липопротеидемию; микроповреждение миокарда, определяемое по повышению концентрации тропонина I в 7% случаев.

2. У больных с сердечно-сосудистой патологией на фоне сахарного диабета компенсация или декомпенсация углеводного обмена не оказывает существенного влияния на концентрацию инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка, скорость клубочковой фильтрации, однако при декомпенсации углеводного обмена обнаружены достоверно более выраженные изменения липидного профиля крови, более высокий уровень микроальбуминурии, перекисного окисления липидов и более низкий уровень общей антиоксидантной активности крови.

3. Особенности структурно-функциональных изменений сердца и сосудов при сочетании СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний являются: более выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка, существенное утолщение комплекса интима-медиа; значительная дисфункция эндотелия; частая встречаемость кардиальной автономной нейропатии и безболевой ишемии миокарда.

4. Не зависящими от наличия сахарного диабета условиями, отягчающими течение сердечно-сосудистой патологии, являются: сочетание дислипидемии IIb, и гипо-α-липопротеидемии, повышение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка и инсулина; ассоциация гиперинсулинемии и ожирения; накопление числа факторов метаболического и гемодинамического риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М. И. Диабетология. — М.: Медицина. — 2000. — С. 672

2. Бицадзе Р. М., Дорофейков В. В., Обрезан А. Г. Распространенность кардиальной автономной нейропатии и безболевой ишемии миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа // Материалы второй Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика». Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14, № 2. Приложение № 1. — С. 13–14.

3. Бицадзе Р. М., Дорофейков В. В., Обрезан А. Г. Безболевая ишемия миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа // Материалы IV национального конгресса терапевтов. — М., 2009. — С. 29.

4. Бицадзе Р. М., Дорофейков В. В., Обрезан А. Г. Метаболические особенности сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11, медицина. — Вып. 1. — 2009. — С. 3–10.

5. Беляков Н. А., Сеидова Г. Б., Чубриева С. Ю., Глухов Н. В. Метаболический синдром у женщин. — СПб., 2005. — С. 48–55.

6. Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Бабенко А. Ю. Эндокринология. — СПб.: СпецЛит, 2004. — С. 398

7. Бокарев И. Н., Великов Б. К., Шубина О. И. Сахарный диабет. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — С. 79–82, 94–95.

8. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: методические рекомендации. — М.: МедиаСфера, 2003. — С. 88.

9. Дедов И. И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность, 2003. — № 1. — С. 12–15.

10. Долгов В. В., Селиванова А. В., Ройтман А. П. и др. Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов. Метаболический синдром, сахарный диабет. — М., 2006. — С. 4–5, 60–62.

11. Дорофейков В. В., Иванов В. И. Количественное определение Тропонина I в диагностике инфаркта миокарда // Бюллетень научно-исследовательского института кардиологии им. В. А. Алмазова. — СПб., 2004. — Т. 2, № 1. — С. 26–31.

12. Иванов В. И., Дорофейков В. В. К вопросу о значимости результатов определения Тропонина I в диагностике инфаркта миокарда // Бюллетень научно-исследовательского института кардиологии им. В. А. Алмазова. — СПб., 2004. — Т. 2, № 1. — С. 187.

13. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. — С. 405.

14. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. — СПб.: Питер, 1999. — С. 65–69, 299–306.

15. Левина Л. И., Шаповалова А. Б. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца // Врачебные ведомости. — 2005. — № 3. — С. 33–37.

16. Мамедов М. Н. Особенности липидных нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа: в каких случаях следует применять статины? // Кардиология. — 2006. — № 3. — С. 90–95.

17. Нагорнев В. А., Назарова П. Г., Полевицков А. В. Атерогенез и реакция «острой фазы» печени // Арх. пат. — 1998. — Т. 60, № 6. — С. 62–68.

18. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — С. 105–110, 112–116.

19. Скоробогатова Ю. В., Чивикова Н. В., Иванов В. И., Казеннова Н. И., Дорофейков В. В. Сравнение результатов определения содержания холестерина в липопротеинах высокой и низкой плотности прямыми и непрямыми методами // Бюллетень НИИ Кардиологии им. В. А. Алмазова. — 2003. — Т. 1. — 180 с.

20. Шевченко О. П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии // Лабораторная медицина. — 2003. — № 6. — С. 35–41.
21. Шевченко О. П., Праскурничий Е. А., Шевченко А. О. Метаболический синдром. — М.: Реафарм, 2004. — С. 142.
22. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100. — P. 1132–1133.
23. American College of Endocrinology. American College of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control. *Endocr. Pract.*, 2002, 8 (Suppl. 1), 1–82.
24. Betteridge D. J. Epidemiology of the Cardiac Complications of Type 2 Diabetes Mellitus // *Medicographia*. 2001; 23:95–99.
25. Brophy J. M., Belisle P., Joseph L. Evidence for use of coronary stents: a hierarchical bayesian meta-analysis // *Ann Intern Med*. — 2003. — Vol. 138. — P. 777–786.
26. Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K., Stolarz K. et al. Genetic factors in hypertension. Angiotensin-converting enzyme polymorphism // *Kardiol. Pol.* — 2004. — Vol. 61, № 7. — P. 1–10.
27. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M. et al. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease // *N Engl J Med*. — 2004. — Vol. 350. — P. 1387–1397.
28. France L., Pahor M., Di Bari M. et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Elderly Program (SHEP) / Hypertension. — 2000. — № 18. — P. 1149–54.
29. Fukao M., Hattori Y., Kanno M. et al. Endothelium-dependent hyperpolarization in arteries from diabetic rats // In: Endothelium-derived Hyperpolarizing Factor. — Ed. P.M. Vanhoutte. — Australia: Harwood Acad. Publ., 1996. — P. 263–270.
30. Gerstein H. C., Mann J. F. E., Yi Q. et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals // *JAMA*. — 2001. — № 286. — P. 421–6.
31. Global Guidelines for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation. 2005.
32. Kim S. H., Abbasi F., Reaven G. M. Impact of degree of obesity on surrogates of insulin resistance // *Diabet. Care*. — 2004. — 27: 1998–2002.
33. Lewis A., Carpentier A., Adeli K., Giacca A. Disorderet fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes // *Endocrinol. Rew.* — 2002. — Vol. 23, № 2. — P. 201–229.
34. Loew M., Hoffmann M.M., Hahmann H., Maerz W., Brenner H., Rothenbacher D. Enotype combinations of plasminogen activator inhibitor-1 and angiotensin-converting enzyme genes and risk for early onset coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. — 2006;13:449–456.
35. Lormeau B., Aurousseau M., Valensi P. et al. Hyperinsulinemia and hyperfibrinolysis: effects of short-term optimized glycemic control with continuous insulin infusion in type II diabetic patients // *Metabolism*. — 1997. — Vol. 46. — P. 1074–1079.
36. Naito Y., Tsujino T., Fujioka Y. et al. Augmented diurnal variations of the circadian rennin-angiotensin system in hypertensive rats // *Hypertension*. — 2002. — № 40. — P. 827–33.
37. Nieves D., Retzlaff B., Walden E. et al. The aterogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is lagely attributable to intra-abdominal fat // *Diabetes*. — 2003. — Vol. 52, № 1. — P. 172–179.
38. Parsonage W., Hetmanski D., Cowley A. Differentiation of the metabolic and vascular effects of insulin in insulin resistance in patients with chronic heart failure // *Am. J. Cardiol*. — 2002. — Vol. 89. — P. 696–703.
39. Pearson T.A., Mensah G.A., Wayne A.R. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for health-care professionals from the centers for disease control and prevention and American Heart Association // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 499–511.
40. Stratton I., Adler A., Neil H. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000, 321, 405–412.
41. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004, 27, 1047–1053.

ПРИЧИНЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Емельянов И. В., Авдонина Н. Г., Иваненко В. В.,
Коростовцева Л. С., Свириев Ю. В., Конради А. О.*

*ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ,
Институт сердца и сосудов, Санкт-Петербург*

Резюме. Проблема достижения целевого уровня артериального давления (АД) не разрешена до настоящего времени как за рубежом, так и в Российской Федерации. В работе изучена структура причин резистентности к проводимой терапии у пациентов, страдающих АГ и получающих комбинированную антигипертензивную терапию. Наиболее частыми причинами неконтролируемой АГ являются низкая приверженность больных к терапии, субоптимальный режим лечения или терапевтическая инертность. Среди пациентов с резистентной АГ часто встречаются нарушения дыхания во время сна. Истинная резистентность к лечению ассоциируется с более значимыми гуморальными и метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: артериальное давление, антигипертензивная терапия, резистентность.

THE CAUSES OF RESISTANCE TO THERAPY IN THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

*Emelianov I. V., Avdonina N.G., Ivanenko V.V.,
Korostovtseva L.S., Sviriaev Yu. V., Konradi A. O.*

V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre Institute of Heart and Vessels, St-Petersburg, Russia

Abstract. The problem of achieving target level of blood pressure (BP) in hypertensive patients is not currently solved both in Russia and abroad. Here we studied the contribution of different causes of resistance to therapy in the patients with arterial hypertension (AH) and receiving antihypertensive therapy with several drugs. The most common causes of poorly controlled AH were low patients' compliance to therapy, suboptimal treatment regimen and therapeutic inertness. The sleep disorders of breathing are common among the patients with resistant AH. True resistance to therapy is associated with more severe humoral and metabolic disorders.

Key words: arterial pressure, antihypertensive therapy, resistance.

Актуальность исследования

Проблема достижения целевого уровня артериального давления (АД) не разрешена до настоящего времени как за рубежом, так и в Российской Федерации. Так, по данным NHANES [1] лишь чуть более половины пациентов с гипертензией достигают целевого АД, при сочетании артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета АД менее 130/80 мм рт. ст. наблюдается лишь в 37% случаев, а при хронической болезни почек и АГ целевого уровня достигает только каждый четвертый пациент. Еще острее данная проблема стоит в России. Эпидемиологические исследования [2] свидетельствуют, что практически при 40% распространенности повышенное АД адекватно контролируется лишь у каждого пятого, страдающего гипертензией человека. Такая высокая распространенность неконтролируемой АГ может частично объясняться многообразием причин и факторов резистентности к проводимой терапии.

Термин «резистентная АГ» в его современной интерпретации был предложен известным американским клиницистом R. Gifford в 1988 году [3]. Одновременно был опубликован обзор E. Frohlich, посвященный классификации резистентной АГ [4].

Представленная классификация причин резистентности АГ была подробной и состояла из трех больших разделов. Во-первых, резистентность к терапии могла зависеть от действий врача, включая неоптимальный режим лечения или предписанной диеты, недостаточный учет лекарственных взаимодействий, неточный клинический диагноз и недостаточную информированность пациента со стороны врача о его заболевании. Во-вторых, причины резистентности могут крыться в поведении самого пациента и включать недостаточную приверженность больного к лечению, соблюдению диеты, снижению веса и изменению образа жизни, а также отсутствию должного длительного наблюдения за пациентом. В данной классификации нашли отражение гипертония «белого халата» и псевдогипертензия, и вторичные формы заболевания. Несмотря на то, что с момента опубликования данных работ прошло более 20 лет, загадка резистентности пациента к лечению далека от своего решения. В настоящее время под резистентной АГ понимают состояние, когда на фоне трехкомпонентной терапии, включающей диуретик, в оптимальных дозах, АД не достигает целевого уровня [5].

Частота причин недостаточного контроля АД по данным различных источников варьирует в весьма

широких пределах. Особенно это касается приверженности к лечению, проблем лекарственной терапии и диагностики вторичных причин АГ.

Цель исследования

Изучить структуру причин резистентности к проводимой терапии у пациентов, страдающих АГ и получающих комбинированную антигипертензивную терапию.

Материал и методы

В исследование было включено 336 больных АГ (94 мужчин и 242 женщины) в возрасте 39–69 лет (средний возраст 54 ± 3 года), направленных к специалисту по АГ в связи с трудностями подбора антигипертензивной терапии. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Для верификации резистентности к лечению на фоне исходной проводимой терапии проводились повторные измерения АД при врачебном осмотре, суточное мониторирование АД (СМАД) прибором SpaceLabs 90207 (США) по общепринятой стандартной методике, оценивались показатели креатинина, калия, глюкозы крови натощак. Поиск причин вторичной АГ включал в себя определение концентрации кортизола, альдостерона и активности ренина в плазме крови. Для исключения реноваскулярных причин гипертензии проводилось дуплексное сканирование почечных артерий. Синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) диагностировался на основании Берлинского опросника и подтверждался проведением полисомнографического исследования (аппаратно-программный комплекс Embla, Австралия).

Диспансерное наблюдение за пациентами в амбулаторных условиях, включающее коррекцию образа жизни и проводимой терапии, осуществлялось с частотой визитов в поликлинику каждые 2–4 недели в течение, по крайней мере, 3 месяцев, а затем каждые 3–6 месяцев до года наблюдения.

Результаты исследования

Структура причин резистентности к терапии представлена на рис. 1. Вторичная АГ была диагностирована у 29 (8,6%) пациентов: у 9 (2,7% от общего числа

обследованных нами больных) — выявлен первичный альдостеронизм, в 2 случаях феохромоцитомы (0,6%), у 2 пациентов (0,6%) — интракраниальная опухоль, у 16 (4,8%) — реноваскулярная АГ (5,5%). В 45 случаях (13,4%) АГ сопровождалась расстройствами дыхания во время сна — синдромом обструктивного апноэ — гипопноэ сна (СОАГС) средней и тяжелой степени. У 21 (6,3%) больного была выявлена АГ «белого халата», т. е. повышенные показатели «офисного» АД ($<140/90$ мм рт.ст.) и нормальные показатели СМАД ($<135/85$ мм рт.ст.) на фоне многокомпонентной терапии.

В 198 случаях (59,1%) главными причинами резистентности АГ были лекарственные факторы, включающие в себя в 79 случаях (39,9%) низкую приверженность пациентов к назначенному лечению, у 67 больных (33,8%) субоптимальный режим лечения, а терапевтическая инертность (сохранение прежнего режима лечения при отсутствии должного контроля АД) наблюдалась в 26,3% случаев (у 52 пациентов).

У 66 из 79 больных в ходе диспансерного наблюдения по данным дневниковых записей увеличилась комплаентность к назначенной антигипертензивной терапии. При субоптимальном режиме лечения проводилась его коррекция путем увеличения дозировок блокаторов «медленных» кальциевых каналов у 9 пациентов, наращивания доз диуретиков в 13 случаях, присоединении к терапии спиронолактона в дозах 25–50 мг в сутки у 22 пациентов, и присоединении центральных препаратов — агонистов имидазолиновых рецепторов в 24 случаях. В течение начального 3-месячного периода амбулаторного лечения путем коррекции дозировок и изменений режима приема офисные показатели АД в данной группе пациентов значительно снизились с $162 \pm 8/98 \pm 5$ мм рт.ст. до $134 \pm 4/86 \pm 2$ мм рт.ст. ($P < 0,001$ для систолического и диастолического АД).

Истинная резистентность к лечению выявлена у 42 из 336 пациентов с неконтролируемой на амбулаторном этапе АГ (12,6%). Верифицированных в ходе скрининга причин вторичной АГ в данной группе не было обнаружено. Были установлены корреляции уровня исходного систолического АД как с возрастом пациентов ($r = 0,43$, $P < 0,05$), так и более тесно с длительностью заболевания ($r = 0,49$, $P < 0,01$) и индексом массы тела ($r = 0,44$, $P < 0,01$). Уровень глюкозы натощак и концентрация альдостерона в группе истинно резистентных пациентов были выше по сравнению с сопоставимыми по возрасту пациентами, достигшими целевого АД при модификации лечения: $6,9 \pm 0,3$ ммоль/л против $5,7 \pm 0,5$ ммоль/л, $P < 0,05$ и 218 ± 9 пг/мл против 173 ± 14 пг/мл, $P < 0,01$, соответственно. При этом активность ренина плазмы крови в базальных условиях в этих группах пациентов достоверно не различалась.

В группе истинно резистентных пациентов в ходе диспансерного наблюдения также была отмечена положительная, хотя и не столь впечатляющая динамика «офисных» показателей АД (от исходных $167 \pm 9/101 \pm 6$ мм рт.ст. до $144 \pm 4/94 \pm 2$ мм рт.ст., $P < 0,01$ для систолического и $P < 0,05$ для диастолического АД).

Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	Значение ($M \pm SKO$)
Число пациентов	336
Пол (мужчины/женщины)	94/242
Возраст (годы)	54 ± 3
Индекс массы тела, кг/м ²	$31,3 \pm 1,2$
Исходное «офисное» систолическое АД, мм рт.ст.	167 ± 8
Исходное «офисное» диастолическое АД, мм рт.ст.	98 ± 5

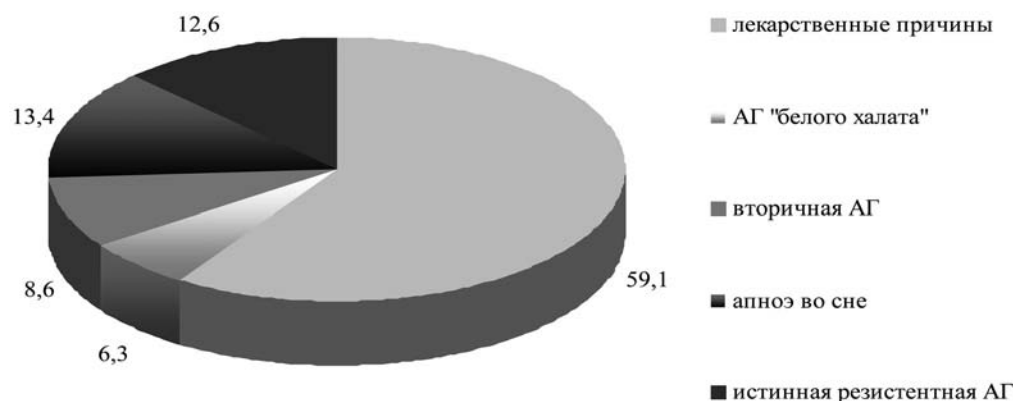


Рис. 1. Причины резистентности к терапии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией

Обсуждение результатов

Распространенность и вклад различных причин резистентности АГ к терапии различаются в разных странах и зависят от особенностей обследуемых когорт пациентов [5]. Полученные в данном исследовании результаты в целом согласуются с данными J. P. Garg et al. [6], демонстрирующими сходную частоту встречаемости «лекарственных» и вторичных причин резистентной АГ среди 141 пациента с резистентной АГ, обследованных в университетском центре RUSH. В нашем исследовании низкая приверженность к терапии отмечалась более часто, чем в этом американском исследовании, что может быть объяснено социальными и культурными различиями сравниваемых групп пациентов.

Данные популяционного обследования более 29 000 пациентов в возрасте старше 18 лет, опубликованные в 2009 году [7] свидетельствуют о том, что резистентная АГ встречается у 9,1% лиц с повышением АД, и в 12,4% случаев среди больных, получающих антигипертензивную терапию. Наши результаты не могут являться популяционными и не могут быть экстраполированы на всех пациентов с АГ, однако следует заметить, что и в нашем исследовании и в работе Xiangyang C. et al (2009) частота истинно резистентной АГ составляет несколько более 12%.

Другое бразильское исследование [8] продемонстрировало более низкую, по сравнению с нашими результатами, встречаемость истинной резистентности АД к терапии, составлявшую всего 3% случаев из 606 пациентов с АГ.

Хотя СОАГС и признан независимым фактором риска развития АГ, а при наличии данного синдрома и собственно АГ носит зачастую рефрактерный к лечению и вторичный характер, корригируясь при устранении эпизодов апноэ и гипопноэ во сне [9], точных эпидемиологических данных о распространенности СОАГС при резистентной АГ в России нет. В проведенном нами исследовании обнаружена довольно высокая частота (более 13%) выраженных нарушений дыхания во сне среди больных неконтролируемой АГ. Напротив, частота первичного альдостеронизма у больных резистентной АГ в нашем исследовании была сравнительно невысокой относительно данных Stowasser M. et al [10].

Заключение

Наиболее частыми причинами неконтролируемой АГ являются низкая приверженность больных к терапии, субоптимальный режим лечения или терапевтическая инертность. Среди пациентов с резистентной АГ часто встречаются нарушения дыхания во время сна. Истинная резистентность к лечению ассоциируется с более значимыми гуморальными и метаболическими нарушениями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Egan B.M, Zhao Y., Axon R.N. US Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension, 1988–2008 JAMA. 2010; 303(20):2043–2050.
2. Шальнова С. А. и соавт. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. 2006; 4:45–50.
3. Gifford R. W. Jr. Resistant Hypertension: Introduction and Definitions. Hypertension. 1988; 11 (suppl II): II 65–66.
4. Frohlich E. D. Classification of Resistant Hypertension Hypertension. 1988; 11 (suppl II): II 67–70.
5. Calhoun D. A., Jones D., Textor S. et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension. 2008; 51:1403–1419.
6. Garg J. P., Elliott W., Folker A. et al. Resistant Hypertension Revisited: A Comparison of Two University-Based Cohorts. Am. J. Hypert. 2005; 18(5): 619–626.
7. Xiangyang C., Sung Jennifer C., Brixner D., Kahler K.H. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting Clin Ther. 2009 May; 31(5):1116–23.
8. Fuchs F. D., Massierer D., Tonelli de Oliveira A. C. et al. Abstract 5854: Prevalence of Truly Resistant Hypertension Prospectively Evaluated in a Clinical Setting Circulation. 2009; 120:S. 1163.
9. Bradley T. D., Floras J. S. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences Lancet 2009; 373; 9657:82–93
10. Stowasser M., Gordon R. D., Gunasekera T. G., Cowley D. C., Ward G., Archibald C., Smithers B. M. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. J. Hypert. 2003; 21(11):2149–57.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕЛЕМЕТРИЧЕСКОЙ ЭКГ-ДИАГНОСТИКИ

Земцовский Э. В.¹, Конобасов А. М.², Трешкур Т. В.¹, Цуринова Е. А.¹, Попов С. В.¹

¹ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург

²ЗАО «Микард-Лана», Санкт-Петербург

Резюме. Публикация посвящена обсуждению проблемы ЭКГ-телеметрии и возможности расширения сфер ее применения с помощью внедрения нового метода, названного методом «самоконтроля ЭКГ». Метод предполагает серийный выпуск специальных устройств съема ЭКГ, позволяющих через Bluetooth и GSM передавать ЭКГ на сервер, где будет храниться индивидуальный архив пациента и откуда обработанный сигнал ЭКГ будет передаваться пациенту либо в виде предварительного компьютерного ответа в режиме «норма-отклонение-патология», либо в виде графика типичных комплексов в 12 общепринятых отведениях и длинного отрезка ЭКГ в одном из отведений для анализа ритма. Метод предполагает также возможность выхода на сервер в индивидуальный архив пациента и консультанта — кардиолога, что позволит проводить квалифицированные консультации больных по вопросам тактики ведения и лечения.

Ключевые слова: ЭКГ-телеметрия, самоконтроль ЭКГ, компьютерный анализ ЭКГ. Анализ сердечного ритма, анализ формы предсердно-желудочкового комплекса.

NEW POSSIBILITIES OF THE ECG TELEMETERY DIAGNOSTICS

Zemtsovsky E. V.¹, Konobasov A. M.², Treshkur T. V.¹, Tsurinova E. A.¹, Popov S. V.¹

¹Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg,

²The closed joint-stock company «MICARD-LANA»

Abstract. The Publication is devoted discussion of a problem of an electrocardiogram-telemetry and possibility of expansion of spheres of its application by means of introduction of the new method named Electrocardiogram self-checking. The method assumes serial release of special devices for ECG-registration, allowing through Bluetooth and GSM to transfer an cardiosignal to a server where the individual archive of the patient and whence the processed signal of an electrocardiogram will be stored will be transferred to the patient or in the form of the preliminary computer answer in a mode "Normal-abnormal-pathology", or in the form of the schedule of typical complexes in 12 leads and a long piece of an ECG in one of leads for the rhythm analysis. The method assumes also exit possibility on a server in individual archive of the patient and cardiologist. The cardiologist that will allow to carry out the qualified consultations of patients concerning conducting and treatment.

Key words: an electrocardiogram-telemetry, electrocardiogram self-checking, the computer analysis of an electrocardiogram, the rhythm analysis, the morphological ECG analysis.

К началу XXI века электрокардиография стала одним из самых распространенных и наиболее доступных методов исследования сердечной деятельности. Достаточно отметить, что в США ежегодно регистрируется более 20 млн. ЭКГ [1]. В то время как в условиях поликлиники или стационара регистрация ЭКГ покоя является рутинной процедурой, запись ЭКГ в домашних условиях, особенно в urgentной ситуации, сопряжена с известными трудностями.

Эти трудности, прежде всего, связаны с устойчивым представлением о необходимости выполнения этой процедуры специально обученным медицинским персоналом и отсутствием у пациента в момент внезапно развившегося приступа необходимого оборудования для записи и передачи электрокардиосигнала (ЭКС).

Преодоление этих трудностей стало возможным, благодаря возникновению и бурному развитию телемедицины и одного из ее направлений — ЭКГ-телеметрии. Уже созданы и имеются в продаже устройства съема информации (УСИ), позволяющие зарегистрировать и передавать ЭКГ по телефонному каналу в дистанционный консультативный центр (ДКЦ), где пациент или врач может получить необходимую консультацию. Опыт

работы таких консультативных центров, предоставляющих пациенту возможность иметь при себе УСИ и при необходимости передавать ЭКГ врачу ДКЦ, показал принципиальную возможность включения пациента в диагностический процесс и перспективность широкого использования ЭКГ-телеметрии. ЭКГ-телеметрия сегодня является эффективным и стремительно развивающимся сектором рынка медицинских услуг с оборотом почти \$ 1 млрд. в год [2]. Уже имеются и отечественные системы, позволяющие осуществлять регистрацию и передачу ЭКГ пациента в ДКЦ.

Следует назвать несколько типичных клинических ситуаций, при которых ЭКГ-телеметрия оказывает неоценимую помощь в решении диагностических и клинических задач. Речь идет, прежде всего, о развитии редких приступов аритмии и синкопальных состояний неясного генеза, когда использование суточного мониторирования (СМ) не выявляет аритмическое событие. К таким событиям относятся короткие пароксизмы фибрилляции и трепетания предсердий, предсердной и желудочковой тахикардии, эпизоды брадисистолии при ЧСС менее 45 ударов в секунду или паузы более 2 секунд, а также транзиторные АВ блокады различных

степеней. По результатам прямого сравнения информативности телемониторинга и СМ ЭКГ, было установлено, что транстелефонный мониторинг ЭКГ обеспечивал диагностическую ценность распознавания этих событий в 70% по сравнению с 40% при (СМ) ЭКГ [3, 4]. Оперативный телеметрический контроль ЭКГ позволяет в более ранние сроки диагностировать развитие или рецидив аритмии и начать своевременное лечение.

ЭКГ-телеметрия используется также для телемониторинга острого коронарного синдрома, наблюдения за больными с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными электрокардиостимуляторами, при редких приступах стенокардии покоя (Принцметала). Актуально использование метода для самоконтроля у спортсменов.

Таким образом, ЭКГ-телеметрия сегодня является динамично развивающимся и перспективным методом инструментального исследования в кардиологии и используется в следующих форматах:

1. Консультация врачей общей практики специалистом — кардиологом (предполагает передачу ЭКГ и клинических данных о больном и получение консультации по телефону);
2. Консультация пациента по результатам переданной в консультативный центр ЭКГ, снятой по поводу аритмии или кардиалгии.

Оба формата предполагают активное участие врача-специалиста, как в определении клинических показаний, так и в выполнении самой процедуры. ЭКГ-телеметрия сегодня, хотя и допускает возможность самостоятельного участия пациента в процессе передачи ЭКГ, однако ситуации, которые требуют такой передачи, строго оговариваются и согласуются с врачом.

Суть нашего предложения состоит в предоставлении пациенту возможности использования ЭКГ-телеметрии для регистрации и передачи ЭКГ с целью самоконтроля. Дело в том, что сегодня между пациентом, нуждающимся в регистрации ЭКГ, и специалистом-кардиологом стоит участковый или семейный врач, дающий пациенту направление на обследование, что приводит к задержкам в регистрации ЭКГ и увеличивает время необходимое для принятия диагностического решения. Так, время ожидания очереди на съемку ЭКГ в Санкт-Петербургских поликлиниках в настоящее время составляет около 1–2 недель. Предоставление пациенту возможности самостоятельно регистрировать и передавать ЭКГ на сервер, а при необходимости получать и хранить запись ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, могло бы не только существенно сократить его временные и материальные затраты, но и сделало бы возможным создание собственного архива. В свою очередь, наличие такого архива открывает возможность в любой момент времени уточнить характер ЭКГ, зарегистрированной во время события, и получить важные сведения об ЭКГ в динамике в процессе наблюдения.

Таким образом, сегодня следует вести речь о новом направлении ЭКГ-телеметрии, которое мы по аналогии с устоявшимся термином «самоконтроль АД» [5] предлагаем называть самоконтролем ЭКГ (СКЭКГ).

Последний может, с нашей точки зрения, широко использоваться для решения различных задач профилактической и клинической кардиологии. При широком внедрении метода СКЭКГ открываются перспективы не только документировать редкие приступы аритмий или изменения реполяризации во время загруженных болей/кардиалгий, но и создавать и хранить ЭКГ на сервере или у себя дома.

Особого обсуждения заслуживает вопрос о возможности использования компьютерного (РС) анализа в процедуре СКЭКГ. Дело в том, что согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца «Computer Interpretation of ECG A Report of the ACC/ANA/ACP-ASIM Task Force on Clinical Competence (2001)», РС анализ обеспечивает худшую, чем врач-электрокардиолог диагностику гипертрофии левого желудочка и инфаркта миокарда (на 6,6%) и потому не может заменить врачебной интерпретации ЭКГ. Эксперты отметили также, что в распознавании сердечных аритмий компьютерная обработка ЭКГ, безусловно, уступает врачебному заключению [6].

Вместе с тем, в рекомендациях отмечается, что РС анализ ЭКГ может использоваться для расчета осей и интервалов и помочь врачу в экономии времени. Само собой разумеется, что заключение, полученное при РС анализе ЭКГ, должно визироваться врачом.

Исходя из этих рекомендаций, нам представляется, что без предварительного просмотра ЭКГ врачом, пациент не должен иметь доступ к результатам автоматического анализа. Вместе с тем РС анализ ЭКГ может найти свою нишу в процедуре СКЭКГ. Речь может идти о предварительном РС анализе ЭКГ в режиме «нормо-отклонение-патология» и об использовании возможностей РС анализа для расчета интервалов и зубцов, а также помощи в правильной интерпретации ЭКГ данных, которая полезна для недостаточно опытного семейного или участкового врача.

Иными словами, пациент, передавая ЭКГ на сервер для компьютерной обработки, получает возможность решить две задачи:

- получить с сервера предварительное компьютерное заключение по результатам автоматического анализа ЭКГ в режиме, условно названном нами «светофор». Речь идет о сообщении, что зарегистрированная ЭКГ является «вариантом нормы», при анализе «выявлены некоторые отклонения» или «выявлена ЭКГ-патология», требующая обращения к врачу;
- независимо от результатов предварительного РС анализа получить ЭКГ, отснятую в 12 общепринятых отведениях, на свой персональный компьютер и, в случае необходимости распечатать ее для последующего предъявления врачу-специалисту.

Само собой разумеется, что диагностические алгоритмы при использовании классификации «норма-отклонение-патология» должны быть настроены на минимизацию вероятности гиподиагностических ошибок, в особенности касающихся признаков инфаркта и ишемии миокарда, а инструкция пользователя должна содержать предупреждение о том, что любые диагностические решения должен принимать врач.



Рис. 1. Схема передачи электрокардиограммы через Bluetooth мобильного телефона на сервер с помощью устройства съема ЭКГ и получения предварительных результатов автоматического анализа в режиме «норма, отклонение от нормы, патология». ЭКС — электрокардиосигнал

Несмотря на определенные риски, неизбежно возникающие для пациентов, склонных к самоуспокоению в результате получения с сервера заключения об «ЭКГ- варианте нормы», достоинства от реализации такого подхода достаточно очевидны.

- Пациент, регистрирующий ЭКГ в таком режиме, может, минуя обращение в поликлинику и ожидание очереди на запись ЭКГ, самостоятельно получить, сохранить и распечатать графики на принтере и обратиться с ними к врачу.

- Получение сообщения об «ЭКГ-норме», не исключая возможности распечатки ЭКГ, обеспечивает динамический контроль и самостоятельное повторное обращение на сервер для автоматического анализа ЭКГ. В последнем случае сигналом для обращения к врачу может послужить не только ухудшение самочувствия, но и получение с сервера иного результата автоматического анализа, такого как: «имеются отклонения от нормы» или «ЭКГ признаки патологии». В подобной ситуации пациент будет обращаться за консультацией к специалисту, уже имея на руках ЭКГ данные, что существенно меняет обоснованность и надежность консультационного решения.

Еще раз подчеркнем, что, самостоятельно приобретая УСИ, пациент имеет возможность получить график ЭКГ в 12 общепринятых отведениях и результаты автоматического расчета амплитуды и длительности интервалов и зубцов или компьютерную расшифровку ЭКГ в режиме «норма-отклонение-патология».

Другой вариант использования СКЭКГ заключается в одновременном доступе к серверу, как пациента, так и его врача-консультанта. В таком случае пациент имеет неограниченную возможность не только регистрации ЭКГ, но и получения полноценных консультаций у врача-специалиста, как по клиническим, так и по ЭКГ данным.

Априори очевидно, что алгоритм компьютерного анализа ЭКГ в режиме «норма-отклонение-патология»

должен быть настроен таким образом, чтобы практически исключить ошибки пропуска очаговых изменений миокарда и, в особенности, острого инфаркта миокарда, при вполне допустимой гипердиагностике «патологической ЭКГ» (до 5% случаев).

Таким образом, все сказанное, а также повсеместное внедрение сотовой связи, интернет-технологий и широкое распространение компьютерной техники и послужило для нас основанием к разработке этой новой медицинской технологии. Суть ее состоит в следующем:

1. УСИ должно стать доступным медицинским прибором бытового назначения и обеспечивать синхронную регистрацию и передачу ЭКГ в 12 общепринятых отведениях на удаленный терминал по телефонному или радиоканалу.

2. Обязательным приложением к УСИ должно быть «Руководство пользователя», снабженное подробной инструкцией, содержащей правила съемки ЭКГ и передачи данных и схему наложения электродов.

3. Приобретение УСИ должно сопровождаться предоставлением пациенту возможности выхода на сервер, осуществляющей прием кардиосигнала, его обработку и хранение.

4. Следует предусмотреть для пользователя возможность получения на собственный компьютер отснятой ЭКГ в графическом режиме (без РС заключения) и/или результатов автоматического анализа ЭКГ с предварительной ее классификацией на «ЭКГ-вариант нормы», «ЭКГ-отклонение от нормы» и «ЭКГ-патологическая».

Суммируя все изложенное можно предложить следующие варианты работы пациента с системой СМЭКГ:

1. Передача ЭКГ сигнала через мобильный телефон, минуя компьютер, с последующей возможностью получения заключения в режиме «светофор».

2. Передача ЭКГ через компьютер с последующей возможностью получения заключения в режиме «светофор» и/или графика в 12 общепринятых отведениях



Рис. 2. Схема передачи электрокардиограммы через Bluetooth персонального компьютера на сервер с помощью устройства съема ЭКГ и получения предварительных результатов автоматического анализа в режиме «норма, отклонение от нормы, патология» и/или графика ЭКГ в 12 общепринятых отведениях.
ЭКС — электрокардиосигнал

и длинного отрезка ЭКГ в одном из отведений, как это показано на рис. 2.

Из рисунка видно, что УС ЭКГ через Bluetooth передает сигнал на персональный компьютер, имеющий выход в Интернет. Соответственно, ЭКГ через компьютер отправляется на сервер, где переданная ЭКГ не только хранится в индивидуальном архиве, но и может быть отправлена на персональный компьютер в виде графика типичных комплексов в 12 общепринятых отведениях и длинного отрезка ЭКГ в одном из отведений для уточнения характера ритма сердца. Последнее обстоятельство позволяет пациенту обращаться к кардиологу, имея на руках отснятую ЭКГ.

При этом пациент имеет возможность заключить договор об обслуживании с врачом — кардиологом (персональным или работающем в диагностическом центре), предоставляя ему код доступа в «личный архив» на сервере. В этом случае пациент привлекает врача-специалиста к оценке своего состояния. Последний, имея сведения о больном и доступ к серверу, получает возможность корректировать автоматическое ЭКГ заключение, просматривать все ЭКГ пациента, хранящиеся на сервере, в динамике и на основании данных анамнеза и результатов анализа давать рекомендации по профилактике или лечению.

Первые испытания прибора, названного нами «Домашний кардиометр», показали жизнеспособность и перспективность предлагаемого подхода. На рис. 3 представлено действующее устройство сбора информации (УСИ) с комплектом проводов для подключения электродов и обычный мобильный телефон, на котором в виде двух шкал представлены предварительные заключения по характеру сердечного ритма (зеленая шкала — вариант нормы) и по форме предсердно-желудочкового комплекса (красная шкала — патологические изменения ЭКГ). Опыт успешной передачи первых 50 ЭКГ с мобильного телефона

на сервер и получения предварительного заключения о ритме сердца и его нарушениях и форме предсердно-желудочкового комплекса в режиме «светофор» убеждает нас в том, что использование возможностей автоматического анализа для предварительной оценки ЭКГ имеет определенные перспективы. Но самым главным результатом полученным в итоге предварительных испытаний аппаратуры является высокое качество ЭКГ, полученной в виде распечатки типичных комплексов в 12 общепринятых отведениях и длинного отрезка ЭКГ во II стандартном отведении для анализа сердечного ритма.



Рис. 3. Устройство съема информации, комплект электродов и проводов для съема ЭКГ в 12 общепринятых отведениях и мобильный телефон, дополненный специальной программой, позволяющей осуществить синхронную 24 секундную запись кардиосигнала и его передачу через Bluetooth на сервер с последующим отображением шкал, характеризующих ритм сердца и форму предсердно-желудочкового комплекса, в режиме «норма, отклонение от нормы, патология»

Нет сомнений в том, что широкое внедрение СКЭКГ в практическое здравоохранение открывает новые перспективы для решения актуальных задач клинической и профилактической кардиологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Braunwald's Heart Diseases. A Textbook of cardiovascular medicine. 8 ed. Saunders. — 2008.
2. «ECG Telemetry Devices: A Global Strategic Business Report» Global Industry Analysts, Inc., analyzes the global and regional markets across four product segments, namely Patient Digital Transmitters, Electrical Leads, Distributed Receiving Antenna, and Central Display/Control/Recording Station.
3. Гай О. И., Позорецкий Ю. Н., Сычев О. С. Телемедицина в кардиологической практике. http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2006/2/guy.htm
4. Olson J. A., Fouts A.M., Padanilam B.J. et al. Utility of Mobile Cardiac Outpatient Telemetry for the Diagnosis of Palpitations, Presyncope, Syncope, and the Assessment of Therapy Efficacy J. Cardiovasc Electrophysiol. 2007;18(5):473–477.
5. Ратова Л. Г., Чазова И. Е., Мычка В. Б. Роль самоконтроля артериального давления в диагностике и лечении метаболического синдрома Consilium Medicum. — 2008. — Т. 10, № 11. — 33 с
6. Computer Interpretation of ECG. A Report of the ACC/AHA/ACP–ASIM Task Force on Clinical Competence, 2001.

РОЛЬ 25-ГИДРОКСИ ВИТАМИНА D₃ В РЕГУЛЯЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ

*Каронова Т. Л.¹, Баженова Е. А.¹, Михеева Е. П.¹, Никитина И. Л.²,
Катышева Н. С.¹, Галкина О. В.¹, Гринева Е. Н.², Шляхто Е. В.²*

¹ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,

²ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Институт эндокринологии, Санкт-Петербург

Резюме. Снижение концентрации витамина D₃ в сыворотке крови может приводить к нарушению углеводного обмена за счет влияния на продукцию инсулина поджелудочной железой и повышения инсулинорезистентности тканей. Оценка уровня 25-гидрокси витамина D₃ сыворотки крови и сопоставление полученных результатов с показателями глюкозы, инсулина, индекса чувствительности тканей к инсулину выявили, что недостаток витамина D₃, обнаруженный у 83,5% обследованных женщин, ассоциирован с андронидным типом ожирения ($r = -0,35$, $p = 0,006$), с уровнем глюкозы ($r = -0,36$, $p = 0,004$) и инсулина ($r = -0,2$, $p = 0,008$) натощак, уровнем инсулина сыворотки крови через 2 часа на фоне проведения стандартного ГТТ ($r = -0,4$, $p = 0,011$) и показателем чувствительности тканей к инсулину ($r = -0,22$, $p = 0,02$).

Ключевые слова: недостаточность/дефицит витамина D₃, ожирение, показатель чувствительности тканей к инсулину, гипергликемия.

THE ROLE OF 25(OH) VITAMIN D₃ IN GLUCOSE METABOLISM REGULATION IN OVERWEIGHT WOMEN

*Karonova T. L.¹, Bazhenova E. A.¹, Micheeva E. P.¹, Nikitina I. L.²,
Katyshcheva N. S.¹, Galkina O. V.¹, Grineva E.N.², Schlyakhto E. V.²*

¹Saint-Petersburg State Medical University n. a. I. P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russian Federation,

²V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Institute of Endocrinology,

Abstract. Low serum vitamin D₃ levels may be associated with disturbances in glucose metabolism through its effect on insulin production in the pancreas and increased peripheral insulin resistance. Based on the results of the evaluated parameters we found that Vitamin D deficiency observed in 83,5% of the studied population was associated with android obesity ($r = -0,35$, $p = 0,006$) as well as with fasting glucose ($r = -0,36$, $p = 0,004$) and insulin ($r = -0,2$, $p = 0,008$) levels, hyperinsulinemia 2 hours after standard GTT ($r = -0,4$, $p = 0,011$) and HOMA-IR ($r = -0,22$, $p = 0,02$) in 40–50 years old women.

Key words: deficiency/insufficiency vitamin D₃, obesity, HOMA-IR, hyperglycemia.

Введение

Результаты исследований, проведенных в разных странах, свидетельствуют, что около 1 млрд. человек в мире имеют недостаток витамина D₃ [1, 2, 3, 4]. Такие факторы, как дефицит инсоляции, ношение закрытой одежды, использование защитных кремов, возраст, а также сниженное поступление эргокальциферола с пищей и синдром мальабсорбции приводят к развитию недостатка витамина D₃ [5, 4, 6]. Оценку статуса витамина D₃ принято проводить по уровню 25(OH)D₃ (кальцитриола) крови, который отражает общий пул витамина D (экзогенно поступившего и эндогенно образованного) и имеет, в отличие от 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриола), довольно длинный период полураспада. Уровень 1,25(OH)₂D₃ не может быть использован для оценки статуса витамина D₃, так как имеет короткий период полураспада (несколько часов) и «жесткий» контроль со стороны системы «паратгормон-кальций-фосфор». Данные особенности 1,25(OH)₂D₃ обуславливают снижение концентрации этого гормона только при значительно выраженном дефиците витамина D₃ [7, 4]. В последние годы в качестве критерия достаточного обеспечения витамина D₃ многими исследователями принято считать уровень

25(OH)D₃ ≥ 30 нг/мл (75 нмоль/л). Значения от 21 до 29 нг/мл (52–72 нмоль/л) предлагается расценивать, как недостаток витамина D₃, а значения ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) считать его дефицитом [4, 7].

Рецепторы к витамину D₃ и фермент-1 α -гидроксилаза, участвующий в образовании активного кальцитриола из кальцитриола, обнаружены более чем в 40 тканях организма [4, 8, 9, 10]. Такое множество потенциальных органов и тканей — мишеней объясняет возможность участия витамина D₃ не только в регуляции кальций-фосфорного обмена и скорости костного ремоделирования, но и в других метаболических процессах. К внескелетным действиям витамина D₃ относят его участие в профилактике развития таких аутоиммунных заболеваний, как сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, а также псориаза и различных форм рака.

В последнее время появились данные, указывающие на возможную связь витамина D₃ и компонентов метаболического синдрома: нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2-го типа; артериальная гипертензия; атерогенные дислипидемии. До конца остаются неясными механизмы, при помощи которых осуществляется данная взаимосвязь, но достоверно

известно, что в условиях дефицита витамина D_3 риск развития этих патологических состояний выше, чем при нормальной его концентрации [11]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что наличие ожирения может приводить к увеличению объема депо витамина D_3 и уменьшению концентрации циркулирующего кальцидиола в крови [4, 7, 9, 10]. В тоже время, снижение концентрации $25(OH)D_3$ несомненно должно приводить к повышению уровня паратиреоидного гормона, что в свою очередь может приводить к стимуляции адипогенеза [12]. Изучение внескелетных механизмов действия витамина D_3 показало, что в условиях его дефицита возрастает частота артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний. Одна из причин этого — контроль витамином D_3 на генном уровне экспрессии генов продукции ренина, а также генов, ассоциированных с гипертрофией миокарда, включая натрийуретический пептид. Результаты проспективных исследований Health Professionals Follow-Up Study и Nurses Health Study показали, что снижение уровня $25(OH)D_3$ ниже 15 нг/мл повышает риск развития артериальной гипертензии в 3 раза по сравнению с лицами с нормальным обеспечением витамином D_3 (более 30 нг/мл) [7]. Данные других авторов подтвердили приведенные выше и свидетельствовали, что уровень $25(OH)D_3$ в плазме крови обратно пропорционален риску развития артериальной гипертензии [7, 13, 14, 15]. Помимо этого, Pilz S. и соавторы выявили высокий риск дисфункции миокарда и внезапной сердечной смерти у лиц с дефицитом витамина D_3 [16].

Имеются немногочисленные работы, свидетельствующие о возможной взаимосвязи витамина D_3 с атерогенными дислипидемиями. Так, Pinelli N. и соавторы установили положительную корреляционную связь низкого уровня $25(OH)D_3$ с холестерином липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) сыворотки крови у женщин и отрицательную корреляционную связь с уровнем триглицеридов сыворотки крови у мужчин [11].

Несомненный интерес представляют исследования, изучающие связь между витамином D_3 и инсулином. Обнаруженные на Я-клетках поджелудочной железы рецепторы к витамину D_3 , дали предпосылку к изучению возможного влияния кальцидиола на регуляцию продукции инсулина [10]. Известно, что лечение животных с индуцированным сахарным диабетом 1-го типа при помощи витамина D_3 замедляет развитие инсульта и прогрессию диабета, а добавление больших доз витамина D_3 в пищу у детей из групп риска приводит к снижению частоты развития у них сахарного диабета 1-го типа [17, 9, 18]. Помимо этого, при оценке углеводного метаболизма был установлен более высокий уровень гликемии и риск развития сахарного диабета 2-го типа в условиях недостатка витамина D_3 [17, 9, 10, 4, 19, 20]. Последние работы Pinnelli N., а также Kositsawat J. и соавторов показали взаимосвязь между уровнем витамина D_3 и показателем чувствительности тканей к инсулину, уровнем глюкозы и гликированного гемоглобина у лиц без сахарного диабета 2-го типа [12, 21].

Однако, отдельные авторы указывают на отсутствие взаимосвязи недостатка витамина D_3 с составляю-

щими метаболического синдрома [22]. Таким образом, несмотря на возросший интерес к проблеме дефицита витамина D_3 и его влияния на здоровье в целом, остается много неясных и противоречивых данных, что делает необходимым проведение дальнейших исследований.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилась оценка концентрации 25-гидрокси витамина D_3 ($25(OH)D_3$) и сопоставление полученных результатов с уровнем глюкозы, инсулина, показателями чувствительности тканей к инсулину (НОМА-IR) у женщин пре- и перименопаузального возраста, длительно проживающих в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

В исследование включили 205 женщин в возрасте от 40 до 51 года, длительно (более 15 лет) проживающих в Санкт-Петербурге. Критериями исключения из исследования являлись: терапия препаратами кальция и витамина D , длительное пребывание на солнце или частое (более 1 раза в месяц) посещение солярия, а также наличие анамнеза сахарного диабета, гипертонической болезни, значимой патологии печени и почек. Обследование проводилось в период сентябрь — май с исключением летних месяцев. Косвенная оценка поступления предшественников витамина D_3 с пищей проводилась при помощи опросника приверженности к использованию молочных продуктов в рационе питания. Антропометрическое обследование включало в себя измерение роста, веса, расчет показателя индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) стандартными методами. Уровень глюкозы плазмы, инсулин сыворотки, липидный спектр крови были исследованы натощак в утреннее время. Большинству включенных (160 человек) в исследование женщин проведен стандартный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы с измерением уровня глюкозы и инсулина через 2 часа. С учетом показателей глюкозы и инсулина, измеренных натощак, произведен расчет показателя чувствительности тканей к инсулину — индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Уровень $25(OH)D_3$ был оценен при помощи иммуноферментного метода. Статус витамина D_3 считали нормальным при значениях $25(OH)D_3$ более 75 нМоль/л, недостаточным — при значениях от 52 до 72 нМоль/л; значения ниже 50 нМоль/л — расценивали как дефицит.

Приведенные ниже данные, представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение или в процентном соотношении. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5). Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Сравнение количественных параметров, в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна–Уитни, Вальда, медианного хи-квадрат

и модуля ANOVA. Для выяснения взаимосвязей между исследуемыми показателями применялся расчет корреляционных матриц на основе линейной корреляции Пирсона и ранговой Спирмена.

Результаты

Средний возраст обследованных женщин составил $46,1 \pm 4,5$ лет (от 40 до 51 года), ИМТ — $30,2 \pm 6,1$ кг/м² (от 21,2 до 53,1). В зависимости от ИМТ обследованные были разделены на группы с нормальным, избыточным весом или ожирением. Распределение обследованных в группы по типу ожирения производилось на основании показателя ОТ более и равно 88 см или менее 88 см, согласно рекомендациям NCEP ATR III [23].

Результаты проведенного исследования показали, что 81,4% женщин в возрасте 40–51 года имели избыточный вес или ожирение, причем у 61,1% ожирение носило андройдный характер.

Концентрация витамина 25(ОН)Д₃ в сыворотке крови варьировала от 19,4 до 134,0 нМоль/л и в среднем составила $52,9 \pm 22,7$ нМоль/л, причем у 86,8% женщин Санкт-Петербурга имелся его недостаток или дефицит. Только 27 женщин (13,2%) имели нормальные показатели кальцидиола. Уровень 25(ОН)Д₃ в разные сезоны (сентябрь–ноябрь, декабрь–февраль и март–май) достоверно не отличался. Средние показатели кальцидиола в каждой группе по сезонам соответственно составили $53,5 \pm 4,5$ нМоль/л, $55,2 \pm 2,4$ нМоль/л и $60,8 \pm 4,4$ нМоль/л.

Одним из факторов, влияющих на концентрацию витамина Д, оказалось питание. При анализе питания выявлено, что большинство женщин потребляли малое количество молочных продуктов, что могло быть одним из факторов, способствовавших снижению концентрации 25(ОН)Д₃ сыворотки крови.

При оценке показателей гликемии плазмы крови натощак и через 2 часа на фоне ГТТ у 12,2% обследованных выявлен сахарный диабет 2 типа, у 42,9% — нарушенная толерантность к глюкозе или повышенная глюкоза натощак и у 44,9% — нормальные показатели гликемии.

Оценка уровня инсулина сыворотки крови и расчетного показателя резистентности тканей к инсулину показала, что 14,6% женщин имели показатель НОМА-IR более 3,8. В среднем показатель чувствительности тканей к инсулину составил $3,3 \pm 2,9$ и был выше у лиц с избыточным весом и ожирением по сравнению с женщинами, имевшими нормальный ИМТ.

При проведении корреляционного анализа было установлено, что более низкие значения 25(ОН)Д₃ имелись у женщин с ожирением андройдного типа ($r = -0,35$, $p = 0,006$). Помимо этого, выявлено, что концентрация 25(ОН)Д₃ была обратно пропорциональна уровню глюкозы плазмы натощак ($r = -0,36$, $p = 0,004$), уровню инсулина сыворотки крови натощак ($r = -0,2$, $p = 0,008$) и через 2 часа на фоне проведения ГТТ ($r = -0,4$, $p = 0,011$), а также значению показателя НОМА-IR ($r = -0,22$, $p = 0,02$).

Различные типы дислипидемии имели около четверти обследованных женщин (21,8%), в том числе снижение

липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) наблюдалось у 21% (среднее значение ЛПВП $1,5 \pm 0,3$ ммоль/л), а гипертриглицеридемия у 22,4% женщин (средний показатель $1,3 \pm 0,6$ ммоль/л). Достоверных корреляционных связей между наличием атерогенных дислипидемий и концентрацией 25(ОН)Д₃ в проведенном исследовании получено не было.

Обсуждение

Полученные в ходе исследования результаты продемонстрировали высокую частоту встречаемости недостатка и дефицита витамина Д₃ у женщин в возрасте 40–50 лет, длительно проживающих в Санкт-Петербурге, независимо от времени года. Возможными факторами, способствовавшими развитию недостатка 25(ОН)Д₃ являлись географическое место проживания с низким уровнем инсоляции, а также пониженное потребление продуктов питания содержащих эргокальциферол. Помимо этого, несомненно, результаты данного исследования подтвердили существующую теорию о наличии недостатка кальцидиола у лиц с избыточным весом и ожирением. Данные проведенного исследования показали, что именно андройдный тип ожирения является неблагоприятным для снижения концентрации кальцидиола, вероятно за счет увеличения депо витамина Д₃ именно в висцеральной жировой ткани.

В ходе исследования было продемонстрировано, что статус витамина Д₃ у женщин пре- и перименопаузального возраста безразличен для развития нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2-го типа. Полученные данные, подтвержденные выявленными корреляционными связями между уровнем кальцидиола и показателями стимулированного инсулина и инсулинорезистентности, могут указывать на существование регуляторных механизмов со стороны 25(ОН)Д₃ над функциональным состоянием Я-клеток поджелудочной железы и степенью чувствительности тканей к инсулину. Результаты, полученные в ходе исследования, и степень корреляционных связей сопоставимы с данными других исследователей [11, 12, 18].

Ограниченное число обследованных, невозможность в амбулаторных условиях проведения эугликемического «кламп»-теста с частой оценкой уровня глюкозы и инсулина, а также сложность в проведении достоверной оценки количества поступления эргокальциферола с пищей и образования холекальциферола в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей могли незначительно повлиять на полученные результаты. В ходе дальнейшего исследования планируется увеличить группу обследованных и провести оценку взаимосвязи 25(ОН)Д₃ не только с индексом инсулинорезистентности, но и с показателем функциональной активности β-клеток поджелудочной железы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шварц Г. Я. Остеопороз, падения и переломы в пожилом возрасте: роль Д-эндокринной системы // РМЖ. — 2008. — Т. 17, № 10. — С. 660–669.

2. *Barton D.*, *Vitamin D*. — 2008. — www.cancernetwork.com/display/article.
3. *Holick M. F.* High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health // *Mayo Clin Proc.* — 2006. — Vol. 81, № 3. — P. 353–373.
4. *Holick M. F. et al.* Vitamin D Deficiency // *New Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357, №3. — P.266–281.
5. Dietary supplement Fact Sheet: Vitamin D. Office of Dietary supplements. National Institutes of Health, Maryland, USA. — 2009. — <http://dietary-supplements.info.nih.gov/factsheets/vitamin.asp>.
6. *Yetley E. A.* Assessing the vitamin D status of the US population // *Am J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 88. — P. 558–564.
7. *Geleijnse J. M.* Vitamin D and Hypertension/ Hypertension. — 2008. — V. 52, № 5. — P. 803–804.
8. *Adams J. S., Hewison M.* Update in vitamin D // *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. 471–478.
9. *Bikle D.* Nonclassic Actions of Vitamin D // *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* — 2008. — V. 94, N. 1. — P. 26–34.
10. *Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L. et. al.* Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice // *Endocrine Reviews.* — 2008. — Vol. 29, № 6. — P. 726–776.
11. *Pinelli N., Jaber L., Brown M., Herman W.* Serum 25-hydroxy vitamin D and insulin resistance, metabolic syndrome, and glucose intolerance among arab americans // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 6. — P. 1371–1375.
12. *Chiu K. C., Chu A., Go V. L. W., Saad M.* Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 79. — P. 820–825.
13. *Forman J. P., Curhan G. C., Taylor E. N.* Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women // *Hypertension.* — 2008. — Vol. 52. — P. 828–832.
14. *Jared P. Reis et al.* Vitamin D Status and Cardiometabolic Risk Factors in the United States Adolescent Population // *Pediatrics* — 2009. — Vol. 124. — P. 371–379.
15. *Wang T. J., Pencina M. J., Booth S. L. et al.* Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117. — P. 503–511.
16. *Pilz S., Mörz W., Wellnitz B. et.al.* Association of Vitamin D Deficiency with Heart Failure and Sudden Cardiac Death in a Large Cross-Sectional Study of Patients Referred for Coronary Angiography // *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 3927–3935.
58. *Anastassios G. Pittas, Joseph Lau et.al.* The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* — 2007. — Vol. 92., № 6. — P. 2017–2029.
59. *Pittas A. G., Dawson-Hughes B., Li T. et al.* Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P.650–656.
60. *McGill A. T., Stewart J. M., Lithander F.E. et al.* Relationships of low serum vitamin D₃ with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity // *Nutrition Journal* — 2008. — Vol. 7. — P. 1–5.
61. *Reis J. P., Muhlen D., Miller E. D.* Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 159. — P. 41–48.
62. *Kositsawat J., Freeman V., Gebber B., Geraci S.* Association of A1c levels with vitamin D status in U.S. Adults // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33. — P. 1236–1238.
63. *Gulseth H., Gjølstad I., Tierney A. et al.* Serum vitamin D concentration does not predict insulin action or secretion in European subjects with the metabolic syndrome // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33. — P. 923–925.
64. Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) / *JAMA.* — 2001. — Vol. 205. — P. 2486–2497.

ЗНАЧЕНИЕ АНАЛИЗА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ С ПОЗИЦИЙ СИНЕРГЕТИКИ В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС

Карпенко М. А., Куренков М. В., Жирков А. М.

*ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Институт сердца и сосудов, Санкт-Петербург
Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи имени И. И. Джанелидзе,
Санкт-Петербургский государственный университет*

Резюме. Цель исследования состояла в определении значения количественного анализа ЭКГ с использованием принципов синергетики в оценке степени поражения коронарного русла у больных со стабильным и нестабильным течением ИБС при использовании высокотехнологичных методов лечения. В исследование было включено 159 пациентов, включая 78 больных с документально подтвержденной стабильной формой ИБС, 56 больных с признаками дестабилизации течения ИБС и 25 практически здоровых лица. Методика обработки ЭКГ сигнала с использованием методов фрактального и гармонического анализов позволяет с высокой степенью вероятности определять степень поражения коронарных артерий. В случае экстренного коронарного случая становится возможным предварительно определять вероятность гемодинамически значимого стеноза и стратифицировать больных для определения показаний к высокотехнологичному лечению, а также оценивать его эффективность в динамике.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, электрокардиография, синергетика.

THE ROLE OF ELECTROCARDIOGRAM ANALYSIS WITH USE OF THE PRINCIPLES OF SYNERGETICS IN THE EVALUATION OF THE EXTENT OF CORONARY INVOLVEMENT IN THE PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Karpenko M. A., Kurenkov M. V., Zhirkov A. M.

V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Institute of Heart and Vessels; Yu. Yu. Dganeldidze St-Petersburg Research Institute of Emergency, St-Petersburg State University

Abstract. The study was aimed at the determination of the role of quantitative ECG analysis with use of synergetics principles in the evaluation of the extent of coronary artery involvement in the patients with stable and unstable ischemic heart disease (IHD). Totally 159 patients were enrolled into the study. Among them, 78 patients had verified stable form of IHD, while 56 patients had the signs of IHD destabilization and 25 healthy persons served as controls. The technique of ECG analysis with use of fractal and harmonic analysis offers the opportunity of the early determination of the coronary involvement. In the case of coronary emergency it is becoming possible to predict the probability of the hemodynamically significant stenosis and to stratify the patients according to the presence of indications for high-tech treatment as well as to monitor its effect over time.

Key words: ischemic heart disease, electrocardiography, synergetics..

В современной науке все более широкое распространение приобретает анализ живых систем с позиций синергетики [1]. В медицине этот подход еще не нашел достаточного применения. Быстрое развитие медицинских технологий диагностики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС) способствует использованию синергетических принципов в кардиологии. Несмотря на совершенствование фармакологических методов терапии и интервенционного лечения инфаркта миокарда (ИМ), появление новых способов диагностики, данное заболевание остается главной причиной инвалидизации и смертности населения. Отмечается «омоложение» ИБС и тенденция к ее росту [2]. Госпитальная летальность в следствии ИМ составляет порядка 10% и еще 5–10% пациентов умирает в течение последующего года [3].

Успехи кардиологии последних лет напрямую связаны с широким внедрением высокотехнологичных

методов лечения ИБС [3]. Учитывая роль ИБС как социально значимого заболевания, высокую стоимость и трудоемкость определения состояния морфологии коронарного русла и функционального состояния миокарда, остается актуальным вопрос внедрения новых недорогих и доступных методик диагностики ИБС, перспективных для применения в современной кардиологической клинике. Это делает актуальным поиск новых методов анализа ЭКГ в сопоставлении с современными стандартами (коронарография (КАГ), сцинтиграфия миокарда, позитронно-эмиссионная томография сердца (ПЭТ), ядерно-магнитный резонанс, спиральная компьютерная томография сердца) [3]. Ранее нами была показана эффективность использования синергетического анализа систолических отношений ЭКГ для прогнозирования исходов ИМ, однако эти публикации не содержали анализа соотношения электрокардиографических и морфологических (коронарографических) показателей [4, 5].

Цель исследования

Определить значение количественного анализа ЭКГ с использованием принципов синергетики в оценке степени поражения коронарного русла у больных со стабильным и нестабильным течением ИБС при использовании высокотехнологичных методов лечения.

Материалы и методы

В исследование было включено 159 пациентов. Из них 78 больных с документально подтвержденной стабильной формой ИБС, 56 больных с признаками дестабилизации течения ИБС (группы больных с острым коронарным синдромом (ОКС)). Из общего количества больных 61 пациенту была выполнена КАГ. Кроме того, были обследованы практически здоровые лица, которые составили группу сравнения ($n = 25$). Больные были разделены на группы в зависимости от диагноза и методов лечения. Данные представлены в табл. 1.

Всем поступившим выполнялось обследование и лечение по стандартным протоколам, рекомендуемым ВНОК. Одному пациенту проведено исследование с помощью ПЭТ. При анализе результатов КАГ при гемодинамически значимом поражении нескольких сосудов в расчет принималось ведущее сужение сосуда, наиболее выраженное у данного больного (оно выражалось в процентах). Осложненное течение ОКС оценивалось по клиническим проявлениям. Учитывалась частота возникновения следующих осложнений: желудочковые нарушения ритма (фибрилляция и трепетание желудочков (ФЖ), желудочковая тахикардия (ЖТ), желудочковая экстрасистолия градаций более 4 по классификации Lown) и наджелудочковые (пароксизмы фибрилляции и трепетания предсердий); кардиогенный шок; отек легких, рецидив повторного ИМ, рецидивирующие ангинозные боли, летальные исходы.

Для количественной характеристики риска летального исхода у обследованных пациентов с ОКС исполь-

зовали шкалу «GRACE» [6]. Всем больным проводился синергетический анализ систоло-диастолических отношений ЭКГ с использованием принципа «золотого сечения» [4] и сердечного ритма по методу фрактального анализа [7], спектральный анализ ЭКГ, исследование дисперсии интервала QT. Для обработки ЭКГ сигнала использовались специальные компьютерные программы с внесенными в них авторскими дополнениями. При анализе фрактальности сердечного ритма в качестве первичных данных использовали показатели, реализованные в программном комплексе «Динамика-100».

Результаты исследования

Полупу и возрастам пациенты опытных групп (1–4) были сопоставимы. В группах 1, 2, 3 течение ОКС наиболее часто осложнялось нарушениями ритма, (в том числе у 1 больного рецидивирующая желудочковая тахикардия привела к аритмическому шоку и летальному исходу на 3 сутки заболевания). Следующей по частоте развития среди осложнений ОКС оказалась острая левожелудочковая недостаточность, представленная отеком легких (наблюдавшаяся на 1–5 сутки заболевания). Кардиогенный шок развился на 4 и 8 сутки от наступления на фоне рецидива ИМ у двух больных. Рецидивирование ангинозных болей имело место у 12 больных. У 9 больных отмечалось неосложненное течение заболевания. Распределение случаев осложнений среди больных опытных групп, поступивших в стационар с ОКС, представлено в табл. 2.

Данные, свидетельствующие о тяжести течения в опытных группах ОКС, подтверждены результатами прогнозирования по шкале «GRACE». Они представлены в табл. 3.

Из таблицы видно, что значения прогнозируемой и фактической летальности существенно не различались. Показатели фактической летальности оказались несколько ниже средних показателей летальности при ОКС в стационарах [2]. Этот факт свидетельствует не только о полноте обследования пациентов, но и эффек-

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ

№	Названия групп	Количество обследованных (n)	Средний возраст (лет)
1.	Пациенты ИМ со стандартной терапией*	21	63 ± 3,0
2.	Пациенты ИМ с системной тромболитической терапией (СТЛТ)	16	60 ± 4,0
3.	Пациенты с нестабильной стенокардией и выполненной коронароангиопластикой	19	61 ± 2,0
4.	Пациенты со стабильным течением ИБС, на фоне проводимого базисного антиангинального лечения	78	62 ± 3,0
5.	Группа здоровых лиц без клинических признаков ИБС	25	34 ± 5,0
Всего 159			

* Больные данной группы получали стандартную фармакологическую терапию ИМ без применения СТЛТ, коронароангиопластики (АП).

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПО ГРУППАМ БОЛЬНЫХ

Осложнения	1-я группа n = 21	2-я группа n = 16	3-я группа n = 19
Отек легких	6	4	1
Кардиогенный шок	2	0	0
Нарушения сердечного ритма	5	11	2
Пароксизмы фибрилляции предсердий	2	1	2
Неосложненное течение	2	1	6
Рецидив ИМ	2	1	0
Рецидивирующие ангинозные боли	6	3	3
Летальные исходы	3	1	0

Примечание. У ряда больных встречались сочетания осложнений.

тивности проводимого высокотехнологичного лечения, результаты которого оказались сравнимы с критериями международного регистра «GRACE».

Интересные результаты получены при изучении функционально-морфологических связей больных ОКС на основании сопоставления синергетического анализа ЭКГ и данных коронарографии. Эти результаты представлены в табл. 4.

Из таблицы видно, что в 1-й группе средние показатели фрактальности ЭКГ составили 19 у.е., во 2-й 15 у.е, в 3-й 13 у.е, в 4-й 38 у.е. При КАГ выявлены средние значения поражения коронарного русла 72, 69, 72, 64% соответственно. В группе сравнения (практически здоровых людей) средние значения фрактальности сердечного ритма составили 54 у.е. Показатели в группах больных с ИБС и в группе сравнения статистически значимо отличались ($p < 0,05$). Систоло-диастолические отношения обследованных пациентов характеризовались уменьшением значений по сравнению с нормой. Исследование клинической значимости количественного анализа ЭКГ по методу «золотого сечения» выявило, что при отклонении показателей ЭКГ от

оптимальных значений более чем на 15% вероятность наличия ИБС у обследуемых пациентов составляет 85%.

В последующем мы проанализировали динамику предложенных ЭКГ показателей в течение госпитального периода. Изменения показателя фрактальности на первый, седьмой и двенадцатый день госпитализации представлены на рис. 1. Очевидно, что в течение госпитального периода имеет место увеличение этого показателя в направлении нормальных значений во всех группах, наиболее выраженное при использовании АП. Эти результаты совпадают с динамикой клинических показателей пациентов.

Динамика систоло-диастолических отношений интервалов ЭКГ представлена на рис. 2. Из него видно, что после острого коронарного события продолжительность диастолы увеличивается, что приводит к нормализации временных соотношений систолы и диастолы на ЭКГ.

В то же время отмечается различие хода кривой у больных с ангиопластикой и тромболитической терапией. В группе с применением тромболитической терапии наблюдается более медленное восстановление

Таблица 3

СРАВНЕНИЕ РИСКА СМЕРТИ ПО ШКАЛЕ GRACE
И ФАКТИЧЕСКОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ С ОКС, %

Группы	n	Риск смерти по шкале GRACE (%)	Фактическая летальность (%)
Пациенты с ОКС (Группы 1, 2, 3)	56	6,7	7,1 ($p > 0,05$)
Пациенты с ИМ (Группы 1, 2)	37	8,2	8,8 ($p > 0,05$)

Таблица 4

СРЕДНЯЯ ВЕЛИЧИНА МАКСИМАЛЬНОГО СТЕНОЗА
И РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ЭКГ

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Средняя величина наибольшего стеноза, %	72 ± 7,1	69 ± 6,6	72,0 ± 11,2	62,3 ± 8,6
Фрактальность, у.е.	13 ± 0,9	15 ± 1,0	19 ± 1,4	38 ± 3,3
Систоло-диастолический показатель	0,36 ± 0,02	0,38 ± 0,07	0,40 ± 0,08	0,43 ± 0,06

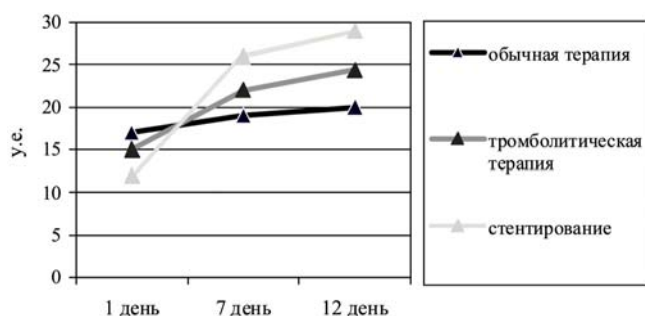


Рис. 1. Динамика изменения показателей фрактальности сердечного ритма в опытных группах

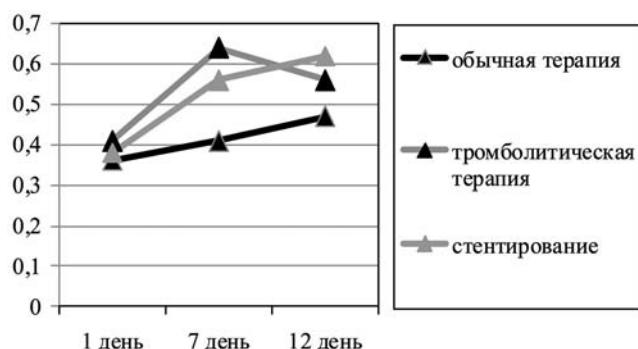


Рис. 2. Динамика систоло-диастолических отношений интервалов ЭКГ в группах

систо-диастолических отношений интервалов ЭКГ к исходу второй недели лечения в стационаре. По литературным данным этот период наиболее опасен в плане развития рецидивов ОКС после проведения тромболитической терапии [3].

Наличие подтвержденной ИБС и показатели синергетического анализа ЭКГ находятся в положительной корреляционной взаимосвязи средней и высокой степени силы ($R > 0,3$).

В тоже время у 3 пациентов с ОКС, несмотря на наличие снижения показателей фрактальности ЭКГ, не было выявлено гемодинамически значимого сужения просвета коронарных сосудов. Клинически у этих больных отмечался избыточный вес, гиперхолестеринемия, имелся сахарный диабет 2-го типа. У одного из этих пациентов при проведении ПЭТ был заподозрен «синдром Х», при котором возможны отрицательные результаты коронарографии и при наличии признаков коронарной недостаточности.

При исследовании зависимости показателей вариабельности сердечного ритма на коротких записях, дисперсии интервала QT и результатов КАГ статистически значимой зависимости не было выявлено. Однако было установлено, что один из показателей BCP (SDNN) коррелирует с прогнозом течения ИБС с вероятностью 65%, что совпало с данными литературы [8].

Обсуждение

Быстрое внедрение высокотехнологичных методов лечения в клиническую практику составляет основу современных успехов в лечении ИБС. В связи с этим продолжается поиск способов диагностики состояния

коронарного русла и оценки эффективности его восстановления с помощью современных методов лечения. Нами, исходя из положений синергетики о взаимосвязи изменений различных показателей в сложных системах, изучено соотношение параметров ЭКГ и состояния коронарного русла больных ИБС. При этом ЭКГ сигнал рассматривался как результат взаимодействия энергетических, метаболических процессов и структурных особенностей сердца пациента. Полученные результаты свидетельствуют, что предлагаемая методика математического анализа кардиоинтервалов со статистически значимой степенью достоверности позволяет судить о наличии нарушения проходимости коронарных артерий, степени сужения коронарной артерии. Ишемия миокарда, метаболические изменения, изменения реологии крови при заболеваниях сердечно-сосудистой системы влияют на проводящую систему сердца, внутри- и внесердечные механизмы регуляции сердечного ритма. В настоящее время продолжается изучение закономерностей между полученными данными при математических способах обработки ЭКГ сигнала [9, 10] и функциональным состоянием миокарда.

При сопоставлении данных дополнительных методов обследования и показателей фрактальности ЭКГ выявлено, что в 81,5% случаев результаты фрактального анализа совпали с результатами дополнительных методов обследования, что позволяет считать метод фрактального анализа ЭКГ информативным для выявления ИБС. Эффективность анализа систоло-диастолических соотношений равна 85%.

Анализ динамики предложенных показателей в течение госпитального периода позволил выявить количественные различия эффективности высокотехнологичных и традиционных методов лечения, последние применялись при наличии противопоказаний к применению тромболитика и ангиопластики. Эти данные полностью совпадают с представлениями о том, что высокотехнологичные методы лечения имеют более высокую эффективность. В частности было подтверждено, что эффект при использовании ангиопластики является более стабильным в течение госпитального периода по сравнению с тромболитизмом.

Использованные методические приемы позволили получить новые данные о механизмах нарушения электрических процессов в миокарде при ишемическом некрозе. Доказано, что современные общенаучные теории о функционировании сложных систем применимы при острых коронарных синдромах. Их использование позволяет получить новые данные о перспективах применения неинвазивных методов диагностики и прогнозирования ИБС в условиях высокотехнологичного лечения ОКС.

Заключение

Таким образом, методика обработки ЭКГ сигнала с использованием методов фрактального и гармонического анализов, позволяют с высокой степенью вероятности определять степень поражения коронарных артерий. В случае экстренного коронарного случая становится возможным предварительно определять вероятность

гемодинамически значимого и стратифицировать больных для определения показаний к высокотехнологичному лечению и оценивать его эффективность в динамике. Результаты в то же время свидетельствуют о том, что применение синергетических подходов при ИБС еще мало изучено. Апробированные авторами методы требуют дальнейшего сопоставления с результатами стандартных диагностических методик для уточнения их возможной роли в диагностике и оценке результатов лечения ИБС с помощью высокотехнологичных методов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессорам S. Gastello, I. Lazarini (СИША), R. Gregson (Австралия) и членам SCTPLS за ценные замечания, высказанные в процессе разработки методики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хакен Г. Синергетика. Иерархии неустойчивостей в самоорганизующихся системах и устройствах / Пер. с англ. — М.: Мир, 1985. — 424 с.
2. Чазов Е. И., Беленков Ю. Н., Борисова Е. О. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. — М.: ГЕОТАР, 2005. — 972 с.
3. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th edition. NY. — 2008. — 2440 p.
4. Жирков А. М. Некоторые клинико-патогенетические особенности осложненного и неосложненного течения инфаркта миокарда. Автореф. дис. ... д.м.н. — СПб., 1995. — 40 с.
5. Zhirkov A., Kostenko V., Subbota A. Harmony and Chaos in organization of Heart Rhythm. Abstracts of Second INS Conference, Vienna. — 2003. — P. 13.
6. Froehlich J. B. Association of peripheral artery disease with treatment and outcomes in acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) / J. B. Froehlich, D. Mukherjee, B. Avezum et al. // Am. Heart J. — 2006. — Vol. 151, № 6, — P. 1123–1128.
7. Жирков А. М., Суббота А. Г., Каткова Т. И. и др. Использование элементов математической гармонии в интегральной оценке и прогнозировании течения острых заболеваний. В кн.: Гармония и дисгармония в медицине. — Вып. 1. — СПб., 2002. — С. 52–60.
8. Иванов Г. Г. Параметры variability сердечного ритма ЭКГ высокого разрешения при использовании усреднения по Р и R зубцу ЭКГ у больных с различными формами ИБС. Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение / Г. Г. Иванов, В. Е. Дворников, Т. С. Простакова и соавт. // Тезисы международного симпозиума. — 1996. — С. 34–35.
9. Баевский Р. М. Научно-теоретические основы использования анализа variability ритма сердца для оценки степени напряжения регуляторных систем организма: компьютерная электрокардиография на рубеже столетий: Материалы междунар. симп. — М.: Крук, 1999. — С. 116–119.
10. Бокерия Л. А. Клинико-функциональные особенности желудочковых аритмий у больных с ИБС / Л. А. Бокерия, Г. Е. Золухова, М. Г. Адамян // Кардиология. — 1998. — Т. 38, № 10. — С. 17–23.

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕХОДЯЩЕЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ПОЛНОЙ БЛОКАДОЙ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

Козлов П. С., Прокудина М. Н., Малев Э. Г., Цай Н. В., Клокова Е. С.

*ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ,
Институт сердца и сосудов, Санкт-Петербург*

Резюме. Цель: оценить диагностическую ценность стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с физической нагрузкой (ФН) и количественным анализом сократимости в выявлении преходящей ишемии у больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ). 70 пациентам (средний возраст $56,1 \pm 11$ лет) с ПБЛНПГ выполнена стресс-эхокардиография с физической нагрузкой и последующей коронарографией. У 74% не выявлены значимые стенозы коронарных артерий (КА). Чувствительность наличия стенокардии в анамнезе для диагностики значимого поражения КА составила 72%, специфичность — 61%, диагностическая точность — 64%, а при стресс-ЭхоКГ — 28%, 84% и 64%, соответственно. С использованием модифицированных критериев чувствительность, специфичность, диагностическая точность стресс-эхокардиографии в выявлении поражения ПМЖА составили 79%, 87%, 86%, ОВ ЛКА — 62%, 95%, 88%, и ПКА 71%, 82%, 80%, соответственно. При тяжелом поражении коронарного русла чувствительность стресс-ЭхоКГ с ФН и визуальной оценкой составила — 89%.

Стресс-ЭхоКГ с ФН может использоваться в качестве скрининговой методики для диагностики преходящей ишемии у больных с ПБЛНПГ.

Ключевые слова: стресс-эхокардиография, полная блокада левой ножки пучка Гиса, ИБС, тканевая доплерография.

RECOGNITION OF THE TRANSIENT MYOCARDIAL ISCHEMIA IN THE PATIENTS WITH COMPLETE LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK DURING STRESS-ECHOCARDIOGRAPHY WITH PHYSICAL EXERCISE

Kozlov P. S., Prokudina M. N., Malev E. G., Tsay N. V., Klokova E. S.

V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Institute of Heart and Vessels

Abstract. The aim of the study was to estimate the diagnostic value of stress-echocardiography (stress-ECHO) with physical exercise (PE) and quantitative analysis of the contractility in the recognition of transient myocardial ischemia in the patients with complete left bundle branch block (LBBB). Stress-ECHO with PE and subsequent coronary angiography was performed in 70 patients (mean age $56,1 \pm 11$ years) with LBBB. 74% of patients had no significant coronary artery stenosis (CAS). The sensitivity of the angina history for diagnosis of significant CAS was 72%, specificity — 61%, diagnostic accuracy — 64% while the corresponding parameters for stress-ECHO were 28%, 84% and 64%, respectively. The sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of stress-ECHO in the assessment of anterior interventricular artery involvement were 79%, 87%, and 86%, circumflex branch of the left coronary artery 62%, 95%, and 88%, and right coronary artery — 71%, 82%, and 80%, respectively. The sensitivity of stress-ECHO with PE and visual inspection in the patients with advanced coronary atherosclerosis was 89%. Stress-ECHO with PE can be recommended for screening of the transient myocardial ischemia in the patients with LBBB.

Key words: stress-echocardiography, complete left bundle branch block, ischemic heart disease, tissue Doppler.

При обследовании пациентов ПБЛНПГ наибольшие трудности вызывает диагностика и стратификация риска ИБС, решение вопроса о необходимости проведения коронарографии [1]. Относительно стандарта неинвазивной диагностики — перфузионной сцинтиграфии миокарда с вазодилататорами — необходимо отметить, что при высокой чувствительности, специфичность метода ограничена возникновением «дефектов перфузии» в межжелудочковой перегородке (МЖП) у пациентов без значимого поражения коронарных артерий (КА) [2, 3]. Лучевая нагрузка на пациента и врача, особенно с учетом повторных исследований, высокая стоимость исследования, большая длительность процедуры и необходимость специально оборудованного помещения также препятствуют широкому использованию метода [4].

Исследования с использованием стресс-ЭхоКГ у больных с ПБЛНПГ немногочисленны, проведены на небольших группах пациентов и только с фармакологическими стресс-агентами [1, 5, 6]. У пациентов с ПБЛНПГ асинхронизм и гипокинезия МЖП в покое затрудняют анализ изображений, снижая точность диагностики поражения передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА) [1]. В ряде исследований было отмечено, что количественный анализ сократимости у пациентов с ПБЛНПГ в режиме импульсно-волновой доплерографии (PW TDI) позволяет повысить точность диагностики ИБС [7]. Вопрос о диагностической значимости определения количественных показателей сократимости у больных с ПБЛНПГ для выявления преходящей ишемии при проведении стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой (ФН) остается неизученным.

Цель исследования

Целью нашей работы стала оценка диагностической ценности стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой и количественным анализом сократимости в выявлении преходящей ишемии у больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса.

Материал и методы.

В исследование были включены 70 человек (35 мужчин) в возрасте от 28 до 78 лет (средний возраст $56,1 \pm 11$ лет) с известной или предполагаемой ИБС и полной БЛНПГ. 62 из 70 (89%) пациентов страдали стойкой артериальной гипертензией (АГ), получали многокомпонентную терапию, на фоне которой, тем не менее, целевые уровни АД не были достигнуты. У 19 человек (27%) в прошлом был диагностирован ИМ, у 5 больных (7%) — дважды и у двух пациентов (3%) — трижды. 33 пациента (47%) не имели болевого синдрома в грудной клетке. Типичная стенокардия напряжения (СН) в анамнезе была выявлена у 20 больных (29%), нетипичная — у 15 пациентов (21%). У 31 пациента (44%) отмечены признаки ХСН. 46 пациентов имели постоянную, 24 — транзиторную ПБЛНПГ.

Эхокардиография и стресс-ЭхоКГ с ФН выполнены на аппарате «IE-33» (Philips). В режиме PW TDI исследованы скоростные и временные показатели базальных и срединных сегментов миокарда ЛЖ и ПЖ в верхушечных сечениях — четырех-, двух- и трехкамерном (16 сегментов). До и после нагрузки в каждом сегменте были оценены: максимальная (S_{max}) и средняя (S_{mean}) и интеграл (ITVm) систолической скорости; наличие постсистолической волны (PSW). В режиме двумерной тканевой доплерографии (2D TDI) определялись значения продольных скоростей движения миокарда, скорости деформации (SR) и деформация (S) при частоте кадров более 200 в секунду. Пациенты выполняли нагрузку на вертикальном велоэргометре при начальной мощности 50 Вт с последующим приростом мощности нагрузки каждые две минуты на 25 Вт. Основными причинами прекращения нагрузки были модифицированные стандартные критерии для нагрузочных проб [8]. Появление ПБЛНПГ в отсутствие ангинозного приступа, а также депрессия сегмента ST любой выраженности не были основанием для прекращения ФН. В течение первой минуты восстановительного периода (ВП) регистрировались стандартные эхокардиографические сечения, на 2 минуте — 2D TDI, до 4–5 минуты — кривые PW TDI.

Всем пациентам была выполнена коронарография по методу Judkins не позже 6 месяцев после проведения стресс-ЭхоКГ. Стеноз считался значимым при наличии сужения не менее 75% просвета сосуда. Количественные показатели сократимости анализировались у пациентов с ФВ ЛЖ $> 40\%$ и ФВ $\leq 40\%$ отдельно. Пациенты со стенозами КА вошли в группу 1 (18 человек), без стенозов КА — в группу 2 (52 человека).

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 6.0. Критический уровень

нулевой статистической гипотезы (отсутствие различий) принимали равным 0,05. Данные представлены как среднее $\pm$ SD.

Результаты и обсуждение

В первой группе (18 пациентов со стенозами КА более 75%) трехартериальное поражение выявлено у 12 больных, стенозы двух магистральных артерий — у 4 пациентов, поражение одной КА — у двух больных. 9 пациентов имели тяжелое поражение КА. Пациенты группы 1 были старше (62 ± 10 лет) по сравнению с пациентами группы 2 (54 ± 10 лет, $p = 0,003$).

Чувствительность ангинозного синдрома в анамнезе для диагностики значимого поражения КА составила 72%, специфичность — 61%, диагностическая точность — 64%, а при проведении стресс-ЭхоКГ — 28%, 84% и 64%, соответственно. Обе группы пациентов не отличались по наличию и количеству значащихся в анамнезе ИМ. Диагноз ИМ был установлен 17 пациентам без поражения КА.

При эхокардиографии в покое ФВ ЛЖ у 61 больного (87%) составила более 40%. В то же время 23% больных без поражения КА имели легкую или среднюю степень снижения ФВ ЛЖ. Показатели линейных размеров, объемов, массы миокарда ЛЖ, в том числе индексированных показателей к площади поверхности тела между группами пациентов с и без поражением КА значимо не отличались.

При проведении стресс-ЭхоКГ с ФН у пациентов группы 2 по сравнению с больными группы 1 значимо выше были мощность последней ступени ФН (105 ± 31 и 89 ± 18 Вт, $p = 0,036$), продолжительность ФН (357 ± 149 и 265 ± 83 с, $p = 0,015$), максимальная ЧСС (140 ± 15 и 122 ± 19 в 1 мин, $p = 0,0001$), % достигнутой ЧСС от максимальной по возрасту (85 ± 7 и 77 ± 13 , $p = 0,006$), «двойное произведение» (275 ± 48 и 227 ± 70 , $p = 0,002$). Возраст больных и тяжесть поражения КА объясняют закономерные отличия этих клинико-функциональных показателей. Значения систолического и диастолического АД значимо между группами 1 и 2 не отличались.

На высоте нагрузки ЧСС выше 120 ударов в 1 минуту достигли 92% пациентов группы 2 и 56% больных группы 1 ($p = 0,0012$). Выявлено значимое отличие пороговой ЧСС возникновения типичного ангинозного приступа в группе 2 (130 ± 21) по сравнению с группой 1 (93 ± 5) ($p = 0,001$). Максимальная достигнутая ЧСС у пациентов с ангинозным приступом на пике ФН также значимо отличалась в группах 1 и 2. Все пациенты группы 1 не достигли ЧСС 120 в 1 мин (88 ± 112 уд./мин.) и уровня субмаксимальной ЧСС, в то время как большинство (13 из 14 пациентов с субъективной стенокардией, но без значимого поражения КА) достигли ЧСС 120 уд./мин. и 9 человек (64%) достигли уровня субмаксимальной ЧСС. В нашем исследовании показатели ТФН у женщин с ПБЛНПГ в группах без поражения коронарного русла и при стенозе КА не отличались.

Глобальная систолическая функция ЛЖ значимо не отличалась между группами 1 и 2 в покое и после ФН, однако выявлено значимое отличие изменения ФВ по Симпсону при проведении нагрузки между группами 1

и $2(-2,0 \pm 7,1$ и $5,0 \pm 6,0$; $p = 0,0002$). Обращает внимание особенность изменения ФВ ЛЖ у пациентов без стенозов КА, не наблюдаемая в отсутствие ПБЛНПГ [9]: так, при исходной ФВ более 40% в группе 2 у 21% больных отмечалось снижение ФВ после нагрузки, у 30% — недостаточный прирост ФВ (менее 5%), у 35% — пограничный прирост (от 5 до 10%) и лишь у 19% больных — адекватный прирост ФВ ЛЖ (более 10%).

При визуальной оценке регионарной систолической функции левого желудочка ИНРС был значимо ниже в группе 2 в сравнении с группой 1 в покое ($1,21 \pm 0,28$ и $1,49 \pm 1,47$; $p = 0,005$) и после нагрузки ($1,31 \pm 0,40$ и $1,96 \pm 0,62$; $p = 0,00001$).

В покое гипокинезия МЖП и ее нормальное утолщение наблюдались с одинаковой частотой в группах 1 и 2 при ФВ ЛЖ более 40%, но после ФН у всех пациентов группы 1 и у 56% пациентов группы 2 отмечались нарушения сократимости МЖП ($p = 0,0002$). Для повышения специфичности выявления поражения ПМЖВ к диагностически значимым нарушениям сократимости в зоне ПМЖВ мы относили НРС передней стенки ЛЖ, верхушки, и только такие НРС МЖП, которые, во-первых, соответствовали зоне кровоснабжения ПМЖВ, и, во-вторых, — сочетались с НРС передней стенки ЛЖ. При использовании такого подхода нормальная сократимость в зоне ПМЖВ ЛКА в покое выявлялась значимо чаще у пациентов без стенозирования данной артерии (91%), а у пациентов со значимым поражением ПМЖВ ЛКА — в 50% случаев (для общей группы $p = 0,003$, для подгруппы с ФВ > 40% $p = 0,004$). С использованием модифицированного критерия визуальной оценки НРС после ФН в зоне ПМЖВ ЛКА получены следующие показатели выявления значимого (75% и более по диаметру) поражения ПМЖВ ЛКА: чувствительность — 79%, специфичность — 87%, точность 86%.

Поражение ОВ ЛКА при визуальной оценке выявлялось с чувствительностью 62%, специфичностью 95% и точностью 88%.

У всех пациентов с ПБЛНПГ мы отмечали гипокинезию нижней стенки ЛЖ, особенно по сравнению с пациентами без ПБЛНПГ, а также в сопоставлении с сократимостью передней или боковой стенки ЛЖ, что затрудняло выявление поражения ПКА при визуальной оценке, заставляя повышать «визуальный порог» для гипокинезии. Однако даже при таком подходе в покое умеренная или выраженная гипокинезия нижней стенки отмечена у 7 и акинезия у двух из 55 пациентов, не имевших поражение ПКА. НРС нижней стенки в покое всегда сопровождалась НРС МЖП. Поражение ПКА при визуальной оценке выявлялось с чувствительностью 71%, специфичностью 82% и точностью 80%. По данным визуальной оценки чувствительность выявления значимых стенозов КА — 67%, специфичность — 71%, точность — 70%, негативная предсказательная оценка — 90%, положительная предсказательная оценка — 60%. Чувствительность диагностики ИБС при тяжелом поражении коронарного русла выше, и составила 89%.

Изменение ИНРС было значимо выше и отличалось у пациентов с ложноположительными ($0,69 \pm 0,36$) в сравнении с истинноположительными ($0,2 \pm 0,2$) результатами тестов ($p = 0,002$).

При количественной оценке регионарной систолической функции левого желудочка значимое поражение ПМЖВ ЛКА было диагностировано у 14 человек, из них у ФВ была более 40% у 13 больных. В состоянии покоя среди 52 пациентов с ПБЛНПГ и отсутствием стенозов в коронарных артериях у 7 больных была снижена Smax, у 4 — SRs и у 36 пациентов Ss (в соответствии с нормативами, предложенными М. Kukulski et al., 2002).

В нижнеперегородочном срединном (сегмент 2); базальном (сегмент 9), срединном (сегмент 10) сегментах передней стенки ЛЖ, в передне-перегородочном базальном сегменте (сегмент 13), в группе с поражением ПМЖВ отмечено снижение систолической функции в сравнении с группой без поражения ПМЖВ (табл. 1).

Таблица 1

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕГИОНАРНОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ НАГРУЗКИ У ПАЦИЕНТОВ С ПБЛНПГ ПРИ НАЛИЧИИ И В ОТСУТСТВИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПМЖВ ЛКА И ФВ > 40%.

Показатель	Без поражения ПМЖВ (n = 56)	С поражением ПМЖВ (n = 14)	p
Smean 2	$3,19 \pm 1,26$	$2,17 \pm 1,38$	0,013
ITV 2	$0,927 \pm 0,210$	$0,750 \pm 0,22$	0,02
SRS 2	$-0,851 \pm 0,452$	$-0,576 \pm 0,22$	0,009
Smax 9	$9,4 \pm 3,0$	$7,1 \pm 2,5$	0,004
ΔSmean	$1,19 \pm 0,91$	$0,51 \pm 0,9$	0,02
Smean 9	$4,21 \pm 1,6$	$2,56 \pm 0,66$	0,0004
ΔSmean 9	$1,35 \pm 0,54$	$0,66 \pm 2,15$	0,01
ITV 9	$1,333 \pm 0,317$	$1,11 \pm 0,29$	0,02
ΔITV 9	$0,18 \pm 0,28$	$-0,02 \pm 0,19$	0,02
Smean 10	$3,0 \pm 1,7$	$1,8 \pm 1,02$	0,01
SRs 10	$-0,9 \pm 0,4$	$-0,6 \pm 0,25$	0,002
Ss 10	$-12,4 \pm 6,4$	$-8,3 \pm 4,2$	0,008
Ss 13	$-13,2 \pm 7,7$	$-6,6 \pm 3,1$	0,006
Sps 13	$-13,6 \pm 8,7$	$-5,3 \pm 4,3$	0,01

Примечание. В таблицах цифра после показателя означает номер сегмента (см. текст). Сокращения названий показателей см. в разделе материалы и методы.

Таблица 2

**КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕГИОНАРНОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
ПОСЛЕ НАГРУЗКИ У ПАЦИЕНТОВ С ПБЛНПГ ПРИ НАЛИЧИИ И
В ОТСУТСТВИЕ ПОРАЖЕНИЯ ОВ ЛКА И ФВ > 40%.**

Показатели	С поражением ОВ (n = 57)	Без поражения ОВ (n = 12)	p
Smean 3	3,80 ± 1,20	2,33 ± 0,77	0,0001
SRs 3	-1,19 ± 0,42	-0,77 ± 0,32	0,002
Ss 3	-15 ± 5,7	-9,9 ± 5	0,01
Sps 3	-15,2 ± 6,2	-9,9 ± 6,5	0,02
Smax 4	8,88 ± 3,28	6,15 ± 2,58	0,02
Smean 4	2,97 ± 1,49	1,77 ± 1,07	0,007
SRs 4	-0,99 ± 0,37	-0,68 ± 0,361	0,015
Ss 4	-12,2 ± 4,9	-8,23 ± 4,16	0,009
Smean 11	4,33 ± 1,11	3,18 ± 0,52	0,03
Ss 12	-14,2 ± 4,7	-7,1 ± 7,57	0,03
Sps 12	-13,8 ± 4,25	-6,5 ± 4,24	0,01

Анализируя распределение значений показателей систолической функции сегментов, кровоснабжаемых ПМЖВ, удалось определить пороговые значения лишь для двух показателей TDI/SRI для диагностики поражения ПМЖВ ЛКА:

– при наличии значимого поражения ПМЖВ ЛКА средняя систолическая скорость базального сегмента передней стенки ЛЖ (Smean im 9) после нагрузки (в режиме 2D TDI) не превышает 4 см/с. В случае, если Smean im 9 выше 4 см/с, проксимальное поражение ПМЖВ ЛКА маловероятно даже в присутствии нарушений сократимости в данной зоне после нагрузки (негативная предсказательная оценка — 100%). Однако, отдельно взятый, данный показатель обладает низкой специфичностью — 56%, и положительной предсказательной ценностью — 38%. Так, у 28 из 55 пациентов Smean im 9 была ниже 4 см/с в отсутствие поражения ПМЖВ ЛКА.

– при наличии значимого поражения ПМЖВ ЛКА максимальная скорость продольной систолической деформации (strain rate) в период изгнания в срединном сегменте передней стенки ЛЖ после нагрузки (SRs im 10) у пациентов с ФВ ЛЖ более 40% в покое составила более -0,86 в 1 секунду. Однако, у 47% пациентов при отсутствии стеноза ПМЖВ отмечено значение SRS im 10 более -0,86 в 1 секунду.

Итак, чувствительность диагностики стеноза ПМЖВ для выбранного порога SRS im 10 более -0,86 в 1 секунду составила 83%, специфичность 53%. Практическая ценность определенных пороговых значений может состоять в том, что они позволят уменьшить количество ложноположительных тестов диагностики поражения ПМЖВ, что часто встречается при визуальной оценке НРС.

Значимое поражение ОВ ЛКА было диагностировано у 13 человек, из них у 12 ФВ ЛЖ была более 40%. В состоянии покоя среди 52 пациентов с ПБЛНПГ и отсутствием стенозов в коронарных артериях в сегментах, кровоснабжаемых ОВ ЛКА, у 27 больных была снижена Smax, у 35 — SRs, и у 4 больных — Ss (в соответствии с нормативами, предложенными M. Kukulski et al., 2002). В табл. 2 приведены количественные показатели регионарной функции ЛЖ после нагрузки в базальных сегментах боковой (сегмент 3) и задней (сегмент 11) стенок ЛЖ, и срединных сегментах боковой и задней стенок ЛЖ (сегменты 4 и 12 соответственно) у пациентов с ПБЛНПГ, для которых выявлены значимые отличия в группах с поражением ОВ ЛКА и без ее стенозов.

Значимое поражение ПКА было диагностировано у 14 человек, из них ФВ была более 40% у 12 больных. В табл. 3 приведены количественные показатели

Таблица 3

**КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕГИОНАРНОЙ ФУНКЦИИ
ЛЕВОГО И ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ НАГРУЗКИ У ПАЦИЕНТОВ
С ПБЛНПГ ПРИ НАЛИЧИИ И В ОТСУТСТВИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПКА И ФВ > 40%.**

	С поражением ПКА (n = 56)	Без поражения ПКА (n = 12)	p
Smax 1	6,90 ± 1,60	5,71 ± 1,70	0,03
Smean 1	4,11 ± 1,47	2,62 ± 1,00	0,001
Smean 2	3,21 ± 1,25	2,05 ± 1,41	0,006
Smean 5	8,00 ± 1,85	5,06 ± 3,33	0,009
Smax 6	13,06 ± 2,79	10,68 ± 3,53	0,02
Smean 6	8,03 ± 1,62	6,60 ± 1,44	0,006
Smax 7	8,45 ± 1,60	7,06 ± 2,10	0,02
Smean 7	4,90 ± 1,32	3,77 ± 0,76	0,008
Smax 8	7,18 ± 1,48	5,81 ± 1,67	0,01
Smean 8	4,03 ± 1,08	3,13 ± 0,84	0,009

регионарной функции ЛЖ после нагрузки в базальном и срединном сегментах МЖП (сегменты 1 и 2 соответственно), базальном и срединном сегментах правого желудочка (сегменты 5 и 6) и нижней стенки ЛЖ (сегменты 7 и 8) у пациентов с ПБЛНПГ, для которых выявлены значимые отличия в группах с поражением ПКА и без ее стенозов.

Выводы

1. У 74% больных с ПБЛНПГ по данным коронарографии не выявляются гемодинамически значимые стенозы КА.

2. У больных с ПБЛНПГ наличие стенокардии напряжения, как в анамнезе, так и при проведении нагрузочной пробы, а также нарушения сократимости МЖП в состоянии покоя и после нагрузки обладают невысокой диагностической точностью.

3. У 86% больных с ПБЛНПГ без стенозов КА и исходной ФВ ЛЖ больше 40% отмечается снижение или недостаточный прирост ФВ ЛЖ после ФН (менее 10%).

4. Чувствительность метода Стресс-ЭхоКГ с ФН и визуальной оценкой НРС для выявления гемодинамически значимых стенозов КА при ПБЛНПГ составляет 67%, но при тяжелом поражении коронарного русла - 89%.

5. Специфичность визуальной оценки для диагностики поражения ПМЖВ ЛКА может быть повышена при использовании количественных показателей: у больных с ПБЛНПГ и ФВ ЛЖ более 40% вероятность поражения ПМЖВ низка при значении S_{mean} ≤ 9 более 4 см/с и/или SRs ≤ 10 менее -0,86 в 1 секунду после нагрузки даже при наличии визуально определяемых нарушений регионарной сократимости в зоне ПМЖВ ЛКА.

6. Стресс-эхокардиография с ФН может использоваться в качестве скрининговой методики для диагностики преходящей ишемии у больных с ПБЛНПГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Geleijnse M. L., Vigna C., Kasprzak J. D. et al. Usefulness and limitations of dobutamine-atropine stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle-branch block: a multicentre study // *Eur. Heart. J.* — 2000. — Vol. 21. — P. 1666–1673.
2. Biagini E., Shaw L.J., Poldermans D. et al. Accuracy of non-invasive techniques for diagnosis of coronary artery disease and prediction of cardiac events in patients with left bundle branch block: a meta-analysis // *Eur. J. Nucl. Mol. Imaging.* — 2006. — Vol. 33. — P. 1442–1451.
3. Vigna C., Stanislao M., De Rito V. et al. Inaccuracy of dipyridamole echocardiography or scintigraphy for the diagnosis of coronary artery disease in patients with both left bundle branch block and left ventricular dysfunction // *Int. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 110. — P. 116–118.
4. Marwick T. H. Stress-echocardiography // *Heart* — 2003. — Vol. 89. — P. 113–118.
5. Mairesse G. H., Marwick T. H., Arnesen M. et al. Improved identification of coronary artery disease in patients with left bundle branch block by use of dobutamine stress echocardiography and comparison with myocardial perfusion tomography // *Am. J. Cardiol.* — 1995. — Vol. 76. — P. 321–325.
6. Yanik A., Yetkin E., Senen K. et al. Value of dobutamine stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch blockage // *Coronary Artery Disease.* — 2000. — Vol. 11. — P. 545–548.
7. Badran H. B., Elnoamany M. F., Seteha M. Tissue Velocity Imaging with dobutamine stress echocardiography — a quantitative technique for identification of coronary artery disease in patients with left bundle branch block // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2007. — Vol. 20. — P. 820–831.
8. Gibbons R. J., Balady G. J., Bricker J. T. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing).
9. Прокудина М. Н. Оценка функционального состояния миокарда и характер поражения коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца.: Автореф. дисс. ... на соиск. уч. ст. докт. мед. наук. 2005., СПб.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АСПИРИНУ У БОЛЬНЫХ ИБС ПО ДАННЫМ ИМПЕДАНСНОЙ АГРЕГАТОМЕТРИИ

Кулешова Э. В., Дорофейков В. В., Вавилова А. В., Иванов В. И., Барт В. А.

ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Институт сердца и сосудов, Санкт-Петербург

Резюме. В работе с использованием метода импедансной агрегатометрии изучена чувствительность к аспирину у больных стабильной стенокардией и проведен анализ течения ИБС у лиц с различной чувствительностью к аспирину, определенной этим методом. Полученные данные не показали связи между наличием и отсутствием сердечно-сосудистых событий в прошлом и чувствительностью к аспирину. Результаты работы свидетельствуют о том, что при обследовании больных, получающих аспирин в целях вторичной профилактики, выявляются лица с различной чувствительностью к аспирину, в том числе и полным отсутствием чувствительности у части из них.

Ключевые слова: аспирин, резистентность, импедансная агрегатометрия.

ASPIRIN RESISTANCE IN THE PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE ASSESSED BY IMPEDANCE AGGREGOMETRY

Kuleshova E. V., Dorofeykov V. V., Vavilova A. V., Ivanov V. I., Bart V. A.

V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Institute of Heart and Vessels

Abstract. The sensitivity to aspirin in the patients with stable angina was investigated with use of impedance aggregometry. The analysis of the clinical course of ischemic heart disease was performed in the patients with different sensitivity to aspirin. There was no association between the history of adverse cardiac events and sensitivity to aspirin. The results showed that the sensitivity to aspirin among patients receiving aspirin for secondary prophylaxis varies from normal to complete absence of sensitivity.

Key words: aspirin, resistance, impedance aggregometry.

Антиагрегантная терапия является основой современной фармакотерапии заболеваний сердца и сосудов, обусловленных атеротромбозом. Эффективность ацетилсалициловой кислоты (аспирина) в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС в последние 20 лет была убедительно доказана результатами многочисленных клинических исследований [1, 2, 3].

Применение пероральных антиагрегантов для вторичной профилактики снижает риск развития инфаркта в среднем на 25% и смерти на 20% [4].

Однако, несмотря на постоянный прием аспирина, у части больных развиваются атеротромботические осложнения. Частота регоспитализаций на фоне терапии аспирином в связи с ухудшением течения ИБС, развитием ИМ или инсульта, а также смерть от сердечно-сосудистых причин составляют около 15% в год. Частота ишемических событий достигает 27% в год, если атеросклероз поражает три сосудистых региона — коронарное русло, каротидные артерии и сосуды нижних конечностей [5].

Имеющиеся клинические данные позволили прийти к выводу о различии антиагрегантного эффекта аспирина у разных больных, а обнаруженная вариабельность ответа на антиагреганты при лабораторных исследованиях привела к созданию концепции «резистентности к аспирину» [6, 7, 8, 9].

Различия в величине остаточной агрегации тромбоцитов при проведении антитромбоцитарной терапии были обнаружены и при терапии клопидогрелем [10].

Поэтому в целом проблема определяется как резистентность к антиагрегантам.

Смысловое значение понятия «резистентности к аспирину» различается в зависимости от того, базируется ли оно на результатах клинических наблюдений или на анализе лабораторных показателей, в связи с чем выделяют «лабораторную» и «клиническую» резистентность к антиагрегантам.

Клиническая резистентность определяется как неспособность антиагреганта предотвратить острые сосудистые катастрофы (повторный ИМ, инсульт, прогрессирование периферических сосудистых симптомов), несмотря на регулярный прием препарата. Лабораторная резистентность — это недостаточное подавление активности тромбоцитов по данным лабораторных тестов при регулярном приеме препаратов [11, 12].

В последнее десятилетие в литературе широко обсуждается соотношение между лабораторной и клинической резистентностью к антиагрегантам, а именно — возможная связь между развитием серьезных атеротромботических осложнений, клиническими исходами и резидуальной активностью тромбоцитов на фоне приема препаратов, подавляющих агрегацию кровяных пластинок [13, 14, 15, 16].

Два недавних мета-анализа, включающих от 15 до 20 исследований (хотя и весьма гетерогенных) с общим количеством больных около 3000, продемонстрировали, что резистентность к аспирину ассоциирует почти с 4-кратным возрастанием риска развития сердечно-сосудистых событий [17, 18].

Однако, несмотря на огромное число публикаций, посвященных взаимосвязи сниженной чувствительности к аспирину с течением и исходом ИБС, однозначное представление о влиянии резистентности на прогноз пока не сформулировано. Одной из методологических проблем является трудность сопоставления результатов различных лабораторных методов исследования агрегационной активности тромбоцитов и ее изменений при терапии аспирином. Известно, что распространенность резистентности к аспирину в высокой степени зависит от метода оценки функциональной активности тромбоцитов, результаты которых часто не коррелируют друг с другом [19].

Частота выявления лабораторной резистентности может колебаться от 5 до 60% в зависимости от метода исследования и популяции обследованных лиц [20, 21]

Вторая проблема — отсутствие единых критериев резистентности к антиагрегантам, в связи с чем представляется актуальным накопление данных о распространенности этого феномена у пациентов с различными клиническими проявлениями ИБС при использовании разных методов исследования агрегационной активности тромбоцитов и определение степени подавления агрегации, при которой можно говорить об уменьшении чувствительности или резистентности к аспирину.

Целью настоящего исследования явилось изучение чувствительности к аспирину методом импедансной агрегатометрии у больных стабильной стенокардией и анализ течения ИБС у лиц с различной чувствительностью к аспирину, определенной этим методом.

Материал и методы

Ретроспективный анализ течения ИБС с уточнением регулярности приема аспирина, принимаемой дозы и наличием сердечно-сосудистых событий (дестабилизация стенокардии, развитие инфаркта миокарда, транзиторные ишемические атаки) в период приема препарата проведен у 51 больного (37 мужчин и 14 женщин, страдающих различными хроническими формами ИБС).

Критериями включения являлась ИБС стабильного течения: типичная стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда или операции коронарного шунтирования не менее чем за 6 месяцев до исследования, ангиографически подтвержденное поражение коронарных артерий. Критериями исключения были: дестабилизация стенокардии или острые коронарные синдромы в течение ближайших 3 месяцев, внутрикoronарные вмешательства в течение последних 12 месяцев, прием других антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов, прием нестероидных противовоспалительных препаратов в течение последних 4 недель, большие хирургические вмешательства или указания на существенные кровотечения в течение последних 4 недель, геморрагический диатез.

Средний возраст обследованных лиц составил 60 ± 1.3 года (41–77 лет). У 48 больных была стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса, у двух — безболевая ишемия миокарда, у одного — вазоспастическая стенокардия. Ранее 27 пациентов

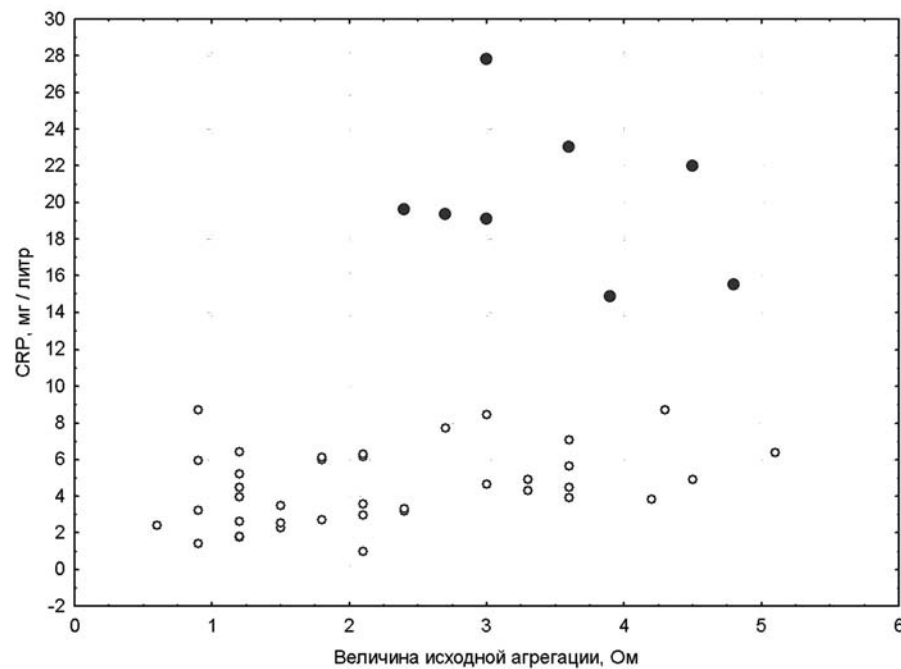
перенесли инфаркт миокарда с зубцом Q, 15 — инфаркт без зубца Q, эпизоды дестабилизации стенокардии в прошлом отмечались у 25 больных, острое нарушение мозгового кровообращения — у пятерых. Все пациенты имели факторы сердечно-сосудистого риска: артериальную гипертензию — 48, избыточную массу тела — 39 (28 мужчин и 11 женщин), отягощенную наследственность — 35, курение в анамнезе было у 24 человек и 10 пациентов курили на момент включения.

В качестве стандартной вторичной профилактики все больные до включения в исследование получали симвастатин в дозе 10–20 мг в сутки и аспирин в дозе 50–125 мг (средняя доза 100 мг) в сроки от 2 мес до 19 лет. Длительность терапии аспирином к моменту обследования составляла не менее 1 месяца. 34 человека (66,7%) принимали аспирин регулярно, 17 (33,3%) — периодически, в виде курсов различной длительности.

У всех больных исследовалась чувствительность к аспирину с использованием метода импедансной агрегатометрии. Агрегатометрию проводили на анализаторе агрегации «CHRONOLOG 590» США. Последняя доза аспирина принималась за 1–24 часа до забора крови. Пункцию антекубитальной вены выполняли без наложения жгута. Образцы крови стабилизировались 3,8% раствором цитрата натрия в объемном отношении 9:1. В процессе исследования кровь сохраняли в закрытых пластиковых пробирках при комнатной температуре с соблюдением общепринятых мер предосторожности при работе с клетками крови. Анализ функциональной активности тромбоцитов осуществляли не ранее, чем через 15 минут, и не позднее, чем через 2 часа после получения крови, при 37 °C при перемешивании содержимого кювет со скоростью 1000 об/мин. Соотношение объемов крови и агониста составляло 11:1. Для индукции агрегации использовали раствор АДФ (platelet aggregation reagent, «Sigma diagnostics» США) в конечной концентрации 5,0 мкмоль/л. Исследования агрегационной активности тромбоцитов у каждого пациента проводили дважды: до и после инкубирования крови с аспирином. Время инкубации составляло 15 минут при температуре 37 °C. Конечная концентрация аспирина (108 мкмоль/л) и соотношение объемов кровь–раствор аспирина (50:1) для проведения инкубации были определены из условия ингибирования аспирином *in vitro* агрегации тромбоцитов на 50% в крови здоровых доноров — мужчин в возрасте 25–45 лет, не принимавших антиагреганты.

Обработка агрегатограмм производилась по общепринятым точкам кривых агрегации с определением амплитуды процесса в Омах к 5 минуте от момента добавления АДФ [22]. Подавление агрегации или ингибирующая (антиагрегантная) способность аспирина (С) в процентах рассчитывали по формуле $C = [(A_{\text{исх}} - A_{\text{асп}})/A_{\text{исх}}] \cdot 100$, где $A_{\text{исх}}$ и $A_{\text{асп}}$ — амплитуда агрегации до и после инкубации с аспирином соответственно.

Степень подавления агрегации определяла чувствительность тромбоцитов к аспирину, которая оценивалась по следующим критериям: отсутствие подавления агрегации — нечувствительность к аспирину, подавление амплитуды индуцированной агрегации менее 40% —



Зависимость величины исходной агрегации от содержания С-реактивного протеин

пониженная чувствительность, подавление на 40% и более — нормальная чувствительность к аспирину.

Для оценки воспроизводимости используемого способа проведены параллельные измерения ингибирующей способности аспирина в крови 28 пациентов. Коэффициент вариации теста составил 8,6%, что соответствует требованиям, предъявляемым к медицинским лабораторным тестам.

У всех пациентов проводили типирование липидов, определяли уровень С-реактивного протеина (CRP), фибриногена, глюкозы, мочевого кислоты. Группу сравнения составили 24 здоровых донора (мужчины в возрасте 25–45 лет), не принимавших аспирин.

Для анализа данных использовались, однофакторный дисперсионный анализ, корреляционный анализ, точный метод Фишера. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

По данным ретроспективного анализа было установлено, что в целом по группе на фоне приема аспирина сердечно-сосудистые события имели место у 36 из 51 больного (70,5%): дестабилизация стенокардии в 23 случаях, инфаркт с зубцом Q у 12, инфаркт без Q — у 8, транзиторные ишемические атаки — у 5 человек. Из 34 человек, регулярно принимавших аспирин, сердечно-сосудистые события в период приема антиагреганта имели место у 25 (73,5%); из 17 пациентов, принимавших аспирин нерегулярно, сердечно-сосудистые события отмечены у 11 человек — 64,7% (незначимое различие по точному критерию Фишера).

При исследовании АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и ее изменений после воздействия аспири-

на было обнаружено, что снижение чувствительности к аспирину имело место у 21 больного (41,2%), при этом у 6 человек (11,7%) чувствительность отсутствовала полностью — инкубация с аспирином не приводила к изменению амплитуды агрегации, вызванной АДФ. У 30 пациентов (58,8%) чувствительность к аспирину оценивалась как нормальная — после инкубации с аспирином амплитуда агрегации уменьшалась на 40% и более.

Исходная амплитуда индуцированной агрегации не различалась у больных трех групп: $2,59 \pm 1,30$ Ом у больных с нормальной чувствительностью к аспирину, $2,68 \pm 1,24$ Ом у пациентов со сниженной чувствительностью, $1,92 \pm 0,88$ Ом у лиц, с полным отсутствием чувствительности.

Различия в реакции на аспирин наблюдались и среди лиц контрольной группы. У 4 из 24 доноров (16,7%) ингибирующая активность аспирина была снижена, у одного (4,1%) — чувствительность к аспирину отсутствовала, то есть, всего снижение чувствительности к аспирину наблюдалась у 20,8% обследованных (различия с данными основной группы не значимы — $p = 0,12$, двусторонний точный критерий Фишера).

Данные об агрегационной активности тромбоцитов до и после инкубации с аспирином в зависимости от регулярности приема антиагреганта представлены в табл. 1.

Как следует из приведенных данных, амплитуда агрегации, индуцированной АДФ, закономерно снижалась после инкубации с аспирином, но степень ее снижения не зависела от регулярности приема аспирина, хотя наблюдалась тенденция к более выраженному эффекту аспирина у пациентов, нерегулярно принимавших препарат. Не было выявлено зависимости между исходной величиной агрегации и степенью ее подавления после инкубации с аспирином.

Среди 21 больного со сниженной чувствительностью к аспирину или ее отсутствием 5 человек (23,8%)

Таблица 1

АМПЛИТУДА АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ И ЕЕ ПОДАВЛЕНИЕ АСПИРИНОМ (M ± SD)

	Исходная амплитуда агрегации (Ом)	Амплитуда агрегации после инкубации с аспирином (Ом)	Подавление амплитуды агрегации (%)
Вся группа (n = 51)	2,52 ± 1,24	1,42 ± 0,80	41,71 ± 22,3
А. Регулярный прием аспирина (n = 34)	2,59 ± 1,16	1,51 ± 0,77	40,49 ± 19,6
Б. Нерегулярный прием аспирина (n = 17)	2,39 ± 0,85	1,25 ± 0,85	44,18 ± 27,21
Уровень значимости различия (F-критерий)	p > 0,1	p > 0,1	p > 0,1

принимали препарат нерегулярно, из 30 больных с нормальной чувствительностью к антиагрегант — нерегулярно принимали препарат 12 человек (40%) — различие не значимо (точный критерий Фишера).

Из 16 больных, которые курили раньше, но в последствии отказались от курения, у 8 (50%) была нормальная чувствительность к аспирину, у 5 (31%) — сниженная, 3 (18,8%) были не чувствительны к АСК.

Содержание общего холестерина, ХС липопротеидов низкой и высокой плотности и триглицеридов и CRP в плазме крови у больных с различной чувствительностью к аспирину достоверно не различался (табл. 2). Не было выявлено зависимости между показателями липидограммы, величиной исходной агрегации тромбоцитов и чувствительностью к аспирину.

Содержание CRP у больных с нормальной (А) и сниженной чувствительностью (Б) не различалось, однако у лиц, резистентных к аспирину (С) оно было значимо ниже (p = 0,007, многомерный F-критерий). У 39 из 51 обследованного больного содержание CRP было меньше 12 мг/л, у 12 — равно или превышало этот уровень. При содержании CRP 12 мг/л и более наблюдалась отчетливая связь этого показателя с исходной величиной индуцированной агрегации тромбоцитов (рис): при высоком содержании CRP исходная агрегация всегда была высокой, тогда как содержание CRP ниже 10 мг/л не было связано с агрегационной активностью тромбоцитов.

В группе пациентов с нормальной чувствительностью к аспирину (30 человек) по данным анамнеза сердечно-сосудистые события во время терапии наблюдались у 20 больных (66,7%). Среди больных со сниженной чувствительностью к аспирину указания на дестабилизацию стенокардии или ТИА имели место с такой же частотой — у 14 из 21 больного (66,7%), среди

которых были 5 человек, полностью не чувствительных к аспирину. У одного больного с отсутствием реакции на аспирин ухудшения течения ИБС во время терапии не наблюдалось.

Обсуждение

Резистентность к антиагрегантной терапии в последние годы широко обсуждается как одна из причин снижения эффективности вторичной профилактики ИБС, однако по-прежнему остается актуальным вопрос, действительно ли существует резистентность к анти-тромбоцитарным препаратам, как ее оценивать, и есть ли связь лабораторного феномена с течением и исходом ИБС [23].

Судить об истинной распространенности резистентности к аспирину достаточно сложно, так как ее частота различается в зависимости от методов, которые используются для оценки агрегационной активности тромбоцитов, ответа пластинок на воздействие аспирина, вида и концентрации индукторов агрегации, дозы аспирина, используемой при инкубации тромбоцитов. Разброс данных о распространенности резистентности к аспирину, приводимых в литературе, чрезвычайно велик [19, 24].

В настоящей работе применялся метод импедансной агрегатометрии в цельной крови с применением в качестве индуктора агрегации АДФ в конечной концентрации 5,0 мкмоль/л. Указанный метод позволяет избежать значительных механических воздействий, которым подвергаются тромбоциты во время центрифугирования при использовании оптической агрегатометрии, вследствие чего существенно изменяется их функциональная активность и теряются фракции наиболее крупных и активных клеток; не нарушается естественное окружение тромбоцитов, что не изменяет влияние на них других форменных

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА
У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К АСПИРИНУ (M ± SD)

	Нормальная чувствительность (А – n = 30)	Сниженная чувствительность (Б – n = 15)	Отсутствие чувствительности (В – n = 6)	Различие по F-критерию
ХС общий (ммоль/л)	4,38 ± 0,76	5,29 ± 0,96	4,64 ± 0,85	Не значимое
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,69 ± 0,84	3,60 ± 0,76	2,68 ± 0,50	Не значимое
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,07 ± 0,56	1,02 ± 0,14	1,37 ± 0,58	Не значимое
Триглицериды (ммоль/л)	1,97 ± 0,82	1,9 ± 0,85	2,90 ± 0,88	Не значимое
CRP (мг/л)	11,84 ± 20,46	17,59 ± 24,18	4,90 ± 2,24	А-Б — не значимое А-С = 0,007

элементов крови, специфически модулирующих функции тромбоцитов; не снижается концентрация лабильных медиаторов к моменту измерения [25]. Таким образом, создаются оптимальные стандартные условия, необходимые для обеспечения полной реализации функций тромбоцитов после стимулирования индуктором. Кроме того, на чувствительность метода не влияет гиперлипидемия, которая часто имеет место у больных ИБС.

Критерием снижения чувствительности к аспирину в настоящей работе считалось подавление агрегации тромбоцитов после инкубации с аспирином менее чем на 40%.

По этому критерию снижение чувствительности было обнаружено у 41,2% больных ИБС, из них у 6 пациентов (11,7%) — полное отсутствие чувствительности к аспирину. В контрольной группе сниженная чувствительность к аспирину отмечалась реже — у 16%, а полная резистентность наблюдалась у одного донора (4%), однако в связи с малой выборкой различия в частоте выявления резистентности в двух группах исследованных лиц оказались недостоверными.

Среди больных ИБС доля пациентов с наличием и отсутствием эпизодов дестабилизации стенокардии или ТИА в прошлом, несмотря на прием антиагреганта, не различалась среди лиц с нормальной и сниженной чувствительностью к аспирину. Не обнаружилось различий в содержании общего холестерина и его фракций у больных с разной чувствительностью к препарату. Определенные статистические закономерности обнаружились лишь при анализе данных об уровне CRP и агрегационной активности тромбоцитов: при высоком содержании CRP (12 мг/л и выше) амплитуда исходной индуцированной агрегации всегда была высокой. Этот факт имеет вполне естественное объяснение, поскольку наличие воспаления приводит к повышению активности тромбоцитов [26].

В качестве одной из причин неэффективности первичной и вторичной профилактики ИБС как альтернатива гипотезе об истинной «резистентности» к аспирину рассматривается низкая приверженность больных к терапии [27].

В исследовании PHS (Physicians Health Study), включавшем 22 071 здоровых мужчин в возрасте 40–84 лет, было установлено, что достоверное снижение риска развития инфаркта миокарда имело место лишь у тех пациентов, которые регулярно принимали аспирин и не применяли нестероидные противовоспалительные средства [28]. В связи с этим отсутствие регулярности в приеме аспирина может рассматриваться как реальность, влияющая на прогноз больных ИБС. В обследованной группе больных приверженность к терапии оказалась неожиданно низкой — почти треть пациентов принимала аспирин нерегулярно. Вместе с тем количество сердечно-сосудистых событий, развившихся на фоне терапии аспирином в прошлом, в настоящей серии наблюдений не было связано с регулярностью приема препарата. Обнаруживалась лишь тенденция к более низкой исходной агрегации тромбоцитов и более высокой степени ее подавления аспирином у больных, нерегулярно принимавших аспирин, однако различия не

достигали статистической значимости, что обусловлено малой выборкой данных.

Не было обнаружено также связи между наличием и отсутствием сердечно-сосудистых событий в прошлом и чувствительностью к аспирину. Доля больных, перенесших периоды дестабилизации стенокардии или ТИА, не различалась среди лиц с нормальной и сниженной чувствительностью к препарату, хотя в группе с полным отсутствием реакции на аспирин *in vitro* сердечно-сосудистые события имели место у 5 из 6 человек.

Одной из проблем при оценке чувствительности к аспирину является то, что даже при использовании одного и того же критерия резистентности и применении одного и того же метода оценки агрегационной активности тромбоцитов данные, приводимые в литературе трудно сопоставимы.

Так, в работе Muir с соавт [29], больные определялись как «резистентные к аспирину», если при выполнении оптической агрегатометрии (метод, который в литературе рассматривается как «золотой стандарт») агрегация тромбоцитов после добавления ADP составляла 70 и более процентов. По этому критерию резистентность к аспирину была выявлена у 22% больных.

Такой же критерий и тот же метод применялся в исследовании Gum с соавт [30], однако в этом случае частота резистентности к аспирину составила 5,2%.

Использование в качестве критерия снижения чувствительности к аспирину подавление АДР индуцированной агрегации менее чем на 40% в настоящей серии наблюдений не позволило выявить связей между чувствительностью к антиагреганту и течением ИБС (при ретроспективном анализе), а также факторами риска ИБС. Вероятными причинами этого могут быть: реальное отсутствие такой связи, недостаточное число наблюдений или неадекватность самого критерия. Вместе с тем полное отсутствие реакции на инкубацию с аспирином наблюдалось всего у 11% больных, что несущественно отличается от данных, приводимых Gum [30].

Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что при обследовании больных, получающих аспирин в целях вторичной профилактики, выявляются лица с различной чувствительностью к аспирину, в том числе и полным отсутствием чувствительности у части из них. Ограничением работы является небольшое число наблюдений, поэтому необходимы дальнейшие исследования, а также проспективное наблюдение за течением ИБС, которые позволят получить более точные данные о распространенности резистентности к аспирину и ее клиническом значении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT study group // *Lancet*. — 1998. — Vol. 351. — P. 1755–1762.
2. SIB-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // *Lancet*. — 1988. — Vol. 2. — P. 349–360.

3. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients // *BMJ*. — 1994. — Vol. 308. — P. 81–106.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. — 2002. — Vol. 324. — P. 71–86.
5. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis // *JAMA*. — 2007. — Vol. 297. — P. 1197–1206.
6. Halushka M. K, Halushka P. V. Why are some individuals resistant to the cardioprotective effects of aspirin? Could it be thromboxane A2? // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 1620–2.
7. Beer J. H. Aspirin resistance for clinicians // *Curr Hematol Rep*. — 2004. — Vol. 3. — P. 149–50.
8. Pamukcu B. A review of aspirin resistance; definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes // *J Thromb Thrombolysis*. — 2007. — Vol. 23. — P. 213–22.
9. Shantsila E., Watson T., Lip G. Y. H. **Aspirin resistance**: what, why and when? // *Thrombosis Res*. — 2007. — Vol. 119. — P. 551–554.
10. Wiviott S. D. Clopidogrel response variability, resistance, or both? // *Am J Col Cardiol*. — 2006. — Vol. 98. — P. 18–24.
11. Hennekens C. H, Schror K., Weisman S., FitzGerald G. A. Terms and conditions. Semantic complexity and **aspirin resistance** // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 1706–1708.
12. Bhatt D. L, Topol E. J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy // *Nature Rev Drug discovery*. — 2003. — Vol. 2. — P. 15–28.
13. Sanderson S., Baglin T., Kinmonth A. L. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications // *Ann Int Med*. — 2005. — Vol. 142. — P. 370–380.
14. Macchi L., Sorel N., Christiaens L. Aspirin resistance: definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance // *Curr Pharm Des*. — 2006. — Vol. 12. — P. 251–258
15. Hankey G. J., Eikelboom J. W. **Aspirin resistance** // *Lancet*. — 2006. — Vol. 367. — P. 606–617.
16. Kumar A., Kao J. Platelet resistance to antiplatelet drugs // *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. — 2009. — Vol. 2. — P. 98–108.
17. Krasopoulos G., Brister S. J., Beattie W. S., Buchanan M. R. Aspirin «resistance» and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. — 2008. — Vol. 336. — P. 195–198.
18. Snoep J. D., Hovens M. M., Eikenboom J. C., van der Bom J. G., Huisman M. V. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis // *Arch Intern Med*. — 2007. — Vol. 167. — P. 1593–1599.
19. Mason P. J., Jacobs A. K., Freedman J. E. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease // *J Am Coll Cardiol*. — 2005. — Vol. 46. — P. 986–993.
20. Dorsch M. P. Aspirin Resistance in Patients with Stable Coronary Artery Disease with and without a History of Myocardial Infarction / *The Annals of Pharmacotherapy*. — 2007. — Vol. 41. — P. 737–741.
21. Burns T. L., Mooss A. L., Hilleman D. E. Antiplatelet drug resistance: not ready for prime time // *Pharmacotherapy*. — 2005. — Vol. 11. — P. 1621–8.
22. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний: Учеб. пособие. — СПб., 1999. — С. 56.
23. Saaf S., Bensalha I., Gorog D. A. Antiplatelet Resistance — Does it Exist and How to Measure it? // *Clin Med Cardiol*. — 2009. — Vol. 3. — P. 77–91.
24. Dorsch M. P. Aspirin Resistance in Patients with Stable Coronary Artery Disease with and without a History of Myocardial Infarction / *The Annals of Pharmacotherapy*. — 2007. — Vol. 41. — P. 737–741.
25. Cardinal D. C., Flower R. J. The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood // *J Pharm Meth*. — 1980. — Vol. 3. — P. 135–158.
26. Покровская Е. В., Ваулин Н. А., Грацианский Н. А. и др. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ: агрегация тромбоцитов и маркеры воспаления при раннем применении atorvastatina и правастатина // *Кардиология*. — 2003. — Т. 1. — С. 7–18.
27. Dawson J., Quinn T., Rafferty M. et al. Aspirin Resistance and Compliance with Therapy // *Cardiovascular Therapeutics*. — **Published Online**: 11 Jun 2010.
28. Glynn R. J., Buring J. E., Manson J. E. et al. Adherence to aspirin in the prevention of myocardial infarction. The Physicians' Health Study // *Arch Intern Med*. — 1994. — Vol. 154. — P. 2649–2657.
29. Muir A. R., McMullin M. F., Patterson C. et al. Assessment of aspirin resistance varies on a temporal basis in patients with ischaemic heart disease / *Heart*. — 2009. — Vol. 95. — P. 1225–1229.
30. Gum P. A., Kottke-Marchant K., Welsh P. A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease // *J Am Coll Cardiol*. — 2003. — Vol. 41. — P. 961–965.

ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ ПЕРИНАТАЛЬНУЮ ПАТОЛОГИЮ

Курзина Е. А., Жидкова О. Б., Петренко Ю. В., Иванов Д. О.

*ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ,
Институт перинатологии и педиатрии, Санкт-Петербург*

Резюме. Настоящее исследование является частью работы по катамнезу детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию. Работа выполнена в СПбГПМА. Обследованы в возрасте 8–11 лет 119 детей, потребовавших лечение на ОРИТН в перинатальном периоде. Проведена оценка диспластических проявлений у детей согласно классификациям по фенотипу и по степени выраженности дисплазии соединительной ткани. Проанализирована связь характера дисплазии с тяжестью течения болезни в перинатальном периоде и с формированием хронической патологии в катамнезе.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, новорожденные, катамнез.

CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN THE CHILDREN WITH A HISTORY OF SEVERE PERINATAL PATHOLOGY

Kurzina E. A., Gidkova O. B., Petrenko Yu. V., Ivanov D. O.

*V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre,
Institute of Perinatology and Pediatrics*

Abstract. The present study is a part of the catamnesis of the children with a history of severe perinatal pathology. The work was performed in the Pediatric Academy. 119 children aged between 8 and 11 years who were perinatally treated in the intensive care unit were examined. The dysplastic features were evaluated according to the phenotypical classifications and the severity of connective tissue dysplasia. The associations between the type of dysplasia, severity of the disease in the perinatal period, and the development of chronic pathology in the catamnesis were analyzed.

Key words: connective tissue dysplasia, newborns, catamnesis.

Настоящее исследование является частью работы по катамнезу детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию. Характер патологии в катамнезе свидетельствует о значимой роли нарушений соединительной ткани в формировании очень большой части заболеваний, отмеченных у обследованных детей. Соединительная ткань обеспечивает структуру и функцию всех органов и тканей, и, в конечном итоге, основные витальные функции: водно-солевой обмен, гемодинамику, дыхание, иммунологическую защиту и т. д. Дисплазия соединительной ткани всегда связана с полиорганным характером диспластических проявлений, что определяет характер и особенности течения заболеваний во все периоды жизни, в т.ч. в неонатальном. Поэтому выявление того, какой вклад вносит патология соединительной ткани в течение заболеваний периода новорожденности и формирование заболеваний в последующем, представляется очень актуальным.

Цель исследования

Цель нашего исследования — установление типа и степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию и установление связи характера диспластических проявлений с тяжестью течения болезни в

перинатальном периоде и с постнатальной заболеваемостью детей.

Материалы

Обследовано 119 детей, перенесших патологию перинатального периода, потребовавшую лечения на отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Выборка случайная, в исследование включены все дети, проходившие лечение в ОРИТН в одном стационаре в определенный календарный период, поэтому патология перинатального периода различна. Из 119 детей в 1991 г. родились 43 ребенка, в 1994 г. — 76 детей. На сроке гестации 37–42 нед. родились 79 (66,4%) детей, 35–36 нед. — 15 (12,6%) детей, 32–34 нед. — 18 (15,1%) детей, 30–31 нед. — 7 (5,9%) детей. В катамнезе обследование проводилось в возрасте 8 и 11 лет.

Методы

Обследование включало: сбор анамнеза, осмотр детей, анализ амбулаторных карт, обследование врачами-специалистами, УЗИ внутренних органов, ЭКГ, ФВД и другие методы по показаниям. Все диагнозы выставлены по заключению врача-специалиста соответствующего профиля. Данные о течении перинатального периода получены при анализе историй болезни новорожденных.

Результаты

Дети, перенесшие тяжелую перинатальную патологию, имеют множественные проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Характер их не позволяет диагностировать какой-либо из моногенных диспластических синдромов, и они могут быть отнесены к недифференцированным ДСТ (НДСТ).

Оценка характера диспластических проявлений проведена согласно классификации диспластических фенотипов Э. В. Земцовского [1] и классификации по степени выраженности дисплазии в модификации Л. Н. Абакумовой [2].

Выявлены (табл. 1) следующие типы НДСТ в соответствии с классификацией Э. В. Земцовского (2009).

Другой подход к классификации ДСТ основан не на определении фенотипа, а на определении степени выраженности признаков ДСТ. Для описания характера ДСТ выбрана классификация по степени выраженности дисплазии Т. Милковской-Димитровой (1987) в модификации Л. Н. Абакумовой (2006). В данной классификации учитываются только внешние признаки ДСТ, и степень вклада их в определение выраженности дисплазии различна. Каждому из признаков присвоен соответствующий балл, отражающий степень вклада того или иного признака в оценку выраженности дисплазии. По сумме баллов определяется степень выраженности ДСТ.

В табл. 2 указана степень выраженности НДСТ у обследованных детей. Легкая степень ДСТ (вариант нормы) диагностирована только у 30,3% детей. Большая часть детей относится к умеренной степени ДСТ — 46,2%, выраженная степень ДСТ выявлена у 23,5% детей.

Таким образом, в группе детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию, преобладают дети, имеющие умеренную или выраженную дисплазию соединительной ткани, что согласуется с данными, полученными при классификации по диспластическим фенотипам.

При сопоставлении двух подходов к оценке НДСТ выявлено следующее (табл. 3).

При легкой степени ДСТ фенотипически определяются только неклассифицируемый тип ДСТ (исключая одного ребенка с пролапсом митрального клапана) и недиагностические ДСТ (повышенная диспластическая стигматизация, повышенная диспластическая стигматизация с преимущественными висцеральными проявлениями, доброкачественная гипермобильность суставов), причем недиагностические ДСТ составляют 92% детей данной группы.

При умеренной степени дисплазии фенотипически определяются все типы, кроме наименее выраженных (доброкачественная гипермобильность суставов) и наиболее выраженных (элерсоподобный фенотип и смешанный фенотип). Из всех детей с неклассифицируемым типом ДСТ 66% относятся к данной группе. Интересно, что повышенная диспластическая стигматизация

Таблица 1

**ТИПЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ,
ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ ПЕРИНАТАЛЬНУЮ ПАТОЛОГИЮ,
В СООТВЕТСТВИИ С КЛАССИФИКАЦИЕЙ Э. В. ЗЕМЦОВСКОГО, 2009**

Тип НДСТ	Количество детей n = 119	
	n	%
Марфаноподобная внешность	10	8,4
Марфаноподобный фенотип	7	5,9
MASS-фенотип	0	0
Первичный (изолированный) ПМК	3	2,5
Элерсоподобный фенотип	1	0,8
Смешанный фенотип	11	9,3
Неклассифицируемый тип ДСТ	35	29,4
Доброкачественная гипермобильность суставов	2	1,7
Повышенная диспластическая стигматизация	22	18,5
Повышенная диспластическая стигматизация с преимущественными висцеральными проявлениями	25	21,0
Нет признаков ДСТ	3	2,5
Всего	119	100

Таблица 2

**СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ НДСТ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ ПЕРИНАТАЛЬНУЮ ПАТОЛОГИЮ,
СОГЛАСНО КЛАССИФИКАЦИИ АБАКУМОВОЙ Л. Н. (2006)**

Степень выраженности ДСТ	Баллы	Количество детей	
		n = 119	%
Легкая	0–12	36	30,3
Умеренная	13–23	55	46,2
Выраженная	24 и более	28	23,5

Таблица 3

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕТЕЙ ПО ТИПУ И СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Тип дисплазии соединительной ткани	Степень выраженности дисплазии соединительной ткани			Всего
	Легкая	Умеренная	Выраженная	
Пролапс митрального клапана	1	2	—	3
Марфаноподобная внешность	—	8	2	10
Марфаноподобный фенотип	—	3	4	7
Элерсоподобный фенотип	—	—	1	1
Смешанный фенотип	—	—	11	11
Неклассифицируемый фенотип	2	23	10	35
Повышенная диспластическая стигматизация	15	7	—	22
Повышенная диспластическая стигматизация с преимущественными висцеральными проявлениями	15	10	—	25
Доброкачественная гипермобильность суставов	2	—	—	2
Нет признаков ДСТ	3	—	—	3
Всего	38	53	28	119

с преимущественными висцеральными проявлениями встречается примерно равновероятно в группах с легкой и умеренной степенью дисплазии, хотя для нее не характерно наличие большого числа внешних признаков ДСТ. По-видимому, это связано с тем, что при оценке степени выраженности ДСТ используется более широкий спектр внешних признаков, чем для определения фенотипа, и общая балльная оценка соответствует умеренной степени. Но, при этом, 66% всех детей с повышенной диспластической стигматизацией относятся к легкой степени дисплазии, хотя для нее более характерно наличие внешних признаков.

При выраженной степени ДСТ 64% детей относятся к классифицируемым типам и 36% к неклассифицируемым типам ДСТ. ДСТ, не требующие вынесения в диагноз, в данной группе не определяются. Выраженной степени дисплазии соответствуют все дети со смешанным фенотипом, элерсоподобным фенотипом, 57% детей с марфаноподобным фенотипом.

В целом можно сказать, что фенотип и степень выраженности дисплазии соотносятся. Но при этом неклассифицируемый тип выявляется при всех степенях выраженности ДСТ.

Следует также остановиться на следующей проблеме, интересной с точки зрения диагностики ДСТ. При выраженной степени ДСТ количество систем со структурными аномалиями варьирует от 1 до 6. Это свидетельствует о том, что наличие множественных внешних признаков, на совокупности которых основана диагностика степени выраженности дисплазии, не всегда соотносится со структурными аномалиями внутренних органов, которые могут быть выявлены при современных методах диагностики, возможно, они наличествуют на более тонком уровне.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о высокой частоте патологии соединительной ткани у детей, имевших тяжелую перинатальную патологию.

Отбор детей для нашего исследования проводился методом сплошной выборки, соответственно, характер и течение патологии периода новорожденности различ-

ны. Объединяет детей только факт лечения в ОРИТН, т. е. сам факт наличия тяжелой перинатальной патологии. В качестве характеристики патологии периода новорожденности выбрана *оценка тяжести течения болезни*, интегративная характеристика, позволяющая оценить течение болезни в перинатальном периоде по одному качественному признаку, независимо от формы патологии. *Оценка тяжести течения болезни* получена как сумма всех посуточных оценок тяжести состояния за период пребывания ребенка в ОРИТН [3]. По тяжести течения болезни все дети были разделены на пять групп, тяжесть болезни возрастает от I к V группе. Клинически, к I группе по тяжести болезни относятся дети, потребовавшие лечения в ОРИТН в течение 1–3 суток, ИВЛ в течение 0–1 суток (например, ТТН-синдром). К V группе относятся дети с тяжелым неонатальным сепсисом или другими тяжелыми и длительными заболеваниями. «Промежуточные» по тяжести нарушения отнесены ко II–IV группам.

С точки зрения наличия ДСТ подобная интегративная оценка интересна тем, что общая тяжесть болезни коррелирует с тяжестью и длительностью полиорганых нарушений, которые, в свою очередь, не могут не зависеть от наличия структурных дефектов и адаптационно-компенсаторных возможностей ребенка.

На рис. 1 представлено распределение детей с различной степенью ДСТ в зависимости от тяжести течения болезни в перинатальном периоде.

По мере увеличения степени выраженности диспластических проявлений возрастает доля с тяжелым течением болезни в перинатальном периоде. Так, при наиболее тяжелом течении болезни (IV и V группы) доля детей, имеющих умеренную и выраженную степень ДСТ, составляет более 90%.

Соотношение тяжести течения болезни и различных диспластических фенотипов представлено в табл. 4.

Сопоставляя тип ДСТ и тяжесть течения болезни в перинатальном периоде, можно сказать, что доля недиагностических НДСТ (повышенная диспластическая стигматизация, повышенная диспластическая

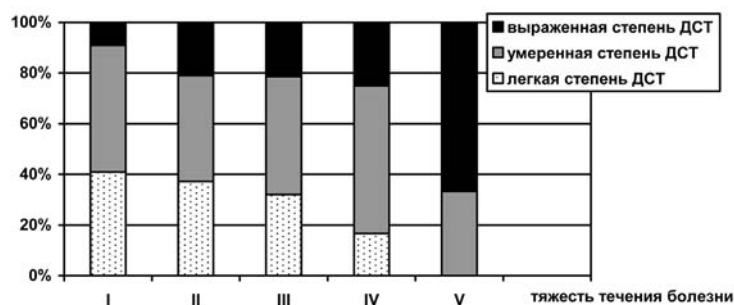


Рис. 1. Степень выраженности дисплазии соединительной ткани при различной тяжести течения болезни в неонатальном периоде

стигматизация с преимущественными висцеральными проявлениями, доброкачественная гипермобильность суставов) уменьшается от I к V группе. При тяжелом течении болезни из недиагностических НДСТ встречается только повышенная диспластическая стигматизация с преимущественными висцеральными проявлениями. Диагностические фенотипы встречаются при всех степенях тяжести течения болезни, однако преобладают в III–V группах. Это перекликается с закономерностью распределения степени выраженности дисплазии в группах по тяжести течения болезни в неонатальном периоде. Дети, у которых не выявлено признаков дисплазии соединительной ткани, относятся к I и II группам по тяжести течения болезни.

Таким образом, выявляется тесная связь между нарушениями соединительной ткани и такой характеристикой, как тяжесть течения болезни, которая отражает длительность и выраженность нарушений в тканях и системах органов.

При сопоставлении характера DST и срока гестации при рождении выявлено, что, начиная с 32 недель гестации, дети значительно не отличаются друг от друга по степени выраженности и фенотипам DST. Только для детей, рожденных на сроке гестации 30–31 нед., отмечается большее, чем в других гестационных группах, преобладание умеренной и выраженной дисплазии над легкой (85,7%), и выше частота диагностических типов DST (86%). Кроме того, отсутствие признаков DST отмечено только у доношенных детей.

В анамнезе, взаимосвязь между наличием структурных аномалий, тяжестью течения болезни в перинатальном периоде и формированием в последующем хронических заболеваний можно проиллюстрировать следующим образом (рис. 2).

Как видно из рис. 2, наличие структурных аномалий по крайней мере одной системы одинаково часто встречается во всех группах. По мере увеличения количества измененных систем, появляются различия между группами. Такая же закономерность наблюдается и для формирования хронических заболеваний. Так, доля детей, имеющих структурные аномалии трех и более систем и четыре и более хронических заболевания, возрастает от I к V группе в 4 раза (от 20% до 80%). То есть с увеличением количества систем со структурными аномалиями (множественность изменений) возрастает тяжесть течения перинатальной патологии и количество хронических заболеваний в последующем.

Это положение соответствует наличию высокой частоты DST и связи степени выраженности DST с тяжестью болезни в перинатальном периоде и формированием патологии в анамнезе.

В табл. 5 показано формирование патологии в анамнезе в зависимости от степени выраженности DST.

Как видно из табл. 5, по мере увеличения степени выраженности DST, в среднем растет количество хронических заболеваний и количество систем органов с диагностированным заболеванием. В то же время, сохраня-

Таблица 4

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕТЕЙ ПО ТИПУ DST И ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ

Тип НДСТ	Группа тяжести болезни					Всего
	I	II	III	IV	V	
Пролапс митрального клапана	—	1	2	—	—	3
Марфаноподобная внешность	1	6	2	1	—	10
Марфаноподобный фенотип	—	1	1	1	4	7
Элерсоподобный фенотип	—	1	—	—	—	1
Смешанный фенотип	2	2	2	1	4	11
Неклассифицируемый фенотип	5	9	11	7	3	35
Повышенная диспластическая стигматизация	6	10	6	—	—	22
Повышенная диспластическая стигматизация с преимущественными висцеральными проявлениями	7	11	4	2	1	25
Доброкачественная гипермобильность суставов	—	2	—	—	—	2
Нет признаков DST	2	1	—	—	—	3
Всего	23	44	28	12	12	119

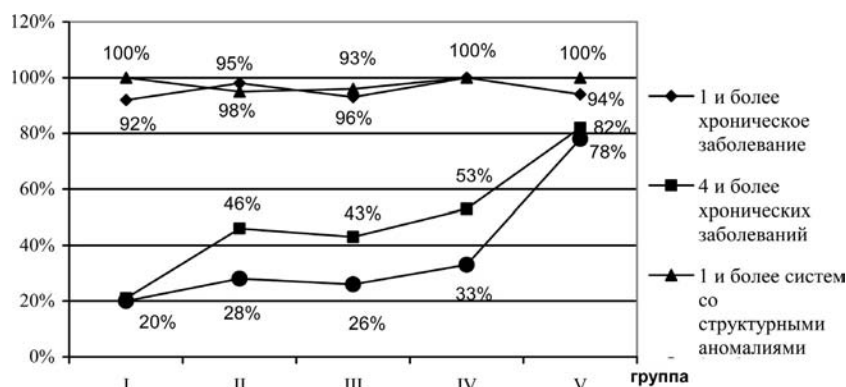


Рис. 2. Структурные аномалии и хронические заболевания в зависимости от группы тяжести болезни

ется гетерогенный характер формирования патологии при одной и той же степени дисплазии.

Формирование патологии в зависимости от диспластического фенотипа указано в табл. 6.

Из табл. 6 видно, что у детей, имеющих диагностические типы ДСТ, количество хронических заболеваний больше, чем у детей, имеющих недиагностические типы ДСТ. Но, также отмечается гетерогенный характер формирования патологии при всех фенотипах.

Таким образом, в целом, тяжесть и количество заболеваний в разные периоды жизни, начиная с неонатального, растет по мере увеличения степени выраженности диспластических проявлений, что

представляется закономерным. Но особый интерес представляет гетерогенный характер формирования патологии при одном и том же фенотипе и одной и той же степени дисплазии, особенно в случае выраженных дисплазий. Для иллюстрации в табл. 7 показана взаимосвязь тяжести течения болезни и количества хронических заболеваний в анамнезе для всех детей со смешанным диспластическим фенотипом. Согласно классификации Э. В. Земцовского (2009), к смешанному фенотипу относятся дети с множественными диспластическими проявлениями различных систем органов. Смешанный фенотип всегда соответствует выраженной степени ДСТ.

Таблица 5

ПАТОЛОГИЯ В КАТАМНЕЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ДСТ

Параметры	Количество хронических заболеваний*	Количество систем с диагностированным заболеванием*
Легкая	2 (0–7)	2 (0–5)
Умеренная	3 (1–7)	3 (1–6)
Выраженная	4 (0–8)	4 (1–6)

Примечание. *Указано значение медианы и интервал от min до max значений.

Таблица 6

ПАТОЛОГИЯ В КАТАМНЕЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДИСПЛАСТИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА

Параметры	Количество хронических заболеваний	Количество систем с диагностированным заболеванием
Пролапс митрального клапана	5 (3–6)	4 (3–4)
Марфаноподобная внешность	2,5 (1–7)	3 (1–5)
Марфаноподобный фенотип	4 (3–8)	4 (2–6)
Элерсоподобный фенотип	5	4
Смешанный фенотип	4 (0–8)	3 (1–5)
Неклассифицируемый фенотип	3 (0–7)	3 (0–6)
Повышенная диспластическая стигматизация	2 (0–7)	2 (1–5)
Повышенная диспластическая стигматизация с преимущественными висцеральными проявлениями	3 (1–5)	3 (1–5)
Доброкачественная гипермобильность суставов	1 (1–1)	1 (1–1)
Нет	0 (0–0)	0 (0–0)
Всего	3 (0–8)	3 (0–6)

Таблица 7

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ И КОЛИЧЕСТВА ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
В КАТАМНЕЗЕ ДЛЯ ВСЕХ ДЕТЕЙ СО СМЕШАННЫМ ДИСПЛАСТИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ**

	Группа тяжести болезни	Количество хронических заболеваний	Количество систем с диагностированным заболеванием	Фенотип ДСТ	Степень выражен. ДСТ
Ребенок К.	1	1	1	Смешанный	3
Ребенок И.	1	2	2	Смешанный	3
Ребенок А.	2	2	2	Смешанный	3
Ребенок И.	2	2	2	Смешанный	3
Ребенок М.	3	0	1	Смешанный	3
Ребенок К.	3	7	5	Смешанный	3
Ребенок С.	4	5	5	Смешанный	3
Ребенок П.	5	4	3	Смешанный	3
Ребенок З.	5	5	4	Смешанный	3
Ребенок С.	5	6	5	Смешанный	3
Ребенок К.	5	8	5	Смешанный	3

Как видно из табл. 7, смешанному фенотипу соответствует различная тяжесть течения болезни в перинатальном периоде и различное количество хронических заболеваний в катамнезе. Но, при этом, сохраняется соответствие между тяжестью течения болезни в перинатальном периоде и количеством проблем в катамнезе. На наш взгляд, это может быть обусловлено следующим. Как отмечает Э. В. Земцовский [1], «генетические дефекты могут проявляться в любом возрасте, и чем раньше они появляются, тем более выражена клиническая картина заболевания и тяжелее прогноз. В процессе роста и развития организма накапливаются дефекты в системе соединительной ткани: белках внеклеточного матрикса, ферментах, клетках. Возраст появления клинических признаков ННСТ зависит от временных закономерностей генной экспрессии, пенетрантности генов и факторов внешней среды». Возможно, в данном случае мы видим иллюстрацию того, что при раннем проявлении генетических и врожденных дефектов, в том числе обусловленном неблагоприятием антенатального периода, отмечается тяжелое течение болезни в перинатальном периоде и быстрое формирование патологии в последующем. Как указывает Н. П. Шабалов [4], 90% хронических заболеваний человека имеют мультифакториальную природу. Генетически обусловлена предрасположенность, реализуемая через полиморфизм генов, и проявляющаяся при воздействии неблагоприятных факторов, начиная с антенатального периода.

Таким образом, в группе детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию, преобладают дети, имеющие признаки дисплазии соединительной ткани.

Степень выраженности дисплазии и ее фенотип соотносятся с тяжестью течения болезни в перинатальном периоде и характером патологии в последующем.

На наш взгляд, наличие дисплазии соединительной ткани, связь ее выраженности с тяжестью течения болезни в перинатальном периоде и с характером формирования патологии в катамнезе определяет один из основных механизмов связи тяжести течения болезни в перинатальном периоде и состояния здоровья в катамнезе. Полисистемность проявлений ДСТ и ассоциированное с ней снижение адаптационно-компенсаторных возможностей проявляется в характере и тяжести патологии в течение всей жизни, в том числе в характере и тяжести органических нарушений в перинатальном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. Проект Российских рекомендаций / Под ред. Э. В. Земцовского // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009; 8(6); прил.5; 5–21.
2. Аббакумова Л. Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей^ Учеб. пособие. СПб. Издание СПбГПМА. — 2006. — 44 с.
3. Жидкова О. Б., Курзина Е. А., Иванов Д. О., Александрович Ю. С., Шабалов Н. П. Интегративно-динамическая оценка тяжести болезни у новорожденных в ОРИТН // Вопросы практической педиатрии. — 2009. — № 2. — С. 45–48.
4. Шабалов Н. П. Детство, начиная с внутриутробного, — фундамент формирования здоровья и хронических заболеваний человека // Актовая речь в день 211-й годовщины РВМА. — СПб., 2009.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНОГО ИБС, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Кутузова А. Э., Дидур М. Д.

*ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург,
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова*

Резюме. Цель: мультидисциплинарная оценка функциональных возможностей, психического статуса, особенностей поведения и качества жизни (КЖ) больных ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материалы и методы. У 276 больных (57% мужчин, 43% женщин) в возрасте $61 \pm 0,44$ года, с ХСН I:II:III:IV (NYHA) — 9%:45%:36%:10%, фракцией выброса левого желудочка $45,4 \pm 0,9\%$ после стабилизации стандартной медикаментозной терапии были выполнены: тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), оценка психического статуса, стратегий поведения и качества жизни (КЖ) с помощью методик Зунга, Спилбергера, Плутчика-Келлермана, Хейма, Торонтской алекситимической шкалы, опросника SF-36.

Результаты. За 6 минут пробы пациенты с ХСН, в среднем, преодолевали 308 ± 8 метров. У исследуемых больных регистрировались аффективные расстройства, склонность к алекситимии, выраженная напряженность адаптивных механизмов психологической защиты, неконструктивное дезадаптивное копинг-поведение, низкое КЖ. Результаты ТШХ снижались ($\beta = -0,212$, $p = 0,005$), субъективная переносимость пробы ухудшалась у пациентов с выраженной личностной тревожностью ($p < 0,03$) и депрессией ($\beta = -0,171$, $p = 0,013$). Показатели КЖ были ассоциированы с результатами ТШХ и снижались по мере нарастания депрессии и тревожности.

Выводы. Переносимость нагрузок и качество жизни больных с ХСН определяются не только тяжестью основного заболевания, но выраженностью нарушений психического статуса. Вероятными дополнительными точками приложения восстановительного лечения больных с ХСН ишемической этиологии могут стать тревожно-депрессивные расстройства, склонность к алекситимии, а также неконструктивные дезадаптивные поведенческие стереотипы.

Ключевые слова: мультидисциплинарная оценка, хроническая сердечная недостаточность.

MULTIDISCIPLINARY ASSESSMENT IN PATIENTS WITH ISCHAEMIC HEART FAILURE

Kutuzova A., Didour M. D.

*Federal Almazov's Heart, Blood and Endocrinology Center
Pavlov's Medical University; St. Petersburg, Russia*

Abstract. Objective. Multidisciplinary physical, psychical, coping and life style strategy, quality of life assessment in patients with ischaemic heart failure. Design and Methods. Subjects: 276 patients (57% male and 43% female, age, $61 \pm 0,44$ years, ejection fraction, $45,4 \pm 0,9\%$) with ischaemic HF (NYHA I:II:III:IV as 9%:45%:36%:10%). The 6-minute walk test (6WT); depression, anxiety (Zung and Spielberger self-rated scales), Life-Style Index, coping-strategies, alexithymia and quality of life (QoL, SF-36) were assessed after stabilization of standard drug treatment.

Results. HF patients exhibited low 6MW performance (308 ± 8 m) and reported depressive and major anxiety disorders, non-significant alexithymia, low QoL, psychical stress and desadaptation, nonconstructive coping-strategies. Depression and anxiety were associated with poor objective ($\beta = -0,212$, $p = 0,005$), and subjective 6WT ($p < 0,03$) results. QoL was associated with 6WT, depression and anxiety. Conclusion. Affective disorders are possible extra reasons of physical performance and quality of life decrease in heart failure patients. Some additional goals for management of heart failure patients could be depression, anxiety, nonconstructive life-style and coping strategies.

Key words: multidisciplinary assessment, heart failure.

Несмотря на то, что любое прогностически опасное заболевание является постоянным источником психоэмоционального стресса для больного, а значимость психических факторов в структуре кардиоваскулярной патологии неуклонно возрастает [1], психологическому состоянию пациента с сердечно-сосудистой патологией не всегда уделяется достаточное внимание со стороны терапевтов и кардиологов. Кроме того, до настоящего времени представление о целесообразности интегративного направления, не стало основой рутинной целостной (мультидисциплинарной) методологии ведения больных. Между тем, наиболее полное представление о вкладе психологических и поведенческих особенностей в сово-

купность факторов, определяющих функциональные возможности больных, а также способы их адаптации к жизни в новых условиях сердечно-сосудистого заболевания, несомненно, смогли бы способствовать повышению качества лечебно-реабилитационного вмешательства, а также выявлению вероятных дополнительных точек приложения эффективного восстановительного лечения [2, 3].

Целью настоящего исследования стало проведение мультидисциплинарной оценки функциональных возможностей, психического статуса, особенностей поведения и качества жизни (КЖ) больных ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материалы и методы

Было обследовано 276 пациентов с ИБС (57% мужчин, 43% женщин), в возрасте $61 \pm 0,44$ года, у которых артериальная гипертензия регистрировалась в 64% случаев, ИМ в анамнезе — в 41% случаев. По данным эхокардиографического исследования величина фракции выброса левого желудочка больных составила $45,4 \pm 0,9\%$, ХСН I функционального класса (ФК) была отмечена у 9%, II ФК — у 45%, III ФК — у 36%, IV ФК (NYHA) — у 10% пациентов. Хирургическую реваскуляризацию миокарда перенесли 10% больных, семейными оказались 88%, высшее образование имели 46% исследуемых пациентов. Все больные получали стандартную терапию ингибиторами АПФ, бета-блокаторами, мочегонными, антагонистами рецепторов к альдостерону, при необходимости назначались сердечные гликозиды. После стабилизации медикаментозной терапии у всех больных оценивалась переносимость физических нагрузок с помощью теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ), дополненного 11-балльной шкалой Борга. Для оценки психического статуса использовались самооценочные шкалы тревожности Спилбергера, депрессии Зунга, Торонтская алекситимическая шкала (ранжирующая алекситимию — неспособность к вербализации эмоций и дифференцированию возникающих телесных ощущений и чувств). Механизмы психологической защиты исследовались с помощью методик Плутчика-Келлермана (Индекс жизненного стиля) и Хейма (копинг-механизмы), качество жизни (КЖ) — с помощью опросника «SF-36».

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием стандартных пакетов программ «Excel» и «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

При исследовании психического статуса пациентов оказалось, что, в среднем, больные с ХСН имели склонность к алекситимии ($73 \pm 0,81$ балла), страдали выраженной личностной ($50 \pm 0,77$ балла) и реактивной ($47 \pm 0,76$ балла) тревожностью, а также минимальной депрессией ($51 \pm 0,63$ балла). При этом, аффективные расстройства можно рассматривать как показатель, отражающий негативное влияние тяжелого осложнения основного сердечно-сосудистого заболевания — ХСН [4, 5]. Тревожность и депрессия закономерно нарастали по мере утяжеления ХСН и были более выра-

жены у женщин ($p < 0,001$). При проведении корреляционного анализа у больных с ХСН была зарегистрирована связь всех показателей психического статуса (табл. 1). Таким образом, увеличение уровня алекситимии или личностной тревожности влекло за собой нарастание депрессии и реактивной тревожности, и наоборот. Следует отметить, что зарегистрированная в настоящем исследовании распространенность алекситимии (84%), личностной (98%), реактивной (95%) тревожности и депрессии (52%) несколько превышала имеющиеся представления об их встречаемости среди больных ИБС и, в частности, пациентов с ХСН [6, 7], что позволяет предположить целесообразность дополнительного специфического вмешательства у данной категории пациентов.

В среднем, за 6 минут пробы с физической нагрузкой больные с ХСН преодолевали дистанцию в 308 ± 8 метров, наиболее выраженными жалобами, сопровождавшими выполнение ТШХ, оказались одышка ($1,6 \pm 0,1$ балла), усталость ног ($1,2 \pm 0,1$ балла), общая усталость ($1,2 \pm 0,1$ балла) и сердцебиение ($1,1 \pm 0,2$ балла). По мере усугубления класса тяжести ХСН результаты ТШХ закономерно снижались ($p < 0,03$), а также ухудшались с увеличением возраста испытуемых ($\beta = -0,36$; $p = 0,0000001$). В сравнении с мужчинами, женщины не только проходили за 6 минут пробы значимо меньшую дистанцию ($p = 0,00001$), но и субъективно хуже переносили тест ($p = 0,00001$), предъявляя большее количество более выраженных жалоб. Методика комплексного, мультидисциплинарного анализа данных позволила получить ответ на вопрос об индивидуальной интерпретации показателей нагрузочной пробы. Например, результаты ТШХ снижались ($\beta = -0,212$, $p = 0,005$), а жалобы возрастали ($p < 0,03$) у пациентов с ХСН и выраженной личностной тревожностью. Наличие депрессии ухудшало субъективную переносимость нагрузочной пробы ($\beta = -0,171$, $p = 0,013$) [8].

Таким образом, было выявлено, что у пациентов с ХСН переносимость физических нагрузок определяется не только степенью снижения сократительной способности мышцы сердца и классом тяжести сердечной недостаточности, но и, в определенной мере, выраженностью нарушений психического статуса. Следует отметить, что эти данные согласовываются с представлениями о негативном влиянии депрессии и тревоги на состояние пациентов с сердечно-сосудистой патологией [9, 10], и позволяют высказаться в пользу проведения корригирующего вмешательства

Таблица 1

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПСИХИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ
(данные корреляционного анализа)

Показатели	Алекситимия	Депрессия	Реактивная тревожность
Алекситимия	$r = 1,0$	$r = 0,3475$; $p = 0,0001$	$r = 0,2178$; $p = 0,001$
Депрессия	$r = 0,3475$; $p = 0,0001$	$r = 1,0$	$r = 0,5848$; $p = 0,001$
Реактивная тревожность	$r = 0,2178$; $p = 0,001$	$R = 0,5848$; $p = 0,001$	$r = 1,0$
Личностная тревожность	$r = 0,4211$; $p = 0,0001$	$R = 0,6565$; $p = 0,001$	$r = 0,5805$; $p = 0,001$

(медикаментозного либо психорегулирующего) с целью достижения нормализации показателей психического статуса, а, следовательно, опосредованного дополнительного положительного влияния на переносимость физических нагрузок. Вместе с тем, можно предположить, что физическая реабилитация и повышение физической работоспособности больных будет способствовать снижению уровня их тревожности и повышению настроения.

Еще одной характеристикой личности является система предпочтительных для индивида стратегий адаптации к изменяющимся условиям внешней среды [11]. По сравнению с нормативными величинами напряженность адаптивных механизмов психологической защиты исследуемых больных была повышена, что подтверждает значимость стрессового воздействия сердечной недостаточности для личности пациентов. Кроме того, базисной стратегией разрешения стрессовых ситуаций больных с ХСН, в том числе, связанных с заболеванием, оказалось неэффективное и незрелое избегание трудностей (преимущественное использование механизмов отрицания, $p < 0,001$; ассоциируемой с агрессией проекции, $p < 0,03$; реактивных образований, $p < 0,001$). Таким образом, больные преодолевали возникавший психический дискомфорт, проецируя неприятные мысли и эмоции вовне, не желая осознавать происходящего.

Особенности психического статуса и нарушения адаптации не могли способствовать формированию у больных с ХСН правильных представлений об имеющемся тяжелом жизнеугрожающем соматическом заболевании и стать основой для адекватных, конструктивных моделей копинг-поведения. Так, в поведенческой сфере копинга 73% исследуемых пациентов применяли различную тактику «ухода» от решения проблем, отступая и изолируясь от окружающей действительности, либо отвлекаясь от неприятностей, путем погружения в менее значимые дела. Подтверждением отсутствия объективной оценки происходящего стало доминирование в когнитивной сфере копинга у трети больных с ХСН неконструктивного смирения, растерянности, игнорирования и диссимуляции. В эмоциональной сфере копинга 47% пациентов с ХСН демонстрировали конструктивный копинг-механизм — оптимизацию, что, на первый взгляд, противоречило тяжести их соматического состояния и испытываемому в связи с этим психологическому дискомфорту (стрессу). Однако, в данном случае, оптимизм не мог рассматриваться как однозначно позитивная, конструктивная эмоциональная стратегия поведения: характерные для пациентов с ХСН алекситимия и дезадаптация (то есть неспособность дифференцировать эмоции и стремление не замечать возникающие проблемы) позволили расценивать оптимизм лишь в качестве приписываемого себе, либо сознательно избранного стереотипа поведения, по сути, направленного на отказ от разрешения стрессовой ситуации.

КЖ — интегративный субъективно-объективный показатель благополучия индивида снижался у пациентов с ХСН по мере ухудшения их соматического статуса

($p < 0,05$) и, как и в общей популяции — с увеличением возраста ($p < 0,02$) [12, 13]. Кроме того, показатели КЖ были ассоциированы с результатами ТШХ (в частности, с данными субъективной переносимости нагрузки, $R_s = -0,44$, $p = 10^{-5}$). По мере нарастания депрессии качество жизни исследуемых пациентов снижалось. Качество жизни высоко-тревожных больных с ХСН ишемической этиологии по сравнению с пациентами с умеренной реактивной тревожностью было ниже по степени удовлетворенности своими физическим ($p < 0,001$), эмоциональным ($p < 0,001$), социальным ($p < 0,02$) функционированием, энергичностью ($p < 0,001$), ментальным ($p < 0,001$) и общим ($p < 0,001$) здоровьем.

Таким образом, с помощью комплексного мультидисциплинарного метода оценки объективно-субъективного состояния больных с ХСН ишемической этиологии, было установлено взаимовлияние изучаемых показателей психического статуса, качества жизни, поведения и результатов нагрузочной пробы.

Выводы

Переносимость нагрузок и качество жизни больных с ХСН определяются не только тяжестью течения основного заболевания, но выраженностью нарушений психического статуса. Вероятными дополнительными точками приложения восстановительного лечения больных с ХСН ишемической этиологии могут стать тревожно-депрессивные расстройства, склонность к алекситимии, а также неконструктивные дезадаптивные поведенческие стереотипы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Смулевич А. Б. и соавт.* Психокardiология. — М.: Мед. информ. агентство, 2005. — 778 с.
2. *Richardson L. G.* Psychosocial issues in patients with congestive heart failure // *Prog. Cardiovasc. Nurs.*-2003. — Vol. 18. — N 1. — P. 19–27.
3. *Linden W., Phillips M. J., Leclerc J.* Psychological Treatment of Cardiac Patients: A Meta-Analysis / *Eur Heart J.* — 2007. — Vol. 28(24). — P. 2972–2984.
4. *Винокур В. А., Клиценко О. А., Симаненков В. И.* Взаимосвязь биоритмологических типов работоспособности и алекситимии у здоровых лиц и больных ишемической болезнью сердца: психосоматическое значение // *Кардиология.* — 2001. — Т. 41, № 9. — С. 29.
5. *Rozanski A., Blumenthal J. A., Kaplan J.* Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy // *Circulation.* — 1999. — Vol. 99, № 16. — P. 2192–2217.
6. *Погосова Г. В.* Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти // *Кардиология.* — 2002. — Т. 42, № 4. — С. 86–90.
7. *Guck T. P., Elsasser G. N., Barone E. J.* Depression and congestive heart failure // *Congestive Heart Failure.* — 2003. — Vol. 9, № 3. — P. 163–169.
8. *Кутузова А. Э. и соавт.* Динамический анализ психического статуса и теста с шестиминутной ходьбой у больных с сердечной недостаточностью на стационарном этапе лечения // *Врач.* — 2004. — № 3. — С. 36–38.

9. Васюк Ю. А., Довженко Т. В., Школьник Е. Л. Депрессии при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 5, № 3. — С. 140–147.

10. Majani G., Pierbon A., Giardini A. et al. Relationship between psychological profile and cardiological variables in chronic heart failure // Eur. Heart J. — 1999. — Vol. 20 — P. 1579–1582.

11. Воробьев В. М. Психическая адаптация как проблема медицинской психологии и психиатрии // Обозрение психи-

атрии и мед. психологии им. Бехтерева. — 1993. — № 2. — С. 33–39.

12. Крюков Н. Н., Качковский М. А. Влияние сердечной недостаточности на качество жизни больных инфарктом миокарда // Сердечная недостаточность. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 169–171.

13. Петрова М. М., Айвазян Т. А., Фандохин С. А. Качество жизни у мужчин, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. — 2000. — Т. 40, № 2. — С. 65–66.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ

Лебедев Д. С., Татарский Р. Б., Михайлов Г. В., Михайлов Е. Н.

*ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ,
Институт сердца и сосудов, Санкт-Петербург*

Резюме. Катетерная абляция является безопасным и эффективным методом устранения постинфарктных желудочковых тахикардий. Новейшие системы картирования открывают новые горизонты лечения с множественными и гемодинамически нестабильными формами желудочковых тахикардий, которые формально определяются как «некартируемые».

Также значительным прорывом является редукция эпизодов постинфарктных желудочковых тахикардий у пациентов с угнетенной функцией левого желудочка и имплантированным АИКД. Эффективность катетерной абляции пока остается ниже, чем при суправентрикулярных тахикардиях. Неудачи абляции желудочковых тахикардий, как кажется, возникают вследствие анатомических трудностей, например, невозможности достаточного повреждения интрамуральных реентри циклов в областях толстого миокарда. В дальнейшем необходима технологическая эволюция методик картирования и будет требоваться аккуратная оценка риска и эффективности.

Ключевые слова: катетерная абляция, желудочковые тахикардии, картирование.

NEW TECHNOLOGIES IN THE CATHETER ABLATION OF THE VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIAS

Lebedev D. S., Tatarsky R. B., Mikhailov G. V., Mikhailov E. N.

V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Institute of Heart and Vessels

Abstract. Catheter ablation is safe and efficient technique for treatment of postinfarct ventricular tachyarrhythmias. The newest mapping systems open a new horizons for the treatment of multiple and hemodynamically unstable forms of ventricular tachycardias formally designated as Another breakthrough is the reduction of the episodes of postinfarct ventricular tachyarrhythmias in the patients with suppressed left ventricular function and implanted cardioverter-defibrillator. In this situation, the effectiveness of catheter ablation remains lower than in supraventricular tachycardias. The failures in the ablation of ventricular tachycardias may arise secondary to the anatomical problems, for instance, inability to totally destroy the intramural re-entry cycles in the areas of thick myocardium. The technological evolution of the mapping techniques as well as the accurate assessment of the risk and effectiveness are awaited.

Key words: catheter ablation, ventricular tachyarrhythmias, electrophysiological mapping.

Постинфарктные желудочковые нарушения ритма являются крайне жизнеопасными и требуют пристального внимания кардиологов, кардиохирургов и аритмологов. Зачастую лечение таких пациентов предполагает комбинированный подход — сочетание реваскуляризации миокарда, аневризмэктомии (при ее наличии), имплантации антиаритмического электронного устройства [1]. Катетерная абляция в лечении постинфарктных желудочковых тахикардий используется при частых пароксизмах, невозможности имплантации антитахикардических устройств или их неэффективности.

Тактика лечения желудочковых тахикардий (ЖТА) претерпела значительные изменения в последнее время благодаря бурному внедрению новых технологий. Совершенствование технологии имплантируемых устройств, доказательные результаты клинического их использования и рандомизированных исследований открыли эру имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) в лечении ЖТА. Однако, высокоэффективная электротерапия не решает всех проблем лечения пациентов. Сохранение синкопальных состояний, болевые ощущения и психологические проблемы снижают качество жизни, малоэффективно использование ИКД

у больных с частыми приступами или некупирующейся ЖТА [2, 3].

В подавляющем большинстве случаев механизмом постинфарктных желудочковых тахикардий является механизм реентри, причем в 75% случаев отмечается субэндокардиальное расположение петли реентри, что позволяет использовать катетерную абляцию для устранения зоны медленного проведения — критической в круге реентри.

Однако существует ряд ограничений применения катетерных вмешательств. Основным ограничением традиционного «электрофизиологического подхода» является гемодинамическая непереносимость тахикардии. Индукция ЖТ для проведения регистрации потенциалов, активационного картирования, проведения entrainment-картирования приводит к резким нарушениям гемодинамики: падению артериального давления, ишемии миокарда, развитию синкопального состояния и т. п. Более выражены эти нарушения при «быстрых» тахикардиях. Так W. Stevenson [4] подчеркивает, что при ишемических желудочковых тахикардиях провокация аритмии является переносимой гемодинамически только в 20%. Типично для больных ИБС наличие нескольких

морфологических типов тахикардии, не является редкостью наличие пристеночного тромба в зоне фокуса аритмии, возможно субэпикардальное залегание петли реентри [5]. Абляция рубцовой ткани требует более проникающего воздействия [6, 7]. Все это в значительной степени ограничивает возможности катетерной методики картирования и абляции [8, 9].

Существующие способы картирования предполагают электрофизиологический подход при выполнении картирования с использованием традиционной техники или анатомический с использованием систем навигационного картирования. Принципиально подходы отличаются тем, что при первом картируется точка выхода тахикардии, при втором подходе — рубцовые поля. При первом способе картирование проводится на фоне спонтанной или индуцированной желудочковой тахикардии, со всеми ограничениями (в первую очередь, гемодинамическая непереносимость тахикардии), при втором на синусовом ритме.

Субстрат желудочковой тахиаритмии

Механизм ЖТ у больных ИБС в 95% случаев является reentry. Причем в 75% случаев петля reentry располагается субэндокардиально и может быть локализована, а затем успешно устранена с помощью катетерного метода. Механизмы формирования круга рециркуляции импульса различны. Описаны следующие типы reentry:

- круг возбуждения вокруг некротической зоны миокарда,
- анатомический круг с участием части выжившего миокарда в зоне некроза,
- круговая тахикардия с участием ножек пучка Гиса,
- функциональный круг повторного входа возбуждения,
- reentry по типу фигуры восьмерки.

Радиочастотная катетерная абляция ЖТА.

Проблемы, ассоциированные с фармакологической терапией, послужили поводом для поиска альтернативных подходов лечения потенциально летальных желудочковых аритмий.

Интересны данные пятилетнего исследования Calkins et al., которое проанализировало пациентов со структурными заболеваниями сердца и частыми разрядами АИКД. Пациенты принимали кордарон, либо подвергались катетерной абляции желудочковой тахикардии. По общим показателям, 5-летняя стоимость лечения была выше в группе, которая принимала кордарон, по сравнению с группой, которая подвергалась катетерной абляции. Качество жизни было выше у пациентов, которым проводилась катетерная абляция.

Таким образом, это исследование демонстрирует, что катетерная абляция является не только эффективным методом лечения, но и демонстрирует экономическую привлекательность абляции по сравнению с кордароном у пациентов с угнетенной функцией левого желудочка и частыми желудочковыми тахикардиями [10].

Катетерная абляция на сегодняшний день является наиболее радикальным и перспективным методом

в устранении желудочковых тахикардий у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, а также играет ключевую роль в редукции частых или непрерывно-рецидивирующих эпизодов тахикардии у пациентов с имплантированными АИКД и, зачастую, является терапией выбора при развитии аритмического «шторма» — периода резкого учащения приступов ЖТА [11].

Несмотря на то, что радиочастотная абляция коронарогенных желудочковых нарушений ритма сердца является первой линией терапии, роль катетерных методов у пациентов с постинфарктными желудочковыми тахикардиями определена в меньшей степени. Классически радиочастотной абляции подвергаются пациенты с непрерывно-рецидивирующей и гемодинамически хорошо переносимой желудочковой тахикардией, однако, на сегодняшний день показания для интервенционных катетерных вмешательств явно расширяются.

Электрофизиологические достижения за последнюю декаду теперь позволяют выполнять катетерную абляцию множественных, гемодинамически нестабильных, эпикардиальных и полиморфных желудочковых тахикардий, которые ранее определялись как неоперабельные. На сегодняшний день с уверенностью можно говорить, что катетерная абляция является как самостоятельной первой линией лечения таких пациентов, так и дополнительным методом после имплантации АИКД.

Как было продемонстрировано в первом долгосрочном исследовании на большой популяции больных, высока эффективность катетерной абляции с использованием навигационного и бесконтактного картирования у пациентов с электрическим штормом и АИКД. Это большое клиническое исследование, оценивающее потенциальное преимущество катетерной абляции в лечении электрического шторма у пациентов с АИКД, получавших хроническую антиаритмическую терапию. Данные демонстрировали, что катетерная абляция может быть применена у большой популяции больных, страдающих электрическими штормами, и снижает кардиальную смерть, длительно предотвращая возврат электрического шторма [12].

Подход и эффективность операции зависят от локализации и количества инфарктов миокарда, а также от типа желудочковой тахикардии. Постинфарктные желудочковые тахикардии являются результатом комбинации анатомических и электрофизиологических субстратов. К анатомическим субстратам, в первую очередь, относятся рубцовые и/или фиброзные поля с участками жизнеспособного миокарда, аневризмы, а к электрофизиологическим — дисперсия рефрактерности кардиомиоцитов, замедленное проведение возбуждения в уязвимом регионе [13, 14]. Длинные реентри круги, которые вовлекают несколько сантиметров миокардиальной ткани являются причиной «медленных» желудочковых тахикардий [15]. Реентри круг в длину может варьировать от 18 до 41 мм и в ширину 6–36 мм. P. Friedman et al, первые доложили о успешном опыте катетерной абляции реентри ЖТ с применением электроанатомической системы картирования путем создания линейных радиочастотных повреждений у пациентов, которые подверглись неуспешной фокальной абляции [16]. Локализация

субстрата тахикардии, в основном, субэндокардиальная, но также возможно расположение его и в толще миокарда и/или субэпикардиально, множественность морфологии индуцированных мономорфных желудочковых тахикардий в электрофизиологической лаборатории. При этом круг реентри может делить общий критический канал проведения.

Общие методы электроанатомического картирования

Назначение антиаритмических препаратов не изменяет последовательность активации, несмотря на замедление тахикардии и расширение комплекса QRS. Взаимоотношения электрограмм в месте возникновения ЖТ остаются неизменными с началом комплекса QRS. Во время ЖТ картируются не менее 15–20 зон. Эффективность техники картирования зависит от воспроизводимости ЖТ и стабильности положения аблационного электрода в каждой зоне [17].

Современные навигационные системы CARTO (Biosense Webster, США), EnSite System (St. Jude Medical, США), RPM System (Boston Scientific, США) позволяют создавать с высокой точностью (погрешность не более 1 мм) трехмерную геометрическую реконструкцию полостей сердца и выполнять электроанатомическое картирование.

Анализ электроанатомической реконструкции камер сердца позволяет идентифицировать область медленного проведения, что может способствовать успешной катетерной абляции. Определение постинфарктных рубцов и анатомических барьеров в пределах трехмерной электроанатомической карты облегчает создание линейных повреждений.

Применение электроанатомического картирования позволяет дифференцировать тахикардии с разными механизмами инициации и поддержания. В настоящее время, электроанатомическое картирование можно рассматривать как систематический подход к катетерной абляции постинфарктных желудочковых тахикардий.

Таким образом, трехмерная электроанатомическая система позволяет создать детальную геометрию камер сердца, что способствует аккуратному позиционированию электрода [18].

Время активации на каждом участке показывается в цвете относительно его временных пределов (самый ранний — красный; поздний — фиолетовый).

Амплитуда биполярных желудочковых потенциалов, зарегистрированная на каждом участке, также отображается в цвете (наиболее низкая — красный; наиболее высокая — фиолетовый). Области без различимого желудочкового потенциала (обычно меньше или равны 0,05 милливольт) считаются рубцами и демонстрируются серым цветом.

Для идентификации всех «рубцов» и областей медленного проведения выполняется полная реконструкция желудочка сердца. Узкие каналы, или места замедленного проведения, между «рубцами» являются критическими компонентами круга реентри.

Возможность комбинации трехмерной анатомической реконструкции камер сердца с изучением их электрической активности позволяет оценить роль тех или иных анатомических структур в генезе желудочковых аритмий, что принципиально важно при эффективном проведении катетерной абляции [19].

Собственный опыт. Материал и методы исследования.

В наше исследование было включено 62 пациента с постинфарктными желудочковыми тахикардиями, из них в 23 случаях абляция проводилась с использованием навигационной системы картирования.

Поскольку катетерная абляция только под флюороскопическим контролем подробно описана ранее [20, 21, 22, 23, 24], мы остановимся на возможностях абляции желудочковых тахикардий с применением навигационной системы электроанатомического нефлюороскопического картирования.

Эндокардиальное электрофизиологическое исследование и радиочастотная абляция с использованием электроанатомической системы картирования проводилась всем пациентам с постинфарктными желудочковыми тахикардиями, но не ранее чем через 21 день после перенесенного инфаркта миокарда. До проведения катетерной абляции всем пациентам для исключения динамической ишемии миокарда проводились коронароангиография, эхокардиография, а также функциональные пробы, определяющие ишемию миокарда. Двум пациентам была выполнена чрескожная и одному хирургическая реваскуляризация миокарда до проведения катетерной абляции желудочковых тахикардий. До проведения катетерной абляции четырем пациентам были имплантированы АИКД, в двух случаях CRT-D.

Техника электроанатомического картирования постинфарктных желудочковых тахикардий

В связи с бурным темпом роста операций на открытом сердце, более агрессивной хирургической и терапевтической тактикой лечения ишемической болезни сердца и длительной выживаемостью больных, возрастает актуальность радикального лечения постинфарктных тахикардий. Применение электроанатомических систем открыло новые горизонты в катетерной абляции таких тахикардий, но с проблемой установления долгосрочности абляции, идентификации уязвимых зон проведения традиционно сталкиваются в каждой электрофизиологической лаборатории. В наше исследование были включены пациенты, как с стабильными, так и с неустойчивыми пароксизмами ЖТ. До начала операции определяли локализацию точки выхода тахикардии по поверхностной ЭКГ в 12 стандартных отведениях по методикам Miller J. M. и соавт. и Kuchar D. L. и соавт., учитывая локализацию перенесенного инфаркта миокарда.

Как первый этап электроанатомического картирования, на синусовом ритме выполнялась изопотенциальная «CARTO» реконструкция левого желудочка с определением измененной анатомии, зоны рубцовых полей

и фракционированных потенциалов. При наличии синусового ритма во время анатомической реконструкции и невозможности однозначного определения зоны рубцов, проводилась стимуляция этой зоны. Отсутствие стимуляции желудочков в этой зоне, позволяло трактовать данную анатомическую область, как электрически «тихую» (зона рубцов).

При устойчивых и гемодинамически стабильных пароксизмах ЖТ выполнялась изохронная «CARTO» реконструкция левого желудочка, с регистрацией зон различной систолической и диастолической активности и стимуляционными маневрами, характеризующими «каналы» медленного проведения между рубцами и естественными анатомическими образованиями. В качестве референтной точки выбирался анатомически и электрофизиологически стабильный электрод в правом желудочке или желудочковый комплекс на 12 канальной поверхностной ЭКГ с ярко выраженным отклонением электрической оси. Длительность окна интереса коррелировала в зависимости от длины цикла желудочковой тахикардии, и рассчитывалось по следующей формуле: длительность окна интереса = длительность цикла тахикардии — 20 мс. Локальное активационное время для каждой эндокардиальной позиции определялось как интервал между референтным спайком желудочков и биполярным сигналом с картирующего электрода. В случае, если регистрировались двойные электрограммы с аблационного/картирующего электрода локальное активационное время рассчитывалось от самого начала отклонения двойного потенциала. Двойные электрограммы определялись как два отдельных биполярных сигнала, разделенных изолинией как минимум в 50 мс. Истмус («коридор» проведения, критическая или уязвимая зона проведения) определялся как проводящая миокардиальная ткань, ограниченная от проводящего миокарда. Непроводящая ткань может быть выражена линией двойных потенциалов, либо рубцовыми полями или анатомическим препятствием — митральным клапаном. Исходя из анализа круга реентри желудочковой тахикардии, истмус деполяризация, которого необходима для поддержания тахикардии, определяется как критическая область проведения. Катетерная абляция этого региона должна прерывать тахикардию и обеспечивать долгосрочную эффективность абляции [25].

Нефлюороскопическая электроанатомическая система картирования позволяла определять механизм тахикардии, а круг реентри отображался в виде цветовой гаммы. Наиболее ранняя зона активации отображалась красным цветом с цветовым переходом к фиолетовому (наиболее поздняя активация), то есть эти цвета «встречаются» в одной области, что свидетельствует о непрерывности наиболее ранней и наиболее поздней активации. Это характеризовало наличие макро реентри желудочковой тахикардии. Таким образом, постинфарктная желудочковая тахикардия определяется в непрерывности вышеупомянутой цветовой гаммы вокруг рубца, рубцовых полей и анатомических препятствий [26].

В нашем исследовании, в определенных случаях, можно было предположить двуциклическую реентри природу тахикардии с общим каналом проведения, уз-

кий истмус проведения (менее 2 см). Тем не менее, при детальном анализе изохронной «CARTO» реконструкции и карты распространения возбуждения желудочков (propagation map) определялось, что фронт распространения возбуждения, циркулирующий «против часовой стрелки» сталкивается и гасится другим кругом реентри, то есть приходит в зону абсолютной рефрактерности. Устранение текущей волны реентри, может привести к функционированию другого фронта деполяризации, поэтому необходимо производить катетерную абляцию общего канала проведения. Эти допускающие друг друга круги активации, являлись функционально стабильными. РЧ абляция общего истмуса проведения привела к устранению желудочковой тахикардии и восстановлению синусового ритма.

Тем не менее, купирование ЖТ в ходе РЧ абляции не является надежным критерием долгосрочной эффективности интервенционного вмешательства. Поэтому необходимо подтвердить двунаправленную блокаду в заинтересованной зоне. Контроль блокады проведения можно осуществить, используя изопотенциальную реконструкцию желудочка, основанную на измерении амплитуды желудочкового потенциала, регистрируемого с дистального полюса аблационного электрода. Однако, представляется, что данный метод не является гарантией эффективной блокады проведения возбуждения.

Для установления блокады уязвимой зоны выполнялись изохронные реконструкции левого желудочка на фоне стимуляции желудочков.

Изохронная реконструкция левого желудочка подтверждалась также активационной моделью (propagation map). Данная методика позволяет подтвердить двунаправленную блокаду проведения в зоне интереса.

При наличии гомогенного рубца возможен вариант циркуляции волны реентри вокруг электрически тихой зоны. Круговая волна деполяризации движется «против часовой стрелки» по задней стенке левого желудочка, круговая активация подтверждена «propagation map». Для исключения возврата желудочковой тахикардии в виде нового круга реентри необходимо проводить линейную абляцию между соседними рубцовыми полями и анатомическими препятствиями (митральный клапан), поскольку незамкнутое рубцовое поле является анатомическим субстратом для возникновения реентри. По данным мировой литературы, и по результатам нашего исследования, более чем у половины пациентов с ишемическими желудочковыми тахикардиями имеет место более чем одна морфология ЖТ.

Подавляющее число всех постинфарктных тахикардий, в нашем исследовании, имели реентри механизм, однако у четырех пациентов желудочковая тахикардия была обусловлена триггером из парарубцовой зоны. Эктопический механизм был подтвержден стимуляционными маневрами и электроанатомической реконструкцией левого желудочка. Вся перирубцовая зона потенциально может являться аритмогенным субстратом для усиленной эктопической активности. А при измененных электрофизиологических свойствах миокарда может функционировать несколько эктопических центров у одного пациента.

В работе F. E. Marchlinski и соавт. показана эффективность линейных воздействий в лечении мономорфных некартируемых желудочковых тахикардий [27]. Также показано, что стратегия аблации, направленная на субстрат желудочковых тахикардий, достигает эффективности 77%, но до сих пор остаются сложными случаи множественных и/или гемодинамически непереносимых желудочковых тахикардий [28]. Криоаблация с окружением субстрата постинфарктных тахикардий во время операций на открытом сердце была ранее предложена и использовалась с относительно высокой эффективностью [29, 30]. Настоящее описание окружной катетерной изоляции левожелудочковой аневризмы для лечения множественных гемодинамически непереносимых тахикардий является первым в литературе. Данная процедура аблации может быть использована как стратегия лечения пациентов с множественными желудочковыми тахикардиями из зоны аневризмы.

Тем не менее, нужно помнить, что аблация в околоаневризматических зонах с пристеночным тромбом не всегда может быть безопасной, если тромб не является организованным, а также может быть неэффективной по причине возможного нанесения воздействий через тромботическую массу.

Еще одним механизмом постинфарктных желудочковых тахикардий являются сложные реентри цепи, в том числе в форме «восьмерки», которые затрудняют электрофизиологическое картирование даже с использованием электроанатомических систем навигации. Катетерная аблация одного из предполагаемых кругов ведет к функционированию другого круга реентри с изменением морфологии и цикла тахикардии. По всей видимости, в большинстве случаев функционирования нескольких морфологий желудочковых тахикардий в ходе аблации у одного и того же пациента являются множественные волны реентри, ввиду негомогенности рубцового поля. Существующие методики картирования, в том числе с использованием современных систем картирования не дают окончательного ответа о электрофизиологических происшествиях, происходящих в инфарктной зоне.

В случае гемодинамически значимых, нестабильных желудочковых тахикардий, картирование которых на фоне желудочковой тахикардии затруднено или, вообще, невозможно нами производилось картирование предполагаемого аритмогенного субстрата (рубцовые поля, коридоры проведения) и катетерная аблация на синусовом ритме. В большинстве своем, это пациенты с уже ранее имплантированным АИКД. Несмотря на то, что АИКД не обеспечивает полной протекции против аритмической смерти, тем не менее, более эффективно метода борьбы с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями пока не создано и является основным средством, снижающим риск внезапной смерти. Тем не менее, частые срабатывания ИКД, «шторм» и угнетенный психологический статус пациента оправдывают подход к профилактической катетерной аблации в условиях электроанатомического картирования всех предполагаемых кругов реентри в левом желудочке. Кроме того, по результатам исследования SMASH-VT, где первичной конечной точкой была выживаемость до первого ис-

пользования ИКД терапии (разряд дефибриллятора или активация антитахистимуляции), а вторичной точкой частота срабатывания АИКД, показало, что катетерная аблация субстрата не оказывала отрицательного влияния на функцию левого желудочка и на класс сердечной недостаточности по NYHA [31].

Таким образом, дополнительные и зачастую множественные линии радиочастотного воздействия не оказывают негативного на насосной функции заинтересованной камеры сердца.

Профилактическое линейное радиочастотное повреждение через рубцовые поля позволяет исключить гипотетические волны возбуждения, ассоциированные с рубцовыми полями при условии блокады проведения в заинтересованных зонах, которая определяется повторным построением изохронной карты левого желудочка на фоне стимуляции. Картирование потенциального субстрата тахикардии позволяет проводить катетерную аблацию без наличия аритмии [32].

Результаты и их обсуждение

У 23 пациентов с постинфарктными желудочковыми тахикардиями было выявлено 42 вида тахикардии. Как следует из полученных данных, эффективность интервенционного вмешательства зависит от количества морфологических типов желудочковых тахикардий и наиболее высока при одном мономорфном виде ЖТ. По сравнению с конвенциональной методикой картирования, несомненно, преимущество использования электроанатомической системы картирования в устранении постинфарктных желудочковых тахикардий. Визуализация анатомических структур (рубцовые поля, естественные анатомические препятствия и т. д.), оценка распространения возбуждения вкупе с традиционным электрофизиологическим картированием и стимуляционными маневрами на сегодняшний день являются наиболее оптимальным методом катетерной аблации ЖТ. К сожалению, накопленные знания о электрофизиологических механизмах возникновения и поддержания не позволяют с большой долей оптимизма утверждать, что проблема постинфарктных желудочковых тахикардий решена в полной мере. Неустойчивые, гемодинамически значимые или не индуцируемые при электрофизиологическом исследовании желудочковые тахикардии огромная проблема, с которой типично сталкиваются в электрофизиологической лаборатории [33, 34].

На протяжении всего периода наблюдения в среднем от 3 до 34 месяцев у 16 пациентов не было зарегистрировано, каких либо пароксизмов желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, подтвержденных анамнестическими или данными инструментальных методов обследования (ЭКГ, суточное/многосуточное мониторирование). Также у определенных больных возможна оценка желудочковых происшествий путем опроса АИКД. Еще у двух пациентов оказалась эффективной антиаритмическая терапия, которая раньше была неэффективной. Одному из этих пациентов производилась эмпирическая аблация всех возможных кругов реентри в левом желудочке.

Четырем пациентам катетерная абляция в условиях электроанатомического картирования не принесла ожидаемого результата. В первых двух случаях была выполнена катетерная абляция всех возможных кругов реентри, а в других радиочастотные воздействия не оказали влияния на тахикардию, при четко идентифицированном круге реентри между рубцами. Несмотря на высокий успех эндокардиальной радиочастотной катетерной абляции ишемической левожелудочковой тахикардии, основной фактор, который влияет на благоприятный исход при уже локализованной тахикардии — локализация реентри круга глубоко в миокарде, либо эпикардальное расположение. О успешном опыте чрескожного эпикардального картирования и катетерной абляции с использованием электроанатомического картирования докладывалось несколькими мировыми лабораториями [35, 36, 37, 38].

В настоящем исследовании рассмотрены основные электрофизиологические особенности постинфарктных желудочковых тахикардий, основным механизмом которых является повторный вход возбуждения, ассоциированный с рубцовыми полями (следствие перенесенного инфаркта миокарда) с критическим истмусом проведения между ними. В некоторых случаях желудочковая тахикардия была обусловлена триггером из парарубцовой зоны, в том числе с несколькими эктопическими очагами в пределах одного рубца, в данном случае для элиминирования желудочковой тахикардии необходимо несколько точечных радиочастотных воздействий.

Детальное 3D электроанатомическое картирование значительно помогает в реконструкции круга реентри желудочковых тахикардий и в определении уязвимого звена реентри (истмус). Также значительным прорывом является контроль линейных повреждений, поскольку ширина истмуса достаточно вариабельна (7–30 мм), и определение блока проведения в критической зоне после устранения желудочковой тахикардии.

Осложнения

Интраоперационная летальность в ходе интервенционного вмешательства, по данным разных авторов, составляет от 1% до 2,7% [39, 40]. Риск больших осложнений, включая инсульт, транзиторный коронарный синдром, инфаркт миокарда, перфорацию или атриовентрикулярную блокаду колеблется от 5% до 8%. Другие осложнения, ассоциированы с сосудистым доступом 2%–4%, включают кровотечение, инфекцию, гематому и повреждение артерии [41, 42]. Некоторыми авторами представлены осложнения в виде травмы сердца, инфаркта и повреждения клапанов сердца от 1% до 2% [43].

В нашем исследовании в одном случае было интраоперационное осложнение в виде кардиогенного шока при инактивировании бивентрикулярной стимуляции на фоне картирования желудочковой тахикардии, что потребовало проведения реанимационных мероприятий и восстановления бивентрикулярной стимуляции. Послеоперационные осложнения и летальные исходы не возникали, что характеризует безопасность данного метода лечения.

Новые горизонты. Робототехника

Развитие метода катетерной абляции напрямую связано с техническим совершенствованием систем картирования. На сегодняшний день существует несколько принципиальных подходов, реализованных в системах для картирования: мультиэлектродные системы типа Basket-катетера, системы бесконтактное картирование NAVEX — EnSite 3000 и, описанная нами техника контактного одноэлектродного электроанатомического картирования. Каждый подход имеет свои положительные и отрицательные стороны. Возможности каждого способа постоянно совершенствуются в сторону повышения точности картирования. Этому служит интеграция с электрофизиологическими системами с построением «импедансных» и частотных карт, появляется возможность использования компьютерной и магнитно-резонансной томографии для построения трехмерного анатомического шаблона для картирования, ультразвукового контроля.

Одним из новых направлений является внедрение робототехники и манипуляторов. К первым относится система магнитной навигации Niobe® (Stereotaxis, Inc, США), которая благодаря интеграции с системой CARTO RMT находит свое место и в лечении постинфарктных желудочковых тахикардий.

Заключение

Катетерная абляция является безопасным и эффективным методом устранения постинфарктных желудочковых тахикардий. Новейшие системы картирования открывают новые горизонты лечения с множественными и гемодинамически нестабильными формами желудочковых тахикардий, которые формально определяются как «некартируемые» [44].

Также значительным прорывом является редукция эпизодов постинфарктных желудочковых тахикардий у пациентов с угнетенной функцией левого желудочка и имплантированным АИКД. Конечно, эффективность катетерной абляции пока остается ниже, чем при суправентрикулярных тахикардиях. Неудачи абляции желудочковых тахикардий, как кажется, возникают вследствие анатомических трудностей, например, невозможности достаточного повреждения интрамуральных реентри циклов в областях толстого миокарда. В дальнейшем необходима технологическая эволюция методик картирования и будет требоваться аккуратная оценка риска и эффективности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brugada J., Aquinaqa L., Mont L. et al. Coronary artery revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias in the chronic phase of a myocardial infarction: effects on the electrophysiologic substrate and outcome // J. Am. Coll. Cardiol. — 2001. — Vol. 37(2). — P. 529–33.
2. D'Avila A., Nellens P., Andries E., Brugada P. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia Occurring Late After Myocardial Infarction: A Point-of-View PACE, Vol. 17, March 1994, Part II, — P. 532–541.

3. S. Adam Strickberger, MD; K. Ching Man, DO; Emile G. Daoud, MD; Rajiva Goyal, MD; Karin Brinkman, BS; Carol Hasse, RN; Frank Bogun, MD; Bradley P. Knight, MD; Raul Weiss, MD; Marwan Bahu, MD; Fred Morady, MDA Prospective Evaluation of Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia as Adjuvant Therapy in Patients With Coronary Artery Disease and an Implantable Cardioverter-Defibrillator *Circulation*. 1997;96:1525–1531.
4. Stevenson W. G. Ablation for cardiac arrhythmias in 2002. Program and abstracts of the American College of Cardiology 51st Annual Meeting; March 17–20, 2002; Atlanta, Georgia. Abstract 704.
5. Soejima K., Stevenson W. G. Ventricular Tachycardia Associated With Myocardial Infarct Scar A Spectrum of Therapies for a Single Patient *Circulation*. 2002; 106:176–179. P. 176–179
6. Haines D. E. Determinants of lesion size during radiofrequency catheter ablation: the role of electrode-tissue contact pressure and duration of energy delivery. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1991; 2:509–515
7. Simmers T. A., Wittkampf F. H. M., Hauer R. N. W., Robles de Medina E. O. In vivo ventricular lesion growth in radiofrequency catheter ablation. *PACE Pacing Clin Electrophysiol*. 1994; 17:523–531.
8. Blanchard S. M., Walcott G. P., Wharton J. M., Ideker R. E. Why Is Catheter Ablation Less Successful than Surgery for Treating Ventricular Tachycardia that Results from Coronary Artery Disease? *PACE* 1994; 17[Pt. I]:2315–2335.
9. Rothman S. A., Hsia H. H., Cossъ S. F., Chmielewski I. L., Buxton A. E., Miller J. M. Radiofrequency Catheter Ablation of Postinfarction Ventricular Tachycardia. Long-term Success and the Significance of Inducible Nonclinical Arrhythmias *Circulation*. 1997; 96:3499–3508.)
10. Calkins H., Bigger J. T., Stacey Jr., Ackerman J. et al. Cost-Effectiveness of Catheter Ablation in Patients With Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2000; 101:280–288.
11. Carbucicchio C., Santamaria M., Trevisi N., Maccabelli G., Giraldi F., Fassini G., Riva S., Moltrasio M., Cireddu M., Veglia F. et al. Catheter Ablation for the Treatment of Electrical Storm in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators: Short- and Long-Term Outcomes in a Prospective Single-Center Study. *Circulation*, January 29, 2008; 117(4): 462–469.
12. Della Bella P., Trevisi N., Santamaria M. et al. Catheter Ablation for the Treatment of Electrical Storm in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators *Circulation*. 2008; 117: 462–469
13. Wetzel U., Hindricks G., Dorszewski A. et al. Electroanatomic mapping of the endocardium: implication for catheter ablation of ventricular tachycardia. *Herz*. 2003; 28:583–590.
14. Soejima K., Stevenson W. G. Ventricular tachycardia associated with myocardial infarct scar: a spectrum of therapies for a single patient. *Circulation*. 2002; 106:176–179
15. De Chillou C., Lacroix D., Klug D., Magnin-Poull I., Marquie C., Messier M., Andronache M., Kouakam C., Sadoul N., Chen J., Aliot E., Kacet S. Isthmus characteristics of reentrant ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation*. 2002; 105:726–731.
16. Friedman P. A., Packer D. L., Hammill S. C. Catheter ablation of mitral isthmus ventricular tachycardia using electroanatomically guided linear lesions. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000; 11:466–471.
17. Josephson M. E. *Clinical Cardiac Electrophysiology*. Third Edition. — 2001
18. Gepstein L., Hayam G., Ben-Haim S. A. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results // *Circulation* — 1997. — Vol. 95. — P. 1611–1622.
19. Schreieck J., Ndrepepa G., Zrenner B. et al. Radiofrequency ablation of cardiac arrhythmias using a three-dimensional real-time position management and mapping system. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002; 25:1699–1707.
20. Седов В. М., Дебедев Д. С., Немков А. С., Маринин В. А. Катетерное лечение постинфарктных желудочковых аритмий // *Вестник аритмологии*. — 1999. — № 11. — С. 43–45.
21. Stevenson W., Khan H., Sager P. et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation*. 1993; 88:1647–1670.
22. Morady F., Harvey M., Kalbfleisch S. J. et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1993; 87:363–372.
23. Gonska B. D., Cao K., Schaumann A. et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in 136 patients with coronary artery disease: results and follow-up period. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24:1506–1514.
24. Stevenson W. G., Friedman P. L., Kocovic D. et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation*. 1998; 98:308–314.
25. Arenal A., Castillo S. del, Gonzalez-Torrecilla E., Atienza F., Ortiz M., Jimenez J., Puchol A., Garcia J. and Almendral J. Tachycardia-Related Channel in the Scar Tissue in Patients With Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardias: Influence of the Voltage Scar Definition. *Circulation*, October 26, 2004; 110(17): 2568–2574.
26. Jody Zak. Mapping Ventricular Tachycardia. *Crit Care Nurse* 2006 Oct; 26(5): 13–20.
27. Marchlinski F. E., Callans D. J., Gottlieb C. D., Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy // *Circulation*. — 2000. — Vol. 21;101(11). — P. 1288–96.
28. Schilling R. J. Can catheter ablation cure post-infarction ventricular tachycardia? // *Eur. Heart. J.* — 2002. — Vol. 23. — P. 352–354.
29. Frapier J. M., Hubaut J. J., Pasquii J. L., Chaptal P. A. Large encircling cryoablation without mapping for ventricular tachycardia after anterior myocardial infarction: long-term outcome // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1998. — Vol. 116. — P. 578–583.
30. Guiraudon G. M., Thakur R. K., Klein G. J., Yee R., Guiraudon C. M., Sharma A. Encircling endocardial cryoablation for ventricular tachycardia after myocardial infarction: experience with 33 patients // *Am. Heart. J.* — 1994. — Vol. 128(5). — P. 982–9.
31. Reddy V. Y., Reynolds M. R., Neuzil Petr et al. Prophylactic Catheter Ablation for the Prevention of Defibrillator Therapy. *N Engl J MED*. December 27, 2007; 357:2657–65.
32. Reddy V. Y., Neuzil P., Taborsky M. and Ruskin J. N. Short-term results of substrate mapping and radiofrequency ablation of ischemic ventricular tachycardia using a saline-irrigated catheter. *J. Am. Coll. Cardiol.*, June 18, 2003; 41(12): 2228–2236.
33. Furniss S., Anil-Kumar R., Bourke J. P., Behulova R., Simeonidou E. Radiofrequency ablation of haemodynamically unstable ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Heart*. 2000; 84:648–652.
34. Fassini G., Della Bella P., Trevisi N., Tondo C., Riva S., Carbucicchio C., Bartorelli A. Long term safety and outcome of hemodynamically-supported catheter ablation for the treatment of intolerated ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002; 25:533. Abstract.
35. Kaltenbrunner W., Cardinal R., Dubuc M. et al. Epicardial and endocardial mapping of ventricular tachycardia in patients with myocardial infarction. Is the origin of the tachycardia always subendocardially localized? *Circulation* 1991; 84 (3): 1058–1071.

36. Sosa E., Scanavacca M. Epicardial mapping and ablation techniques to control ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16(4):449–452.

37. Brugada J., Berrueto A., Cuesta A., Osca J., Chueca E., Fosch X., Wayar L. and Mont L. Nonsurgical transthoracic epicardial radiofrequency ablation: An alternative in incessant ventricular tachycardia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, June 4, 2003; 41(11): 2036–2043.

38. Fenelon G., Pereira K. P., de Paola A. A. Epicardial radiofrequency ablation of ventricular myocardium: factors affecting lesion formation and damage to adjacent structures. *J Interv Card Electrophysiology* 2006; 15(1):57–63

39. Stevenson W. G., Delacretaz E. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia. *Heart*. 2000; 44:553–559.

40. Stevenson W., Soejima K. Catheter ablation of ventricular tachycardia. In: Zipes D., Jalife J., eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 2004:1077–1095.

41. O'Callaghan P. A., Poloniecki J., Sosa-Suarez G., Ruskin J. N., McGovern B. A., Garan H. Long-term clinical outcome of patients with prior myocardial infarction after alliative radiofrequency catheter ablation for frequent ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 2001; 87:975–979.

42. Borger van der Burg A. E., de Groot N. M., van Erven L., Bootsma M., van der Wall E.E., Schalij M. J. Long-term follow-up after radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia: a successful approach. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002; 13:417–423.

43. Ganz L. Catheter ablation of cardiac arrhythmias: overview and technical aspects. Available at: <http://www.utdol.com>. Accessed December 16, 2004.

44. Strickberger S. A., Ching Man K., Daoud E. G., Rajiva G., Brinkman K., Della Bella P., Pappalardo A., Riva S., Tondo C., Fassini G., Trevisi N. Non-contact mapping to guide catheter ablation of intolerated ventricular tachycardia. *Eur Heart J*. 2002; 23:742–752.

ОСОБЕННОСТИ ПАРЦИАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА В КОНЕЧНОЙ ПОРЦИИ ВЫДОХА У БОЛЬНЫХ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПОКОЕ И ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Леявина Т. А.¹, Ситникова М. Ю.¹, Березина А. В.²

¹ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Институт сердца и сосудов, Санкт-Петербург,

²Научно-исследовательский отдел сердечной недостаточности, группа кардиопульмонального тестирования

Резюме. Парциальное напряжение углекислого газа (PaCO_2) в артериальной крови является одним из основных регуляторов гомеостаза. Парциальное напряжение углекислого газа в конечной порции выдоха (PETCO_2) используется для неинвазивной оценки PaCO_2 . У больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной систолической функцией диагностическое значение изменений PETCO_2 в покое и при физической нагрузке изучено недостаточно.

Цель исследования: изучить и сопоставить характер изменений PETCO_2 в состоянии покоя и при физической нагрузке у больных систолической ХСН и здоровых лиц.

Материалы и методы. Обследовано 112 пациентов с ХСН II–IV ФК и 109 здоровых лиц. Здоровые лица и больные ХСН II–III ФК выполнили кардиореспираторный тест. Пациенты с ХСН IV ФК не выполняли нагрузочный тест, показатели газообмена у этих больных оценивались только в покое.

Результаты. PETCO_2 было достоверно меньше у больных ХСН, чем у здоровых лиц, как при физической нагрузке, так и в покое, и величина этого параметра снижалась с нарастанием ФК ХСН. Нами обнаружены четкие достоверные различия между величиной PETCO_2 покоя у здоровых лиц и пациентов уже со II ФК ХСН ($5,7 \pm 0,1$ и $5,2 \pm 0,2$ кПа, $p < 0,05$). У больных ХСН III и IV ФК PETCO_2 покоя, в среднем, составило $4,7 \pm 0,2$ кПа и $4,2 \pm 0,3$ кПа, $p < 0,05$. У всех участников исследования выявлены сильные достоверные корреляционные связи PETCO_2 и уровня вентиляции, дыхательного резерва, объема поглощенного кислорода, величины кислородного пульса, отношения мертвого пространства к дыхательному объему, мощностью выполненной физической нагрузки. В группе больных ХСН дополнительно выявлены связи PETCO_2 с ФК ХСН и с показателями ФВлж.

Выводы. 1. Величина PETCO_2 была меньше у больных ХСН, чем у здоровых лиц в покое и при физической нагрузке и снижалась с увеличением ФК ХСН. 2. Показатель PETCO_2 прямо коррелировал с величиной фракции выброса левого желудочка и объемом поглощенного на пике нагрузки кислорода, и обратно — с функциональным классом сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, кардиореспираторный тест, PETCO_2 .

THE CHARACTERISTICS OF PARTIAL PRESSURE OF THE CARBON DIOXIDE IN THE FINAL EXPIRATION PHASE IN THE PATIENTS WITH SYSTOLIC HEART FAILURE AND PERFORMING PHYSICAL EXERCISE

Leliavina T. A.¹, Sitnikova M. Yu.¹, Berezina A. V.²

¹V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Institute of Heart and Vessels,
The Division of Heart Failure; ²Group of cardiopulmonary testing

Abstract. Objectives. Cerebrovascular reactivity to changes in the partial pressure of arterial carbon dioxide (PaCO_2) via limiting changes in brain H^+ modulates ventilatory control. Patients with advanced chronic heart failure are characterized by reduced cardiac output and increased ventilation due to enlarged physiologic dead space during exercise.

Aim. The present study was designed to examine end-tidal PCO_2 (PETCO_2) at rest, its response to exercise and its relation to severity of systolic heart failure and to compare these parameters with those in healthy people.

Methods and results. Submaximal exercise test with respiratory gas analysis was performed in 112 patients with heart failure and 109 healthy subjects. End-tidal PCO_2 at rest and during exercise was significantly lower in heart failure patients than in normal subjects, and this difference progressed with severity of heart failure (at rest, $5,7 \pm 0,1$ kPa in healthy people, and $5,2 \pm 0,1$ kPa in NYHA class II patients, $p < 0,05$; $4,7 \pm 0,2$ kPa in NYHA class III patients, and $4,2 \pm 0,3$ kPa in NYHA class IV patients, $p < 0,05$). PETCO_2 at rest and during exercise strongly correlated with peak oxygen consumption, left ventricular ejection fraction, Vd/Vt ratio.

Conclusion. PETCO_2 at rest and during exercise can be used to evaluate the severity of systolic heart failure.

Key words: systolic heart failure, cardiorespiratory testing, PETCO_2 .

Одним из основных регуляторов гомеостаза в человеческом организме является парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) [1, 2]. В зависимости от величины этого показателя изменяется глубина и частота дыхания, параметры газообмена и т. д. В норме повышение PaCO_2 приводит к вазодила-

тации и усилению кровотока мозга, это ускоряет «вымывание» углекислоты и снижение концентрации ионов водорода в спинномозговой жидкости, что, в свою очередь, вызывает уменьшение интенсивности вентиляции. Снижение PaCO_2 приводит к противоположным изменениям.

Нормальные значения PaCO_2 варьируют от 4,7 до 6,0 кПа (35–45 мм рт. ст., соответственно) [3]. У здоровых лиц парциальное напряжение углекислого газа в конечной порции выдоха (PETCO_2) незначительно меньше PaCO_2 в состоянии покоя, и несколько больше — на пике физической нагрузки [4]. PETCO_2 и PaCO_2 являются индикаторами адекватности вентиляции легких у человека. В реальной клинической практике прямое определение напряжения CO_2 в артериальной крови связано с известными затруднениями. Поэтому измерение PETCO_2 может использоваться для косвенной оценки изменений PaCO_2 [4].

Величина PaCO_2 и, следовательно, PETCO_2 определяются уровнем метаболизма (продукцией углекислоты), альвеолярной вентиляцией, перфузией альвеол, зависящей от состояния сократительной функции сердца. Широко исследованы изменения PETCO_2 у пациентов с заболеваниями легких, высокой легочной гипертензией. Прогностическое значение PETCO_2 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями доказано многими зарубежными исследователями [6, 7, 8].

Диагностическое значение PETCO_2 при хронической сердечной недостаточности (ХСН) изучено недостаточно. Можно предположить, что у больных ХСН снижение систолической функции ассоциировано с увеличением объема мертвого пространства легких, повышением интенсивности вентиляции, и, следовательно, снижением PETCO_2 . В связи с этим величина данного показателя может иметь большое значение для объективизации выраженности ХСН.

Цель исследования

Изучить и сопоставить характер изменений PETCO_2 в состоянии покоя и при физической нагрузке у больных систолической ХСН и у здоровых лиц.

Материалы и методы

Популяция больных. Все участники исследования непосредственно перед выполнением КРТ подписали информированное согласие, форма которого была одоб-

рена в Этическом комитете ФГУ ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова.

Критериями включения в основную группу явилось наличие симптомов ХСН II–IV ФК, стабильное состояние в течение как минимум 2 недель до момента включения в исследование, способность выполнить КРТ. **Критерии невключения** в основную группу — давление в легочной артерии более 35 мм рт. ст., хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), инфаркт миокарда (ИМ), перенесенный в течение последних трех месяцев, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение последних шести месяцев, выраженные интеллектуально-мнестические нарушения. **Критерии включения** в группу сравнения — добровольное согласие на исследование, отсутствие данных о наличии заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, анемии и других заболеваний, которые могли бы повлиять на результаты КРТ.

В исследование включено 112 пациентов (из них 65 мужчин) с ХСН II–IV ФК (основная группа), наблюдавшихся в диспансерной группе НИО СН ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» Росмедтехнологий и 109 здоровых лиц (из них 50 мужчин) — группа сравнения.

Средний возраст пациентов основной группы составил $58 \pm 0,7$ лет, ИМТ — $26 \pm 0,5$. Средний возраст добровольцев группы сравнения составил $57 \pm 0,3$ года, ИМТ — $25 \pm 0,4$.

Наличие ХСН было установлено у всех пациентов как минимум за 6 месяцев до начала исследования. В качестве причины ее развития фигурировали: ишемическая болезнь сердца (ИБС), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), клапанные пороки, нарушения ритма и проводимости. ФВлж в основной группе составила, в среднем, $30,6 \pm 1,94\%$. Пациенты основной группы были разделены на три группы в соответствии с выраженностью сердечной недостаточности: 1-я группа — больные ХСН II ФК, 2-я — III ФК, 3-я — IV ФК. Все больные за время наблюдения получали базовую терапию, включающую ингибиторы АПФ/АРА, β -адреноблокаторы, диуретики; по показаниям — спиронолактон, сердечные

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Показатель	Выраженность ХСН		
	II ФК (n = 52)	III ФК (n = 50)	IV ФК (n = 10)
<i>Демографические характеристики</i>			
Возраст, лет, $M \pm m$	$63 \pm 3,2$	$55 \pm 2,1^*$	$43 \pm 7,1^*$
Мужчины, n (%)	28 (54)	35 (70)	9 (90)
ИМТ, кг/(рост, м) ² , $M \pm m$	$26 \pm 0,7$	$25 \pm 0,5$	$21 \pm 1^*$
<i>Причина развития ХСН</i>			
ИБС, n (%)	39 (75)	27 (54)	1 (10)
ДКМП, n (%)	13 (25)	23 (46)	9 (90)
<i>Состояние сократительной функции ЛЖ</i>			
ФВлж, %	$34 \pm 6,4$	$27 \pm 2,2^*$	$18 \pm 5,3^*$

ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ФВлж — фракция выброса левого желудочка.

* Достоверность различий между показателями у больных с различным ФК ХСН $p < 0,05$

гликозиды и нитраты. У больных основной группы оценивали следующие параметры: клинический статус, показатели клинического анализа крови; данные инструментальных исследований: электрокардиографии, эхокардиографии, рентгенографии грудной клетки.

Основные характеристики больных основной группы представлены в табл. 1.

Как следует из данных, представленных в табл. 1, основную группу составили, в основном, пациенты с систолической сердечной недостаточностью, всего у двух больных ФВлж превышала 45%.

Основные характеристики участников группы сравнения представлены в табл. 2.

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ

Показатель	Значение
Общее число добровольцев, n	109
Возраст, лет, $M \pm m$	$57 \pm 0,3$
Мужчины, n (%)	50 (46)
ИМТ, $кг/(рост, м)^2$, $M \pm m$	$25 \pm 0,4$

У всех участников исследования до проведения нагрузочного теста оценивалась функция внешнего дыхания. 25 больным была выполнена бодиплетизмография и исследована диффузионная способность легких.

Оценка функции внешнего дыхания и бодиплетизмография. Спирометрия выполнялась с помощью аппаратуры для эргоспирометрических исследований «Охусон Про», оценивались следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) с расчетом индекса Тиффно (ИТ): $ОФВ_1/ЖЕЛ$.

При получении сомнительных результатов пациентам выполнялась бодиплетизмография и исследовалась диффузионная способность легких в бодикамере «Master Screen», Jaeger, Германия. Анализировались следующие параметры: общая емкость легких (ОЕЛ), внутригрудной объем (ВГО), остаточный объем легких (ООЛ). Бодиплетизмография выполнялась в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества, согласно которым разница между измеряемыми объемами и емкостями из трех проводимых дыхательных маневров не должна превышать 5% [9]. Диффузионная способность легких методом одиночного вдоха определялась дважды с интервалами для «вымывания» монооксида углерода (СО), продолжающимися, как минимум, 4 минуты. Исследования проводились в хорошо проветренном помещении в утренние часы, натощак и в комфортной одежде. Измерения проводились в положении обследуемого сидя, с использованием носового зажима. Все участники исследования были тщательно проинструктированы о порядке проведения процедуры и обучены выполнению дыхательных маневров. Полученные данные сопоставляли с должными величинами [9].

Нагрузочный тест. Кардиореспираторный тест (КРТ) выполнялся на тредмиле с использованием аппаратуры для эргоспирометрических исследований «Охусон Про». Нагрузочные протоколы были персонализированы таким образом, чтобы каждый участник исследования достигал субмаксимального усилия за 8–10 минут. Исследуемые были инструктированы на выполнение нагрузки максимально возможной мощности, КРТ прекращался при достижении субъектом одышки 8/10, усталости 8/10, болей в ногах 8/10 баллов по шкале Борга, повышении систолического артериального давления (АД) более 210 мм рт. ст. или его снижения на 25% от исходного, появлении устойчивых ишемических изменений на ЭКГ, частой групповой желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, фибрилляции предсердий, нарушений атриовентрикулярной или внутрижелудочковой проводимости, развитии резкой слабости, головокружения, а также, по просьбе исследуемого.

Критерием достаточности усилий являлось достижение анаэробного порога (АП). В течение всего теста непрерывно регистрировалась 12-канальная ЭКГ, артериальное давление (АД) измерялось каждые 2 минуты. В режиме анализа каждого дыхательного цикла «breath by breath» с автоматическим усреднением данных за 10сек регистрировались и комплексно оценивались следующие показатели: объем поглощенного кислорода (VO_2), объем выделенного углекислого газа (VCO_2), объем минутной вентиляции (V_E), дыхательный резерв (BR), отношение мертвого пространства к дыхательному объему (V_d/V_t), вентиляторные эквиваленты по углекислому газу (V_E/VCO_2), $PETCO_2$, кислородный пульс (O_2/HR). Анаэробный порог (АП) определялся V-slope методом.

Пиковое VO_2 считалось нормальным при его значении $>84\%$ от должных максимальных величин, VO_2 на уровне АП — 40–60%. Пациенты с ХСН IV ФК не выполняли нагрузочный тест, показатели газообмена у этих больных оценивались только в покое.

Статистический анализ данных. Результаты упомянутых выше методов обследования включались в базу данных, насчитывающую в конечном итоге 201 переменную для каждого участника. Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ «Статистика 6.0» для Windows. Рассчитывались следующие показатели: средние значения, ошибка среднего ($M \pm m$). Сравнение средних показателей проводилось с помощью непараметрических методов статистики с использованием критерия Манн–Уитни. Критерием достоверности служило значение $p < 0,05$. Выполнялся регрессионный анализ и использовался х-критерий и критерий Фишера для выявления достоверности по таблицам сопряженности.

Результаты

Результаты спирометрии и бодиплетизмографии больных основной группы и здоровых добровольцев группы сравнения представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ,
БОДИПЛЕТИЗМОГРАФИИ И ДИФФУЗИОННОЙ
СПОСОБНОСТИ ЛЕГКИХ БОЛЬНЫХ ХСН**

Показатель	Значение
<i>Спирометрия (выполнена 112 больным)</i>	
ЖЕЛ, % от должной величины	85,6 ± 2,4
ОФВ ₁ , % от должной величины	80 ± 3,4
Индекс Тиффно, % от должной величины	79 ± 1,3
<i>Бодиплетизмография (выполнена 25 больным)</i>	
ООЛ, % от должной величины	94 ± 3,8
ВГО, % от должной величины	89,7 ± 3,9
ДСЛЗд, % от должной величины	66,9 ± 2,8
АВ, % от должной величины	82 ± 1,9
ДСЛЗд/АВ, % от должной величины	82 ± 3,7
<i>Клинический анализ крови (выполнен 112 больным)</i>	
Эритроциты	4,65*10 ¹² ± 0,1
Гемоглобин, г/л	139,4 ± 2,2

ОЕЛ — общая емкость легких, ВГО — внутригрудной объем, ООЛ — остаточный объем легких, ДСЛЗд — диффузионная способность легких при задержке вдоха, АВ — объем альвеолярной вентиляции, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду.

Таблица 4

**ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ
ЗДОРОВЫХ ЛИЦ**

Показатели функции внешнего дыхания	
ЖЕЛ, % от должной величины	99 ± 2,7
ОФВ ₁ , % от должной величины	102 ± 1,5
Индекс Тиффно, % от должной величины	81 ± 3,2

ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду.

Показатели функции внешнего дыхания, бодиплетизмографии, диффузионной способности легких у больных основной группы находились в пределах нормы. По результатам биохимического и клинического анализов крови патологии также не было выявлено.

Основные результаты КРТ участников основной и референтной групп представлены в табл. 5.

Пиковое поглощение кислорода, мощность выполненной нагрузки, кислородный пульс были достоверно меньше у больных ХСН, чем у здоровых лиц, эта разница также прогрессировала с увеличением ФК ХСН. Вентиляторные эквиваленты по углекислоте у больных ХСН достоверно превышали значения данных показателей добровольцев референтной группы. Величина РЕТСО₂ в покое и при физической нагрузке была достоверно меньше у больных ХСН, чем у здоровых лиц. Парциальное напряжение СО₂ в конечной порции выдоха уменьшалось с нарастанием выраженности ХСН.

Были зарегистрированы достоверные ($p < 0,05$) корреляционные связи показателей РЕТСО₂ с несколькими параметрами, характеризующими тяжесть ХСН. Отрицательная связь обнаружена между величиной РЕТСО₂ и ФК ХСН ($r = -0,4$, $p < 0,05$), значением фракции выброса левого желудочка ($r = -0,38$, $p < 0,05$), отношением V_d/V_t ($r = -0,35$, $p < 0,05$), положительная — между показателями РЕТСО₂ и интенсивностью вентиляции на пике ФН ($r = 0,25$, $p < 0,05$), величиной пикового поглощения кислорода ($r = 0,55$, $p < 0,05$), мощностью выполненной ФН ($r = 0,25$, $p < 0,05$).

У здоровых лиц также выявлены связи РЕТСО₂ с уровнем вентиляции ($r = 0,37$, $p < 0,05$), дыхательным резервом ($r = 0,37$, $p < 0,05$), объемом поглощенного кислорода ($r = 0,53$, $p < 0,05$), величиной кислородного пульса ($r = 0,46$, $p < 0,05$), отношением V_d/V_t ($r = -0,64$, $p < 0,05$), мощностью выполненной физической нагрузки ($r = 0,57$, $p < 0,05$).

Зарегистрировано существенное различие в характере изменений РЕТСО₂ в покое и при физической нагрузке у здоровых лиц и больных ХСН (рис. 1).

Таблица 5

РЕЗУЛЬТАТЫ НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТА У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ ХСН

Показатель		Группа больных	Референтная	II ФК ХСН	III ФК ХСН
Покой	V _E , покой, л/мин		13,6 ± 0,4	15 ± 0,7*	18 ± 1,0*
	EqCO ₂ , покой		30 ± 0,5	36 ± 1,0*	39 ± 1,5*
	РЕТСО ₂ , покой		5,7 ± 0,1	5,2 ± 0,1*	4,7 ± 0,2*
Пик физической нагрузки	V _E , пик ФН, л/мин		57 ± 2,5	42 ± 2,0*	44 ± 2,8*
	BR, пик ФН, %		51 ± 1,8	59 ± 2,1*	62 ± 2,4*
	VO ₂ /kg, пик ФН, мл/мин/кг		27 ± 1,0	14,7 ± 0,4*	12,0 ± 0,5*
	VO ₂ pred, пик ФН, %		90 ± 2,0	58 ± 2,3*	43 ± 2,4*
	EqCO ₂ , пик ФН		26 ± 0,4	34 ± 1,3*	40 ± 1,9*
	РЕТСО ₂ , пик ФН, кПа		6,2 ± 0,1	4,6 ± 0,1*	3,8 ± 0,1*
	Пиковая мощность нагрузки, Вт		170 ± 11,8	70 ± 6,7*	51 ± 6,6*

VO₂ — объем поглощенного кислорода в мл/мин, VO₂/kg — объем поглощенного кислорода в мл/мин/кг, VO₂pred — объем поглощенного кислорода в % от должных максимальных величин, V_E — объем минутной вентиляции, V_E/VCO₂ — вентиляторный эквивалент по углекислому газу, РЕТСО₂ — парциальное напряжение углекислого газа в конечной порции выдоха, пик ФН — пик физической нагрузки.

*Достоверность различий между показателями здоровых лиц и больных ХСН II, III, $p < 0,01$.

#Достоверность различий между показателями у больных ХСН II и III ФК, $p < 0,01$.

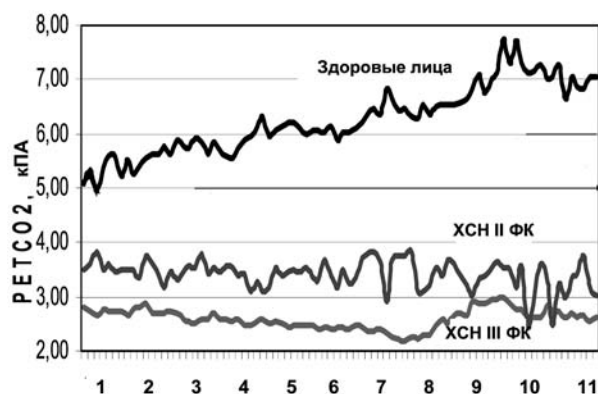


Рис. 1. Изменения $PETCO_2$ здоровых лиц и больных ХСН II и III ФК при физической нагрузке

У здоровых лиц значение $PETCO_2$ постепенно повышается с нарастанием мощности ФН. У больных ХСН, наоборот, парциальное давление углекислоты в конечной порции выдоха уменьшается в ходе выполнения нагрузки, и эти изменения прогрессируют с увеличением ФК ХСН (рис. 1). Связано это, вероятно, с прогрессирующим увеличением отношения объема «мертвого» пространства к дыхательному объему (V_d/V_t) у больных с систолической дисфункцией при увеличении мощности выполняемой нагрузки (рис. 2).

Совершенно противоположные изменения обнаружены у здоровых добровольцев (рис. 3). На пике ФН у этих лиц зарегистрировано минимальное отношение V_d/V_t .

Обсуждение

На основании сопоставления результатов КРТ в двух исследуемых группах можно сделать вывод, что у больных ХСН уже в покое имеются нарушения газообмена и вентиляции, выраженность которых прогрессирует с увеличением ФК ХСН. Снижение переносимости физической нагрузки, отсутствие адекватного прироста VO_2 , кислородного пульса, вентиляторные нарушения у больных ХСН обусловлены, вероятнее всего, снижением сократительной функции миокарда, так как выраженность этих нарушений коррелирует со степенью снижения сократительной функции левого желудочка. Подобные результаты получены при сравнительном исследовании результатов КРТ здоровых лиц и больных ХСН в США, Японии и европейской популяции [10].

Хотя некоторые исследователи утверждают, что показатели $PETCO_2$ в покое не различаются у больных

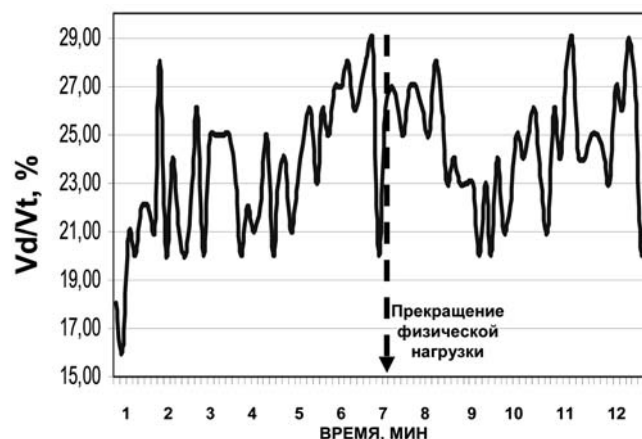


Рис. 2. Изменения отношения V_d/V_t у больных ХСН III ФК при физической нагрузке

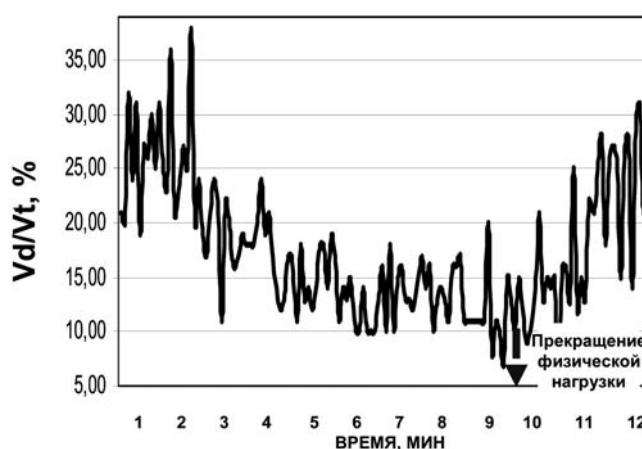


Рис. 3. Изменения отношения V_d/V_t у здоровых лиц при физической нагрузке

ХСН и здоровых лиц [11], другие находят снижение этого показателя при ХСН [12, 13]. По данным Matsumoto и соавторов, значение $PETCO_2$ на пике ФН менее 3,85 кПа является патологическим и коррелирует с уменьшением сердечного выброса. В нашем исследовании $PETCO_2$ было достоверно меньше у больных ХСН, чем у здоровых лиц, как при физической нагрузке, так и в покое, и величина этого параметра снижалась с нарастанием ФК ХСН (табл. 6).

Нами обнаружены четкие достоверные различия между величиной $PETCO_2$ покоя у здоровых лиц и пациентов уже со II ФК ХСН, $5,7 \pm 0,1$ и $5,2 \pm 0,2$ кПа, $p < 0,05$. У больных ХСН III и IV ФК $PETCO_2$ покоя, в среднем, составило $4,7 \pm 0,2$ кПа и $4,2 \pm 0,3$ кПа, $p < 0,05$.

Таблица 6

ПОКАЗАТЕЛИ $PETCO_2$ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И У БОЛЬНЫХ ХСН II, III И IV ФК

Показатель \ Группа	Здоровые лица	II ФК ХСН	III ФК ХСН	IV ФК ХСН
$PETCO_2$, покой, кПа	$5,7 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,1^*$	$4,7 \pm 0,2^{*\#}$	$4,2 \pm 0,3^{*\&}$
$PETCO_2$, пик ФН, кПа	$6,2 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,1^*$	$3,8 \pm 0,1^{*\#}$	—

*Достоверность различий между показателями $PETCO_2$ здоровых лиц и больных ХСН II, III и IV ФК, $p < 0,01$

[#]Достоверность различий между показателями $PETCO_2$ у больных ХСН II и III ФК, $p < 0,01$

[&]Достоверность различий между показателями $PETCO_2$ у больных ХСН III и IV ФК, $p < 0,01$

Обнаруженная в нашем исследовании достоверная связь величин $PETCO_2$ с показателями ФВЛж и отношением V_d/V_t на всех уровнях ФН объясняется, вероятно, тем, что снижение сократительной способности миокарда приводит к увеличению объема неперфузируемого пространства в легких, что, в свою очередь, вызывает усиление вентиляции и снижение $PETCO_2$ [12–18].

Обращают на себя внимание изменения $PETCO_2$ в процессе физической нагрузки. У здоровых лиц значение $PETCO_2$ постепенно повышается с нарастанием мощности ФН (рис. 1). У больных ХСН зарегистрированы изменения противоположного характера — $PETCO_2$ прогрессивно уменьшается в ходе выполнения нагрузки. Подобные данные уже встречались в зарубежной литературе, но, как правило, описывались у больных с тяжелой сердечной недостаточностью. В нашем исследовании уменьшение $PETCO_2$ в процессе нагрузки наблюдалось у всех пациентов II и III ФК (рис. 1).

Оценка значений $PETCO_2$ в покое поможет установить степень выраженности нарушений вентиляции и изменений функции дыхательного центра у пациентов, которым по каким-либо причинам (патология опорно-двигательного аппарата, нарушения ритма и проводимости, головокружение) противопоказано выполнение физической нагрузки.

Выводы

1. Величина $PETCO_2$ была меньше у больных ХСН, чем у здоровых лиц в покое и при физической нагрузке и снижалась с увеличением ФК ХСН.
2. Показатель $PETCO_2$ прямо коррелировал с величиной фракции выброса левого желудочка и объемом поглощенного на пике нагрузки кислорода, и обратно - с функциональным классом сердечной недостаточности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Heistad D. D. Cerebral circulation. In Sheperd J. T. editors / Bethesda, MD: American Physiological Society. — 1983. — P. — 137–182.
2. Brian J. E. Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology* 88: 1365–1386. — 1998.
3. Baillie J. K. Simple, easily memorised «rules of thumb» for the rapid assessment of physiological compensation for acid-base disorders. *Thorax* 63 (3): P. 289–90.
4. Benallal H., Busso T. Analysis of end-tidal and arterial PCO_2 gradients using a breathing model. *Eur J Appl Physiol* 2000; 83:402–8.
5. Sullivan M. J. et al. Increased exercise ventilation in patients with CHF: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1998; 77:552–559.
6. Arena R. et al. Prognostic value of resting end-tidal carbon dioxide in patients with heart failure *International Journal of Cardiology* 109 (2006); 351–358.
7. Koike A., Koyama Y., Itoh H., Adachi H., Marumo F., Hiroe M. Prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing for 10-year survival in patients with mild to moderate heart failure. *Jpn Circ J* 2000; 64(12):915–20.
8. Robbins M., Francis G., Pashkow F. J. et al. Ventilatory and heart rate responses to exercise: better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation* 1999; 100(24):2411–7.
9. Goldman M. D. Lung function testing. Whole-body plethysmography. *Eur Respir Mon R. Gosselink, H. Stam.* 2005; 10(31)2: P. 15–44.
10. Mezzani A. et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2009, 16:249–267.
11. Weber K. T. et al. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure // 1982; *Circulation* 65, N. 6, P. 1213–1223.
12. Matsumoto A., Itoh H., Eto Y. et al. End-tidal CO_2 pressure decreases during exercise in cardiac patients: association with severity of heart failure and cardiac output reserve. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(1): 242–9.
13. Tanabe Y., Hosaka Y., Ito M., Ito E., Suzuki K. Significance of end-tidal $P(CO_2)$ response to exercise and its relation to functional capacity in patients with chronic heart failure. *Chest* 2001; 119(3):811–7.
14. Isserles S. A., Breen P. H. Can changes in end-tidal PCO_2 measure changes in cardiac output? *Anesth Analg* 1991; 73(6):808–14.
15. Idris A. H., Staples E. D., O'Brien D. J. et al. End-tidal carbon dioxide during extremely low cardiac output. *Ann Emerg Med* 1994; 23(3): 568–72.
16. Wihba R. W., Tessler M. J., Beique F., Kleiman S. J. Changes in PCO_2 with acute changes in cardiac index. *Can J Anaesth* 1996; 43(3):243–5.
17. Piepoli M. F., Ponikowski P. P., Volterrani M., Francis D., Coats A. J. Aetiology and pathophysiological implications of oscillatory ventilation at rest and during exercise in CHF. Do Cheyne and Stokes have an important message for modern-day patients with heart failure? *Eur Heart J* 1999; 20:946–953.
18. Leite J. J., Mansur A. J., de Freitas H. F., Chizola P. R., Bocchi E. A., Terra-Filho M. et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2175–2181.

ЗНАЧИМОСТЬ МУТАЦИЙ ГЕНА BCR-ABL В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА НОВЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИН-КИНАЗ: ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Ломаиа Е. Г., Романова Е. Г., Лазорко Н. С., Дубина М. В., Зарицкий А. Ю.

ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Институт гематологии, Санкт-Петербург

Резюме. Ингибиторы тирозин-киназ (ИТК) высокоэффективны в лечении больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Однако часть пациентов в хронической фазе (ХФ) и большинство — в фазах акселерации (ФА) и бластного криза (БК) оказываются резистентными к данным препаратам. Мутации гена BCR-ABL являются наиболее изученным механизмом резистентности к ИТК. В наше исследование было включено 19 пациентов в ХФ ХМЛ, получающих терапию нилотинибом в связи с резистентностью к иматинибу. Мутации были выявлены у 8/13 (61,5%) оцениваемых пациентов. Эффективность нилотиниба была выше у пациентов без мутаций — полный цитогенетический ответ получили 0/8 (0%) и 3/5 (60%) больных соответственно с мутациями и без мутаций. Определение мутационного статуса является важным для прогнозирования эффективности новых ИТК.

Ключевые слова: Хронический миелолейкоз, нилотиниб, мутации.

THE SIGNIFICANCE OF THE BCR-ABL GENE MUTATIONS IN THE THERAPY OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH NOVEL TYROSINE KINASE INHIBITORS: LITERATURE DATA AND PERSONAL COMMUNICATION

Lomaia E., Romanova E., Lazorko N., Dubina M., Zaritskey A.

V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Institute of Hematology

Abstract. Tyrosine-kinase inhibitors (TKI) are highly effective in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML). Nevertheless few patients in chronic phase (CP) and the most patients in accelerated (AP) or blastic phases (BP) are resistant to TKIs. BCR-ABL gene mutations are well known mechanisms of resistancy to TKIs. In our study were included 19 Imatinib resistant CML CP patients, treated by Nilotinib. Different type of mutations were observed in 8/13 (61,5%) evaluated patients. Nilotinib was more effective in patients without mutations vs with mutations — 0/8 (0%) and 3/5 (60%) patients with and without mutations obtained complete cytogenetic response. Mutation analysis in CML patients has very high value in the response prediction to new TKIs.

Key words: Chronic myeloid leukemia, nilotinib, mutation.

Введение

Появление ингибиторов тирозин-киназ (ИТК) кардинально изменило подходы к терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Результаты первых клинических исследований препарата иматиниб (ИМ) показали высокую частоту достижения не только полного гематологического (ПГО), но и цитогенетического (ПЦГО) ответов [1–3]. По результатам исследования IRIS (International Randomized Study of Interferon vs STI571 — международное рандомизированное исследование интерферона в сравнении с ИМ) у пациентов в хронической фазе (ХФ) ХМЛ, получающих ИМ в качестве первой линии терапии, общая выживаемость (ОВ) в течение восьми лет наблюдения составила 85%, а при учете только случаев смерти от ХМЛ — 93%. Данное исследование подтвердило важность максимальной редукции лейкоэмических клеток для снижения риска прогрессии болезни в более продвинутые фазы заболевания (фазу акселерации и бластный криз). Так, в общей группе пациентов вероятность прогрессии болезни в фазу акселерации (ФА) или бластный криз (БК) составила 8%, а у больных, когда-либо достигших ПЦГО и БМО — всего 3% и 0% соответственно [4]. Несмотря на высокую эффективность ИМ, часть пациентов в ХФ и большинство больных в продвинутых фазах болезни оказываются к

нему резистентными [5–7]. В исследовании IRIS за время наблюдения 15% пациентов прекратили терапию ИМ из-за развития первичной или вторичной резистентности [4]. Еще выше частота случаев резистентности к ИМ, определенных как субоптимальный ответ или неудача терапии по критериям European LeukemiaNet в поздней ХФ, а также в ФА и БК [8].

В настоящее время известно большое количество механизмов, приводящих к формированию лекарственной резистентности к ИМ: 1) BCR/ABL-зависимые (амплификация гена BCR/ABL и мутации BCR/ABL); 2) BCR/ABL-независимые (клональная эволюция с активацией альтернативных сигнальных путей, а также механизмы, влияющие на концентрацию препарата в клетке и в плазме) [9].

Наиболее важным из обсуждаемых механизмов резистентности к ИМ, а также к новым ИТК, является возникновение точечных мутаций в киназном домене ABL-тирозинкиназы, которые выявляются у 35–45% больных, резистентных к ИМ. При этом было показано, что в поздней ХФ мутации выявляются значительно чаще по сравнению с пациентами, получающими ИМ в качестве первой линии терапии — 31% и 14% соответственно [10].

К настоящему времени описаны более 90 видов мутаций гена BCR-ABL. Чувствительность данных мутаций к разным ИТК отличается. Больные, резистентные

к терапии ИМ с мутациями в фосфатном домене тирозин-киназы имеют особенно плохой прогноз. Кроме того, наибольшее значение имеет мутация T315I. Исследования *in vitro* показали, что клетки, экспрессирующие данный вид мутации, резистентны как к ИМ, так и к новым ИТК. Эти результаты подтверждены и в клинической практике [11–12]. Вероятность получения даже ПГО низкая, а частота прогрессии в ФА/БК высокая в этой группе пациентов [13]. На сегодняшний день мутация T315I является единственной мутацией, вызывающей перекрестную резистентность для всех применяемых ИТК первого и второго поколения. Частота ее встречаемости колеблется от 4 до 20% в популяции у резистентных к терапии ИТК пациентов, в зависимости от чувствительности применяемых методов детекции. При этом наиболее часто мутация T315I выявлялась в ФА и БК, а также в случаях Ph-позитивного ОЛЛ [9, 14–15]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* было показано, что некоторые мутации являются резистентными к нилотинибу или дазатинибу [7]. Эти данные были подтверждены и в клинических наблюдениях. Так, выявлено, что мутации V299L, T315A и F317L/I/V/S резко снижают эффективность дазатиниба, но не нилотиниба, тогда как пациенты с мутациями F359C, E255V, Y253H являются резистентными к нилотинибу, но не к дазатинибу [16].

Наиболее часто применяемым методом определения мутаций гена BCR-ABL является не прямое секвенирование исследуемого участка гена с последующим ПЦР анализом. Сравнение структуры анализируемого гена с существующими геномными картами позволяет определить наличие мутации (замена одного нуклеотида другим) и определить ее местоположение. Чувствительность данного метода невысокая. Однако в настоящее время необходимость использования высокочувствительных методов детекции мутации гена BCR-ABL дискутируется, так как клиническая значимость мутаций, в том числе и T315I, экспрессирующихся в небольшом количестве BCR-ABL-позитивных клеток, не установлена.

Материалы и методы

В наше исследование было включено 19 пациентов (11 мужчин и 8 женщин) в хронической фазе ХМЛ, резистентных к ИМ и, впоследствии получающих терапию нилотинибом. Медиана возраста пациентов составила 48 лет (от 36 до 69 лет). Медиана длительности ХМЛ до начала терапии нилотинибом составила 89,5 мес (от 31 до 186 мес). Большинство из них терапию ИМ начали получать в поздней ХФ. Все пациенты получали ИМ до нилотиниба, кроме того 2 из них были резистентными к дазатинибу. Мутационный анализ ретроспективно был выполнен у 13 больных до начала терапии нилотинибом. У 6 пациентов данный анализ не выполнялся. Мутационный статус определялся методом непрямого секвенирования.

Результаты

Мутации были выявлены у 8 из 13 (61,5%) оцениваемых пациентов. Виды мутаций гена BCR-ABL, выявленных у обследованных пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

ВИДЫ МУТАЦИЙ, ВЫЯВЛЕННЫЕ ДО НАЧАЛА ТЕРАПИИ НИЛОТИНИБОМ, У ПАЦИЕНТОВ В ХФ ХМЛ, РЕЗИСТЕНТНЫХ К ИМ

Пациент (инициалы)	Наилучший ответ на нилотиниб	Вид мутаций
ГЦ	ПГО, БЦГО	Y253H + F311L
РГ	ПГО	F311L + M351T
СВ	ПГО	E255V
ВТ	Нет ответа	T315I
ВК	ПГО	E255K + Q252H
АШ	ПГО	F359C + F317L
ЕС	ПГО	F311L + Q252H
ИП	ПГО	F311L + Y253H
ПГО — полный гематологический ответ БЦГО — большой цитогенетический ответ		

Хотя небольшое количество больных, включенных в исследование, не позволяет получить статистически достоверные данные, как ПГО, так цитогенетический ответ (ПЦГО и БЦГО) были ниже при выявлении мутации гена BCR-ABL (табл. 2). Кроме того, следует отметить, что у большинства пациентов выявлялись мутации, известные как резистентные к нилотинибу по результатам исследования *in vitro* и в клинической практике [7, 16]. Вероятно, с этим связано то, что никто из пациентов с мутациями за время наблюдения не получил ПЦГО.

Таблица 2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЛОТИНИБА У ПАЦИЕНТОВ В ХФ ХМЛ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА

Ответ на терапию	Мутации гена BCR-ABL		
	Да (n = 8)	Нет (n = 5)	Неизвестно (n = 6)
ПГО	7 87%	5 100%	6 100%
БЦГО	1 12,5%	3 60%	4 66%
ПЦГО	0%	3 60%	3 50%
ПГО — полный гематологический ответ БЦГО — большой цитогенетический ответ ПЦГО — полный цитогенетический ответ			

Заключение

В нашем исследовании мутации гена BCR-ABL снижали эффективность нилотиниба. Выполнение мутационного анализа пациентам перед началом новых ИТК является одним из способов оптимизации терапии ХМЛ и должно выполняться у всех пациентов, резистентных к ИМ перед началом новых ИТК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Druker B. J., Talpaz M., Resta D. J., Peng B., Buchdunger E., Ford J. M., Lydon N. B., Kantarjian H., Capdeville R., Ohno-Jones S., Sawyers C. L. Efficacy and safety of a specific inhibitor

of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia // *N Engl J Med*. 2001. Apr 5; 344(14):1031–7.

2. Kantarjian H. M. et. al. Imatinib mesylate for Philadelphia chromosome-positive, chronic-phase myeloid leukemia after failure of interferon-alpha: follow-up results. *Clin Cancer Res* 2002; 8(7): 2177–2187.

3. Kantarjian H. et. al. Long-term survival benefit and improved complete cytogenetic and molecular response rates with imatinib mesylate in Philadelphia chromosome — positive chronic — phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood* 2004; 104: 1979–1988.

4. Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F. et al. International randomized study of interferon vs ST1571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression of events in patients with newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood*. 2009; 114:462. Abstract 1126.

5. Hochhaus et al. Resistance to targeted therapy in chronic myelogenous leukemia.// *Semin Haematol* 44, 15–24 (2007).

6. Litzow M. R. Imatinib resistance: obstacles and opportunities // *Arch Pathol Lab Med* 130, 669-679 (2006).

7. O'Hare T. et al. BCR/ABL kinase domain mutations, drug resistance and road to a cure of chronic myeloid leukemia // *Blood* 110, 2242–2249 (2007).

9. Baccarani M., Cortes J., Pane F., Niederweiser D. et. al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet / JCO; Published ahead of print on Nov 2, 2009. 1–11.

10. Dale Bixby and Moshe Talpaz. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and

recent therapeutic strategies to overcome resistance // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:461–76.

11. Soverini S/, Colarossi S/, Gnani A/, Rosti G. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia // *Clin Cancer Res*. 2006. Dec 15; 12(24):7374–9/

12. Branford S. et.al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003; 102(1): 276–283.

13. Skorski T. BCR-ABL, DNA damage and DNA repair: implications for new concepts of treatment. *Leukemia and lymphoma* 2008; 49(4): 610–614.

14. Kim S. H., Kim D., Kim D. W., Goh H. G. et.al. Analysis of bcr-abl kinase domain mutations in Korean chronic myeloid leukemia patients: poor clinical outcome of P-loop and T315I mutation is disease phase dependent // *Hematol Oncol*; 2009; Published online in Wiley InterScience.

15. Jabbour E., Kantarjian H., Jones D., Talpaz M., Bekele N., O'Brien S. et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2006; 20:1767–73.

16. Soverini S., Gnani A., Colarossi S. et.al. Philadelphia chromosome-positive leukemia patients who harbor Imatinib-resistant mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to novel tyrosine kinase inhibitors // *Blood* 1007; 110(11): abstr. 322.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ПОДГОТОВЛЕННОСТЬ ЛЫЖНИКОВ

Масанова Ф. М.¹, Черенина С. В.²

¹ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург,

²ФГУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физической культуры

Резюме. В работе изучена подготовленность лыжников, занимающихся бегом на разные дистанции. Результаты проведенного анализа выявили, что ответ сердечно-сосудистой системы на уровне порога анаэробного обмена и максимального потребления кислорода у представителей различных видов спорта одинаковый и поэтому не может быть показателем подготовленности, хотя и определяется различными мощностями нагрузки. Различия между спортсменами в зависимости от специализации наблюдаются в показателях работоспособности и показателях аэробного энергообеспечения.

Ключевые слова: функциональная подготовленность, лыжный спорт, порог анаэробного обмена, максимальное потребление кислорода.

FUNCTIONAL ADAPTATION IN SKIERS

Masanova F. M.¹, Cherenina S. V.²

¹ V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre,

² St.-Petersburg Research Institute of Sport

Abstract. The functional adaptation was studied in the skiers running on different distances. The results showed that the response of cardiovascular system at the threshold of anaerobic metabolism and maximal oxygen consumption is similar in different sorts of skiing and thus could not be used as an indicator of adaptation; however, it is determined by the severity of exercise. The differences between sportsmen related to the specialization are limited to the working capacity and parameters of aerobic energy supply.

Key words: functional adaptation, skiing, threshold of anaerobic metabolism, maximal oxygen consumption.

Функциональная подготовленность лыжников складывается из различных показателей, основными из них являются физическая работоспособность и ее энергетическое обеспечение. Понятие «физическая работоспособность» мы обозначаем, как потенциальную способность человека проявить максимум физического усилия в статической, динамической или смешанной работе (Аулик И. В., 1990, Шпагин Ю. А., 1974). В циклических видах спорта, связанных с развитием качества выносливости в более узком смысле физическую работоспособность понимают как функциональное состояние кардиореспираторной системы. Известно, что продолжительность соревновательной деятельности в

циклических видах спорта имеет большой временной диапазон (бег 100 м — марафон 42 км). Естественно, исключая специфику локомоций вида спорта, качество выносливости может быть охарактеризовано соотношением различных источников энергообеспечения спортивной деятельности.

В табл. 1 представлен вклад разных источников энергообеспечения в зависимости от продолжительности соревновательной деятельности (по Платонову, 2005 г.).

В нашем исследовании используются результаты обследования спортсменов высокой квалификации следующих циклических видов спорта — лыжные

Таблица 1

ВКЛАД РАЗНЫХ ИСТОЧНИКОВ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ СОРЕВНОВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Продолжительность работы в соревновательной деятельности	Источники энергообеспечения, %	
	аэробного характера	анаэробного характера
До 15–20 с	20	80
20–45 с	25	75
45–120 с	40	60
3–10 мин	50	50
10–30 мин	60	40
30–80 мин	70	30
80–120 мин	75	25
Более 120 мин	80	20

гонки, лыжное двоеборье и биатлон, в которых соревновательные дистанции имеют большой разброс (табл. 2). Общим для всех этих видов является то, что основная соревновательная деятельность проходит в смешанной зоне энергообеспечения.

Таблица 2

ДИАПАЗОН СОРЕВНОВАТЕЛЬНЫХ ДИСТАНЦИЙ

Вид спорта	Дистанции, км		Время прохождения, мин	
	от	до	от	до
Лыжные гонки	1	70	2	360
Биатлон	7,5	30	20	90
Лыжное двоеборье	10		40	

Было обследовано 91 человек: лыжные гонки — 14 ж., 15 м.; биатлон — 18 ж., 22 м.; лыжное двоеборье — 22 м. В возрасте от 17–20 лет.

Все спортсмены имеют лыжную подготовку, но ее объем и содержание определяются спецификой деятельности.

Для определения физической работоспособности спортсменам был предложен стандартный тест с физической нагрузкой, с учетом специфики соревновательной деятельности. Тест включал в себя стандартную ступенчато возрастающую физическую нагрузку, с контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) и выдыхаемого воздуха (объем, содержание O_2 и CO_2). Длительность каждой ступени была 3 мин. Нагрузка выполнялась до индивидуального максимума. На основании полученных данных рассчитывались потребление O_2 мл/мин, выделение CO_2 мл/мин, величину выполненной работы, Вт. В результате определялись максимальное потребление кислорода (МПК) мл/мин/кг, ЧСС_{МПК}, критическая мощность, Вт, работоспособность, мин. Порог анаэробного обмена (ПАНО2) определялся газометрическим методом — по адаптивной реакции респираторной системы: динамика объема вентиляции, вентиляционного эквивалента по O_2 , эксцесс CO_2 (Уилмор Дж. Х., 2005). При этом регистрировали ЧСС на уровне ПАНО и мощность ПАНО. Для качественной оценки подготовленности спортсмена рассчитывались соотношения мощности на уровне ПАНО относительно к критической мощности; потребление кислорода на уровне ПАНО к МПК.

Из табл. 3 видно, что длительность выполнения физической нагрузки у спортсменов в видах, где два

вида соревновательной деятельности, не отличаются между собой. У спортсменов, представителей лыжных гонок, работоспособность значительно выше, чем у остальных, что и отражает объем работы, выполненной на развитие качества выносливости. Такую же тенденцию имеют показатели максимальной работоспособности и МПК. При этом ЧСС_{МПК} во всех случаях оказалось одинаковым.

На уровне порога анаэробного обмена такая тенденция не наблюдается. Но в то же время самая высокая мощность на уровне ПАНО регистрировалась у лыжников-гонщиков, как у мужчин, так и женщин, и соответственно, оказывается более высоким и потребление кислорода при работе в этом режиме. Это указывает на более высокую специальную лыжную подготовку. Обращают на себя внимание показатели ЧСС на уровне ПАНО у представителей разных видов спорта — они не различаются. Это указывает на то, что ЧСС_{ПАНО} является индивидуальной характеристикой, в меньшей степени зависимой от уровня тренированности, чем потребление кислорода и мощность выполненной работы.

Показатели соотношения мощности на уровне ПАНО относительно к критической мощности и потребление кислорода на уровне ПАНО к МПК являются критериями реализации функционального резерва и готовности к соревновательным нагрузкам (Губа В. П., 2008). По данным Платонова В. Н. в соревновательном периоде эти соотношения должны находиться на уровне 70%. Сравнение этих соотношений говорит о преобладании функциональной или специальной подготовленности. Данные показатели сравнивать между этими видами не корректно, так как объем и содержание тренировочной работы разные.

Результаты проведенного анализа выявили, что ответ сердечно-сосудистой системы на уровне ПАНО и МПК у представителей всех видов спорта одинаковый и поэтому не могут быть показателями подготовленности, хотя они и определяются различными мощностями нагрузки. Различия между спортсменами в зависимости от специализации наблюдаются в показателях работоспособности и показателях аэробного энергообеспечения. Анализ динамики мощности ПАНО и критической мощности позволяют регулировать индивидуальные нагрузки. Степень реализации максимального функционального резерва дает возможность оценивать уровень подготовленности и его соответствия настоящему моменту тренировочного процесса. Расхождение этих

Таблица 3

СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВЛЕННОСТИ СПОРТСМЕНОВ, М(С).

Вид спорта		Время работы, мин	Уровень МПК			Уровень ПАНО			Nпано/ Nкрит, %	VO ₂ пано/ МПК, %
			Nкрит, Вт	VO ₂ , мл/мин/кг	ЧСС, уд/мин	N, Вт	VO ₂ , л/мин	ЧСС, уд/мин		
Биатлон	м	14,6 ± 4,0	329,7 ± 110,4	54,6 ± 8,3	184,8 ± 9,8	186,9 ± 56,2	2,6 ± 0,7	153,5 ± 14,3	57,8 ± 9,0	68,1 ± 11,4
	ж	12,8 ± 4,8	210,7 ± 47,9	49,8 ± 7,3	186,0 ± 8,8	106,9 ± 38,8	1,8 ± 0,5	157,7 ± 14,7	50,0 ± 14,1	62,7 ± 12,1
Лыжное двоеборье	м	14,7 ± 3,8	313,8 ± 79,5	53,8 ± 79,5	187,2 ± 9,6	164,0 ± 33,7	2,6 ± 0,4	153,1 ± 11,9	53,5 ± 8,1	69,6 ± 8,9
Лыжные гонки	м	18,7 ± 4,1	436,6 ± 112,6	65,7 ± 12,4	189,1 ± 9,0	235,1 ± 55,2	3,0 ± 0,4	153,2 ± 10,9	55,0 ± 9,9	63,5 ± 13,4
	ж	15,1 ± 4,0	241,6 ± 50,9	57,2 ± 6,6	195,6 ± 8,8	117,0 ± 33,4	3,0 ± 0,4	161,9 ± 9,9	48,8 ± 10,9	57,0 ± 9,5

показателей говорит о недостаточной подготовленности в области специальной или общей подготовки и подразумевает необходимость коррекции плана тренировочного процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аулик И. В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1990. — 192 с.
2. Губа В. П., Чесноков Н. Н. Резервные возможности спортсменов: монография. — М.: Физическая культура, 2008. — 146 с.
3. Платонов В. Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения. — М.: Советский спорт, 2005. — 820 с.
4. Уилмор Дж. Х., Костилл Д. Л. Физиология спорта. — Киев: Олимпийская литература, 2005. — 504 с.
5. Шпагин Ю. А. Общее определение и структура понятия «физическая работоспособность человека» // Вопросы общей и специальной работоспособности спортсмена. Сборник трудов по физиологии спорта. — Л.: ЛНИИФК, 1974. — 130 с.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ИХ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ

Митрофанова Л. Б.¹, Лебедев Д. С.¹, Антонова И. В.¹, Платонов П. Г.²

¹ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Институт гематологии, Санкт-Петербург,

²Лундский Университет, Швеция

Резюме. Проведено сравнительное морфометрическое исследование различных отделов предсердий у 21 больного с пароксизмальной, персистирующей фибрилляцией предсердий и без нее на фоне ИБС и хронической сердечной недостаточности. Во всех случаях с фибрилляцией предсердий выявлено наличие хронического воспаления миокарда, результатом которого является фиброз и липоматоз. Различия между группами с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий состоят в степени фиброза и липоматоза. Отмечена статистически достоверная разница по общей степени фиброза и в 3 зонах: пучке Бахмана, на уровне устьев верхних легочных вен и в центре задней стенки левого предсердия. Статистически достоверная разница по степени липоматоза выявлена также в центральной зоне задней стенки левого предсердия. Средняя степень фиброза предсердий в группе без ФП — $6,5 \pm 1,5\%$, в группе с пароксизмальной ФП — $17,1 \pm 3,4\%$, с персистирующей ФП — $34,9 \pm 2,4\%$.

Ключевые слова: пароксизмальная и персистирующая фибрилляция предсердий, фиброз, липоматоз.

COMPARATIVE MORPHOMETRIC INVESTIGATION OF VARIOUS ATRIA SEGMENTS IN PAROXYSMAL AND PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

Mitrofanova L. B.¹, Lebedev D. S.¹, Antonova I. V.¹, Platonov P.G.²

¹Institute of hematology, V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St.-Petersburg,

²Lund University, Sweden

Abstract. The comparative morphometric investigation of different atrial segments was performed in 21 patient with ischemic heart disease and chronic heart failure either with paroxysmal and persistent atrial fibrillation (AF) or without it. Chronic myocardial inflammation with resultant fibrosis and lipomatosis was observed in all cases of AF. The differences between the groups of paroxysmal and persistent AF were limited to the severity of fibrosis and lipomatosis. We showed statistically significant difference between the above-mentioned groups in the general extent of fibrosis and in the extent of fibrosis in the particular 3 areas: Bahman's bundle, at the level of the origin of the superior pulmonary veins and in the center of the posterior left atrial wall. Statistically significant difference of the extent of lipomatosis was noted also in the central part of the posterior left atrial wall. The average extent of atrial fibrosis in the patients without AF was equal to $6,5 \pm 1,5\%$, in the group with paroxysmal AF — $17,1 \pm 3,4\%$, persistent AF — $34,9 \pm 2,4\%$.

Key words: paroxysmal and persistent atrial fibrillation, fibrosis, lipomatosis.

Поиск морфологического субстрата фибрилляции предсердий (ФП) продолжается. Считается, что возникновению и поддержанию данного нарушения ритма сердца способствуют воспаление, оксидативный стресс, эндотелиально-эндокардиальная дисфункция, ишемия и активность автономной нервной системы [19]. В настоящее время при ФП описывают расширение предсердий и легочных вен, дистрофию мышечных волокон, гипертрофию кардиомиоцитов с полиморфизмом, гиперхроматозом ядер и увеличением количества ядрышек, лимфогистиоцитарную инфильтрацию, липоматоз, амилоидоз и фиброз предсердий [1, 7, 10, 15]. Однако, предпочтительные зоны распространения патологических изменений, их относительная площадь в различных точках предсердий неизвестны. Многие авторы считают, что процесс ремоделирования предсердий при ФП обусловлен в основном фиброзом [3, 6]. В свою очередь, этот процесс должен сопровождаться прогрессией с последующим переходом от пароксизмальной к персистирующей ФП. Не ясно, существует ли разница в степени

фиброза, липоматоза и воспалительной инфильтрации у больных с пароксизмальной и персистирующей ФП.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили 21 сердце, истории болезни и протоколы аутопсий больных ИБС с острым инфарктом миокарда или постинфарктным кардиосклерозом в возрасте от 38 до 82 лет, средний возраст 61 ± 11 лет, 9 женщин и 12 мужчин. В 9 случаях были выявлены пороки сердца (атеросклеротический аортальный стеноз, кальциноз двустворчатого аортального клапана, дефект межпредсердной перегородки, митральная недостаточность, обусловленная соединительнотканной дисплазией). Хроническая сердечная недостаточность была диагностирована клинически и морфологически в 20 из 21 наблюдения. Одиннадцать пациентов умерли от острой сердечной недостаточности, 5 — от тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии, 2 — от кардиогенного шока, 1 — от тампонады перикарда,



Рис. 1. Задняя стенка левого предсердия. Стрелками обозначены устья легочных вен. Линией обозначена зона забора гистологического материала № 5: стенка левого предсердия на середине расстояния между линиями, соединяющими устья верхних и нижних легочных вен

1 — от фибрилляции желудочков, 1 — от острого нарушения мозгового кровообращения. У 7 больных была персистирующая ФП, у 9 — пароксизмальная, у 5 ФП не было. В группе с персистирующей ФП средний возраст больных был 55 ± 12 лет, гипертоническую болезнь диагностировали у 4 больных, сахарный диабет — у 2 больных. В группе с пароксизмальной ФП средний возраст пациентов был 63 ± 10 лет, гипертоническую болезнь выявили у 6 больных, сахарный диабет — у 2 больных. В группе без ФП средний возраст больных был 65 ± 13 лет, гипертоническую болезнь диагностировали у 3 больных. Сахарный диабет у пациентов данной группы не был выявлен.

После исследования коронарных артерий, включая предсердные ветви правой артерии и ствола левой артерии, вскрытия сердца по току крови и его взвешивания, для гистологического исследования помимо стенки левого желудочка из зоны инфаркта и вне его, предсердной ветви правой артерии, забирались: 1) стенка правого предсердия в зоне crista terminalis, 2) пучок Бахмана, 3) стенка левого предсердия между устьями верхних легочных вен, 4) стенка левого предсердия между устьями нижних легочных вен, 5) стенка левого предсердия на середине расстояния между линиями, соединяющими устья верхних и нижних легочных вен (в центре задней стенки, между 3) и 4); рис. 1). Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином, по ван Гизону и трихромом по Массону (Bio-optica, Италия) с докрасиванием ядер гематоксилином. В каждом срезе предсердий в 10 полях зрения при увеличении 200 ($\times 200$) подсчитывалась клеточная инфильтрация из расчета на 1 мм^2 , с помощью анализатора изображения Score (Leica, Германия) вычислялась площадь фиброза и липоматоза, затем — относительная площадь фиброза и липоматоза в процентах от общей площади препарата (степень или индекс фиброза и липоматоза). С помощью программы SPSS относительные площади фиброза и липоматоза сравнивались в 3 группах: 1) с персистирующей ФП, 2) пароксизмальной ФП, 3) без ФП, — а также

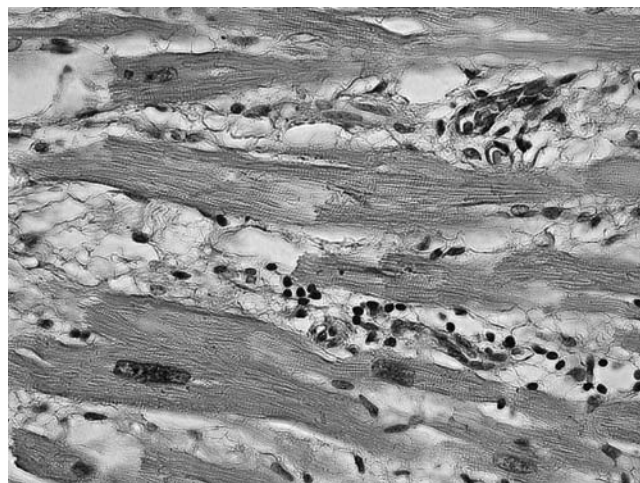


Рис. 2. Ишемическая болезнь сердца, пароксизмальная фибрилляция предсердий. Гипертрофия, дистрофия кардиомиоцитов, липоматоз и лимфоцитарная инфильтрация. Окраска по ван Гизону, $\times 400$

по локализации в 5 перечисленных зонах предсердий. Статистически достоверными различиями между группами (t-test и непараметрическое сравнение) считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Статистической достоверной разницы по среднему возрасту в 3 группах выявлено не было. Средняя масса сердца у больных без ФП была 495 ± 59 г, с пароксизмальной ФП — 537 ± 186 г, с персистирующей — 664 ± 163 г. Статистически достоверной разницы между группами по массе сердца не было. В группе без ФП стенозирующий атеросклероз правой артерии сердца определили у 2 больных, стенозирующий атеросклероз ствола левой артерии сердца — у 1 (в зонах отхождения предсердных ветвей). В группе с пароксизмальной ФП стенозирующий атеросклероз с атероматозом правой артерии сердца диагностировали у 1 пациента, стенозирующий атеросклероз ствола левой артерии сердца — у 2. В группе с персистирующей ФП стенозирующий атеросклероз с атероматозом правой артерии сердца был обнаружен у 2 больных, стенозирующий атеросклероз с тромбозом ствола левой артерии сердца — у 1. Стенозов и атеросклеротических изменений предсердных ветвей коронарных артерий не определялось ни в одной из групп. Только в одном случае с крупной предсердной ветвью, отходящей от правой артерии (правовенечный вариант кровоснабжения предсердий), устье ветви было покрыто атероматозной кальцинированной атеросклеротической бляшкой (случай ИБС с инфарктом миокарда левого желудочка, межжелудочковой перегородки и правого предсердия давностью 4–6 дней из группы пароксизмальной ФП). Стадия и степень (распространенность) атеросклероза, количество стенозов коронарных артерий в 3 группах не различались.

Традиционное гистологическое исследование предсердий выявило в группах пароксизмальной и персистирующей ФП гипертрофию и выраженную жировую дис-

Таблица 1

**ЗНАЧЕНИЯ СРЕДНЕЙ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ПЛОЩАДИ ЛИПОМАТОЗА В РАЗЛИЧНЫХ ЗОНАХ ПРЕДСЕРДИЙ
ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ, ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И БЕЗ НЕЕ**

Средняя относительная площадь липоматоза (в %) в зонах	Случаи без фибрилляции предсердий (5)	Случаи с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (9)	Случаи с персистирующей фибрилляцией предсердий (7)
1) crista terminalis	2,0 ± 3,5*	13,5 ± 5,5*	14,2 ± 14,0*
2) пучка Бахмана	4,2 ± 5,1	15,0 ± 11,3	8,3 ± 5,4
3) стенки ЛПС на уровне устьев нижних ЛВ	1,7 ± 2,4	9,5 ± 7,1	9,4 ± 11,1
4) стенки ЛПС между устьями нижних и верхних ЛВ	0,5 ± 0,6	5,0 ± 1,9	11,4 ± 6,1
5) стенки ЛПС на уровне устьев верхних ЛВ	2,5 ± 3,4*	11,5 ± 9,9*	13,8 ± 11,3**

* Статистически достоверные различия между группой без ФП и группами с ФП при $p < 0,05$.

† Статистически достоверные различия между группами с пароксизмальной и персистирующей ФП при $p < 0,05$.

трофию кардиомиоцитов, липоматоз, периваскулярный и перимускулярный очаговый и диффузный фиброз. Случаи с пароксизмальной и персистирующей ФП отличались от наблюдений с ИБС без ФП наличием очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрации (по 15–25 лимфоцитов на 1 мм²) во всех 5 зонах предсердий. По количеству клеток в инфильтратах между группами пароксизмальной и персистирующей ФП отличий не было. В предсердиях больных без ФП определялись лишь единичные лимфоциты (5–10 на 1 мм²). Во всех 3 группах наблюдались случаи с умеренным утолщением стенок интрамуральных артерий за счет фиброза, отмечалась циркулярная гиперплазия интимы предсердной ветви правой артерии сердца толщиной в S меди и за счет гладкомышечных клеток.

Морфометрическое исследование показало, что средняя степень (относительная площадь) липоматоза в предсердиях у больных без ФП — $2,2 \pm 1,2\%$, что соответствует норме (до 3%) и несколько превышает ее только в пучке Бахмана ($4,2 \pm 5,7\%$; табл. 1). Средняя степень липоматоза предсердий в группе с пароксизмальной ФП — $10,9 \pm 3,5\%$, с персистирующей ФП — $11,4 \pm 2,3\%$. Статистически достоверные различия по степени липоматоза между пациентами без ФП и с ФП (пароксизмальной и персистирующей) были определены только в зоне crista terminalis и в зоне № 5 (стенка левого предсердия на середине расстояния между линиями, соединяющими устья верхних и нижних легочных

вен). В последней зоне индекс липоматоза статистически достоверно отличался у лиц с пароксизмальной и персистирующей ФП.

Средняя степень фиброза предсердий в группе без ФП — $6,5 \pm 1,5\%$, в группе с пароксизмальной ФП — $17,1 \pm 3,4\%$, с персистирующей ФП — $34,9 \pm 2,4\%$. Различия между группами статистически достоверны. По этому показателю во всех 5 зонах морфометрии предсердий были выявлены достоверные различия между группами лиц с ФП и без нее (табл. 2). Группы пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП достоверно отличались по степени (относительной площади) фиброза в зонах пучка Бахмана, на уровне устьев верхних легочных вен и в зоне № 5.

Статистически достоверная разница также была выявлена относительно процента фиброза и липоматоза по локализации: соответственно между пучком Бахмана и зоной № 5 (стенка левого предсердия на середине расстояния между линиями, соединяющими устья верхних и нижних легочных вен), пучком Бахмана и зоной № 3 (между устьями верхних легочных вен).

Следует отметить, что в группах без ФП и с персистирующей ФП нет такого широкого разброса средних значений степени фиброза и липоматоза в зависимости от локализации, как в группе с пароксизмальной ФП. Например, относительная площадь фиброза в разных точках измерения колеблется от $13,7 \pm 7,9\%$ до $22,7 \pm 12,6\%$.

Таблица 2

**ЗНАЧЕНИЯ СРЕДНЕЙ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ПЛОЩАДИ ФИБРОЗА В РАЗЛИЧНЫХ ЗОНАХ ПРЕДСЕРДИЙ
ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ, ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И БЕЗ НЕЕ**

Средняя относительная площадь фиброза (в %) в зонах	Случаи без фибрилляции предсердий (5)	Случаи с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (9)	Случаи с персистирующей фибрилляцией предсердий (7)
1) crista terminalis	8,5 ± 5,2*	22,7 ± 12,6*	32,2 ± 17,9*
2) пучка Бахмана	5,7 ± 3,4*	13,7 ± 7,9**	37,9 ± 8,4**
3) стенки ЛПС на уровне устьев нижних ЛВ	4,4 ± 2,0*	18,7 ± 15,2*	37,7 ± 16,3*
4) стенки ЛПС между устьями нижних и верхних ЛВ	5,9 ± 3,6*	16,7 ± 10,1**	33,7 ± 12,8**
5) стенки ЛПС на уровне устьев верхних ЛВ	7,9 ± 6,2*	13,8 ± 4,7**	32,9 ± 11,1**

* Статистически достоверные различия между группой без ФП и группами с ФП при $p < 0,05$.

† Статистически достоверные различия между группами с пароксизмальной и персистирующей ФП при $p < 0,05$.

Таким образом, во многих зонах предсердий отмечается достоверная разница по степени фиброза не только между лицами с ФП и без нее, но и между пациентами с пароксизмальной и персистирующей ФП. Относительная площадь липоматоза у лиц с разными формами ФП достоверно различается только в центральной зоне задней стенки левого предсердия (зона № 5). По количеству клеток воспалительной инфильтрации группы с ФП не различаются.

Обсуждение результатов исследования

Патологические гистологические изменения, обнаруженные нами во всех 5 зонах предсердий при ФП можно свести к процессу хронического воспаления, что не противоречит данным Frustaci A. et al. [7], полученным при изучении биопсийного материала больных с ФП. В этих случаях обосновано лечение больных статинами, глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными средствами, а также блокаторами ангиотензиновых рецепторов и ингибиторами конвертированного энзима ангиотензина, которые существенно снижают уровень таких маркеров воспаления при ФП, как С-реактивный белок, цитокин IL-6 и фактор некроза опухоли TNF- α [5, 9, 13, 16, 19, 20]. С одной стороны, изменения при ФП соответствуют гистологическим стандартам хронического миокардита, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения и Всемирной федерацией сердца в 1999 г. [8], с другой стороны, нельзя забывать, что основное заболевание у наших больных — ИБС, которая по современным представлениям также является воспалительным процессом [11, 14]. Еще в 1963 г. А. В. Смольяников и Т. А. Надачина [2] пришли к выводу, что очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты в миокарде желудочков являются свидетельством прогрессирования ИБС. Авторы считали, что в основе прогрессирующего кардиосклероза лежит гибель мышечных волокон вследствие их дистрофии и некролиза на фоне хронической гипоксии с незначительным разрастанием соединительной ткани по периферии рубца или без предшествующего инфаркта. У наших больных во всех 3 группах сравнения тяжесть и распространенность атеросклеротических изменений в коронарных артериях, а также состояние предсердных ветвей не различались, и все, кроме одного больного, имели застойную сердечную недостаточность, тем не менее, значимые воспалительная инфильтрация (более 14 лимфоцитов на 1 мм²) и фиброз наблюдались лишь в группах ФП, что также свидетельствует в пользу хронического миокардита, как морфологического субстрата данного нарушения ритма сердца.

Несмотря на то, что все обследованные больные из группы без ФП страдали ИБС, почти все — хронической сердечной недостаточностью, средняя степень липоматоза и фиброза предсердий не превышали норму [4] и во многих зонах измерения статистически достоверно отличались от таковых при ФП, что еще раз доказывает факт, что не ишемическая гипоксия лежит в основе патогенеза этого нарушения сердечного ритма, а хронический миокардит.

На наш взгляд, широкий разброс средних значений степени фиброза и липоматоза в зависимости от локализации в группе с пароксизмальной ФП свидетельствует о том, что процесс ремоделирования предсердий при переходе из пароксизмальной формы в персистирующую идет неравномерно. Это подтверждается статистически достоверной разницей по степени фиброза и липоматоза между пучком Бахмана и различными зонами задней стенки левого предсердия. Тем не менее, в отличие от Tanaka K. et al. [21], получивших в эксперименте на овцах при ацетилхолин-продуцированной ФП максимальные фиброзные изменения в задней стенке левого предсердия, особенно в области устьев легочных вен, наше исследование не выявило такой закономерности. Более того, по нашим данным, при персистирующей ФП отмечается равномерное распределение фиброза в 5 изученных зонах предсердий.

В результате исследования было выявлено, что основным отличием между группами пациентов без ФП, с пароксизмальной и персистирующей ФП служит степень (относительная площадь) фиброза предсердий, которая, как считают многие авторы [12, 17, 18], играет ключевую роль в механизме этого нарушения ритма. По всей видимости, существуют критические точки — определенный процент фиброза, преодолев который, ремоделирование предсердий сопровождается возникновением пароксизмальной ФП (~17% фиброза), а затем ее переходом в персистирующую (~35% фиброза). При этом состав экстрацеллюлярного матрикса не меняется: Boldt A. et al. [3] не выявили достоверной разницы между уровнем экспрессии коллагена I, III и фибронектина у лиц с пароксизмальной и персистирующей ФП. Липоматоз, как видно из нашего исследования, играет меньшую роль в переходе пароксизмальной ФП в персистирующую, а степень воспалительной инфильтрации не изменяется.

Высокая относительная площадь фиброза предсердий (более 30%) при персистирующей ФП объясняет отсутствие положительного эффекта аблации в ряде случаев.

Выводы

1. Сравнительное морфометрическое исследование различных отделов предсердий у больных с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий во всех случаях выявило наличие хронического воспаления миокарда, результатом которого является фиброз и липоматоз.

2. Различия между группами с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий состоят в степени фиброза и липоматоза. Отмечена статистически достоверная разница по общей степени фиброза предсердий и в 3 зонах: пучке Бахмана, на уровне устьев верхних легочных вен и в центре задней стенки левого предсердия. Статистически достоверная разница по степени липоматоза выявлена также в центральной зоне задней стенки левого предсердия.

3. По всей видимости, степень фиброза предсердий больше 17% служит пусковым моментом для возникно-

вения пароксизмальной фибрилляции предсердий, а по достижению 35% осуществляется переход пароксизмальной формы в персистирующую.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Митрофанова Л. Б., Кудайбергенова А. Г., Антонова И. В. Фибрилляция предсердий, амилоидоз, миокардит и вирусная инфекция // Артериальная гипертензия. — 2009. — Т. 15, № 2. — С. 203–209.
2. Смольяников А. В., Наддачина Т. А. С. Патологическая анатомия коронарной недостаточности. — Москва: Медгиз, 1963. — 245 с.
3. Boldt A., Wetzel U., Lauschke J. et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease // Heart. — 2004. — Vol. 90. — P. 400–405.
4. Burns T. R., Klima M., Teasdale T. A., Kasper K. Morphometry of the aging heart // Mod Pathol. — 1990. — Vol. 3. — P. 336–42.
5. Dorian P. The future of atrial fibrillation therapy // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 2006. — Vol. 17. — P. 11–16.
6. Everett T. H., Olgin J. E. Atrial fibrosis and the Mechanisms of atrial fibrillation // Heart Rhythm. — 2007. — Vol. 4 (3 suppl). — P. 24–27.
7. Frustaci A., Chimenti C., Bellocchi P. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 1180–1184.
8. Karatolios K., Pankuweit S., Kisselbach Ch., Maisch B. Inflammatory Cardiomyopathy // Hellenic. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 47. — P. 54–65.
9. Kostapanos M. S., Liberopoulos E. N., Goudevenos J. A. et al. Do statins have an antiarrhythmic activity? // Cardiovasc. Res. — 2007. — Vol. 75. — P. 10–20.
10. Kumagai K., Nakashima H., Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model // Cardiovascular. Res. — 2004. — Vol. 62. — P. 105–111.
11. Libby P., Ridker P., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 1135–1143.
12. Lin Y. Z., Xu C. X., Deng Y. L. et al. Effects of tetramethylpyrazine on fibrosis of atrial tissue and atrial fibrillation in a canine model of congestive heart failure induced by ventricular tachypacing // Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. — 2006. — Vol. 4. — P. 35–38.
13. Lopez B., Querejeta R., Varo N. et al. Usefulness of serum carboxy-terminal properties of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 286–291.
14. Morrow D., Rifai N., Antman E. et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI IIA substudy. Thrombolysis in myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. — 1998. — Vol. 31. — P. 1360–1465.
15. Nakamura Y., Nakamura K., Fukushima-Kusano K. et al. Tissue factor expression in atrial endotelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis // Thromb. Res. — 2003. — Vol. 111. — P. 137–142.
16. Patel A. A., White C. M., Shah S. A. et al. The relationship between statin use and atrial fibrillation // Curr. Med. Res. Opin. — 2007. — Vol. 23. — P. 1177–1185.
17. Pellman J., Lyon R. C., Sheikh F. Extracellular matrix remodeling in atrial fibrosis: mechanisms and implications in atrial fibrillation // J. Mol. Cell. Cardiol. — 2010. — Vol. 48. — P. 461–467.
18. Saba S., Janczewski A. M., Baker L. C. et al. Atrial contractile dysfunction, fibrosis, and arrhythmias in a mouse model of cardiomyopathy secondary to cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- α // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2005. — Vol. 289. — P. 1456–1467.
19. Sanchez-Quinones J., Marin F., Roldan V., Lip G. Y. H. The impact of statin use on atrial fibrillation // Oxford J. Medicine. — 2008. — Vol. 101. — P. 845–861.
20. Tamargo J., Caballero R., Gomez R. et al. Lipid-lowering therapy with statins, a new approach to antiarrhythmic therapy // Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 114. — P. 107–126.
21. Tanaka K., Zlochiver S., Vikstrom K. L. et al. The spatial distribution of fibrosis governs fibrillation wave dynamics in posterior left atrium during heart failure // Circ. Res. — 2007. — Vol. 101. — P. 839–847.

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА БЕЛКА, ПЕРЕНОСЯЩЕГО ЭФИРЫ ХОЛЕСТЕРИНА, И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

*Морошкина Н.В.¹, Беркович О. А.¹, Богданова М. А.², Ларионова В. И.²,
Игнатьева О. И.³, Баранова Е. И.¹, Шляхто Е. В.¹*

¹ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Институт эндокринологии, Санкт-Петербург,

²ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Санкт-Петербург, Россия,

³ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова

Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В работе проанализирована встречаемость В1 и В2 аллелей и распределение генотипов гена белка, переносящего эфиры холестерина (ЭХС-ПБ) у мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС). Обследовано 219 мужчин, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) в возрасте до 45 лет, и 98 мужчин, перенесших ИМ в возрасте старше 60 лет. Контрольную группу составили 113 здоровых мужчин. Встречаемость В1 и В2 аллелей в группе больных ИБС и здоровых мужчин достоверно не различалась. Среди больных, перенесших ИМ до 45 лет, было достоверно больше носителей В1В2 генотипа гена ЭХС-ПБ, чем среди здоровых мужчин и больных, перенесших ИМ в возрасте старше 60 лет. Среди пациентов, перенесших ИМ в молодом возрасте и умерших внезапно, было достоверно больше носителей В1В2 генотипа, чем среди больных, остающихся под наблюдением. Показатели липидного спектра у носителей различных генотипов гена ЭХС-ПБ достоверно не различались. Носительство В1В2 генотипа гена ЭХС-ПБ ассоциируется с увеличением риска ИМ и внезапной коронарной смерти у мужчин молодого возраста. Носительство В1В1 генотипа увеличивает риск ИБС у пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: белок, переносящий эфиры холестерина, ТаqIВ полиморфизм, липопротеины, инфаркт миокарда.

POLYMORPHISMS OF CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN GENE AND THEIR ROLE IN MYOCARDIAL INFARCTION

*Moroshkina N. V.¹, Berkovich O. A.¹, Bogdanova M. A.², Larionova V. I.²,
Ignatyeva O. I.³, Baranova E. I.¹, Shlyakhto E. V.¹*

¹Federal Almazov Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg Russia,

²St.-Petersburg State Pediatric Academy, St.-Petersburg Russia,

³St.-Petersburg State Medical University, St.-Petersburg Russia

Abstract. In the present report CEPT gene B1 and 2 alleles distribution was evaluated in men with coronary heart disease (CAD). Were examined 219 male patients with the history myocardial infarction (MI) at the age below 45 and 98 men with MI after 60 years of age, and 113 healthy controls. B1 and B2 alleles distribution did not differ between the groups of patients with CAD. The frequency of B1B2 genotype was significantly higher in men who had MI at the young age as compared controls and men with MI after 60. Even more B1B2 genotype carriers were observed between those patients who died suddenly after suffering MI at the young age when compared to the other groups. Beginning of disease from MI was higher in old men with B1B1 genotype. Lipid profiles did not significantly differ between the groups. B1B2 genotype of CEPT gene is associated with the increased risk of MI and sudden cardiac death of young men. B1B1 genotype of CEPT gene increases risk of coronary heart disease in group of patients with MI after 60.

Key words: cholesteryl ester transfer protein, TaqIB polymorphism, lipoproteins, myocardial infarction.

В настоящее время одной из самых актуальных проблем современной медицины остается инфаркт миокарда (ИМ), поскольку занимает одно из первых мест по частоте заболеваемости и уровню смертности больных в мире [1, 2, 3]. Лежащий в основе заболевания атеросклероз является многофакторным процессом, который характеризуется сложным взаимодействием между экзогенными и генетическими факторами, провоцирующими патологические сдвиги в структуре обмена веществ, что приводит к развитию ишемической болезни сердца (ИБС).

Известно, что весьма существенный вклад в возникновение и течение ИБС вносят такие факторы как пол и возраст. Так, по данным ряда исследователей, заболеваемость ИБС среди мужчин в 3–4 раза больше, чем среди женщин [4, 5]. Что касается возраста, то среди мужчин старше 60 лет смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы почти в 200 раз выше, чем среди тех, кто моложе 40 лет. Несмотря на то, что заболеваемость ИБС у мужчин молодого возраста выявляется всего лишь в 5% случаев, именно она представляет собой

повышенный интерес для изучения, так как затрагивает людей трудоспособного возраста [6, 7]. Раннее начало заболевания, вероятнее всего, связано с генетической предрасположенностью [8, 9, 10, 11].

Установлено, что одним из важных факторов риска ИБС является нарушение липидного обмена. Считается, что протективными свойствами, препятствующими прогрессированию атеросклероза, обладают липопротеины высокой плотности (ЛПВП), действие которых связывают с их участием в обратном транспорте холестерина (ОТХ). Эффективность ОТХ зависит от активности и концентрации белка, переносящего эфиры холестерина (ЭХС-ПБ). Есть мнение, что одной из возможных причин формирования дислипидемий может быть структурное изменение генов, ответственных за ОТХ [12, 34].

К настоящему времени выявлено несколько десятков генетических вариантов гена ЭХС-ПБ, в частности, TaqIB полиморфизм [35]. Данный полиморфизм характеризуется заменой гуанина на аргинин в 277 позиции 1 интрона [13]. При этом G аллель условно обозначается как B1, а A аллель — как B2.

При различных вариантах TaqIB полиморфизма гена ЭХС-ПБ отмечен неодинаковый уровень ЭХС-ПБ в крови [13]. В ряде работ описано, что у гомозигот по B2 аллелю имеется более низкая концентрация ЭХС-ПБ и более высокий уровень холестерина ЛПВП, что отражается в снижении риска развития атеросклероза и ИБС [14, 31, 32]. Однако не все исследователи обнаруживают связь между TaqIB полиморфизмом гена ЭХС-ПБ, уровнями холестерина (ХС) ЛПВП и ЭХС-ПБ и риском развития инфаркта миокарда [13].

В данной работе проанализирован Taq IB полиморфизм гена ЭХС-ПБ, оценена встречаемость B1 и B2 аллелей в популяции среди здоровых мужчин и больных ИБС с целью определения тех генетических вариантов, носительство которых ассоциировано с риском развития ИМ.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 430 мужчин в возрасте от 26 до 75 лет. Из них 219 мужчин перенесли ИМ в возрасте до 45 лет (средний возраст $39,0 \pm 0,3$ лет) и 98 пациентов перенесли ИМ в возрасте старше 60 лет (средний возраст $67,0 \pm 0,5$ лет). Контрольную группу составили 113 мужчин без признаков патологии со стороны сердечно-сосудистой системы (средний возраст $39,6 \pm 0,4$ лет). Оценивались традиционные факторы риска ишемической болезни сердца.

Для определения аллелей Taq IB полиморфизм гена белка, переносящего эфиры холестерина применялся метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) [33]. ПЦР выполнялась на автоматическом термоциклере M. J. Research (M. J. Research, Inc.) и Biometra (Biometra, Germany) с использованием термостабильной рекомбинантной Taq полимеразы фирмы «Сибэнзим» (Россия). Для оценки полиморфизма анализируемого участка гена ЭХС-ПБ при ПЦР были выбраны 2 праймера, проводилось 30 циклов амплификации в конечном объеме 20 мкл реакционной смеси, которая содержала 1 мкг геномной

ДНК, 1 пкмоль каждого праймера, ряд электролитов и одну единицу Taq полимеразы. Полученный размер ампликона составлял 535 последовательностей нуклеотидов (п. н.). В дальнейшем для генотипирования проводился рестрикционный анализ методом электрофореза в 1,5% агарозном геле. При разделении продуктов ПЦР с помощью электрофореза разным аллелям соответствовали полосы разной длины. Полученные результаты оценивались в ультрафиолетовом свете. Генотип B1B1 представлял собой два фрагмента нуклеотидных последовательностей (361 п. н. и 174 п. н.). Генотип B2B2 состоял из одного фрагмента (535 п. н.). Генотип B1B2 был представлен тремя фрагментами (174 п. н., 361 п. н. и 535 п. н.).

У всех обследованных был определен липидный спектр путем забора крови самотеком из локтевой вены в количестве 10 мл в пластиковую пробирку, натошак, после 12 часового голодания. Содержимое пробирки центрифугировалось с частотой вращения центрифуги 3000 об/мин в течение 10–15 минут. В дальнейшем 0,5–1 мл сыворотки отливало в кювету, которая устанавливалась в анализатор Hitachi 902 Automatic Analyzer (Япония), где в автоматическом режиме производилось определение концентрации общего холестерина (ОХС), ХС ЛПВП, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) вычислялись по формуле $ТГ/2,18$ [15].

Обработка полученных результатов осуществлялась с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических (критерии знаков — КЗ, точный метод Фишера — ТМФ) методов статистики [16, 17, 18, 19].

Результаты исследования

У всех обследованных мужчин проведен анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Было отмечено, что у больных, перенесших ИМ в возрасте старше 60 лет, такой фактор риска как артериальная гипертензия выявлялся у 86% больных, что было достоверно чаще, чем у больных, перенесших ИМ до 45 лет (50%) ($p < 0,001$, $OR = 6,14$). Курящих среди больных ИБС независимо от возраста, в котором был перенесен ИМ, было достоверно больше, чем в группе здоровых мужчин ($p < 0,001$). При этом такой фактор риска как избыточный вес выявлялся в 1,5 раза чаще среди больных, перенесших ИМ в молодом возрасте, чем среди здоровых мужчин и мужчин, перенесших ИМ в возрасте старше 60 лет (различия между контролем и пациентами с перенесенным ИМ до 45 лет достоверны, $p = 0,04$; $OR = 2,03$).

Такой фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний как отягощенная наследственность в группе больных, перенесших ИМ до 45 лет, обнаруживался достоверно чаще, чем среди здоровых мужчин и пациентов, перенесших ИМ после 60 лет (69%, 46% и 45%, соответственно, $p < 0,001$). Также было отмечено, что у больных, перенесших ИМ до 45 лет, достоверно чаще дебютом ИБС был ИМ, а не стенокардия ($p < 0,001$).

А у больных, перенесших ИМ после 60 лет, таких различий не наблюдалось.

Наиболее значимые изменения в показателях липидного спектра были выявлены у пациентов, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет. Так, у больных, перенесших ИМ в молодом возрасте, уровни общего холестерина (ОХС), ХС ЛПОНП и триглицеридов (ТГ) были достоверно выше, а величина ХС ЛПВП достоверно ниже по сравнению с этими показателями у здоровых мужчин и у больных, перенесших ИМ после 60 лет (ОХС: $5,92 \pm 0,15$ ммоль/л, $5,41 \pm 0,12$ ммоль/л, $5,27 \pm 0,14$ ммоль/л, $p < 0,05$, соответственно; ХС ЛПОНП: $1,03 \pm 0,05$ ммоль/л, $0,58 \pm 0,03$ ммоль/л, $0,64 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,001$, соответственно; ТГ: $2,33 \pm 0,10$ ммоль/л, $1,30 \pm 0,07$ ммоль/л и $1,40 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,001$, соответственно; ХС ЛПВП: $1,00 \pm 0,03$ ммоль/л, $1,11 \pm 0,01$ ммоль/л и $1,32 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,001$, соответственно).

Проведен анализ распределения генотипов и встречаемости аллелей гена ЭХС-ПБ у 317 человек с ИБС и у 113 здоровых мужчин. Выявлено, что у больных, перенесших ИМ до 45 лет, достоверно чаще, чем у пациентов, перенесших ИМ после 60 лет, и у здоровых мужчин встречалось носительство В1В2 генотипа ($p < 0,02$ и $p < 0,05$, соответственно, OR = 2). Встречаемость В1- и В2-аллелей в группах больных ИБС и здоровых мужчин достоверно не отличалась. Результаты распределения полиморфных аллелей и генотипов гена ЭХС-ПБ представлены в табл. 1.

В группе больных ИБС молодого возраста проводилось наблюдение в течение двух лет и оценивалась выживаемость после перенесенного ИМ. Было отмечено, что в данной группе обследованных от повторных коронарных событий внезапно умерли 21 человек. Среди этих умерших мужчин было достоверно больше носителей В1В2 генотипа, чем среди пациентов, перенесших ИМ до 45 лет, и остающихся под наблюдением (OR = 2).

Не получено достоверных различий в распределении генотипов у больных ИБС разного возраста, перенесших один и несколько ИМ. При этом среди пациентов пожилого возраста, у которых дебют заболевания был с ИМ, а не со стенокардии, достоверно чаще выявлялись носители В1В1 генотипа (55% и 22%, $p < 0,01$).

Вместе с тем, не было выявлено взаимосвязи отягощенной наследственности, избыточной массы тела, курения, артериальной гипертензии с носительством определенного генотипа гена ЭХС-ПБ. Показатели липидного спектра у носителей различных генотипов гена ЭХС-ПБ достоверно не различались.

Обсуждение результатов

По данным литературы встречаемость В2 аллеля ниже, чем В1 аллеля в общей популяции европейцев (0,47 и 0,53, соответственно) [20]. При этом отмечено, что среди здоровых людей Испании частота В2 аллеля ниже, чем у здоровых людей, проживающих в странах северной Европы (0,35 и 0,42, соответственно) [21, 22]. Наименьшая встречаемость В2 аллеля наблюдается у афро-американцев и составляет величину 0,26 [22, 23]. По результатам ряда исследований показано, что в европейской популяции встречаемость В2 аллеля и В2В2 генотипа не различается у здоровых людей и больных ИБС (0,44–0,47; 16,91% — 21,97%, соответственно) [24, 20].

В данном исследовании встречаемость В1 и В2 аллелей в группах больных ИБС и здоровых мужчин также достоверно не различалась, и В2 аллель встречался несколько реже у всех обследованных, что согласуется с данными полученными другими исследователями для людей европейской популяции.

В ряде эпидемиологических исследований установлено, что у гомозигот по В2 аллелю гена ЭХС-ПБ имеется более высокий уровень ХС ЛПВП и более низкая активность ЭХС-ПБ, чем у носителей В1В1 генотипа [25, 14, 26]. В тоже время у других исследователей связи генотипов гена ЭХС-ПБ с уровнем ХС ЛПВП не получено [27]. Нами были проанализированы липидограммы всех обследованных мужчин и при этом также не было получено достоверных различий в показателях липидного спектра у больных ИБС при различных генотипах гена ЭХС-ПБ. Возможно, это объясняется небольшим числом обследованных пациентов, либо другими неизученными генетическими механизмами.

По результатам проспективных исследований, изучавших мультифакториальные причины развития ИБС,

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА БЕЛКА, ПЕРЕНОСЯЩЕГО ЭФИРЫ ХОЛЕСТЕРИНА, У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН
(в абсолютных числах и в %)

Группы обследованных	Генотип			Встречаемость аллеля		
	В1В1	В1В2	В2В2	В1	В2	В1В2 + В2В2
ИМ <45 лет (n = 219)	66 (30,1%)	121 (55,3%)	32 (14,6%)	58%	42%	153 (69,9%)
ИМ >60 лет (n = 98)	38 (38,8%)	39 (39,8%)*	21 (21,4%)	59%	41%	60 (61,2%)
Все больные ИБС	104 (32,8%)	160 (50,5%)**	53 (16,7%)	58%	42%	213 (67,2%)
Здоровые (n = 113)	39 (34,5%)	50 (44,2%)	24 (21,5%)	57%	43%	74 (65,5%)

Примечание: * $p = 0,02$; ** $p = 0,048$; ИМ — инфаркт миокарда

включающих курение, индекс массы тела, физическую активность, была отмечена связь этих факторов риска с более низким уровнем ХС ЛПВП. При этом статистических данных взаимосвязи TaqIB полиморфизма гена ЭХС-ПБ с факторами риска ИБС, в том числе, и с липидным спектром, получено не было [21, 28]. В проведенном исследовании так же не было выявлено взаимосвязи отягощенной наследственности, избыточной массы тела, курения, артериальной гипертензии с носительством определенного генотипа гена ЭХС-ПБ у больных ИБС.

Существует мнение, что у носителей В1В1 генотипа уровень ХС ЛПВП ниже, чем у носителей других генотипов, а риск ИБС выше. Такие данные были получены при анализе 10 крупных исследований, включающих в себя более тринадцати тысяч человек [29]. В данной работе, при оценке связи носительства определенного генотипа гена ЭХС-ПБ с риском развития инфаркта миокарда и повторных коронарных событий, было отмечено, что у больных ИБС пожилого возраста дебют заболевания с ИМ был достоверно чаще у мужчин носителей В1В1 генотипа. Таким образом, можно предположить, что носительство В1В1 генотипа увеличивает риск ИМ у пожилых пациентов, что совпадает с данными литературы. Возможно, это также связано с тем, что у мужчин старшей возрастной группы имеются ассоциированные заболевания, в том числе артериальная гипертензия, что усугубляет течение ИБС. Среди наших пациентов с повышенным артериальным давлением, перенесших ИМ в возрасте старше 60 лет, и носителей В1В1 генотипа выявлялись более существенные отклонения в показателях липидного спектра, чем у пациентов без артериальной гипертензии.

По результатам исследования удалось установить, что в группе больных ИБС молодого возраста риск ИМ и повторных коронарных событий наиболее высок у носителей В1В2 генотипа. Полученные результаты могли быть связаны с наличием таких факторов, как отягощенная наследственность и курение. Известно [30], что отягощенная наследственность и курение являются независимыми факторами, увеличивающими активность белка, переносящего эфиры холестерина и снижающими протективное действие В2 аллеля. По данным Goldenberg I и соавторов [30] у курящих мужчин, носителей В1В2 генотипа, риск развития ИМ увеличивается в 8,4 раза. В нашем исследовании среди пациентов молодого возраста факторы риска (отягощенная наследственность и курение) также преобладали, и выборка больных была такова, что максимальное число мужчин молодого возраста с этими факторами риска было среди носителей В1В2 генотипа. Вероятно в этой группе больных активность ЭХС-ПБ была высокая, что способствовало образованию проатерогенных липидов и прогрессированию атеросклероза.

Заключение

Таким образом, на основании полученных результатов можно отметить, что носительство В1В2 генотипа гена ЭХС-ПБ является независимым фактором риска инфаркта миокарда и внезапной смерти у мужчин моло-

дого возраста. Носительство В1В1 генотипа увеличивает риск ИБС у мужчин старшей возрастной группы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алмазов В. А., Чирейкин Л. В. Трудности и ошибки диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы. — Л.: Медицина, 1985. — 288 с.
2. Сафонова Т. Ю., Габинский Я. Л. Особенности повторного инфаркта миокарда за последние шесть лет // Уральский кардиологический Журнал. — 2001. — № 3 — С. 23–26.
3. Смертность населения Российской Федерации — 2002 г. (Статистические материалы Минздрава России) М., 2003 (и за 1991–2000).
4. Николаев Е. Курение, липиды сыворотки, артериальное давление и связанные с полом различия в частоте инфаркта миокарда // РМЖ. — 1997. — Т. 5. — № 6. — С. 15–18.
5. Руда М. Я., Зыско А. П. Инфаркт миокарда. — М.: Медицина, 1977. — 248 с.
6. Kunz J., Kosun J. Sudden death from coronary disease in young peoples / Arch. Med. Sadow. Kryminol. — 1987. — Vol. 37. — № 1. — P. 53–56.
7. Белоконь Н. А., Школьников М. А., Белозеров Ю. М. и соавт. Проблема внезапной смерти лиц молодого возраста / Под ред. Иваницкой И. Н. — М.: Союзмединформ, 1990. — 77 с.
8. Климов А. Н. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии / Под ред. Климов А. Н., Шляхто Е. В. — СПб.: Медицинская литература, 2006. — 248 с.
9. Николаев Е. Курение, липиды сыворотки, артериальное давление и связанные с полом различия в частоте инфаркта миокарда // РМЖ. — 1997. — Т. 5. — № 6. — С. 15–18.
10. Brscic E., Bergerone S., Gagnor A. et al. Acute myocardial infarction in young adults: prognostic role of angiotensin II type I receptor, apolipoprotein E, endothelial constitutive nitric oxide synthase, and glycoprotein IIIa genetic polymorphisms at medium-term follow-up // Am Heart J. — 2000. — Vol. 139. — № 6. — P. 979–984.
11. Winkelmann B. R., Hager J., Kraus W. E. et al. Genetics of coronary heart disease: current knowledge and research principles // Am. Heart J. — 2000. — Vol. 140. — № 4. — P. 11–26.
12. Yilmaz H., Isbir T., Agachan B., Karaali Z. E. Effects of cholesterol ester transfer protein Taq1B gene polymorphism on serum lipoprotein levels in Turkish coronary artery disease patients // Cell Biochem Funct. — 2005. — Vol. 23. — № 1. — P. 23–28.
13. Liu J., Zhao D., Liu S. et al. Study on the distribution and association of cholesteryl ester transfer protein-TaqIB polymorphism and plasma concentration in general population // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. — 2003. — Vol. 24. — № 4. — P. 300–303.
14. Gudnasson V., Kakko S., Nicaud V. et al. Cholesteryl ester transfer protein gene effect on CETP activity and plasma high-density lipoprotein in European populations. The EARS Group // Eur. J. Invest. — 1999. — Vol. 29. — № 2. — P. 116–128.
15. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопroteидов и его нарушения. — СПб.: Питер Ком, 1999. — 512 с.
16. Боровиков В. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. — 2-е изд. (+CD). — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.
17. Гайдешев И. П. Анализ и обработка данных. Специальный справочник — 1-е изд. — 2001. — 752 с.
18. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — Л.: Медицина, 1978. — 293 с.
19. Каминский Л. С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. Применение статистики в научной и практической деятельности врача. — Л.: Медицина, 1964. — 252 с.

20. Dixit M., Bhattacharya S., Mittal B. Association of CETP TaqI and APOE polymorphisms with type II diabetes mellitus in North Indians: a case control study // BMC Endocrine Disorders. — 2005. — Vol. 5. — № 7. — P. 334–339.
21. Corella D., Saiz C., Guillen M. et al. Association of TaqIB polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene with plasma lipid levels in a healthy Spanish population // Atherosclerosis. — 2000. — Vol. 152. — № 2. — P. 367–376.
22. Francine V., Ronald P. S., Jan-Dirk B. et al. Common Cholesteryl Ester Transfer Protein Gene Polymorphisms and the Effect of Atorvastatin Therapy in Type 2 Diabetes // Pathophysiology. — 2003. — Vol. 26. — P. 1216–1223.
23. Cuchel M., Wolfe M. L., de Lemos A. S., Rader D. J. The frequency of the cholesteryl ester transfer protein Taq IB2 allele is lower in African Americans than in Caucasians // Atherosclerosis. — 2002. — Vol. 163. — № 1. — P. 169–174.
24. Бабак О. Я., Кравченко Н. А., Виноградова С. В. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии // Укр. терапевт. Журнал. — 2006. — № 2. — С. 92–99.
25. Brousseau M. E., O'Connor J. J., Ordovas J. M. et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqI B2B2 genotype is associated with higher HDL cholesterol levels and lower risk of coronary heart disease end points in men with HDL deficiency: Veterans Affairs HDL Cholesterol Intervention Trial // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2002. — Vol. 22, № 7 — P. 1148–1154.
26. Yamashita S., Hirano K., Sakai N., Matsuzawa Y. Molecular biology and pathophysiological aspects of plasma cholesteryl ester transfer protein // Biochimica et Biophysica Acta. — 2000. — Vol. 1529. — P. 257–275.
27. Ikewaki K., Mabuchi H., Teramoto T. et al. Association of cholesteryl ester transfer protein activity and TaqIB polymorphism with lipoprotein variations in Japanese subjects // Metabolism. — 2003. — Vol. 52. — № 12. — P. 1564–1570.
28. Fumeron F., Betoulle D., Luc G. et al. Alcohol intake modulates the effect of a polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene on plasma high density lipoprotein and the risk of myocardial infarction // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 96. — P. 1664–1671.
29. Boekholdt S. M., Sacks F. M., Jucema J. W. et al. Cholesterol ester transfer Taq IB variant, high density lipoprotein levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13,677 subjects // Circulation. — 2005. — Vol. 111. — № 3. — P. 278–287.
30. Goldenberg I., Moss A.J., Block R. et al. Polymorphism in cholesteryl ester transfer protein gene and the risk of early onset myocardial infarction among cigarette smokers // Ann. Noninvasive Electrocardiol. — 2007. — Vol. 12. — № 4. — P. 364–374.
31. Freeman D. J., Samani N. J., Wilson V. et al. A polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene predicts cardiovascular events in non-smokers in the West of Scotland Coronary Prevention Study // Eur. Heart J. — 2003. — Vol. 24. — № 20. — P. 1833–1842.
32. Morton R. E., Green D. J. Partial suppression of CETP activity beneficially modifies the lipid transfer profile of plasma // Atherosclerosis. — 2007. — Vol. 192. — № 1. — P. 100–107.
33. Ordovas J. M. Genetic polymorphisms and activity of cholesteryl ester transfer protein (CETP): should we be measuring them? // Clin. Chem. Lab. Med. — 2000. — Vol. 38. — № 10. — P. 945–949.
34. Batnagar D., Durrington P. N., Channjn K. M. et al. Increased transfer cholesteryl esters from high density lipoproteins to low density and very low density lipoproteins in patients with angiographic evidence of coronary artery disease // Atherosclerosis. — 1993. — Vol. 98. — P. 25–32.
35. Philip J., Brewer H. B., Chapman M. J. et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein // Arteriosclerosis. — 2003. — Vol. 23. — P. 160–163.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОСТПЕРИКАРДИОТОМНОГО СИНДРОМА

*Накацева Е. В.¹, Мартынова М. Г.¹, Титаренко О. Т.³, Вонский М. С.²,
Толмачев Д. А.², Моисеева О. М.¹*

¹ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Институт сердца и сосудов, Санкт-Петербург,

²Институт цитологии РАН, ³НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург

Резюме. В настоящем обзоре освещено современное состояние проблемы постперикардотомного синдрома, описаны основные клинические проявления данного синдрома, выявлены основные факторы риска, позволяющие выделить группу пациентов для проведения превентивных мероприятий. Рассмотрены основные патогенетические теории развития постперикардотомного синдрома. Представлены основные методы диагностики. Выполнена сравнительная оценка информативности и диагностической ценности лабораторных показателей. С учетом вариантов течения постперикардотомного синдрома рассмотрены подходы к медикаментозной терапии данного синдрома.

Ключевые слова: постперикардотомный синдром, патогенез, факторы риска, терапия.

CURRENT PRINCIPLES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF POSTPERICARDIOTOMY SYNDROME

*Nakatseva E. V.¹, Martinova M. G.¹, Titarenko O. T.³, Vonskii M. S.²,
Tolmachev D. A.², Moiseeva O. M.¹*

¹V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Institute of Heart and Vessels,

²Research Institute of Cytology; ³Research Institute of Phtisiopulmonology, St-Petersburg

Abstract. This review highlights the current trends in postpericardiotomy syndrome, describes the major clinical manifestations of this syndrome. The risk factors which are useful in identification of high-risk patients requiring preventive measures are also discussed. The key pathogenetic mechanisms of postpericardiotomy syndrome are considered as well as the main diagnostic procedures. The informative and diagnostic values of laboratory tests are compared. Besides, we present the data on medical therapy of postpericardiotomy syndrome with regard to the particular clinical course.

Key words: postpericardiotomy syndrome, pathogenesis, risk factors, therapy.

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в хирургическом лечении сердечно-сосудистых заболеваний. С 2001 по 2007 годы в Российской Федерации количество больных, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда увеличилось с 11711 до 20537 (на 43%), а число реконструктивных операций на клапанном аппарате возросло с 6229 до 18629 (на 66,7%) [1]. Увеличение объемов и сложности выполняемых операций на открытом сердце диктует необходимость дальнейшего совершенствования методов диагностики, лечения и профилактики осложнений, связанных с кардиохирургическим вмешательством, что позволяет существенно сократить сроки пребывания пациента в стационаре. Наиболее частым послеоперационным осложнением является постперикардотомный синдром (ПКТС).

Впервые клинические проявления ПКТС описаны Л. А. Soloff с соавторами в 1953 году у пациента, перенесшего открытую митральную комиссуротомию [2]. Развитие данного синдрома авторы связывали с активацией ревматического процесса в послеоперационном периоде. Однако в дальнейшем подобный симптомокомплекс был выявлен у больных, перенесших коррекцию врожденных пороков сердца, а также другие типы оперативного вмешательства на открытом сердце. Поэтому

для обозначения данного состояния использовались узко описательные термины, такие как постклапанный, посткомиссуротомический и посткардиотомический синдром. Отсутствие связи развития данного осложнения с видом оперативного вмешательства послужило поводом для введения нового термина: постперикардотомный синдром.

ПКТС чаще всего наблюдается после кардиохирургического вмешательства на открытом сердце. Однако в настоящее время описаны клинические случаи развития системного неспецифического воспалительного ответа организма (СВО) с формированием выпота в плевральной и/или перикардальной полости после эндоваскулярных манипуляций: коронарной ангиопластики, радиочастотной катетерной абляции и имплантации электрокардиостимулирующих устройств.

По данным различных клиник частота развития ПКТС после операции на открытом сердце колеблется от 16 до 68%, причем гемодинамически значимый выпот в полости перикарда формируется только в 0,8–6% случаев [3, 4]. Рецидивирующее течение ПКТС наблюдается в 2% случаев [5]. Чаще встречается ранний ПКТС, развивающийся в первые 7 суток после операции. Согласно данным, полученным в Федеральном центре сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, ранний ПКТС

выявляется у 30,8% пациентов, в то время как поздний ПКТС с клиническими проявлениями на 8 и более сутки после операции на открытом сердце наблюдается лишь в 11,2% случаев [6].

В виду отсутствия специфических клинических и лабораторных маркеров, позволяющих дифференцировать это столь часто встречающееся осложнение кардиохирургического вмешательства с другими патологическими состояниями, важным является поиск новых высокоточных методов диагностики ПКТС. Кроме того, актуальным остается выявление основных факторов риска развития данного синдрома и разработка адекватных мер его профилактики.

Клиническая картина

Клинические проявления ПКТС неспецифичны, и диагноз, как правило, устанавливается после исключения клинических состояний, имеющих сходную симптоматику. Клиническая картина ПКТС представлена симптомами общей интоксикации и симптомами, связанными с вовлечением в процесс листков плевры или перикарда, а также с наличием выпота в плевральной или перикардиальной полостях. При небольшом объеме выпота течение ПКТС может быть бессимптомным.

При своевременной диагностике и лечении прогноз ПКТС благоприятный. Однако, возможно, рецидивирующее течение, а также развитие таких грозных осложнений как тампонада сердца и ранняя окклюзия шунтов с клиникой нестабильной стенокардии.

Факторы риска

По результатам ретроспективного анализа историй болезни 500 пациентов, прооперированных в Центре им. В. А. Алмазова отмечено, что частота развития ПКТС определялась тяжестью исходного клинического состояния пациента, выраженного в виде расчетного показателя риска интраоперационной летальности (EuroSCORE $4,4 \pm 2,5$ против $3,7 \pm 2,5$ у больных без ПКТС; $p = 0,01$), а также объемом оперативного вмешательства и, в первую очередь, количеством сформированных анастомозов ($\chi^2 = 15,7$; $p = 0,015$). У больных с ишемической болезнью сердца ПКТС развивался реже, чем у больных с клапанной патологией сердца ($\chi^2 = 11,05$; $p < 0,01$). Хирургическое вмешательство в условиях острого коронарного синдрома, а также указания в анамнезе на острый инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев увеличивали риск развития ПКТС ($\chi^2 = 10,4$, $p = 0,02$). Дополнительным фактором риска развития ПКТС являлась сочетанная операция ($\chi^2 = 7,0$; $p = 0,03$) и кардиохирургическое вмешательство, проведенное по экстренным показаниям ($\chi^2 = 10,4$; $p = 0,02$). Кроме того, ПКТС чаще наблюдался у пациентов, перенесших сочетанную операцию коронарного шунтирования и реконструктивную операцию на клапанном аппарате сердца ($\chi^2 = 13,01$; $p = 0,01$). Наличие у больных с реконструктивными операциями на клапанном аппарате сердца активного воспалительного процесса (инфекционного эндокардита и хронической ревматической болезни сердца (ХРБС)) увеличивало риск развития ПКТС ($\chi^2 = 9,8$; $p < 0,01$).

По мнению ряда авторов, использование маммарного кондукта повышает риск развития ПКТС после коронарного шунтирования [5]. Согласно раннее проведенным исследованиям, продолжительность экстракорпорального кровообращения и время пережатия аорты в ходе операции, ассоциирующиеся с СВО, могут повышать риск развития ПКТС [7]. В свою очередь, наличие критериев СВО в раннем послеоперационном периоде, а также обострение очагов хронической инфекции и инфекционных осложнений в послеоперационном периоде могут рассматриваться в качестве самостоятельных факторов риска развития данного синдрома. Высокая легочная гипертензия в послеоперационном периоде — один из основных факторов риска формирования выпота в перикардиальной и/или плевральной полостях. Гипергликемия в первые дни после операции также ассоциируется с более частым развитием ПКТС. Повышение темпа дренажных потерь способствует формированию плеврального и перикардиального выпота, и, как правило, ассоциируется с повышенным уровнем МНО на фоне назначения антикоагулянтной терапии. Использование антикоагулянтов в послеоперационном периоде в 86% случаев приводит к формированию перикардиального выпота в ранние сроки после операции и в 65% — в более поздние сроки [4, 5]. Наличие сопутствующего аутоиммунного заболевания также ассоциируется с возникновением ПКТС после операции на открытом сердце. На аутоиммунные механизмы формирования ПКТС указывает и наличие связи данного синдрома с переливанием донорской крови [6].

Патогенез

Несмотря на почти полувековую историю изучения ПКТС, до сих пор нет четких представлений о патогенетических механизмах развития данного синдрома. Чаще всего это патологическое состояние рассматривают в рамках СВО на перенесенную операцию.

В первые сутки после кардиохирургического вмешательства на открытом сердце у трети больных наблюдаются проявления СВО, который является защитным механизмом организма на клеточном и гуморальном уровне против потенциально повреждающих воздействий. СВО имеет место при любом оперативном вмешательстве, но в большей степени выражен при кардиохирургических вмешательствах, проводимых в условиях искусственного кровообращения [7, 8]. Критериями диагностики СВО являются:

1. Количество лейкоцитов в крови $> 12,000$ или $< 4,000$ в 1 мкл либо относительное количество незрелых форм более 10%;
2. Частота сердечных сокращений > 90 ударов в минуту;
3. Частота дыхания > 20 в минуту либо повышение парциального давления CO_2 более 32 мм рт. ст.;
4. Температура тела $> 38^\circ\text{C}$ или $< 36^\circ\text{C}$.

СВО чаще наблюдается у пациентов после хирургической коррекции клапанной патологии сердца воспалительной природы, а также при проведении механической реваскуляризации миокарда в экстренном порядке.

У этой категории больных выявлено увеличение продолжительности дренирования послеоперационной раны, что, вероятно, обусловлено повышением объема раневого отделяемого на фоне нарушения гемостаза и активации местных воспалительных реакций [8, 9]. Доказано, что у больных с СВО чаще развиваются в послеоперационном периоде инфекционные осложнения. Связь СВО с переливанием донорской крови после операции может свидетельствовать об участии аутоиммунных механизмов в развитии данного синдрома. Считается, что риск развития СВО зависит от особенностей интраоперационного периода: объема оперативного вмешательства, длительности экстракорпорального кровообращения и времени пережатия аорты [7, 10].

Основными клиническими проявлениями СВО в раннем послеоперационном периоде могут быть нарушение функции легких и/или миокарда, почек, печени, головного мозга, гемостаза, отек тканей, нарушение сосудистого тонуса и другие.

Пусковыми факторами в реализации СВО являются воздействие хирургической травмы, контакт крови с оксигенатором и аппаратом искусственного кровообращения, ишемическое и реперфузионное повреждение кардиомиоцитов, а также действие эндотоксинов, уровень которых повышается во время искусственного кровообращения за счет транслокации бактериальной флоры кишечника [10, 11]. Под влиянием повреждающих факторов происходит активация иммунокомпетентных клеток, а также выброс медиаторов воспаления в системный кровоток, что приводит к активации как системных, так и местных воспалительных реакций. В ответ на повреждение тканей и сосудов в ходе операции запускаются фибринолитические процессы, сопровождающиеся нарушением гемостаза и повышенной кровоточивостью в раннем послеоперационном периоде. Лизированные сгустки крови в плевральной и перикардialной полостях служат дополнительным фактором, поддерживающим местные воспалительные реакции. Параллельно, поступление в системный кровоток провоспалительных цито- и хемокинов усиливает сосудистую проницаемость и способствует развитию экссудативного процесса. В дальнейшем повышенное онкотическое давление поддерживает процесс накопления жидкости в полости плевры и/или перикарда.

Наибольшее значение в последние годы приобрела иммунная теория развития ПКТС, в пользу которой свидетельствует наличие латентного периода в клинических проявлениях заболевания, быстрый ответ на иммуносупрессивную терапию (глюкокортикостероидами или нестероидными противовоспалительными средствами) и относительно высокая частота рецидивов. Аутоиммунные механизмы развития ПКТС осуществляются за счет формирования антимиокардиальных (антисарколемных и антифибриллярных) антител [12, 13]. В ответ на антигенную стимуляцию происходит активация иммунокомпетентных и эндотелиальных клеток. Активное участие в развитии ПКТС, благодаря продукции многочисленных биогенных аминов (гистамин, серотонин), ростовых факторов (VEGF, TGF, SCF), цитокинов, протеиназ (триптаза, химаза), гепароидов и метаболитов

арахидоновой кислоты, могут принимать тучные клетки. Выявленный нами ANP-иммунореактивный материал в гранулах тучных клеток перикарда человека, свидетельствует, что предсердный натрийуретический пептид (ANP), секретируемый в процессе дегрануляции тучных клеток и, наряду с другими факторами, может участвовать в формировании выпота в полости перикарда [14].

Кроме того, важную роль в развитии аутоиммунных механизмов при ПКТС в качестве инициирующего фактора может играть вирусная инфекция. Существует гипотеза о реактивации вирусной инфекции после кардиохирургического вмешательства. Однако данные относительно роли вирусной инфекции в развитии ПКТС противоречивы. Согласно данным М. А. Eagle с соавторами, у 68% взрослых и у 70% детей с ПКТС против 5% в общей популяции после кардиохирургического вмешательства выявляются антитела к кардиотропным вирусам (аденовирус, цитомегаловирус, вирус Коксаки В 1–6), что указывает на роль вирусной инфекции в инициировании иммунологического ответа при ПКТС [15]. Однако в исследованиях I. de Scheerder и S. A. Webber частота выявления антител к кардиотропным вирусам у пациентов с ПКТС и без клинических проявлений данного синдрома не различалась [12, 16]. При ПЦР-диагностике кардиотропных вирусов в плевральной/перикардialной жидкости у пациентов с ПКТС, прооперированных в нашем Центре, в 12% случаев выявлялся вирусный генотип энтеровируса, в 10% — вируса Эпштейн-Барр, из них в трех случаях подтверждено носительство обоих вирусов. Носительство вирусной инфекции статистически значимо повышало риск формирования выпота в полости перикарда и/или плевры в позднем послеоперационном периоде, и ассоциировалось с более частыми респираторными осложнениями в раннем послеоперационном периоде. Носительство вирусной инфекции в 50% случаев связано с хронической обструктивной болезнью легких. Как правило, у пациентов с носительством вирусной инфекции после операции на открытом сердце выявлялся более выраженный СВО, который сопровождался повышением уровня неспецифических маркеров, развитием респираторных осложнений в послеоперационном периоде, а также формированием выпота в плевральной и перикардialной полостях [6].

Диагностика

Отсутствие специфических клинических критериев диагностики ПКТС повышает ценность дополнительных методов обследования. Инструментальная диагностика включает в себя рентгенологическое исследование органов грудной клетки с целью выявления выпота в полости перикарда или плевры, электрокардиографию (регистрация неспецифических изменений процессов реполяризации, альтерации желудочковых комплексов, суправентрикулярных нарушений ритма сердца), а также эхокардиографическое исследование (визуализация расхождения листков перикарда и выявление признаков тампонады сердца).

Лабораторная диагностика ПКТС строится на 3 основных комплексах лабораторных тестов: определении

неспецифических маркеров воспаления, оценке титра антимиокардиальных антител и циркулирующих иммунных комплексов, а также на анализе характера выпотной жидкости.

Воспаление, возникающее после какой-либо формы тканевого повреждения, сопровождается продукцией биологически активных веществ, определение которых может говорить о наличии воспаления и степени его тяжести. В ряде случаев определение некоторых белков острой фазы или провоспалительных цитокинов может свидетельствовать о природе воспалительного процесса или его осложнениях, хотя чаще всего они не являются специфичными [17]. Для пациентов с ПКТС характерно повышение содержания интерлейкина-6, С-реактивного белка и фибриногена в сыворотке крови, а также гиперэозинофилия [18, 19].

С-реактивный белок (СРБ) часто используется для оценки тяжести СВО, в рамках которого развивается ПКТС. Однако для дифференциальной диагностики послеоперационных осложнений воспалительной природы определение прокальцитонина в сыворотке крови высокочувствительным методом является более информативным. Так при диагностически незначимом уровне прокальцитонина < 1 нг/мл чувствительность данного теста составляет 85%, а специфичность — 95%. В то время как концентрация СРБ < 150 мг/л имеет чувствительность 64% и специфичность 84% [20].

Существует мнение, что концентрация прокальцитонина в сыворотке крови хирургических пациентов повышается как следствие роста уровня провоспалительных цитокинов и, в первую очередь, фактора некроза опухолей и интерлейкина-6 [21]. Среди пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, по данным М. Meisner с соавторами клинически значимое повышение прокальцитонина в сыворотке крови наблюдается в 59% случаев [22]. Использование экстракорпорального кровообращения приводит к более выраженной активации провоспалительных цитокинов, что ассоциируется и с большим уровнем прокальцитонина [20]. Концентрация прокальцитонина повышается достаточно быстро: через 2–3 часа после массивной антигенной стимуляции или генерализации инфекционного процесса. Период его полувыведения составляет около 24 часов. Показано, что после кардиохирургического вмешательства концентрация прокальцитонина в сыворотке крови нормализуется в течение 3–5 суток. С учетом отсутствия известных механизмов снижения концентрации прокальцитонина в сыворотке крови, данный показатель можно использовать для динамического контроля за воспалительными реакциями в организме в послеоперационном периоде [23].

Традиционно прокальцитонин считается маркером бактериальной инфекции. Наряду с этим, данный показатель используется для оценки тяжести СВО после операции на открытом сердце. Содержание прокальцитонина коррелирует с клиническими критериями СВО, а также с уровнем неспецифических маркеров воспаления в сыворотке крови [21, 24]. В клинической практике, как правило, пользуются полуколичественным иммунохроматографическим методом (PCT-Q), позво-

ляющим выделять диапазон концентрации прокальцитонина: менее 0,5 нг/мл, 0,5–2 нг/мл, 2–10 нг/мл и более 10 нг/мл. Иммунолюминиметрический метод определения прокальцитонина в плазме крови (LUMitest) обладает аналитической чувствительностью 0,1 нг/мл. И лишь высокочувствительный метод определения концентрации прокальцитонина (KRYPTOR) позволяет оценивать уровень прокальцитонина в диапазоне от 0,02–5000 нг/мл и используется для диагностики очаговой инфекции, аутоиммунных заболеваний, а также для динамической оценки СВО. Повышение уровня прокальцитонина более 2 нг/мл свидетельствует о бактериальной инфекции с системными проявлениями, в то время как более низкая концентрация данного показателя в послеоперационном периоде может говорить в пользу неспецифического воспалительного процесса [21]. При анализе выборки больных с ПКТС в Центре им. В. А. Алмазова выявлено умеренное повышение уровня прокальцитонина в сыворотке крови, не превышающее 1 нг/мл, в сроки, когда данный показатель должен приближаться к норме (менее 0,5 нг/мл) [9].

Таким образом, определение прокальцитонина высокочувствительным способом имеет наибольшее значение в дифференциальной диагностике послеоперационных осложнений воспалительной природы. Отсутствие нормализации уровня прокальцитонина на 5 сутки после операции может быть признаком развития ПКТС и предиктором развития инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

В ранее опубликованных работах неоднократно отмечалось диагностическое значение выявления повышенного титра антимиокардиальных антител (антител к актину и миозину) (АМА) у пациентов с ПКТС, перенесших коронарное шунтирование [12, 13]. Согласно этим данным повышение у больных ПКТС титра АМА в выпотной жидкости по сравнению с сывороткой крови указывало на развитие местных иммунновоспалительных реакций, которые возникали вследствие повреждения тканей в ходе операции. По мнению авторов, выраженность клинических проявлений ПКТС находилась в тесной корреляционной зависимости от величины соотношения АМА в выпотной жидкости и сыворотке крови, которое оценивалось в до- и послеоперационном периоде [25].

Широкое внедрение новых лабораторных тестов не снижает диагностического значения исследования выпотной жидкости, которое позволяет уточнить механизмы формирования выпота.

Стандартным подходом к оценке экссудативного характера выпота являются критерии Лайта [26,27]:

1. Содержание белка в жидкости > 30 г/л;
2. Соотношение общего белка в выпотной жидкости и в сыворотке крови $> 0,5$;
3. ЛДГ в выпотной жидкости > 300 Е/л;
4. Соотношение ЛДГ в выпотной жидкости и в сыворотке крови $> 0,6$.

Определение уровня холестерина, билирубина, глюкозы в выпотной жидкости в настоящее время имеют низкую диагностическую значимость (таблица) [26, 28, 29]. При этом критерии Лайта имеют высокую

**СРАВНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
В ДИАГНОСТИКЕ ЭКССУДАТИВНОГО ХАРАКТЕРА ПЕРИКАРДИАЛЬНОГО ВЫПОТА**

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %
Критерии Light R.W.	98	72
Критерии Roth B.J.	95	100
Общий белок	90	89
Холестерин (1,55 ммоль/л)	71	83
Холестерин (1,15 ммоль/л)	88	56
Соотношение холестерина выпотной жидкости/сыворотки крови	91	83
Соотношение билирубина выпотной жидкости/сыворотки крови	90	65

Адаптировано из Light R. W. et al. Ann Internal Medicine 1972; 77:507-513; Roth B. J. et al. Chest 1990;98:546-549.

чувствительность (98%), диагностическую эффективность (94%), но низкую специфичность (72%) [30]. Кроме того, сопутствующая диуретическая терапия у больных ХСН может способствовать повышению концентрации ЛДГ и общего белка в выпотной жидкости, что осложняет проведение дифференциального диагноза между трансудатом и экссудатом у пациентов в послеоперационном периоде [31]. В. J. Roth с соавторами для верификации экссудативного выпота предложил использовать не абсолютные, а относительные биохимические показатели: соотношение альбуминов плевральной жидкости и сыворотки крови $> 0,5$; градиент альбуминов сыворотки крови и плевральной жидкости < 12 г/л. Благодаря внедрению относительных показателей, удается увеличить чувствительность метода диагностики экссудата (95%) и его специфичность (100%) [32, 33].

Считается, что при ПКТС выпотная жидкость соответствует критериям экссудата. Проанализированный нами плевральный и перикардиальный выпот при ПКТС по абсолютным и относительным значениям ЛДГ в 100% случаев соответствовал характеристикам экссудата. Однако по концентрации общего белка в эвакуированной жидкости (критерии Лайта) у 2,9% пациентов с ранним ПКТС диагностирован трансудат. В то время как при оценке характера выпотной жидкости с использованием относительных показателей в 34% случаев при ПКТС нами верифицирован трансудат [9]. В раннем послеоперационном периоде в условиях стимуляции провоспалительными цитокинами увеличивается фильтрация жидкости париетальным листком плевры и перикарда с формированием трансудата. Об этом может свидетельствовать снижение уровня альбуминов в выпотной жидкости у больных с клиническими проявлениями СВО в раннем послеоперационном периоде, а также повышение уровня прокальцитонина в сыворотке крови. В позднем послеоперационном периоде в результате нарушения транцитоза альбуминов и лимфатического дренирования полости плевры или перикарда формируется выпот с высоким содержанием альбуминов, соответствующий критериям экссудата (рисунок) [34, 35].

По данным ряда авторов выпотная жидкость при ПКТС может иметь геморрагический характер, что, в первую очередь, относится к перикардиальному выпоту у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию [19]. При анализе клеточного состава выпотной жидкости при ПКТС определяется повышенный уро-

вень лейкоцитов (не более 2000 кл/мл), представленных в основном лимфоцитами (более 90%). Важной характеристикой лимфоцитарного выпота является аденозиндеаминаза (АДА) — фермент, участвующий в пуриновом обмене. Выделяют 2 изофермента АДА — общая АДА, представленная во всех тканях, и 2-deoАДА выявляется только в макрофагах, при этом активность 2-deoАДА резко повышается при иммунных реакциях организма [36]. Активность АДА и 2-deoАДА выступает диагностическим маркером туберкулезного выпота (чувствительность данного метода составляет 99%, специфичность — 93%). Умеренная степень активности АДА наблюдается при иммуно-воспалительных заболеваниях с превалированием Т-лимфоцитарных реакций, в том числе и при ПКТС [37]. Нами выявлено, что у пациентов с ПКТС активность АДА определяется в основном за счет фракции АДА1, что может указывать на неспецифическую иммунную реакцию в организме при данном состоянии. Повышение активности 2-deoАДА, наряду с более высоким содержанием ЛДГ и лейкоцитов в плевральной и/или перикардиальной жидкости, выявлено у больных с ПКТС, которым в процессе лечения потребовалось назначение кортикостероидов [9]. Таким образом, активность АДА, наряду с оценкой белковых фракций и ЛДГ в сыворотке крови и выпотной жидкости, может использоваться в качестве лабораторного теста при диагностике этиологии выпота, а также при выборе адекватного терапевтического подхода в лечении ПКТС.



Механизмы формирования выпота плевральной полости.
Адаптировано из L. Zocchi. European Respiratory Journal. 2002, 20:1545–1558.

Лечение

Стандартным подходом для лечения больных с ПКТС является использование противовоспалительной терапии. В соответствии с практическими рекомендациями Европейского общества кардиологов для лечения ПКТС применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероидные средства (ГКС) и комбинация НПВП с колхицином при рецидивирующих формах синдрома [38].

Среди НПВП при ПКТС чаще всего используют неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ). Раннее проведенные исследования по сравнительной оценке ибупрофена и индометацина при ПКТС показали отсутствие значимого различия в их эффективности (90,2% против 88,7%) и частоте развития побочных эффектов (13,1% против 16,1%, и в контрольной группе — 16,7%) при применении данных препаратов [39]. Однако даже назначение неселективных ингибиторов ЦОГ сопряжено с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов, перенесших коронарное шунтирование [40, 41]. Кроме того, назначение НПВП у пациентов, получающих в послеоперационном периоде антикоагулянтную терапию, может сопровождаться развитием выраженной гипокоагуляции, утяжеляющей течение ПКТС.

Эффективность ГКС в лечении ПКТС не вызывает сомнений. Однако их применение ассоциировано с плохим заживлением послеоперационной раны, развитием инфекционных осложнений, а также с прогрессированием метаболических нарушений, что требует дифференцированного подхода к назначению ГКС [42]. В раннем послеоперационном периоде ГКС назначаются только при формировании выпота в полости перикарда, лихорадке и неэффективности НПВП. При рецидивирующем течении ПКТС терапия ГКС уступает по эффективности комбинированному назначению НПВП и колхицина (1 мг в сутки) [43]. Рекомендуемая доза преднизолона составляет 0,5 мг/кг массы тела пациента.

Активно обсуждается вопрос превентивного назначения противовоспалительных средств в ранние сроки после кардиохирургического вмешательства. Однако проведенные ранее исследования дают противоречивые данные [39, 44, 45]. Согласно нашим данным превентивное назначение НПВП в ранние сроки после операции снижало риск развития ПКТС на 53% [6, 46]. Однако их назначение в качестве профилактических средств сопряжено с увеличением сердечно-сосудистого риска и, в частности, риска тромбоза шунта [40, 41].

В связи с этим большие надежды возлагаются на многоцентровое, двойное контролируемое, рандомизированное исследование CORPS, анализирующее частоту развития ПКТС у пациентов после кардиохирургических вмешательств в течение 18 месяцев после операции. В рамках этого исследования предполагается ответить на вопрос о возможности превентивного назначения колхицина в раннем послеоперационном периоде [47].

Исходя из патогенетических механизмов ПКТС, развивающегося в рамках СВО, в настоящее время продолжается разработка защитных средств для предупрежде-

ния послеоперационных осложнений воспалительной и инфекционной природы. Предоперационная подготовка пациента включает в себя стабилизацию гемодинамики, деконтаминацию кишечника. В ходе операции применяются средства, снижающие активность свободных радикалов, а также ингибиторов протеиназ. Однако ингибитор протеиназ апротинин (трасилол) для профилактики СВО в настоящее время не используется в связи с выраженными побочными эффектами в виде окклюзии шунтов и острой почечной недостаточности [48]. Наряду с фармакологическими средствами, для профилактики СВО могут использоваться такие технические средства, как модифицированная ультрафильтрация, лейкоцитарные фильтры, а также аппараты искусственного кровообращения с антикоагулянтным покрытием [10].

Заключение

В настоящем обзоре мы попытались осветить современное состояние проблемы постперикардотомного синдрома и предложить основные клинические и лабораторные тесты для верификации данного патологического состояния. Дальнейшее изучение механизмов развития ПКТС как наиболее частого осложнения кардиохирургического вмешательства, будет направлено на поиск специфических маркеров ПКТС, что позволит совершенствовать меры профилактики и лечения данного синдрома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2007. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. — М., НЦССХ им. А. Б. Бакулева РАМН, 2007. — 144 с.
2. Shrivastava R. et al. Immunological analysis of pleural fluid in post-cardiac injury syndrome. Postgraduate Medical Journal. — 2002; 78:362–363.
3. Meurin Ph., Weber H., Renaud N. et al. Evolution of the postoperative pericardial effusion after day 15. Chest 2004; 125:2182–2187.
4. Tsahg T., Barnes M. E., Hayes Sh.N. et al. Clinical and echocardiographic characteristics of significant pericardial effusions following cardiothoracic surgery and outcomes of echo-guided pericardiocentesis for management. Chest, 1999; 116:322–331.
5. Vijay V., Gold J. P. Late Complications of Cardiac Surgery. Cardiac Surgery in the Adult 2003: 521–537.
6. Накацева Е. В., Вонский М. С., Толмачев Д. А., Моисеева О. М., Шляхто Е. В. Постперикардотомный синдром: факторы риска и методы диагностики // Клиническая медицина. — 2009. — 87(7):29–32.
7. Hirai Sh. et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Cardiovasc Surgery 2003; 9(6):365–370.
8. Бунетян А. А. и др. Руководство по кардиоанестезиологии. — 2005. — 210 с.
9. Накацева Е. В., Моисеева О. М., Титаренко О. Т. Лабораторные методы диагностики постперикардотомного синдрома. Клиническая лабораторная диагностика. — 2009; 12:3–5.
10. Song Wan, Jean-Louis LeClerc, Jean-Louis Vincent. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. Chest 1997; 112:676–692.

11. Oudomans-van-Strgaten H. et al. Intestinal permeability circulating endotoxin and postoperative systemic responses in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10:187–194.
12. De Scheerder I., Wulfrank D., Van Renterghem L. et al. Association of anti-heart antibodies and circulating immune complexes in the post-pericardiotomy syndrome. *Clin Exp Immunol* 1984; 57:423–428.
13. Shrivastava R., Venkatesh S., Pavlovich B. B. et al. Immunological analysis of pleural fluid in post-cardiac injury syndrome. *Postgraduate Medical Journal* 2002; 78:362–363.
14. Martynova M. G., Nakatseva E. V. et al. Immunolocalization of atrial natriuretic peptide in mast cells of human and rat pericardium. *Cell and Tissue Biology* 2008; 2(1):18–22.
15. Engle M. A. et al. Postpericardiotomy syndrome in adults: incidence, autoimmunity and virology. *Circulation*, 1981; 64:1158–60.
16. Webber S. A. Postpericardiotomy syndrome: no evidence for a viral etiology. *Cardiol. Young*, 2001; 11(1):67–74.
17. Franke A. et al. Pro — inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2005; 1–7.
18. McClendon C. E., Leff R. D., Clark E. B. et al. Postpericardiotomy syndrome. *Drug Intell Clin Pharm.* 1986 Jan; 20(1):20–3.
19. Wessman D. E. et al. Postcardiac injury syndrome case and review of the literature. *South. Med. Journal* 2006; 99(3):309–314.
20. Aouifi A. et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C — reactive protein concentrations. *Br. J Anaesth* 1999; 83:602–607.
21. Sponholz C., Sark Y., Reinhart K. et al. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systemic review of the literature. *Critical Care* 2006; 10:145.
22. Meisner M. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24:680–684.
23. Белобородова Н. В., Попов Д. А. Диагностическая ценность некоторых маркеров инфекции в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология* 2005; 3:45–49.
24. Васильев Г. А. и др. Прокальцитонин — новый показатель в диагностике тяжелой инфекции (биохимия, физиологические свойства, определение, сравнение с другими показателями). *Украинский медицинский журнал* 2001; 4:129–138.
25. De Scheerder I., De Buyzere M., Robbrecht J. et al. Postoperative immunological response against contractile proteins after coronary bypass surgery. *British Heart Journal* 1986; 56:440–444.
26. Light R. W. et al. Pleural effusion: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77:507–513.
27. BTS Guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 2003; 58:8–17.
28. Burgess L. Y., Reuter H., Taljaard F. et al. Role of biochemical tests in the diagnosis of pericardial effusions. *Chest* 2002; 121:495–499.
29. Light R. W., Rogers J. T., Cheng D. et al. Large pleural effusions occurring after coronary artery bypass grafting. *Ann Intern Med.* 1999; 130:891–896.
30. Meyers D. G., Meyers R. E., Prendergast T. W. The usefulness of diagnostic tests on pericardial fluid. *Chest* 1997; 111:1213–1221.
31. Chakko S. Pleural effusion in congestive heart failure. *Chest* 1995; 521–522.
32. Roth B. J., Meara T. F., Gradun W. H. The serum — effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 1990; 98:546–549.
33. Heffner J. E., Sanh S. A., Brown L. K. Multilevel likelihood ratio for identifying exudative pleural effusions. *Chest* 2002; 121:1916–1920.
34. Lai-fook S. J. Pleural Mechanics and fluid exchange. *Physiology Review* 2004; 84:385–405.
35. Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *European Respiratory Journal* 2002; 20:1545–1558.
36. Gary Lee Y. C., Rogers J. T., Rodriguez R. M. et al. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest* 2001; 120:356–361.
37. Valdes L., San Jose E., Alvarez D. et al. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *European Respiratory Journal* 1996; 9:747–751.
38. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. *European Heart Journal* 2004; 25:587–610.
39. Hoffneger P. J., Miller R. H., Pearson T. A. et al. The effective treatment of postpericardiotomy syndrome after cardiac operations. A randomized placebo-controlled trial. *Journal Thorac Cardiovascular Surgery* 1990 Aug; 100(2):723–727.
40. Fries S., Grosser T. The cardiovascular pharmacology of COX-2 inhibition. *Hematology* 2005; 445–451.
41. Gislason G. H., Jacobsen S., Rasmussen J. N. et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113:2906–2913.
42. Miller R. H., Horneffer P. J., Gardner T. J. et al. The epidemiology of the postpericardiotomy syndrome: a common complication of cardiac surgery. *American Heart Journal* 1988 Nov; 116(5 Pt 1):1323–9.
43. Adler Y., Finkelstein Y., Guindo J. et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis. *Circulation* 1998; 97:2183–2185.
44. Artom G., Koren-Morag N., Spodick D. H. et al. Pretreatment with corticosteroids attenuates the efficacy of colchicine in preventing recurrent pericarditis: a multi-centre all-case analysis. *European Heart Journal* 2005; 26(7):723–727.
45. Maisch B. et al. New directions in diagnosis and treatment of pericardial disease. A project of the Taskforce on Pericardial Disease of the World Heart Federation. *Herz* 2000; 25:769–780.
46. Nakatseva E. V., Moiseeva O. M., Gordeev M. L. Risk factors for development of postpericardiotomy syndrome. *The Journal of Coronary artery diseases*, 2007 Oct.; 7(1):201.
47. Imazio M. et al. Rationale and design of the COPPS trial: a randomised, placebo-controlled, multicentre study on the use of colchicine for the primary prevention of postpericardiotomy syndrome. *J Cardiovasc Med* 2007; 8(12):1044–1048.
48. Day J. R. S., Punjabi P. P., Randi A. M. et al. Clinical inhibition of the seven-transmembrane thrombin receptor (PAR1) by intravenous aprotinin during cardiothoracic surgery. *Circulation* 2004; 110:2597–2600.

МАРКЕРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Николайчук Е. И., Беляева О. Д., Баженова Е. А., Дыкман Н. А., Беркович О. А.

*Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ,
Институт эндокринологии, Санкт-Петербург*

Резюме. Цель работы — на основании пятилетнего наблюдения выявить факторы, влияющие на смертность больных сердечной недостаточностью (СН) ишемического генеза. У пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза оценивали функциональное состояние почек, наличие микроальбуминурии (МАУ), уровень цистатина С, уровень NT-proBNP и фракцию изгнания левого желудочка по данным эхокардиографии. Показано, что пятилетний прогноз больных с СН ишемического генеза определяется уровнем NT-proBNP, цистатина С, скоростью клубочковой фильтрации и наличием МАУ.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, прогноз, скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия, фракция изгнания.

MARKERS OF POOR PROGNOSIS IN THE PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART FAILURE

Nikolaichuk E. I., Belyaeva O. D., Bazhenova E. A., Dykman N. A., Berkovitch O. A.

*I. P. Pavlov State Medical University, Institute of Endocrinology,
V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St.-Petersburg, Russia*

Abstract. The aim of the study was to reveal the factors influencing mortality in the patients with ischemic heart failure (HF) during 5-year follow-up. In the patients with ischemic HF the renal function, presence of microalbuminuria (MAU), level of cystatin C, NT-proBNP and left ventricular ejection fraction were evaluated. It was shown that 5-year prognosis in the patients with ischemic HF is determined by the level of NT-proBNP, cystatin C, glomerular filtration rate and presence of MAU.

Key words: heart failure, prognosis, glomerular filtration rate, microalbuminuria, left ventricular ejection fraction.

Введение

С учетом неуклонного роста количества больных, высокой стоимости лечения и неблагоприятным прогнозом, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается актуальной проблемой современной кардиологии. К наиболее частым причинам развития ХСН в настоящее время относятся различные формы ишемической болезни сердца (ИБС) [1–3]. В этой связи поиск, изучение факторов риска развития и прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с ИБС имеют важное значение для формирования стратификации риска, которая позволила бы принимать своевременные превентивные и терапевтические меры.

В настоящее время у больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза широко исследуется функциональное состояние почек, которое оказывает большое влияние на течение, прогноз и исход заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и ХСН [4–15]. Более того, в соответствии с данными ряда исследований, нарушение функционирования почек развивается задолго до появления симптомов ХСН [9, 13]. Наряду с рутинными методами оценки функции почек, основанными на измерении уровня креатинина плазмы, в последнее время активно изучаются возможности и клиническое значение более чувствительных

показателей, таких как микроальбуминурия и цистатин С [30, 46]. Так же широкое распространение получило изучение натрийуретических пептидов (НУП). На основании многочисленных исследований Европейское общество кардиологов включило лабораторное определение НУП в крови в список необходимых обследований больных с ХСН [30].

В этой связи целью данной работы явилось изучение факторов влияющих на продолжительность жизни и прогноз у больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза, на основании результатов пятилетнего наблюдения.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 110 пациентов, проходивших стационарное лечение в клинике факультетской терапии, с ИБС и различными функциональными классами (ФК) сердечной недостаточности (СН). Критерии включения в исследование: наличие документированной ИБС (стабильная стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз) и СН. Все исследуемые пациенты перенесли инфаркт миокарда и включались в исследование не ранее чем через шесть месяцев после этого события. За время наблюдения больные исследуемой группы находились на постоянной гипотензивной

и антиангинальной терапии, а также получали постоянное лечение сердечной недостаточности.

Пациенты с сопутствующей документированной патологией почек, и уровнем креатинина свыше 0,3 ммоль/л, с сопутствующей патологией легких, сахарным диабетом и злокачественным течением артериальной гипертензии, не включались в исследование. Также критериями исключения являлись наличие постоянной терапии глюкокортикоидами и сопутствующая патология щитовидной железы.

Исследуемые данные включали в себя анамнестические данные и медицинскую документацию пациентов о предыдущем амбулаторном и стационарном лечении. Оценивались основные данные общеклинического исследования, длительность ИБС, частота ангинозных приступов, степень тяжести СН, результаты теста с шестиминутной ходьбой, показатели инструментальных методов исследования (эхокардиография, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки).

Уровень физиологически неактивного терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) плазмы был определен методом иммуноферментного анализа.

Уровень цистатина С был определялся методом ELISA в образцах замороженной плазмы при использовании диагностического набора фирмы DRG. Референтные нормальные значения, предложенные фирмой-производителем для этого показателя, составили 0,85–1,50 мг/л.

Определение микроальбуминурии проводилось методом ELISA (диагностический набор Orgentec), в моче, собранной за 12 часов (ночная и утренние порции); референтные диагностические значения составляли наличие альбумина свыше 25 нг/л.

Уровень креатинина плазмы оценивался методом Яффе, (1886) интервал нормальных значений показателя 0,04–0,12 ммоль/л.

СКФ была рассчитана на формуле Cockcroft-Gault, в соответствии с которой

$$\text{СКФ} = (140 - \text{возраст в годах}) \times \text{масса тела (кг)} \times \\ \times (1,23 \text{ для мужчин или } 1,05 \text{ для женщин}) / \text{креатинин} \\ \text{крови (мкмоль/л)} [19];$$

и по формуле Grubb A. O., в соответствии с которой

$$\text{СКФ} = 74,835 / \text{Цистатин С}^{1/0,75} [84]$$

Результаты трактовались в соответствии с критериями хронической болезни почек Национального почечного фонда (NKF/DOQI, 2002).

Полученные в процессе исследования данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5 Лиц. № АХХR402С29502 3FA). Данная система является интегрированной средой статистического анализа и обработки данных. Она осуществляет все расчеты по стандартным формулам математической статистики, используя только существующие, измеренные данные (все пропуски исключаются из расчетов и не учитываются при формировании выводов). STATISTICA [73, 74] позволяет выполнить все классические виды анализа по предельно широкому набору конкретных алгоритмов и методов, адекватных задачам исследования и специфике полученных сведений.

Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера.

Сравнение количественных параметров, в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA [73, 75].

Для выявления связей между количественными показателями рассчитывались как линейные (Пирсона) так и ранговые (Спирмена) коэффициенты корреляции [73, 74, 75].

Результаты

Было обследовано 110 пациентов (18 женщин и 92 мужчины) в соответствии с критериями включения. Средний возраст пациентов составил $64,5 \pm 11$ лет. С I ФК СН было включено 14 пациентов (12,7%), с II ФК СН — 50 пациентов (45,5%), 38 пациентов (34,5%) имели III ФК СН и 8 пациентов (7,3%) — IV ФК СН в соответствии с классификацией NYHA. По данным эхокардиографии у всех пациентов имела место систолическая дисфункция и фракция выброса была менее 50%. У 24% исследованных пациентов была выявлена аневризма левого желудочка. Сопутствующая гипертоническая болезнь была у 67% обследованных больных. Хирургическое лечение сердечно-сосудистой патологии (АКШ, МКШ или стентирование коронарных артерий) к моменту включения перенесли 22% обследованных пациентов. Характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ КЛАССАМИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

	СН I	СН II	СН III	СН IV
N = 110	14 (12,7%)	50 (45,5%)	38 (34,5%)	8 (7,3%)
Возраст (лет)	$54,3 \pm 13$	65 ± 10	$67,4 \pm 10$	$64,5 \pm 11$
м/ж (n)	11/3	43/7	32/6	6/2
ГБ (n)	7	38	29	2
Курение (n)	6	22	12	4
ИМТ (кг/м ²)	$26,3 \pm 0,9$	$27,6 \pm 0,4$	$26,9 \pm 0,5$	$26,7 \pm 1,4$
NT-proBNP (пг/мл)	$103,14 \pm 11,92$	$283,76 \pm 12,94$	$472,02 \pm 24,82$	$827,75 \pm 62,61$
СКФ (мл/мин)	$105,12 \pm 4,73$	$87,92 \pm 2,21$	$64,12 \pm 3,76$	$43,25 \pm 4,78$

Уровень креатинина был в пределах нормальных значений у всех обследованных пациентов с I и II ФК СН ($0,079 \pm 0,004$ ммоль/л и $0,08 \pm 0,002$ ммоль/л, соответственно). У 10% пациентов с III ФК СН и среди большинства (90%) пациентов с IV ФК СН креатинин плазмы был повышенным ($0,1 \pm 0,003$ ммоль/л и $0,143 \pm 0,01$ ммоль/л, соответственно). У пациентов с IV ФК СН этот показатель был достоверно выше, чем у пациентов с I–III ФК СН ($0,14 \pm 0,03$ ммоль/л и $0,09 \pm 0,02$ ммоль/л, соответственно; $p = 0,0001$).

Уровень цистатина С в группе обследованных пациентов повышался по мере увеличения функционального класса СН: $1091,0 \pm 115,7$ нг/мл у пациентов с I ФК СН, $1340,3 \pm 98,9$ нг/мл у пациентов с II ФК СН, $1684,8 \pm 72,2$ нг/мл в группе пациентов с III ФК СН и $1757,9 \pm 142,5$ нг/мл у пациентов с IV ФК СН.

Уровень цистатина С был достоверно выше у пациентов с III и IV ФК СН по сравнению с результатами пациентов с I и со II ФК СН ($p = 0,001$, $p = 0,003$ соответственно), а также между группами пациентов II и III ФК СН ($p = 0,005$).

Были выявлены достоверные связи между цистатином С и СРБ ($r = 0,15$; $p < 0,05$); цистатином С и СКФ ($r = -0,57$; $p < 0,05$); цистатином С и ФВ ($r = -0,26$; $p < 0,05$); цистатином С и креатинином ($r = 0,30$; $p < 0,05$).

Уровень NT-proBNP в группе обследованных пациентов повышался по мере увеличения функционального класса СН: $103,1 \pm 11,9$ пг/мл у пациентов с I ФК СН, $283,8 \pm 12,9$ пг/мл у пациентов с II ФК СН, $472,1 \pm 24,8$ пг/мл в группе пациентов с III ФК СН и $827,8 \pm 62,6$ пг/мл у пациентов с IV ФК СН ($p < 0,001$).

Были выявлены достоверные положительные связи между NT-proBNP и МА ($r = 0,37$; $p < 0,05$); NT-proBNP и цистатином С ($r = 0,30$; $p < 0,05$), и достоверные отрицательные связи между NT-proBNP и СКФ ($r = -0,55$; $p < 0,05$), NT-proBNP и ФВ ($r = -0,52$; $p < 0,05$).

Средние значения уровня СКФ, рассчитанные по формуле Cockcroft–Gault, были в пределах нормальных значений у пациентов с I и II ФК СН:

105 ± 1 мл/мин и 87 ± 9 мл/мин, соответственно, и сниженными у пациентов с III и IV ФК СН — 64 ± 1 мл/мин и 43 ± 3 мл/мин, соответственно.

У больных с III и IV ФК СН СКФ была достоверно ниже, чем у пациентов с I и II Ф.К. СН ($p < 0,01$).

Средние значения уровня СКФ, рассчитанные по формуле Grubb A. O., у пациентов с I ФК СН $76,7 \pm 9,9$ мл/мин, $58,1 \pm 4,7$ мл/мин, $40,7 \pm 2,6$ мл/мин, $39,7 \pm 7,5$ мл/мин. У больных с III и IV Ф.К. СН СКФ была достоверно ниже, чем у пациентов с I и II Ф.К. СН ($p < 0,001$).

Микроальбуминурия не определялась у пациентов с I ФК СН, однако была выявлена у 7% пациентов с II ФК СН, у 40% пациентов с III ф.к. СН и у 85% пациентов с IV ФК СН.

За пятилетний период наблюдения по различным причинам умерло 18 пациентов. При анализе группы оставшихся под наблюдением пациентов и группы умерших больных было установлено, что СКФ была достоверно ниже в группе умерших больных, чем в группе больных оставшихся под наблюдением ($63,5 \pm 6,2$ мл/мин

и $81,6 \pm 2,5$ мл/мин, соответственно, $p < 0,01$). Также микроальбуминурия достоверно чаще определялась в группе умерших больных, чем в группе оставшихся под наблюдением ($79,1 \pm 31,2$ мг/л и $13,7 \pm 3,3$ мг/л, соответственно, $p < 0,001$). По данным настоящего исследования, прогноз пятилетней выживаемости больных с различными ФК СН ишемического генеза зависит от величины ИМТ. Нормальный ИМТ достоверно чаще встречался в группе умерших пациентов, чем в группе остающихся под наблюдением ($25,1 \pm 0,6$ и $27,5 \pm 0,3$, соответственно, $p < 0,05$). Наличие избыточной массы тела и ожирения I степени у больных с II и III ФК СН сопровождалось меньшей смертностью среди данных групп пациентов по сравнению с лицами, имевшими нормальный ИМТ ($p < 0,05$). У больных с IV ФК СН различий по ИМТ среди умерших и остающихся под наблюдением выявлено не было.

Уровень NT-proBNP у умерших пациентов был выше, чем у больных оставшихся под наблюдением ($348,5 \pm 20,8$ пг/мл и $451,4 \pm 61,7$ пг/мл, соответственно, $p = 0,06$), а повышение NT-proBNP более 200 пг/мл сопровождалось увеличением риска развития смерти в 2 раза ($OR = 2,08$).

Уровень цистатина С был достоверно выше у умерших пациентов, чем у оставшихся под наблюдением ($1816,8 \pm 150,1$ нг/мл и $1384,5 \pm 55,5$ нг/мл, соответственно, $p < 0,01$).

Обсуждение

В данной работе у 110 пациентов, мужчин и женщин, с диагностированной ИБС и различными ФК СН, была проведена сравнительная оценка функции почек различными методами. Рутинной методикой оценки функции почек является измерение уровня креатинина сыворотки [19, 21]. Следует отметить, что уровень креатинина плазмы зависит от объема мышечной массы, веса, расы и пола, а также от величины реабсорбции и секреции креатинина в почках, в связи с чем этот показатель не может считаться идеальным маркером нарушения функции почек [20, 21, 22]. Кроме того, данный метод не обладает высокой чувствительностью при незначительном снижении СКФ из-за нелинейного характера связи между концентрацией в плазме креатинина и СКФ [22], и при значительном снижении СКФ из-за увеличения его секреции в почечных канальцах [20, 21]. В этой связи расчет СКФ по формуле Cockcroft–Gault может оказаться неточным у определенных групп пациентов [20–22].

В связи с этим не теряют актуальности поиск и исследование альтернативных показателей на роль идеального маркера оценки функции почек, среди которых заслуживает внимания цистатин С.

Известно, что цистатин С — негликозилированный низкомолекулярный белок (13 kDa), состоящий из 120 аминокислот. Впервые цистатин С был выявлен в 1981 году шведскими исследователями A. Grubb и H. Human [24]. Установлено, что цистатин С является наиболее активным ингибитором цистеиновых протеиназ, таких как катепсины В, Н, L и S, и таким образом принимает участие в процессах атеросклероза. Цистатин С

присутствует практически во всех биологических жидкостях организма: плазме, синовиальной жидкости, ликворе, сперме, грудном молоке, моче [25, 26].

Концентрация цистатина С в плазме поддерживает достаточно стабильной начиная с первого года жизни [27, 28]. Являясь низкомолекулярным белком, ингибитор цистеиновых протеиназ свободно фильтруется через клубочки почек. В дальнейшем не менее 99% цистатина С катаболизируется в тубулярной системе почек. Данный протеин не подвергается реабсорбции и секреции в канальцах почек [29]. Концентрация цистатина С в плазме строго обратно связана с величиной СКФ [30].

Цистатин С определяется с помощью трех методов: 1) ELISA, который был использован в проведенной нами работе, 2) нефелометрического и 3) турбидиметрического методов [30].

На протяжении последних десяти лет были выполнены несколько десятков исследований, доказавших преимущество цистатина С над креатинином при определении СКФ. В ряде исследований, выполненных с использованием в качестве контроля «золотых стандартов» определения СКФ и достаточно представительной выборки пациентов, было установлено, что сывороточная концентрация цистатина С или отношение 1/цистатин С лучше коррелируют с величиной СКФ, чем креатинин или 1/креатинин [31–33, 35–37]. Таким образом, цистатин С, обладающий большей диагностической чувствительностью и специфичностью в отношении снижения СКФ, чем креатинин, может считаться маркером начинающейся дисфункции почек [38–41].

Другим маркером ранних стадий нарушения функции почек является микроальбуминурия. Микроальбуминурия представляет собой экскрецию альбумина с мочой, количественно превышающую физиологическую норму, но ниже пределов чувствительности обычных используемых методов определения протеинурии: за 24 часа более 30 мг (более 20 мкг/мин) — до 300 мг альбумина (200 мкг/мин) [44]. Первые данные о значении микроальбуминурии при развитии патологии почек были получены в исследованиях пациентов, страдающих сахарным диабетом [42, 43]. Встречаемость микроальбуминурии, по данным разных исследований, составляет от 10 до 40% пациентов, страдающих сахарным диабетом как 1, так и 2 типа [46].

Микроальбуминурия регистрируется у пациентов с артериальной гипертензией, ожирением, гиперлипидемией, гиперурикемией, гипергомоцистеинемией, курением и сердечной недостаточностью [46].

В основе развития данного синдрома лежит нарушение двух основных функций почек: клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции. Увеличение неселективной проницаемости клубочкового фильтра возникает при повышении внутриклубочкового давления, метаболических и воспалительных процессах, чем можно частично объяснить появление альбуминурии при артериальной гипертензии, гипергликемии, дислипидемии и атеросклероза [46]. Это позволяет считать микроальбуминурию при данных патологических состояниях проявлением эндотелиальной дисфункции, характерной для большинства пациентов с ИБС.

Микроальбуминурия может выявляться у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, как проявление эндотелиальной дисфункции и также как результат снижения перфузии почек. О. Smithies и соавторами (2003) [45, 47] были получены данные, в соответствии с которыми микроальбуминурия может возникать в ответ на снижение адекватной перфузии почек, возникающей при сердечной недостаточности. Данные изменения носили обратимый характер и при восстановлении перфузии альбуминурия исчезала [47]. Преходящий характер протеинурии при ХСН, подтверждался в ряде исследований пациентов с застойной сердечной недостаточностью, альбуминурия уменьшалась на фоне лечения ХСН и достижения компенсации [48].

Поскольку выявление нарушения функции почек на ранних стадиях у больных с ИБС и различными ф.к. СН представляет собой актуальную проблему, нами было проведено сравнение чувствительности и специфичности различных методов оценки функции почек.

Проводилась оценка уровней креатинина плазмы, микроальбуминурии, цистатина С и расчетной СКФ.

Нами установлено, что концентрация цистатина С в данном исследовании не зависела от пола, ИМТ, в отличие от концентрации креатинина, что подтверждает потенциальное значение цистатина С в качестве высокоспецифичного маркера СКФ.

Нарушение функции почек имеет место у пациентов с высоким ФК СН. Так в группе пациентов с IV ФК СН была выявлена микроальбуминурия и повышение уровня цистатина С.

В группе пациентов с III ФК уровень креатинина был в пределах нормальных значений, однако имело место повышение уровня цистатина С и у 40% пациентов определялась микроальбуминурия, что подтверждает наличие некоторого снижения функции почек уже на этой стадии ХСН, не всегда регистрируемое при помощи рутинных методов.

Таким образом, цистатин С и микроальбуминурия являются более чувствительными и специфичными методами оценки СКФ, чем определение уровня креатинина в плазме у пациентов с ИБС и различными ФК ХСН.

Другими важными показателями, отражающими наличие и тяжесть сердечной недостаточности являются натрийуретические пептиды — гормоны, которые секретируются кардиомиоцитами, играют важную роль в регулировании внутрисосудистого объема крови и сосудистого тонуса. Выделяют четыре наиболее изученные разновидности НУП: предсердный (ANP) — выделен из ткани предсердий крыс в 1991 г. De Bold и соавторами [78], мозговой или В-тип (BNP) выявленный в 1988 г. Т. Sudoh и соавторами, найденный в мозговых тканях свиньи [76], сосудистый (CNP) — открыт Т. Sudoh и соавторами в 1990 г. [79], НУП типа D — выделен из генома древесной змеи в 1992 г. Н. Schweitz и соавторами [80].

Физиологическая роль НУП заключается в: увеличении диуреза, блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, подавлении спонтанной и индуцированной ангиотензином II жажды, торможении высвобождения аргинина и вазопрессина, ослаблении

вазоконстрикторного действия эндотелина-1. В результате достигается снижение давления в полостях сердца; увеличение ударного объема; уменьшение тонуса сосудов, общего периферического сопротивления; уменьшение артериального давления [50].

Наибольшего внимания заслуживает BNP и его физиологически неактивный терминальный фрагмент NT-proBNP [77]. NT-proBNP является более предпочтительным для определения в крови, так как период его полувыведения составляет 120 мин, а BNP — 20 мин; его содержание в 4 раза выше BNP; он стабилен, не зависит от времени суток, положения тела больного, физической активности, не требует специальных условий подготовки и хранения образцов.

В настоящее время установлено, что NT-proBNP выделяется в ответ на дилатацию желудочков и на повышенную нагрузку давлением; деградация его происходит с помощью фермента — нейтральной эндопептидазы, наибольшее количество которой определяется в эпителиальных клетках проксимального канальца нефрона. Повышение уровня NT-proBNP находится в прямой зависимости от степени СН, выявляется раньше, по сравнению с другими показателями СН, выявляемыми при инструментальных исследованиях, включая ЭХОКГ [58].

Согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов (2008), определение уровня NT-proBNP необходимо проводить для выявления пациентов с сердечной недостаточностью (скрининг), оценки степени выраженности сердечной недостаточности, направленного мониторинга пациентов с СН, контроля терапии, и ее коррекции, выявления группы риска среди больных острым коронарным синдромом, а также для определения прогноза течения заболевания [51, 54].

В данной работе установлено, что у пациентов с высоким ФК СН уровень NT-proBNP достоверно выше, чем у пациентов с более низкими ФК СН. Также нами установлено, что повышенный уровень NT-proBNP влияет на прогноз пятилетней выживаемости у больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза. При повышении уровня NT-proBNP более 200 пг/мл уровень смертности выше в 2 раза, чем у больных с уровнем NT-proBNP ниже 200 пг/мл, что совпадает с данными литературы [51–53]. Все это подтверждает значение NT-proBNP в качестве высокоспецифичного маркера при СН ишемического генеза.

В нашей работе, при оценке прогноза пятилетней выживаемости мы также получили меньшую смертность у больных с избыточной массой тела и с ожирением I степени при II и III функциональных классах сердечной недостаточности, по сравнению с пациентами у которых индекс массы тела был нормальным. У пациентов IV ФК СН с различным ИМТ достоверных различий получено не было. Подобные результаты были получены во многих исследованиях [55–59]. Одно из них: под наблюдением в течение 37 месяцев находились 7767 пациентов с ХСН. Пациенты были разделены на четыре группы по уровню ИМТ. В результате получилось, что среди больных с застойной сердечной недостаточностью высокий ИМТ независимо связан с более низким риском смерти и смерти из-за прогресси-

рующей СН, по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ [59]. Причины этого точно еще не изучены, однако вероятное объяснение может заключаться в том, что у пациентов с ХСН развивается снижение мышечной массы, что является независимым фактором неблагоприятного прогноза [62–64]. При развитии ХСН нередко количество потребляемых калорий и белка недостаточно для восполнения требуемой энергии [65–66], поскольку у пациентов с ХСН снижены уровни инсулиноподобного фактора роста и повышены уровни циркулирующего ренина, катехоламинов, цитокины воспаления, такие, как фактор некроза опухоли, интерлейкины-1 и 6, и интерферон (гамма), что приводит к развитию анорексии и потере мышечной массы [67–72].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. и соавт. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН 2003 // Сердечная недостаточность, март. — 2006. — Т. 7, № 3.
2. McMurray J., Stewart S. Epidemiology, etiology and prognosis of heart failure // Heart. — 2000. Vol. 83. — P. 596–602.
3. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Азеев Ф. Т., Даниелян М. О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования — эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) — ЭПОХА-О-ХСН // Сердечная недостаточность. — 2003. — № 3. — С. 116–120.
4. Tobias Pinkau, Karl F. Hilgers, Roland Veelken et al. Renal Dysfunction Influence Cardiovascular Risk and the Management of Cardiovascular Disease // J Am Soc Nephrol 15:517–523, 2004.
5. Foley R. N., Wang C., Collins A. J. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study // Mayo Clin Proc. 2005; 80:1270–1277.
6. Смирнов А. В., Добронравов В. А. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной кардиологии // Неврология. — 2005. — Т. 9, № 3.
7. Мухин Н. А., Мусеев В. С. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Терапевтический архив. — 2004. — № 6. — С. 39–46.
8. Ritz E., Rulope L. M. Renal dysfunction as cardiovascular risk factor // Curr Hypertens Rep. 2002; 4:365–368.
9. Luis M. Rulope, M. D., Dirk J. van Veldhuisen. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile // J Am Coll Cardiol, 2001; 38:1782–1787.
10. Hillege H L, Girbes A. R. J., de Kam P. J. et al. Renal function, neurohumoral activation, and survival in patients with chronic heart failure. Circulation. 2000; 102:203–210.
11. Rulope L. M., Rodicio J. L. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. Curr Opin Nephrol Hypertens. 1993; 2:962–967.
12. Luis M. Rulope; Julian Segura Predictors of the Evolution of Microalbuminuria // Hypertension. 2006; 48:832–833.
13. Hillege H. L., Fidler V., Diercks G. F., van Gilst W. H., de Zeeuw D., van Veldhuisen D. J., Gans R. O., Janssen W. M., Grobbee D. E., de Jong P. E. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation. 2002; 106:1777–1782.
14. Dorothea Nitsch, Denise Felber Dietrich, Arnold von Eckardstein. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the

Swiss SAPALDIA study // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006; 21(4):935–944.

15. Coresh J., Astor B. C., Greene T. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41:1–12.

16. Vrhavc J. C., Hillege H. L., Burgerhof J. G. et al. PREVEND Study Group. The Association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int*. 2005; 67:1967–1973

17. Prevalence of renal impairment and its association with Cardiovascular risk factors in a general population: Results of the Swiss SAPALDIA study.

18. Hillege H. L., Nitsch D., Pfeffer M. A. et al. Renal Function as a Predictor of Outcome in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure Circulation, February 7, 2006; 113(5): 671–678.

19. Cockcroft D. W., Gault M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31–41.

20. Heymsfield S. B., Arteaga C., McManus C. et al. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24 hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr*. 37:478–494, 1983.

21. Рябов С. И., Наточин Ю. В. Функциональная нефрология. СПб.: Лань: 1997. 47–49.

22. Папаян А. В., Архипов В. В. Маркеры функции почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности // *Терапевтический архив*. — 2004. — № 4. — С. 83–90.

23. Lesley A., Stevens M. D., Josef Coresh M. D., Ph. D., Tom Greene, Ph. D. and Andrew S., Levey M. D. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate *N Engl J Med*. 2006; 354:2473–83.

24. Grubb A. O., Lofberg H. Human γ -trace a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982; 79: 3024–7.

25. Grubb A. O. Cystatin C — properties and use as diagnostic marker // *Adv Clin Chem* 2000; 35: 63–99.

26. Abrahamson M., Barrett A. J. Isolation of six cysteine proteinase inhibitors from human urine. Their physicochemical and enzyme kinetic properties in biological fluids // *J Bio Chem*, 261:11282–9.

27. Finney H., Newman D. J., Thakkar H. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children // *Arch Dis Child* 2000. Jan; 82(1):71–5.

28. Arend Bykenkamp, Michael Domanetzki. Cystatin CA New Marker of Glomerular Filtration Rate in Children Independent of Age and Height // *PEDIATRICS*. — Vol. 101, No. 5. — May 1998. — P. 875–881.

29. Grubb A. Cystatin C as a Marker of Glomerular Filtration Rate // *DAKO cytometry*; Dept of clinical chemistry Sweden feb, 2002.

30. Смирнов А. В., Каюков И. Г. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор Цистатин С // *Нефрология*. — 2005. — Т. 9, № 3.

31. Stephen L. Seliger, MD, MS; Christopher De Filippi Role of Cystatin C as a Marker of Renal Function and Cardiovascular Risk // Oct 27, 2006; http://www.medscape.com/viewprogram/6158_pnt.

32. Hoek F. J., Kemperman F. A. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate // *Nephrol Dial Transplant* (Oct) 18:2024–2031, 2003.

33. Larsson A., Malm J., Grubb A. et al. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004; 64:25–30.

34. Преображенский Д. В., Маревиц А. В., Романова Н. Е. и др. Микроальбуминурия: диагностическое, клиничес-

кое и прогностическое значение (часть первая). *Рус. кардиол. журн.* — 2000; 3: 79–86.

35. Coll E, Botey A. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate and a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36: 29–34.

36. Newman D. J., Thakkar H. Serum Cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker in GFR than serum creatinine // *Kidney Int*. 1995 47; 312–8.

37. Hojs R., Bevc S., Ekart R. et al. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21:1855–1862.

38. Christensson A., Ekberg J., Grubb A. et al. Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation. *Nephron Physiol*. 2003; 94:19–27.

39. Levey A. S., Bosch J. P., Lewis J. B. 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; 130:461–470.

40. Schuck O., Teplan V., Jabor A. et al. Glomerular filtration rate estimation in patients with advanced chronic renal insufficiency based on serum cystatin C levels. *Nephron Clin Pract*. 2003; 93: c146–c151.

41. Erlandsen E. J., Randers E., Kristensen J. H. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults. // *Clin Chem Lab Med* 1998 Jun; 36(6):393–7.

42. Viberti G. Pickup J Bilous R. Correction of exercise-induced microalbuminuria in insulin-dependent diabetics after 3 weeks of subcutaneous insulin infusion *Diabetes* 1981; 30 (10):818–823.

43. Viberti G. C., Hill R. D., Jarett R. J. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus // *Lancet* 1982 jun 26; 1 (8287): 1430–2.

44. Тутов В. Н., Тарасов А. В. Микроальбуминурия: патофизиология, диагностическое значение и методы исследования // *Терапевтический архив* 1988; 60 (1):134–140.

45. Smithies O. Why kidney glomerulus does not clog? A gel permeation/diffusion hypothesis of renal function/ *Proc. Natl.Acad.Sci. USA*; 2003, 100 (7):4109–4113.

46. Хирманов В. Н. Факторы риска: микроальбуминурия // *Терапевтический архив*. — 2004. — С. 78–84.

47. Abright R., Brensilver J., Cortell S. Proteinuria in congestive heart failure // *Am. J. Nephrol*. 1983 sep-oct; 3 (5): 272–5.

48. Bortolotto L. A., Silva H. B., Veloso L. G. Proteinuria in patients with congestive heart failure Role of arterial hypertension // *Arc Bras Cardiol*. 1993 60 (4): 243–5.

49. *Ukrainian Journal of Cardiology*, 2005; № 5.

50. Azzazy H. M. *Heart Fail. Rev.* — 2003. — Vol. 8. — P. 315–320.

51. Cleland J. C. F., Goode K. Natriuretic peptides for heart failure. Fashionable? Useful? Necessary? *Eur. J. Heart Failure*. — 2004. — Vol. 6. — P. 253–256.

52. Cowie M. R., Mendez G. F. BNP and congestive heart failure. *Progress in Cardiovascular Diseases*. — 2002. — Vol. 44, N. 4. — P. 17–32.

53. McDonagh T. A. et al. NT — proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur. J. Heart Failure* — 2004. — Vol. 6. — P. 269–273.

54. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure ESC: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.* — 2001. — Vol. 22. — P. 1527–1560.

55. Horwich T. B. et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:789–795.

56. Lissin L. W. et al. The prognostic value of body mass index and standard exercise testing in male veterans with congestive heart failure. *J Card Fail*. 2002; 8:206–215.

57. Osman A. F., Mehra M. R., Lavie C. J., Nunez E., Milani R. V. The incremental prognostic importance of body fat adjusted peak oxygen consumption in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36:2126–2131.
58. Davos C. H., Doehner W. et al. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. *J Card Fail.* 2003; 9:29–35.
59. Jephth P., Curtis M. D.; Jared G. Selter M. D. et al. The Obesity Paradox. Body Mass Index and Outcomes in Patients With Heart Failure. *Arch Intern Med.* 2005; 165:55–61.
60. Abbasi F., Brown B. W. Jr. et al. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40:937–943.
61. Brunner E. J., Hemingway H. et al. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation.* 2002; 106:2659–2665.
62. Anker S. D., Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol.* 2002; 85:51–66.
63. Deswal A., Petersen N. J., Feldman A. M., Young J. B., White B. G., Mann D. L. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation.* 2001; 103:2055–2059.
64. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D. P. et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000; 102:3060–3067.
65. Aquilani R., Opasich C., Verri M. et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42:1218–1223.
66. Freeman L. M., Roubenoff R. The nutrition implications of cardiac cachexia. *Nutr Rev.* 1994; 52:340–347.
67. Anker S. D., Egerer K. R., Volk H. D., Kox W.J. et al. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1997; 79:1426–1430.
68. Levine B., Kalman J., Mayer L., Fillit H. M., Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990; 323:236–241.
69. Torre-Amione G., Kapadia S., Lee J. et al. Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation.* 1996; 93:704–711.
70. Hasper D., Hummel M., Kleber F. X., Reindl I., Volk H. D. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 1998; 19:761–765.
71. Anker S. D., Chua T. P., Ponikowski P. et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation.* 1997; 96:526–534.
72. Hambrecht R., Schulze P. C., Gielen S. et al. Reduction of insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of noncachectic patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:1175–1181.
73. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Лекции для адъюнктов и аспирантов. — СПб.: ВмедА, 2002. — 266 с.
74. Боровиков В. П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. — СПб., Питер, 2001. — 656 с.
75. Реброва О. В. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика». — М.: Медиа Сфера, 2002 — С. 380.
76. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain // *Nature.* 1988; 3: 332 (6159): 78–81.
77. Vanderheyden M., Bartunek J. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects // *Eur. J. of Heart. Fail.* 2004; 3: 261–267.
78. De Bold A. J., Boreinstein H. B., Veress A. T., Sonnenberg H. A. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats // *Life Sci.* — 1981. — Vol. 8. — P. 89–94.
79. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H. C-type natriuretic peptide: a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1990. — Vol. 168. — P. 863–870.
80. Schweitz H. et al. (1992) A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*) // *J Biol Chem* 267:13928–13932.
81. Vredoe D. L., Woo M. A., Doering L. V. et al. Skin test energy in advanced heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1998; 82:323–328.
82. Fonarow G. C., Chelmsky-Fallick C., Stevenson L. W. et al. Effect of direct vasodilation with hydralazine versus angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on mortality in advanced heart failure: the Hy-C trial. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19:842–850.
83. Larsson A., Malm J., Grubb A. et al. Calculation of glomerular filtration rate expressed in ml/min from plasma Cystatin C values in mg/l. *Scand J. Clin Lab Invest* 2004; 64: 25–30.

ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ БИСОПРОЛОЛОМ И КАРВЕДИЛОЛОМ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОПУТСТВУЮЩИМ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Орлова О. В., Недошивин А. О., Бондаренко Б. Б., Барт В. А.

*ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ,
Институт сердца и сосудов, Санкт-Петербург*

Резюме. Изучено влияние терапии бисопролола и карведилола на клинко-функциональный статус, состояние периферического кровообращения, сосудодвигательную функцию эндотелия, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сопутствующим облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК). Выявлено, что терапия бисопрололом и карведилолом в течение 36 недель у больных с ХСН II-III ФК и сопутствующим ОААНК IIa-IIб ст. не приводит к ухудшению симптоматики сосудистого заболевания; терапия карведилолом сопровождается улучшением клинко-функционального статуса и качества жизни. Состояние периферического кровообращения у больных с ХСН и ОААНК IIa-IIб ст. на фоне терапии бисопрололом и карведилолом можно прогнозировать по анамнестическим, клиническим и функциональным исходным данным.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей.

THE EFFECT OF BISOPROLOL AND CARVEDILOL THERAPY IN THE PATIENTS WITH HEART FAILURE AND CONCOMITANT OBSTRUCTIVE PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

Orlova O. V., Nedoshivin A. O., Bondarenko B. B., Bart V. A.

V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Institute of Heart and Vessels

Abstract. Effects of bisoprolol and carvedilol therapy on clinical-functional status, blood circulation, condition of endothelial function, tolerance of physical activity and quality of life in patients with heart failure (HF) and peripheral arterial disease (PAD) comorbidity are investigated. It has been revealed, that the therapy with bisoprolol and carvedilol during 36 weeks in patients with HF II-III class and PAD comorbidity does not cause the deteriorating of symptoms of the PAD; the therapy by carvedilol leads to improvement of clinical and functional status and quality of life. The final state of peripheral circulation in patients with HF II-III class and PAD in therapy by the beta-blockers can be predicted by initial clinical and functional signs.

Key words: heart failure, peripheral arterial disease.

Актуальность проблемы

Отдельно взятые клинические состояния — ХСН и ОААНК хорошо изучены. При каждой патологии выявлены факторы риска, определены клиническая картина, структурно-функциональная характеристика сердца и сосудов, качество жизни. Однако исследований, характеризующих сочетанное течение, практически нет, равно как нет и международных или национальных рекомендаций, предписывающих назначение фармакотерапии таким больным. При этом наибольшее затруднение вызовет вопрос о назначении бета-адреноблокаторов. С одной стороны, их назначение при ХСН строго рекомендовано [1, 2], а с другой стороны, они традиционно не применяются в силу опасений, основывающихся на результатах исследований 40-летней давности, согласно которым пропранолол действительно существенно ухудшал кровоток в артериях нижних конечностей, утяжеляя клинические проявления ОААНК [3, 4, 5]. Вместе с тем, в распоряжении клинициста сейчас имеются рекомендованные для лечения больных с ХСН бета-адреноблокаторы последнего поколения, обладающие потенциальным вазопротективным действием и способные улучшать

центральную и периферическую гемодинамику. Упомянутые препараты, тем не менее, также не применяются у больных с сочетанным течением ХСН и ОААНК, а их влияние на периферическое кровообращение у этих пациентов не исследовано.

Материалы и методы

В исследование включены 101 больной, в том числе 74 пациента, страдающих ХСН II-III ФК, ИБС, перенесших ранее инфаркт миокарда (ИМ), и ОААНК IIa и IIб ст. по А. В. Покровскому, и 27 больных с ОААНК IIa и IIб ст. по А. В. Покровскому без ХСН и ИБС.

Пациенты с ХСН и сопутствующим ОААНК были распределены на три подгруппы А1, А2 и А3. Подгруппу А1 составили 18 больных, которым терапия бета-адреноблокаторами не была назначена ввиду абсолютных противопоказаний. 56 пациентов ХСН и сопутствующим ОААНК, которые не имели абсолютных противопоказаний к назначению бета-адреноблокаторов, случайным образом были распределены в подгруппы терапии бисопрололом и карведилолом (табл. 1).

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПОДГРУПП А1, А2, А3 И ГРУППЫ Б (М ± m)

	Подгруппа А1 (n = 18)	Подгруппа А2 (n = 29)	Подгруппа А3 (n = 27)	Группа Б (n = 27)
Пол мужчины/женщины	17/1	28/1	25/2	22/5
Возраст, годы	64,5 ± 1,6	59 ± 1,4	62,2 ± 1,4	59,6 ± 1,6
ИМТ	25,4 ± 0,7	25,9 ± 0,5	25,1 ± 0,6	25,1 ± 0,6
Стаж курения, годы	37,9 ± 3,6	33,7 ± 2,3	28,8 ± 2,3	36 ± 2,6
Количество ИМ	1,6 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,7 ± 0,2	—
Возраст первого ИМ, годы	56,3 ± 1,7	54,3 ± 2,1	54,9 ± 1,3	—
Количество инсультов	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,6	0,3 ± 0,1
Возраст первого инсульта, годы	52 ± 6,2	65,2 ± 2,1	56,7 ± 2,1	55 ± 2
Давность ГБ, годы	12,1 ± 2,3	11,6 ± 1,9	16,3 ± 1,9	8,1 ± 1,3
Давность ОААНК, годы	7,9 ± 1,4	6,4 ± 1,0	7,0 ± 1,0	8,7 ± 1,0
Давность ХСН, годы	6,4 ± 1,3	4,1 ± 0,6	5,1 ± 0,6	—
ФК ХСН	2,2 ± 0,09	2,1 ± 0,06	2,4 ± 0,1	—
Количество больных с реваскуляризацией артерий нижних конечностей	5	10	9	15
Возраст больного на момент операции на артериях нижних конечностей, годы	59,6 ± 3,4	58,4 ± 2,3	58,2 ± 2,3	54 ± 1,3
Количество больных СД 2-го типа	2	4	7	2
Количество больных с ХОБЛ	3	5	4	5
САД, мм рт. ст.	118 ± 8,9	124 ± 4,2	127,1 ± 4,2	137,1 ± 2,3
ДАД, мм рт. ст.	80,4 ± 1,5	80,6 ± 1,3	79,3 ± 1,3	84,7 ± 1,6

ИМТ обозначает индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, ГБ — гипертоническая болезнь, ОААНК — облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, СД — сахарный диабет, САД и ДАД — систолическое и диастолическое артериальное давление, соответственно.

Протокол исследования предусматривал 3 этапа наблюдения: период отбора; периоды включения, распределения на группы и титрования дозы (для подгрупп А2 и А3); период поддерживающей терапии. Суммарная длительность двух последних периодов наблюдения составила 36 недель. Срок от отбора в исследование до включения и начала лечения бета-адреноблокатором составил 2 недели, в этот период пациенты получали только базовую терапию, включающую ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, мочегонные, спиронолактон, антиагреганты, статины; сердечные гликозиды и антикоагулянты по показаниям. На момент включения пациенты не получали терапии бета-адреноблокаторами. Бисопролол и карведилол назначали на фоне базовой терапии в начальной дозе 1,25 мг и 3,125 мг в сутки, соответственно. После оценки эффекта первой дозы проводилось ступенчатое титрование дозы препарата до целевой дозы. В период поддерживающей терапии визиты больных проводились с интервалом 8 недель. Средняя суточная доза бисопролола составила 5,9 ± 0,5 мг, средняя суточная доза карведилола — 26,4 ± 2,6 мг. Целевых доз бисопролола и карведилола не удалось достичь в связи с развитием выраженной брадикардии и гипотензии.

На этапе включения и после 36 недель терапии больные были обследованы по протоколу, принятому для этого исследования, а именно: измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), тредмил-тест по протоколу A.W.Gardner с определением времени ходьбы до боли (ВХДБ) и максимального времени ходьбы (МВХ),

эхокардиография, дуплексное исследование плечевой артерии с определением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД). Проводились исследование качества жизни с помощью Миннесотского опросника (МО) и ранжированная оценка клинического статуса с применением шкалы оценки клинического состояния (ШОКС).

Результаты исследования

За 36 недель наблюдения не было зарегистрировано летальных исходов, также не было у наблюдаемых больных ИМ, ампутаций нижних конечностей. У одного пациента подгруппы А2 (ХСН и ОААНК, леченные бисопрололом) имел место ишемический инсульт. За период наблюдения отмечалась положительная динамика клинического статуса пациентов подгрупп А1, А2 и А3, оцененная согласно ФК ХСН и с помощью ШОКС.

За период наблюдения терапия бета-адреноблокаторами не оказала негативного воздействия на состояние кровообращения в артериях нижних конечностей, более того показатели ЛПИ у больных подгруппы А3 (ХСН и ОААНК, леченные карведилолом) значительно увеличились. Напротив, пациенты не принимавшие бета-адреноблокаторы (больные подгруппы А1 и группы Б), характеризовались значимым снижением показателей ЛПИ (рис. 1).

За 36 недель наблюдения терапия бета-адреноблокаторами, также, не оказала негативного влияния на толерантность к физической нагрузке. Более того, пациенты

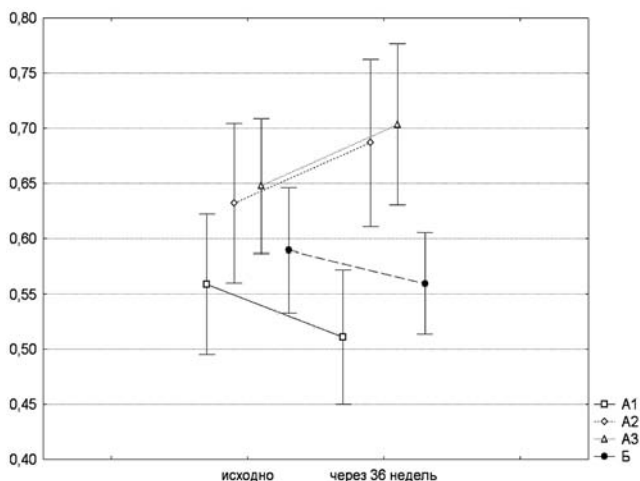


Рис. 1. Динамика средних признака ЛПИ больных подгрупп А1, А2, А3 и группы Б за 36 недель наблюдения. «Усы» обозначают 95% интервалы для среднего

подгруппы А3, леченные карведилолом характеризовались значимым увеличением показателей ВХДБ и МВХ. Напротив, пациенты не принимавшие бета-адреноблокаторы (больные подгруппы А1 и группы Б) характеризовались значимым снижением соответствующих показателей.

В динамике наблюдения терапия бета-адреноблокаторами не оказала отрицательного влияния и на вазомоторную функцию эндотелия. Больные подгруппы А3, леченные карведилолом, характеризовались достоверным увеличением показателей ЭЗВД и ЭНЗВД (табл. 2).

За период наблюдения, количество баллов, набранных при анкетировании у пациентов подгрупп А2 и А3, значимо уменьшилось; в подгруппе А1 — значимо увеличилось (табл. 2).

Прогнозирование эффектов терапии бета-адреноблокаторами на состояние кровообращения в артериях нижних конечностей.

С целью прогнозирования эффектов терапии бета-адреноблокаторами в отношении периферического кровообращения в артериях нижних конечностей и то-

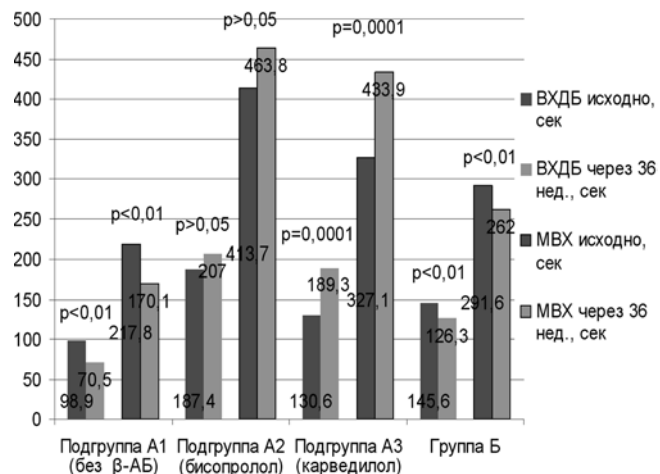


Рис. 2. Динамика показателей времени ходьбы до боли и максимального времени ходьбы, с указанием уровня значимости p различия по критерию Вилкоксона

лерантности к физической нагрузке был проведен пошаговый дискриминантный анализ. Для этого, в качестве итоговых, были выбраны признаки Δ ЛПИ и Δ ВХДБ. На диаграмме индивидуальных значений Δ ЛПИ и Δ ВХДБ пациенты подгрупп А2 и А3 (ХСН и ОААНК, терапия бета-адреноблокаторами) были разбиты на три категории: с отрицательным, со средним положительным и большим положительным приростом значений ЛПИ и ВХДБ в динамике 36-недельного наблюдения. При распределении на категории по признаку прироста ЛПИ и ВХДБ, большая часть пациентов подгруппы А1 были в категории отрицательного прироста, меньшая — в категории среднего положительного прироста ЛПИ и ВХДБ (рис. 3).

В результате пошагового дискриминантного анализа из 32 признаков в начальной точке были отобраны 13, которые в наибольшей степени определяют прогноз влияния терапии бета-адреноблокаторов на состояние кровообращения в артериях нижних конечностей. Факторные веса этих признаков представлены в табл. 3.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЗВД, ЭЗВД И ДАННЫЕ МИННЕСОТСКОГО ОПРОСНИКА У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ
В ДИНАМИКЕ, СРАВНЕНИЕ ПО КРИТЕРИЮ ВИЛКОКСОНА

	Подгруппа А1	Подгруппа А2	Подгруппа А3	Группа Б
ЭНЗВД исходно, %	5,3 ± 0,9	7,8 ± 0,8	6,6 ± 0,7	16,4 ± 1,0
ЭНЗВД через 36 недель, %	4,6 ± 0,9	8,7 ± 0,7	9,6 ± 0,8	16,1 ± 0,8
Δ ЭНЗВД, %	-0,7	0,9	3	-0,3
Уровень значимости различия	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,0045$	$p > 0,05$
ЭЗВД исходно, %	4,0 ± 0,7	5,6 ± 0,6	3,8 ± 0,5	9,5 ± 0,6
ЭЗВД через 36 недель, %	3,2 ± 0,7	5,4 ± 0,6	6,3 ± 0,7	8,8 ± 0,7
Δ ЭЗВД, %	-0,8	-0,2	2,5	-0,7
Уровень значимости различия	$p = 0,046$	$p > 0,05$	$p = 0,0007$	$p > 0,05$
Кол-во баллов исходно	29,9 ± 1,5	32,3 ± 2,9	35,6 ± 2,7	
Кол-во баллов через 36 недель	34,6 ± 2,0	28,1 ± 2,3	28,4 ± 2,1	
Δ баллов	4,7	-4,2	-7,2	
Уровень значимости различия	$p = 0,0004$	$p = 0,0424$	$p = 0,0004$	

ЭНЗВД — эндотелийнезависимая вазодилатация, ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация.

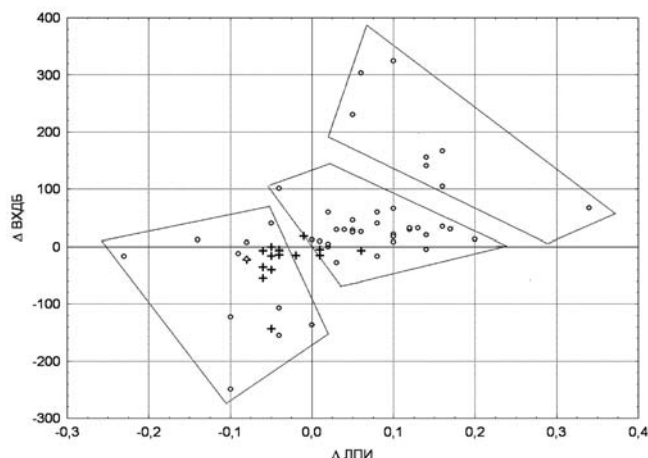


Рис. 3. Диаграмма индивидуальных значений Δ ЛПИ и Δ ВХДБ больных подгруппы A1 (+) и подгрупп A2, A3 (о)

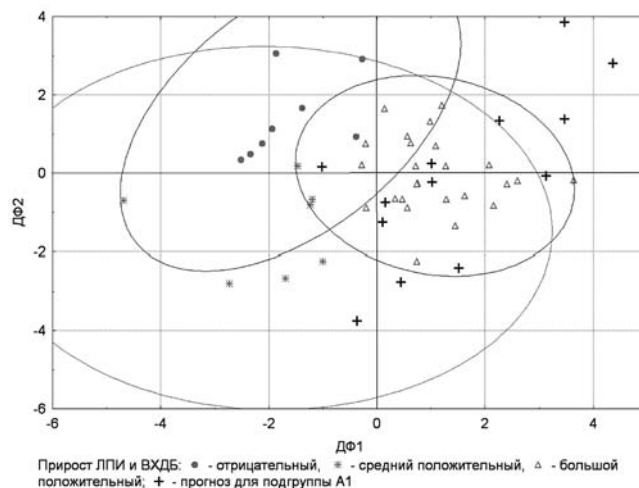


Рис. 4. Диаграмма индивидуальных значений дискриминантных функций больных подгрупп A1, A2, A3

Таблица 3

СТРУКТУРА ФАКТОРНЫХ ВЕСОВ ДИСКРИМИНАНТНЫХ ФУНКЦИЙ

	ДФ1	ДФ2
Длительность ОААНК, годы	0,241	-0,149
Длительность ХСН, годы	0,157	0,098
КДД ЛЖ, мм	0,086	0,028
КСД ЛЖ, мм	0,192	-0,059
ФВ ЛЖ, %	-0,112	-0,083
ПП, мм	0,034	0,163
ПЖ, мм	0,008	-0,050
ЛПИ	0,006	0,289
ВХДБ, сек	0,057	0,038
МВХ, сек	-0,232	0,023
ШОКС, баллы	-0,051	-0,038
МО, баллы	-0,098	0,333
ОХ, ммоль/л	0,143	0,255

ДФ1, ДФ2 — первая и вторая дискриминантные функции, ОААНК — облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЛПИ — лодыечно — плечевой индекс, КДД ЛЖ — конечный диастолический диаметр левого желудочка, КСД ЛЖ — конечный систолический диаметр левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ВХДБ — время ходьбы до боли, МО — миннесотский опросник, ОХ — общий холестерин, МВХ — максимальное время ходьбы, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ШОКС — шкала оценки клинического состояния.

На основании полученных данных был составлен прогноз эффектов терапии бета-адреноблокаторами для пациентов подгруппы A1 (рис. 4).

Так, прогноз больных подгруппы A1, в случае терапии бета-адреноблокаторами длительностью 36 недель, оказался значимо лучше их фактического распределения по категориям: из 13 больных 7 повысили бы свою категорию, 5 пациентов остались бы в своей категории и ни один из пациентов не ухудшил бы показатели совместного прироста ЛПИ и ВХДБ в случае назначения бета-адреноблокаторов.

Таким образом, дискриминантный анализ продемонстрировал принципиальную возможность прогноза эффектов терапии бета-адреноблокаторами на состояние кровообращения в артериях нижних конечностей у пациентов с ХСН и ОААНК; позволил выделить признаки, отвечающие за этот прогноз; наглядно продемонстрировал лучший прирост значений ВХДБ и ЛПИ у больных с ХСН и ОААНК, принимавших бета-адреноблокаторы по сравнению с больными без терапии бета-адреноблокаторами.

Обсуждение

В ходе работы выявлено отсутствие негативного влияния бисопролола и карведилола на состояние периферического кровообращения в артериях нижних конечностей. Полученные данные противоречат базирующейся на ранних исследованиях общепринятой точке зрения о том, что бета-адреноблокаторы оказывают неблагоприятное действие на симптоматику ОААНК, утяжеляя проявления перемежающейся хромоты и снижая кровоток в артериях нижних конечностей [6, 7, 8, 9]. Обнаруженные в ходе выполнения данного исследования эффекты бисопролола и карведилола в отношении состояния периферического кровообращения в артериях нижних конечностей, между тем, в полной мере соответствуют современным представлениям о механизмах действия этих препаратов. Известно, что высокоселективный бета-адреноблокатор бисопролол, действуя более избирательно на бета-1-рецепторы, в меньшей степени, вызывает нежелательные эффекты со стороны органов, в которых расположены бета-2-рецепторы (бронхи, периферические сосуды). Так, бисопролол с меньшей вероятностью вызывает бронхоспастические явления и в меньшей степени, чем неселективные бета-адреноблокаторы, вызывает вазоконстрикцию периферических сосудов. Карведилол, неселективный бета-адреноблокатор, блокирует не только бета1- и бета-2-адренорецепторы, но и альфа1-адренорецепторы. Блокада альфа-1-адренорецепторов может вызывать периферическую вазодилатацию, таким образом, нивелируя

эффекты вазоконстрикции, вызванной блокадой бета-2-адренорецепторов. К возможным механизмам, благодаря которым бета-адреноблокаторы могут улучшать периферическое кровообращение в артериях нижних конечностей, относят: увеличение перфузии дистального стеноза за счет уменьшения кровотока нормальных зон (эффект обратного обкрадывания); сужение пре-стенотических артериовенозных шунтов через которые кровь нормально шунтировалась, приводя к повышению перфузионного давления в зонах пораженных артерий нижних конечностей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Packer M., Bristow M. R., Cohn J. N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure // *New Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334, N. 21. — P. 1349–1355.
2. Dobie D., van Veldhuisen D. J. et al. Tolerability and dose-related effects of nebivolol in elderly patients with heart failure: data from the Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS) trial // *Am. Heart. J.* — 2007. — Vol. 154, N. 1. — P. 109–115.
3. Frohlich E. D., Tarazi R. C., Dustan H. P. Peripheral arterial insufficiency. A complication of beta-adrenergic blocking therapy. *JAMA*. 1969, Jun 30; 208(13):2471–2.
4. Kynaston H. G., Roberts D. H., Davies W. T. Peripheral gangrene associated with beta-blockade. *Br. J. Surg.* 1987, Aug;74(8):760.
5. Solomon S. A., Ramsay L. E., Yeo W. W et al. Beta blockade and intermittent claudication: placebo controlled trial of atenolol and nifedipine and their combination. *BMJ*. 1991, Nov 2; 303(6810):1100–4.
6. Vale J. A., Van de Pette S. J. et al. Peripheral gangrene complicating beta-blockade. *Lancet*. 1977 Aug 20; 2(8034):412.
7. Gokal R., Dornan T. L., Ledingham J. G. Peripheral skin necrosis complicating beta-blockage. *Br. Med. J.* 1979 Mar 17; 1(6165):721–2.
8. Rees P. J. Peripheral skin necrosis complicating beta-blockade. *Br Med J.* 1979, Apr 7; 1(6168):955.
9. Fogoros R. N. Exacerbation of intermittent claudication by propranolol. *N Engl J Med.* 1980 May 8; 302(19):1089.

СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО ТРУДА С ФАКТОРАМИ РИСКА

*Ротарь О. П., Киталаева К. Т., Коростовцева Л. С., Иваненко В. В., Фурсова И. В.,
Яковлева О. И., Дзюбенко Н. А., Дубровская О. Б., Малев Э. Г., Сокальская Е. А.,
Литвиненко Е. В., Желнинова Т. А., Солнцев В. Н., Конради А. О.*

*ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ,
Институт сердца и сосудов, Санкт-Петербург*

Резюме. Целью настоящего исследования явилась оценка состояния органов-мишеней у относительно здоровых лиц, занимающихся интеллектуальным трудом и имеющих один или более фактор риска (компонент метаболического синдрома). Показано, что использование в качестве основного критерия синдрома только абдоминального ожирения приводит к недооценке большого числа пациентов высокого риска. Использование пороговых значений для окружности талии согласно критериям IDF, возможно, несколько завышает распространенность метаболического синдрома. Артериальная гипертензия представляется не менее частым и значимым критерием метаболического синдрома, чем абдоминальное ожирение, тогда как уровни триглицеридов, ЛПВП и глюкозы могут выступать в качестве дополнительных критериев.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, факторы риска, органы-мишени.

SUBCLINICAL TARGET-ORGANS DAMAGE IN MENTALLY WORKING PATIENTS WITH RISK FACTORS

*Rotar O. P., Kitaleva K. T., Korostovtseva L. S., Ivanenko V. V., Fursova I. V., Iakovleva O. I.,
Dzyubenko N. A., Dubrovskaja O. B., Malev E. G., Sokal'skaia E. A., Litvinenko E. V.,
Zhelninova T. A., Solntsev V. N., Konradi A. O.*

V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Institute of Heart and Vessels, St.-Petersburg

Abstract. The present study was aimed at assessment of target organ function in the subjects without obvious signs of disease working at the office and having one or more risk factor (component of metabolic syndrome). It was shown that the use of abdominal obesity as a major criterion for metabolic syndrome results in underestimation of the number of patients with high risk. The use of threshold values for waist circumference according to the IDF criteria might result in overestimation of the prevalence of metabolic syndrome. Along with abdominal obesity, arterial hypertension should be considered as common and significant risk factor of metabolic syndrome, while the levels of triglycerides, HDL and glucose should be viewed as complementary criteria.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, abdominal obesity, risk factors, target organs.

Традиционно к основным органам-мишеням, вовлекающимся в патологический процесс при АГ, относят почки, сердце, головной мозг и сосуды, поскольку они во многом определяют клиническую симптоматику и прогноз заболевания. Ранее существующие критерии позволяли выявить только уже значимое поражение органов-мишеней, однако, в последние годы находит широкое распространение выявление субклинического (бессимптомного) поражения органов-мишеней. К таким органным поражениям относят гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), признаки субклинического атеросклероза (утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий, наличие бессимптомных атеросклеротических бляшек), снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), поражение почек (незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), микроальбуминурию [МАУ]) [1]. При этом, как правило, рекомендации о необходимости оценки состояния органов-мишеней касаются пациентов с уже диагностированной артериальной гипертензией (АГ), в ряде случаев — больных с сахарным диабетом (СД). В то же время ГЛЖ, повышение СРПВ, МАУ, субкли-

нический атеросклероз достаточно распространены в общей популяции, особенно среди лиц, имеющих другие факторы риска, такие как курение, дислипидемия, а также существенно зависят от возраста. Комбинация факторов риска, таких как АГ, дислипидемия, ожирение, гипергликемия объединяются в понятие метаболического синдрома, который ассоциируется с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [2, 3]. Выявление маркеров ранних проявлений органных поражений у пациентов с факторами риска является актуальным, поскольку позволит подойти к оптимизации профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и улучшению прогноза у трудоспособного контингента пациентов - молодого и среднего возраста [4].

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилась оценка состояния органов-мишеней у относительно здоровых лиц, занимающихся интеллектуальным трудом и имеющих один или более факторов риска (компонент метаболического синдрома).

Пациенты и методы исследования

Организация скринингового обследования

В рамках Национального Исследования Риска при метаболическом синдроме (НИКА) нами выполнено обследование 1600 работников банковских офисов Санкт-Петербурга. Первичное обследование выполнено непосредственно на рабочих местах при помощи специально созданных скрининговых бригад, которые прошли предварительный тренинг по выявлению кардиометаболических факторов риска и методике заполнения вопросника.

В состав каждой бригады входил врач, осуществлявший заполнение анкеты и измерение артериального давления (АД), и медицинская сестра, выполнявшая измерение роста, массы тела, окружности талии и бедер, а также забор крови натощак для лабораторных исследований.

Измерение АД проводилось в положении сидя после 10-минутного отдыха на правой руке три раза с интервалом в 1 минуту. Далее рассчитывалось среднее АД из двух последних измерений. Частота сердечных сокращений (ЧСС) регистрировалась после последнего измерения АД по частоте пульса, посчитанной за 30 секунд и умноженной на 2. Измерения АД и ЧСС осуществлялись до выполнения забора крови. Определение окружности талии проводилось с помощью специальной сантиметровой ленты с регуляцией ее натяжения в положении стоя в конце выдоха. Лента располагалась строго горизонтально на уровне *crista iliaca*. Вопросник включал паспортные данные, анализ образа жизни, наследственности, сопутствующей патологии и лекарственной терапии.

Используемые критерии метаболического синдрома

I. Критерии ВОЗ (1999 г.) [5]

Сахарный диабет (СД), или нарушение толерантности к глюкозе, или гипергликемия натощак и по крайней мере два из следующих критериев (тестирование инсулинорезистентности по методу клемпа не проводилось):

- ИМТ > 30 кг/м² и/или соотношение окружности талии к окружности бедер $> 0,90$ у мужчин и $> 0,85$ у женщин;
- триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л и/или холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $< 0,9$ ммоль/л у мужчин и $< 1,0$ ммоль/л у женщин;
- АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.;
- микроальбуминурия — экскреция альбумина с мочой > 20 мкг/мин. или отношение альбумин/креатинин ≥ 30 мкг/г.

II. Критерии NCEP-АТР III (2001–2005 гг.) [7, 8]

Любые три или более из следующих критериев:

- окружность талии > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин;
- триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л;
- систолическое АД ≥ 130 и/или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. или проводится антигипертензивная терапия;
- холестерин ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин;
- глюкоза плазмы крови $\geq 6,1$ ммоль/л (в модификации 2005 г. $\geq 5,6$ ммоль/л).

III. Критерии IDF (2005 г.) [6]

- Абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см) и любые два из четырех ниже перечисленных признаков:
- триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л или же проводится гиполипидемическая терапия;
- холестерин ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин;
- систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. или проводится антигипертензивная терапия;
- уровень глюкозы в плазме крови ≥ 101 мг/дл (5,6 ммоль/л).

Среди 1600 лиц, прошедших первичный скрининг, были отобраны лица, соответствующие критериям включения/невключения в исследование, которые приглашались на визит в ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий» для проведения инструментальных обследований.

Биохимическое исследование крови

Определение показателей липидного спектра (общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)), креатинина, а также глюкозы натощак проводилось на аппарате Hitachi-902 с помощью реактивов производства фирмы Roche Diagnostic. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле MDRD [11].

Глюкозотолерантный тест

Проводился по стандартной методике с нагрузкой в виде глюкозы 75 мг и определением глюкозы натощак и через 2 часа после приема раствора глюкозы. Диагностика сахарного диабета проводилась при глюкозе натощак более 7,1 ммоль/л и после нагрузки более 11,1 ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе диагностировалось при глюкозе натощак до 7,1 ммоль/л и глюкозе после нагрузки 7,8–11,1 ммоль/л, гипергликемия натощак при глюкозе натощак 5,6–7,1 ммоль/л и глюкозе после нагрузки до 7,8 ммоль/л.

Эхокардиография (ЭхоКГ)

ЭхоКГ проводилась на аппарате Vivid 7 (GE, США), датчик 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях. Толщина стенок левого желудочка и размеры полости определялись из парастернальной позиции длинной оси левого желудочка. Измерения делались в М-режиме при ультразвуковом луче, параллельном короткой оси левого желудочка. Масса миокарда вычислялась на основании показателей его длины и толщины по короткой оси из парастернального доступа по формуле R. Devereux и N. Reichek (1977, 1985). Все измерения осуществлялись на протяжении не менее трех сердечных циклов, а затем усреднялись.

В исследование не включались больные, имеющие сегментарные нарушения сократимости.

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \cdot \{ \text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДРЛЖ} \}^3 - \{ \text{КДРЛЖ} \}^3 - 13,6 \text{ г},$$

где ММЛЖ — масса левого желудочка, 1,04 — коэффициент плотности сердечной мышцы, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, КДРЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка.

Индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) рассчитывался как отношение ММЛЖ/ППТ, где ППТ — площадь поверхности тела, определяемая по формуле D. Dubois (1975). За ГЛЖ принимались значения ИММЛЖ более 115 г/м² у мужчин и более 96 г/м² у женщин согласно последним рекомендациям ASE 2005 [9].

Сократительная функция (фракция выброса, ФВ) оценивалась по Teichholz.

Исследования проводились в одной и той же лаборатории двумя опытными исследователями.

Оценка толщины комплекса интима-медиа по данным ультразвукового исследования сонных артерий в В-режиме

Измерения осуществлялись по стандартному протоколу на трех уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии (как наиболее отдаленной от датчика).

Измерения производились в конце диастолы. Толщина КИМ определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда согласно методике Pignoli [10] и Salonen [11]. Первая линия представляет собой границу между стенкой сосуда и его просветом (tunica intima), а вторая — прослойку коллагена по краю адвентиции (tunica adventicia). В дальнейшем рассчитывалась средняя толщина КИМ как среднее из всех 12 измерений. Использовалась ультразвуковая установка Vivid 7, датчик высокого разрешения 7 МГц.

Исследование выполнялось в положении больного лежа на спине с небольшим отведением головы в сторону противоположную исследуемому сосуду. За повышение толщины КИМ принимались значения более 0,8 и менее 1,3 см. Локальные утолщения более 1,3 см считались признаком наличия атеросклеротической бляшки.

Определение микроальбуминурии

Концентрация альбумина в утренней моче определялась турбидиметрическим методом с использованием кроличьих поликлональных антител против человеческого альбумина (производство фирмы Roche Diagnostic). Детекцию результатов оценивали на Hitachi-902. Для калибровки кривой использовали стандарт человеческого альбумина (производство фирмы Roche Diagnostic). За МАУ принимались значения более 20 и менее 200 мг/л.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле MDRD [12].

Оценка скорости распространения пульсовой волны

СРПВ на участке сонная-бедренная артерии измеряли сфигмографическим методом на приборе SphygmoCor PwX (Atcor Medical, Австралия). Длину участка проведения пульсовой волны измеряли сантиметровой лентой, пульсовую волну регистрировали пьезоэлектрическим датчиком.

Определение лодыжечно-плечевого индекса

Определение ЛПИ осуществлялось путем измерения систолического АД при доплерографии плечевой, заднеберцовой и тыльной артерий стопы. В результате измерений наиболее высокий уровень систолического АД на одной из четырех артерий стопы делится на максимальное систолическое АД, измеренное на плечевых артериях. Полученная величина и является ЛПИ. Определение ЛПИ проводилось на портативном приборе Hadeco Smartdop 30 EX, который является уникально разработанным и направленным портативным Doppler-аппаратом с жидкокристаллическим монитором, позволяющим проводить измерение АД с помощью системы Doppler (систолическое АД в плечевой, заднеберцовой артериях и тыльной артерии стопы) и автоматическое вычисление ЛПИ.

Статистическая обработка

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для сравнения распределения качественных признаков использовался критерий χ^2 . Для оценки отличий количественных признаков между группами (при их распределении, близком к нормальному) использовался однофакторный дисперсионный анализ, ANOVA. Для показателей, имеющих заметно асимметричное распределение (таким оказалась величина экскреции альбумина), применялась их симметризация с помощью логарифмирования; соответственно, этот показатель характеризовался его средним геометрическим и 67% доверительным интервалом. Остальные показатели характеризовались величиной среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение. Одиночные различия считались значимыми при $p < 0,05$. В случаях большого количества независимых параллельных сравнений (множественные сравнения) порог был снижен до 0,005.

Результаты и их обсуждение

В течение 2008 г. обследовано 1600 работников офисов одного из банков Санкт-Петербурга в возрасте от 20 до 65 лет. Охваченность работников соответствующих офисов составила более 80% от общего числа работающих. Все обследуемые приходили на работу натошак. Лица, которые не выполнили этого условия, в исследование не включались. При первичной обработке анкет и при работе с базой данных 36 анкет (2,4%) были признаны

непригодными к обработке, так как либо не содержали сведений, позволяющих судить о наличии критериев МС, либо имели более 5 незаполненных пунктов, либо содержали противоречащие друг другу сведения. Кроме этого, 3 образца сыворотки крови оказались непригодными для биохимического анализа. Таким образом, всего были проанализированы данные 1561 анкет.

Распространенность отдельных компонентов МС

Наиболее распространенным компонентом МС, как и следовало ожидать, оказалось абдоминальное ожирение (АО), которое, согласно критериям IDF (окружность талии (ОТ) более 94/80 см для мужчин/женщин), имелось у 712 (45,6%) обследованных. При этом распространенность АО существенно снижалась при применении иных пороговых значений для ОТ (102/88 см) и выявлялось уже только у 396 (25,4%)

АГ наблюдалась у 519 (33,2%) лиц при пороговом значении 130/85 мм рт. ст. При этом 133 человека (8,5%) были отнесены по этому критерию к МС, как уже получающие антигипертензивную терапию, хотя у 29 из них артериальное давление (АД) было нормальным. Соответственно, повышенное АД или проводимую антигипертензивную терапию имели 548 человек (35,1%). Таким образом, если исходить из критериев АТР III, АГ оказалась даже более распространенным компонентом МС, чем АО.

Гипертриглицеридемия оценивалась на основании повышения уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л и была отмечена у 242 (15,5%) обследованных лиц. Распространенность низкого уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) составила 23,8% (371 человек). Повышение глюкозы плазмы > 5,6 ммоль/л имели 443 (28,4%) человека, тогда как более 6,1 ммоль/л — только 192 (12,3%).

Частота парных комбинаций компонентов (табл. 1) также существенно различалась при отчетливом преобладании сочетания ожирения и АГ, которые в предложенной классификации Российского филиала

института метаболического синдрома как раз и предлагалось считать главными критериями. Важно, что среди пациентов, имеющих сочетание ожирения и АГ, почти у всех больных имелись один или более других компонентов синдрома, а число больных, имеющих только эти два компонента, составило 59 человек (по критериям АТР III) (3,8 %). Это дает основание предположить, что наличие двух главных критериев — АО и АГ, возможно, достаточно для постановки диагноза МС. При этом за счет упрощения диагностики и допущения только двух компонентов общее число пациентов меняется незначительно, тогда как такой подход является крайне важным с практической точки зрения, поскольку эти два компонента синдрома могут быть легко установлены при любом первичном осмотре и скрининге и выявляют большую долю больных с синдромом. Как видно из представленных данных, критерии IDF дают самую высокую распространенность синдрома, что связано с особенностями диагностики ожирения (низкие пороговые значения для ОТ). Поскольку в обследованной группе лиц распространенность ожирения была велика (по этому критерию 45,6%), то и распространенность МС оказалась большой.

Далее для инструментального обследования были приглашены лица, соответствовавшие критериям включения/исключения.

Критерии включения (один или более фактор)

- АГ (АД более 130/85 мм рт. ст. или регулярная антигипертензивная терапия);
- Ожирение (диагностируется при объеме талии (ОТ) более 80 см у женщин и 94 см у мужчин и/или при индексе массы тела (ИМТ) более 25 кг/м²);
- Дислипидемия (гипертриглицеридемия и/или снижение уровня ЛПВП или терапия по поводу дислипидемии);
- Гипергликемия натощак (глюкоза более 5,6 ммоль/л);
- Подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Таблица 1

**ЧАСТОТЫ РАЗЛИЧНЫХ ПАРНЫХ СОЧЕТАНИЙ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
В ОБСЛЕДОВАННОЙ ВЫБОРКЕ**

Сочетание	IDF	АТР	p
Ожирение + ТГ	165(10,6%)	118 (7,6%)	0,0036
Ожирение + ЛПВП	226 (14,5%)	151(9,7%)	<0,0001
Ожирение + АГ	377 (24,2%)	269 (17,2%)	<0,0001
Ожирение + Глюкоза	287 (18,4%)	191(12,2%)	<0,0001
ТГ + ЛПВП	128 (8,2%)	128 (8,2%)	—
ТГ + АГ	143 (9,2%)	152(9,7%)	0,63
ТГ + Глюкоза	118 (7,6%)	118 (7,6%)	—
ЛПВП + АГ	149 (9,5%)	157 (10,1%)	0,57
ЛПВП + Глюкоза	116 (7,4%)	116 (7,4%)	—
АГ + Глюкоза	222(14,2%)	233 (14,9%)	0,58

Примечания. ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; АГ — артериальная гипертензия.

Критерии исключения

– Ассоциированные клинические состояния [АКС] (ИБС, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (ХПН), СД), клинически значимые нарушения ритма (например, мерцательная аритмия);

– Тяжелые сопутствующие заболевания: онкологические, болезни печени и почек и другие.

Среди 1561 обследованных 1116 человек соответствовали критериям включения. Из них 54 имели явные заболевания сердца, мозга или почек, что служило критерием исключения. Из оставшихся 1062 лиц дали согласие и прошли комплекс дополнительных лабораторноинструментальных исследований 392 человека (37%).

В дальнейшем приводятся данные только по 117 лицам, которым был проведен полный комплекс обследований с получением хорошего уровня данных.

Как видно из представленных данных наиболее распространенным органом поражением в обследованной группе оказалась ГЛЖ, на втором месте была МАУ. Поскольку АГ была выявлена у большого числа обследованных, а уровень АД является определяющим в развитии ПОМ, то мы отдельно проанализировали распространенность различных органом поражений у лиц с нормальным и повышенным АД (рисунок). Повышение АД отчетливо было ассоции-

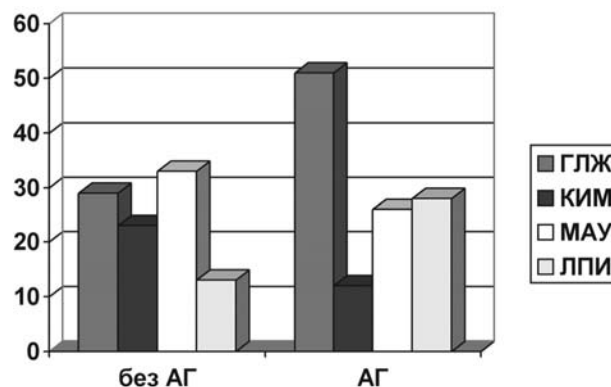


Рис. 1. Распространенность поражения различных органов-мишеней в зависимости от наличия артериальной гипертензии

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; КИМ — комплекс интима-медиа; МАУ — микроальбуминурия; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс.

ровано с наличием всех основных ПОМ, за исключением ЛПИ.

Несмотря на обилие данных о том, что ГЛЖ является самым существенным фактором риска после возраста, имеющиеся в нашем распоряжении сведения о ее распространенности в общей популяции весьма ограничены. Согласно результатам Фрамингемского исследования, при ЭхоКГ она выявляется в 16% случаев, но

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ДАННЫЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБСЛЕДОВАННОЙ ГРУППЕ

Показатель	Всего (n = 117)	Мужчины (n = 26)	Женщины (n = 91)	P
Возраст	46 ± 9	44 ± 13	46 ± 8	0,28
ИМТ	29 ± 5	27 ± 2	29 ± 5	0,14
ОТ	92 ± 11	97 ± 8	91 ± 12	0,02
САД	135 ± 18	142 ± 14	133 ± 19	0,03
ДАД	87 ± 11	92 ± 9	86 ± 11	0,03
Доля пациентов с АГ	86 (74%)	24 (92%)	62 (68%)	0,009
ТГ	1,5 ± 0,7	1,5 ± 0,7	1,5 ± 0,7	0,83
ЛПВП	1,45 ± 0,48	1,17 ± 0,26	1,52 ± 0,50	0,0006
курение	57 (49%)	12 (46%)	45 (49%)	0,76
ИММЛЖ	100 ± 22	106 ± 24	98 ± 21	0,10
Доля с ГЛЖ	53 (45%)	8 (31%)	45 (49%)	0,07
КИМ, прав.	0,08 ± 0,08	0,07 ± 0,02	0,08 ± 0,08	0,72
КИМ, лев.	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,51
Доля с КИМ более 0,8 или наличие бляшек	15 (15%)	5 (22%)	10 (13%)	0,24
МАУ	8,1 (1,7; 38,4)	6,3 (1,5; 26,4)	9,2 (1,8; 47,1)	0,60
Число лиц с МАУ	6 (27%)	2 (29%)	4 (27%)	0,65
СРПВ	7,0 ± 1,6	7,2 ± 2,0	6,9 ± 1,2	0,40
Число лиц с СРПВ более 12 м/с	0	0	0	—
ЛПИ	1,03 ± 0,25	0,96 ± 0,26	1,05 ± 0,25	0,22
Число лиц с ЛПИ менее 0,9	20 (24%)	6 (33%)	14 (21%)	0,21
СКФ	107 ± 27	115 ± 27	105 ± 27	0,08

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОТ — объем талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; КИМ — комплекс интима-медиа; МАУ — микроальбуминурия; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс.

по иным критериям [13–15]. Среди всех органических поражений в обследованной нами группе лиц самой распространенной оказалась ГЛЖ. Это может быть связано с большой частотой встречаемости АГ. При этом следует отметить, что для диагностики повышения ИММЛЖ были выбраны критерии ASE 2005 года [9], которые имеют значительно более низкие пороговые значения, что, безусловно, привело к увеличению распространенности ГЛЖ, особенно в группе лиц с нормальной массой тела. Это может быть объяснением отсутствия связи ГЛЖ с ожирением. Одним из основных объектов исследования в нашем случае явился относительно новый маркер сосудистого риска из разряда субклинических органических поражений — жесткость сосудистой стенки. Следует отметить, что существенное повышение СРПВ в данном исследовании отмечалось редко и ни у одного из обследованных этот показатель не превышал 12 м/с. Это является следствием того, что обследованная выборка отличается довольно молодым возрастом и отсутствием явных заболеваний сердечно-сосудистой системы. При этом, аналогично другим исследованиям, имелась отчетливая связь между сосудистой жесткостью и другими органическими поражениями, в частности с ГЛЖ и утолщением КИМ [16–21].

Закономерно, что среди молодых лиц нарушения углеводного обмена практически не встречались, тогда как старше 40 лет наблюдается их постепенный рост. На этапе скрининга 47(3,0%) имели уже диагностированный сахарный диабет, у 39 пациентов (2,5%) сахарный диабет был впервые выявлен по уровню глюкозы натощак выше 7,1 ммоль/л. По результатам глюкозотолерантного теста у 363 пациента были получены следующие результаты: нормальные показатели у 181(49,9%) пациента, гипергликемия натощак у 110(30,3%), нарушенная толерантность к глюкозе 52 (14,3%) и сахарный диабет был диагностирован у 20 пациентов (5,5%). Было проведено также сопоставление разбиения пациентов по группам на основе ГТТ с оценкой наличия метаболического синдрома по трем основным международным критериям у мужчин и женщин, однако значимые различия отсутствуют.

Выполненное исследование указывает на низкую мотивацию работников умственного труда, несмотря на высокий уровень образования и социальной защищенности, в отношении формирования здорового образа жизни и коррекции имеющихся факторов риска. Особенно это касается артериальной гипертензии, которая встречалась в данной группе очень часто, и ожирения. Кроме того, скрининговое прицельное обследование показало неэффективность действующих в настоящее время диагностических и лечебных мероприятий по сердечно-сосудистой патологии и диабету среди организованного населения. Выбранная популяция имеет очень хороший «социальный» пакет — добровольное медицинское страхование, профилактические осмотры каждые два года. При этом было выявлено 39 случаев сахарного диабета, 102 случая впервые выявленной гипертензии, большое количество лиц с гиперхолестеринемией, по поводу чего не проводилось никаких лечебных и профилактических мероприятий.

Выводы

1. Использование в качестве основного критерия синдрома только АО приводит к недооценке большого числа пациентов высокого риска.
2. Использование пороговых значений для ОТ согласно критериям IDF, возможно, несколько завышает распространенность МС.
3. Артериальная гипертензия представляется не менее частым и значимым критерием МС, чем абдоминальное ожирение, тогда как уровни триглицеридов, ЛПВП и глюкозы могут выступать в качестве дополнительных критериев.
4. Наиболее часто встречаемый показатель субклинического поражения органов мишеней является ГЛЖ, на втором месте МАУ.
5. Среди относительно здоровых лиц среднего возраста повышение сосудистой жесткости встречается значительно реже, чем другие органические поражения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1105–1187.
2. Dekker M, Girman C., Rhodes T. et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 666–673.
3. Isomaa B, Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24. — P. 683–689.
4. Laaka H. M., Laaksonen D. E., Lakka T. A. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288. — P. 2709–2716.
5. Козиолова Н. В., Конради А. О. Оптимизация критериев метаболического синдрома. Российский институт метаболического синдрома — согласованная позиция // *Артериальная гипертензия.* — 2007. — Т. 13, № 3. — С. 134–141.
6. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed August 24, 2005.
7. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285. — P. 2486–2497.
8. Grundy S. M., Cleeman J. I., Daniels S. R. et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 2735–2752.
9. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2005. — Vol. 18, № 12. — P. 1440–1463.
10. Salonen J. T., Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression // *Circulation.* — 1993. — Vol. 87, № 3 (Suppl.). — P. II56–II65.

11. *Pignoli P., Longo T.* Evaluation of atherosclerosis with B-mode ultrasound imaging // *J. Nucl. Med. Allied. Sci.* — 1988. — Vol. 32, № 3. — P. 166–173.
12. *Levey A. S., Greene T., Kusek J. W. et al.* A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2000. — 11. — P. 155A.
13. *Levy D.* Left ventricular hypertrophy. Epidemiological insights from the Framingham Heart Study // *Drugs.* — 1988. — Vol. 56 (Suppl. 5). — P. 1–5.
14. *Levy D., Savage D. D., Garrison R. J. et al.* Echocardiographic criteria for the left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study // *Am. J. Cardiol.* — 1987. — Vol. 59, № 9. — P. 956–960.
15. *Savage D. D., Garrison R. J., Kannel W. B. et al.* The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham study // *Circulation.* — 1987. — Vol. 75 (Suppl. I). — P. 26–33.
16. *Safar M. E., Henry O., Meaume S.* Aortic pulse wave velocity: an independent marker of cardiovascular risk // *Am. J. Geriatr. Cardiol.* — 2002. — Vol. 11, № 5. — P. 295–298.
17. *Wang K. L., Cheng H. M., Sung S. H.* Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study // *Hypertension.* — 2010. — Vol. 55. — P. 799–805.
18. *Blacher J., Safar M. E.* Large-artery stiffness, hypertension and cardiovascular risk in older patients // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2005. — Vol. 2, № 9. — P. 450–455.
19. *Mitchell G. F., Hwang S. J., Vasan R. S. et al.* Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121, № 4. — P. 505–511.
20. *Cecelja M., Chowienzyk P.* Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 54, № 6. — P. 1328–1336.
21. *Janner J. H., Godtfredsen N. S., Ladelund S., Vestbo J., Prescott E.* Aortic augmentation index: reference values in a large unselected population by means of the SphygmoCor device // *Am. J. Hypertens.* — 2010. — Vol. 23, № 2. — P. 180–185.

КОМПЛЕКСНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Румянцева С. А., Кузьмина Ю. В., Силина Е. В., Баранцевич Е. Р., Афанасьев В. В.

*Кафедра неврологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ, кафедра неотложной медицины СПб МАПО,
кафедра патологии человека ФППО врачей ГОУ ВПО ММА им. И. М. Сеченова,
ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ,
Институт сердца и сосудов, отдел Ангioneврологии, Санкт-Петербург*

Резюме. Представлены фармакологические варианты нейроцитопroteкции и препараты, способные оказывать лечебное действие при острой и хронической церебральной ишемии. Подчеркнуто, что при комбинированной терапии цитопротекторами важно учитывать не только фармакодинамику, но и кинетические характеристики препаратов. Представлен пример симметричной фармакодинамики комбинации актовегина и цитиколина при ишемическом инсульте.

Ключевые слова: цитопротекторы, инсульт, лечение, фармакологические комбинации, актовегин, цитиколин.

COMBINED PHARMACOLOGICAL APPROACH IN THE TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Rumyantseva S. A., Kuzmina Yu. V., Silina E. V., Afanasiev V. V., Barantzevich E. R.

*Division of Neurology, (Russian State Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow),
Division of Human Pathology (Moscow Medical Academy named after I. M. Sechenov, Moscow),
Division of Emergency Medicine (Medical Academy for Postgraduate Studies, SPB), Division of Angioneurology
(Federal Scientific Center named after V.A. Almazov, SPB)*

Abstract. Review of pharmacological approaches based upon amelioration of basic pathochemical ischemic reaction is highlighted. Several groups of pharmacological agents appointed as cytoprotectors. A combination of actovegin and cyticholine investigated in 40 cases, is given as an example of successful neurocytoprotection in the ischemic stroke.

Key words: cytoprotectors, stroke, treatment, pharmacological combinations, actovegin, cyticholine.

Сердечно-сосудистая патология, приводящая к острым и хроническим формам сердечной и сосудисто-мозговой недостаточности, прежде всего, острый инсульт, уже давно стала не медицинской, а социальной проблемой всего общества.

Церебральный инсульт является в настоящее время ведущей причиной инвалидизации, обусловленной сосудистыми заболеваниями. По данным НАБИ (Национальной ассоциации по борьбе с инсультом) процент постинсультной инвалидизации достигает 92, из которых 76% приходится на долю тяжелой инвалидизации (Скворцова В. И., Стаховская Л. В., 2009).

В РФ ежегодно тратится 304 миллиардов рублей на прямую социальную поддержку граждан, ставших инвалидами после перенесенного церебрального инсульта, а также в связи с потерями валового внутреннего продукта из-за длительной постинсультной, а часто, и пожизненной потери трудоспособности, а также из-за невозможности активной трудовой деятельности родственников, вынужденных ухаживать за пациентом, перенесшим инсульт.

Именно в связи с этим поиск новых методов эффективной терапии острого инсульта на протяжении многих лет не теряет своей актуальности. Перечень наиболее популярных среди врачей и больных препаратов, применяемых для коррекции церебральной ишемии и гипоксии, являющихся главными патофизиологическими составляющими, повреждающими вещество головного мозга при остром инсульте, не так уж и широк. Он включает не более двух десятков лекарственных средств, так

называемых, нейроцитопротекторов. Нейроцитопротекторы — собирательное понятие, которое отражает свойства группы препаратов повышать выживаемость нейронов в условиях острой гипоксии и ишемии (Афанасьев В. В., 2009). Хотя единого саногенетического механизма действия у препаратов, «помогающих», т. е. оказывающих протекцию мозгу при ишемии и гипоксии не существует, но название «цитопротекторы» и «нейропротекторы» сегодня прочно вошло в арсенал клиницистов и частота использования нейроцитопротекторов в современной клинической практике непрерывно растет. К цитопротекторам относятся препараты, по тем или иным механизмам повышающие устойчивость клеток мозга к гипоксии и ишемии, в том числе:

- регулирующие уровень клеточной энергии в условиях гипоксии;
- улучшающие кровоснабжение головного мозга;
- усиливающие функциональную активность нейронов и глиальных клеток;
- нормализующие медиаторный дисбаланс, нарушенный в условиях ишемии и гипоксии.

Казалось бы, в руках у врача сегодня есть лекарственные средства, реально влияющие практически на все этапы ишемического каскада. Но далеко не всегда эти препараты используются правильно. Речь идет не просто о неправильных назначениях, т. е., о несоблюдении показаний или противопоказаний, или дозировок при применении тех или иных лекарственных средств, а о реальном повышении эффективности их применения.

Повышения эффективности каждого из лекарственных препаратов можно добиться их рациональным применением, т. е. применением с учетом фармакокинетики и фармакодинамики препаратов с цитопротективным действием. Очень важным аспектом повышения эффективности коррекции гипоксии и ишемии при остром инсульте является применение фармакологически эффективных препаратов в оптимальных дозировках. Назначение препарата в дозе, которая в 2, в 5, а иногда и в 10 раз меньше использованной в исследованиях, служащих доказательной базой для их клинического применения, встречается в клинике очень часто. С точки зрения формальной записи в истории болезни препарат назначен, но такое назначение вряд ли может стать эффективным.

Повышение эффективности и снижение неблагоприятного действия комплексного применения лекарств также базируются на знаниях врачом особенностей взаимодействия тех или иных лекарственных препаратов.

Так, при лечении острого инсульта в стационаре и последствий инсульта в поликлинике практически все схемы терапии включают одновременное использование многих препаратов. Такое комплексное применение стало сегодня обязательной нормой. Такой подход к терапии является, с одной стороны, совершенно правильным. Многие препараты в «одиночку» действующие только на одно из звеньев многокомпонентного ишемического каскада, не достигают нужной силы и не могут «разорвать» порочный круг прогрессирования функционально-морфологических нейрональных расстройств. Считается, что комбинирование нейроцитопротекторов, т. е. использование нескольких препаратов, действующих на разные звенья патогенеза церебральной ишемии, — одно из условий их эффективного действия (Суслина З. А., с соавт., 2004; Румянцева С. А., 2005; Афанасьев В. В., 2007; Adibhatla, 2005). Но, к сожалению, далеко не всегда лекарственные комбинации являются действительно эффективными, так как не всегда учитывается взаимоусиливающее или взаимоослабляющее действие препаратов, их оптимальные дозировки, порядок введения препаратов в течение суток и т. д.

В данной статье будут рассмотрены особенности механизмов действия и рациональные комбинации нейроцитопротекторов, в настоящее время часто применяющихся в лечении острого церебрального инсульта.

Цитопroteкция — это своевременные и направленные воздействия на системный и локальный уровни повреждения (церебральный, кардиальный, печеночный и т. д.) вызванного факторами патогенеза заболевания, с целью предотвратить необратимые изменения функциональных систем, поддерживающих гомеостаз организма. Иными словами, цитопroteкция это система мероприятий, в которой фармакологический аспект лечения должен заключаться в повышении резистентности организма к экстремальному воздействию. (Румянцева С. А., 2007; Афанасьев В. В., Румянцева С. А., 2009).

Рациональная нейроцитопroteкция при острой и хронической ишемии мозга — это воздействия на разные этапы ишемического каскада для создания условий, адаптирующих нейроны к новым функциональным условиям (Румянцева С. А., Кузьмина Ю. В., 2010). Современный взгляд на патохимические реакции гипоксии

и ишемии позволяет считать дефицит энергии основным, но далеко не единственным компонентом, возникающим при ишемическом повреждении церебральных структур. Основные механизмы воздействия нейроцитопротекторов на системы патологических дисбалансов, возникающих при остром инсульте, включают:

- Блокаду медленных каналов Ca^{++} (кальция), предотвращающую расстройства функций натрий-кальциевой — АТФазы. К препаратам, обладающим таким действием, относится нимодипин.

- Конкурентный антагонизм к НМДА — рецепторам, который свойственен мемантину.

- Аллостерическое ингибирование канала НМДА-рецептора, которое обуславливает нейропротективное действие сульфата магния.

- Сохранение композиции нейрональных мембран за счет стабилизации их фосфолипидных структур, свойственное цитиколину (цераксону).

- Использование энергетических ресурсов промежуточного обмена веществ, которое лежит в основе антигипоксического действия актовегина и антиоксидантов на основе янтарной кислоты.

Даже на основании простого перечисления механизмов действия становится понятным, что цитопротекторы различных классов необходимо комбинировать определенным образом с целью своевременной коррекции как можно большего количества гипоксических дисбалансов. Метаболический, оксидативный и медиаторный дисбалансы, возникающие при острой и нарастающие при хронической ишемии головного мозга, изучены на сегодняшний день в наибольшей степени. Более того, достаточно хорошо, как в эксперименте, так и в клинике, изучены рациональные комбинации нейроцитопротекторов, позволяющие управлять если не возникновением, то прогрессированием постишемического повреждения клеток. Остановимся подробнее на одной из таких рациональных комбинаций, на сегодняшний день широко и с успехом используемой в клинической практике для лечения больных с ишемией мозга, а именно, на комбинации антигипоксанта актовегина и цераксона, являющегося единственным препаратом в группе мембраностабилизаторов с медиаторным эффектом.

Актовегин, прекрасно зарекомендовавший себя как неселективный антигипоксикант, обладает и системным, и специфическим нейропротективным действием. Его антиоксидантное действие обусловлено наличием супероксиддисмутазы, купирующей реакции окислительного стресса, а также наличием фосфолипидов, улучшающих перенос глюкозы внутрь клетки (путем активизации ее транспортеров) и ее утилизацию в циклах как анаэробного, так и аэробного гликолиза с увеличением выработки АТФ в 19 раз.

Цитиколин по химическому строению представляет собой ассоциированную молекулу, включающую фосфорилированную форму цитидина (пиримидинового нуклеотида) и холина, предшественника синтезов фосфолипидов и ацетилхолина. Препарат обеспечивает сохранность наружных и внутренних (цитоплазматических и митохондриальных) нейрональных мембран за счет поддержания нормальных уровней кардиолипина, являющегося основным компонентом митохондриальных и сфингомиелина (доминирующего компонента

клеточных мембран). Он активирует биосинтез фосфатидилхолина, нормализует активность Na^+/K^+ -АТФазы и ослабляет активность фосфолипазы А2. Действие цитиколина позволяет сохранять композиционные свойства мембран клеточных кластеров (нейрональных, миокардиальных, гепатоцитарных) тем самым поддерживать их каркасные и матричные функции. Доказательством тому являются данные Cohadon (1982) об увеличении активности мембранных антипортов после назначения цитиколина в условиях ишемии, сопровождающейся отеком ГМ, в частности Na/K -АТФазы. Если каркас сохранен, то в нем удерживается его «содержимое», т. е. рецепторы, посредники пострецепторных сигналов и другие молекулы, обеспечивающие массоперенос и жизнеспособность клеток. Это означает, что в клетках ишемизированных тканей, хотя бы частично, протекает гликолиз, следовательно, образуется энергия. Рандомизированные исследования цитиколина, показали, что его раннее назначение (в первые 24 ч) и продолжительная терапия им (6 месяцев) увеличивает вероятность полного восстановления в группе наблюдения (25,2%) по сравнению с контролем (20,2%) в первые 3 месяца лечения, при средне-тяжелом ИИ (NIHSS > 8), Davalos, et al., 2002, а также при ЧМТ с отеком ГМ (Cohadon, 1985). Это главный механизм фармакологической защиты цитиколина при ишемии. Он заключается в восстановлении концентрации ФТХ биологических мембран. Все другие виды действия цитиколина (снижение концентрации фосфолипазы А2 и фосфолипазы С, гидролиза арахидоновой кислоты, повышение активности сфингомиелиназы и т. д.) являются следствием сохранения пула фосфотидилхолина.

Однако, такое многокомпонентное действие препарата требует дополнительных энергетических ресурсов, которые сама ишемизированная клетка предоставить не может. Это способствует возникновению т. н. «аутоканнибализма» цераксона, слишком быстро разлагающегося в ишемизированной ткани и не реализующего в связи с этим все свои саногенетические (лечебные) эффекты.

Выявленные особенности фармакокинетики препарата послужили основанием для клинических апробаций, а затем и для широкого клинического применения комбинации актовегин + цераксон, поскольку сочетанное применение антигипоксанта актовегина, нормализующего энергетику

клетки и нейрометаболика цераксона, поддерживающего целостность нейрональных мембран и корректирующего медиаторную активность, является действительно рациональным методом фармакокоррекции гипоксии и ишемии.

Приведем только одно из многочисленных исследований, посвященных использованию этой комбинации у больных с острым инсультом.

В клинике неврологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ проведено проспективное исследование 40 больных (ср. возраст $59,4 \pm 10,6$ лет) с острым инсультом, сопоставимых по фоновой тяжести, поступавших в неврологическое отделение ГКБ № 15 в первые 24–48 часов от начала заболевания. По дню поступления (четный-нечетный) разделенных на две группы.

1-ю группу составил 21 больной, в стандартную базовую терапию которых была включена комплексная нейропротекция по схеме:

- с 1 по 5 день цитиколин 1000 мг в/в кап + актовегин 1000 мг в/в кап,
- с 6 по 40 день цитиколин 1000 мг перорально + актовегин 1200 мг перорально.

2-ю группу составили 19 больных, которые помимо стандартной базовой терапии в качестве специфической нейропротекции получали только цитиколин по следующей схеме:

- с 1 по 10 день 1000 мг в/в капельно;
- с 11 по 40 день 1000 мг перорально;

Состояние больных оценивалось в динамике по шкале NIH и индексу Bartel при поступлении, на 14-е, 21-е и 40-е сутки. Достоверными считались различия в исследуемых группах при $p < 0,05$.

При наблюдении и объективной (по стандартным шкалам) оценке неврологической симптоматики, имевшей место у пациентов в двух группах было выявлено, что уже к 14 суткам у больных в группе, где больным проводилась комплексная нейропротекция была отмечена достоверно более выраженная динамика регресса очаговой неврологической симптоматики, которая сохранялась весь период наблюдения. Данные о динамике неврологического статуса, полученные в ходе исследования, приведены на рис. 1.

Динамика функционального состояния больных, оцениваемого в динамике по шкале Бартель, характеризующего уровень социальной адаптации, приведена на рис. 2.

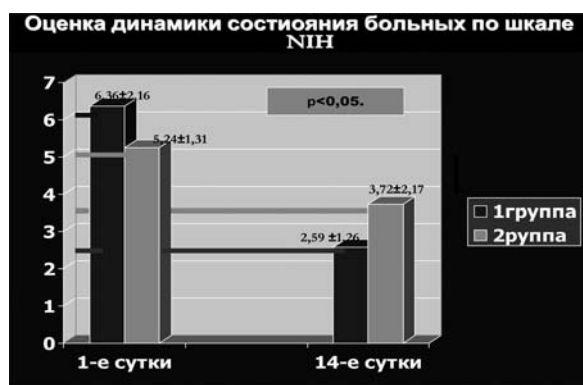


Рис. 1. Динамика неврологического статуса по шкале NIH на 1 и 14 сутки наблюдения:
группа 1 — комбинация актовегина и цитиколина, группа 2 — цитиколин в изолированном виде

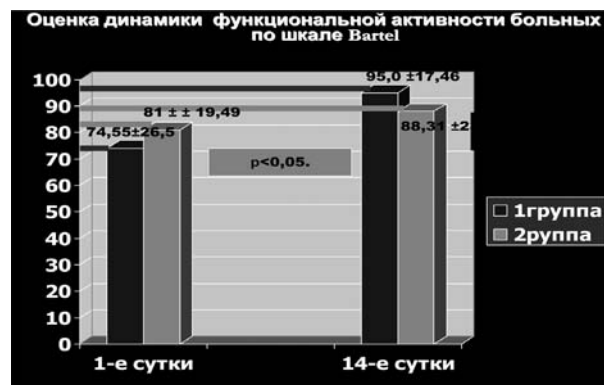


Рис. 2. Динамика неврологического статуса по шкале Bartel на 1 и 14 сутки наблюдения:
группа 1 — комбинация актовегина и цитиколина, группа 2 — цитиколин в изолированном виде

Тенденция, аналогичная приведенной в диаграммах, сохранялась у больных практически весь период наблюдения и к 40 суткам позволяла добиться достоверно более высокого уровня социальной дезадаптации больных, перенесших острый инсульт.

Полученные результаты указывают на большую эффективность применения комбинированной нейропротективной терапии, включающей одновременное применение и энергокорректоров, каковым является антигипоксанта актовегин, и стимуляторов нейромедиаторной активности, к каковым относится фармакологический аналог фосфотидилхолина — цераксон. Это аддитивное действие, заключающееся в усилении цитопротекторного эффекта цитиколина происходит за счет стабилизации им нейрональной мембраны с одной стороны и ингибирования каспазной активности, и рас тормаживания (усиления) анаэробного и аэробного гликолиза актовегином, с другой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афанасьев В. В., Лукьянова И. Ю., Крензелок Э., Ерышев С. А. Побочные эффекты лекарственных веществ, возникающие при их взаимодействии. Часть 2. Правила фармакодинамики. Скорая медицинская помощь. — 2004. — № 1. — С. 8–17.
2. Афанасьев В. В., Лукин В. А. Способ лечения экстрапирамидного синдрома при остром отравлении галоперидолом. Патент (ропатент) № 2063753 от 20 июля 1996.
3. Афанасьев В. В., Румянцев С. А., Лукьянова И. Ю., Климанцев С. А., Силина Е. В. Нейроцитопротекция на догоспитальном этапе при ишемическом инсульте: Материалы конф. «Скорая медицинская помощь, 2009». — СПб., 2009.
4. Никонов В. В., Савицкая И. Б. Новые возможности комбинированной нейропротекции при ишемическом инсульте. Нейронауки: теоретичны и практичны аспекти. — 2007. — Т. 3; № 1–2. — С. 85–88.
5. Румянцев С. А. Нейропротективная терапия ишемии мозга. Материалы Научно-практ. конф. «Лечение ишемии мозга». — М., 2001.
6. Румянцев С. А. Фармакологические характеристики и механизм действия актовегина: В сб. «Актовегин. Новые аспекты клинического применения» — М., 2002 — С. 3–9.
7. Румянцев С. А., Афанасьев В. В., Силина Е. В. Патология физиология комплексной цитопротекции при ишемии мозга // Невропатол и Психиатр. — 2009.
8. Скворцова В. И., Стаховская Л. В., Нарциссов Я. Р и др. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007; 107(1).
9. Skvortzova V. I., Stakhovskaya L. V., Gubski L. V., et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke. Zh Nevrol Psichiatr Im S. S. Korsakova. 2004; (suppl11): 51–55.
10. Суслина З. А., Максимова М. Ю. Концепция нейропротекции: новые возможности ургентной терапии ишемического инсульта. Атмосфера. Нервные болезни. 3. 2004.
11. Федин А. И. Современная концепция патогенеза и лечения острой ишемии мозга: Материалы научно-практ. Конф. «Лечение ишемии мозга». — М., 2001. — С. 5–23.

ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ, АОРТОКОРОНАРНЫХ И МАММАРОКОРОНАРНЫХ ШУНТОВ, СТЕНТОВ

Савелло В. Е., Басек И. В.

ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Институт сердца и сосудов, Санкт-Петербург

Резюме. Цель исследования — изучить возможности мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в оценке состояния коронарных артерий, аортокоронарных и маммарокоронарных шунтов, стентов. Мультиспиральная компьютернотомографическая ангиография (МСКТА) выполнена 183 пациентам в возрасте от 40 до 75 лет с подозрением на поражение коронарных артерий. Из них 109 составили мужчины и 74 женщины. Коронарография выполнена 92 пациентам, шунтография — 57, стентография — 34. У каждого пациента МСКТА позволила выявить атеросклеротическое поражение коронарных артерий, определить степень коронарного атеросклероза с расчетом кальциевого индекса по шкале Агатстона. МСКТ позволила определить локализацию, протяженность атеросклеротических бляшек и степень стеноза коронарных артерий, выявить мягкие и обызвествленные атеросклеротические бляшки, а также функционирование, стеноз или окклюзию коронарных шунтов и стентов. Таким образом, мультиспиральная компьютерная томография является малоинвазивной высокоэффективной методикой исследования, позволяющей выявить изменения коронарных сосудов, аортокоронарных и маммарно-коронарных шунтов, стентов. Неинвазивность и быстрота проведения исследования делает МСКТА доступной и необременительной для этой тяжелой категории больных.

Ключевые слова: атеросклероз коронарных артерий, коронарография, мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография в диагностике атеросклероза коронарных артерий, шунтография, стентография.

APPLICATIONS OF MULTISPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY FOR NON-INVASIVE IMAGING OF CORONARY ARTERIES, AORTOCORONARY AND MAMMAROCORONARY GRAFTS, AND STENTS

Savello V. E., Basek I. V.

V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Institute of Heart and Vessels

Abstract. The aim of the study was to investigate the applications of multispiral computed tomography (MSCT) for imaging of coronary arteries, aortocoronary and mammarocoronary grafts, and coronary stents. Multispiral computed tomographic angiography (MSCTA) was performed in 183 patients aged between 40 and 75 years with suspected coronary artery disease. 109 patients were males and 74 — females. Coronary angiography was done in 92 patients, graft imaging — in 57, stent imaging — in 34. MSCTA was used to assess atherosclerotic injury of coronary arteries and evaluate the severity of coronary atherosclerosis with determination of calcium content using Agatston scale in all patients. MSCT was used to determine the location, size of the atherosclerotic plaques, and the extent of coronary artery stenosis. It was also helpful in identification of soft and calcified atherosclerotic plaques as well as the function, stenosis and occlusion of grafts and stents. It follows, therefore, that MSCT is a non-invasive precise technique to assess the morphological changes in the coronary arteries, aortocoronary and mammarocoronary grafts, and coronary stents. Non-invasiveness and technical simplicity makes MSCT available for the patients with severe disease.

Key words: coronary atherosclerosis, coronary angiography, multispiral computed tomography, graft imaging, stent

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — острое и хроническое заболевание сердечной мышцы, обусловленное нарушением равновесия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями сердечной мышцы. ИБС и, в частности, ее наиболее тяжелая клиническая форма — инфаркт миокарда (ИМ), является ведущей причиной смертности и инвалидизации в большинстве промышленно развитых стран мира. Ежегодная смертность от инфаркта миокарда превышает 600 тыс. человек, причем большую часть среди умерших составляют мужчины трудоспособного возраста [1, 2, 6, 10].

Наиболее частой причиной ишемии миокарда являются атеросклеротические изменения эпикарди-

альных коронарных артерий, их тромбы, врожденные аномалии.

С момента введения в клиническую практику в 1959 году традиционная коронарная ангиография служит «золотым стандартом» для оценки возможного наличия патологии коронарных сосудов и ее тяжести, однако катетерная ангиография является инвазивной.

В течение последних десятилетий неинвазивная лучевая диагностика патологии сердца остается в центре внимания. Методы неинвазивной визуализации, такие как МСКТ, МРТ, СПЭКТ, ПЭТ и эхокардиография, позволяют получить важную, ценную информацию о сердце и используются для оценки морфологии, функции, перфузии, жизнеспособности миокарда, а также определения анатомических особенностей органа [5, 14, 15].

В течении последних десяти лет в качестве альтернативы инвазивным внутрикоронарным методикам особенно заметны успехи в визуализации сердца при помощи МСКТ и МРТ, которые играют существенную роль в диагностике и мониторингировании патологии сердца. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют неинвазивно визуализировать русло и стенки коронарных артерий, непосредственно оценить атеросклеротические бляшки и remodelировать коронарные артерии [3, 4, 12, 16, 18, 19, 20].

Роль определения кальция в коронарных сосудах в предсказании сердечно-сосудистых событий интересует клиницистов по всему миру. Определение кальция коронарных артерий является полезным и необходимым для оценки прогрессирования коронарного кальциноза [7, 8, 11].

Практическая значимость МСКТ ангиографии коронарных шунтов в настоящее время практически ни у кого не вызывает сомнений. Однако, МСКТА составляет значительную конкуренцию инвазивной контрастной рентгеновской ангиографии в диагностике состояния коронарных артерий. МСКТА один из важнейших методов диагностики ИБС, она позволяет определять характер поражения коронарных артерий, локализацию и протяженность патологического процесса и состояние компенсаторного коллатерального кровотока [7, 8, 9, 13, 17, 21]. Получение изображений коронарных артерий неинвазивным методом остается одной из важнейших целей лучевой диагностики.

Цель исследования

Цель исследования — изучение возможностей мультиспиральной компьютерной томографии в скрининге коронарного кальциноза у пациентов с подтвержденной ИБС, для выявления гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий и оптимизации лечебной тактики, а также в оценке состояния аортокоронарных и маммарнокоронарных шунтов, стентов.

Материалы и методы

МСКТА выполнена 183 пациентам в возрасте от 40 до 75 лет с подозрением на поражение коронарных ар-

терий. Из них 109 составили мужчины и 74 женщины. Коронарография выполнена 92 пациентам, шунтография — 57, стентография — 34. Использовали аппарат «Somatom Sensation 4» (Siemens). Стандартный протокол включал выполнение топограммы, нативное исследование (без контрастирования) для определения степени коронарного атеросклероза с расчетом кальциевого индекса по шкале Агатстона. Время задержки начала томографии от начала введения контрастного вещества определяли с помощью введения пробной дозы контрастного препарата (10 мл) со скоростью 5 мл/с. Далее в мультиспиральном режиме одновременно с регистрацией ЭКГ (кардиосинхронизацией) и внутривенным болюсным введением контрастного вещества (Оптирей 350, Ультравист 370 — 120–150 мл) в локтевую вену с помощью автоматического инжектора со скоростью 5 мл/с получали серию томограмм. Общее время исследования зависело от частоты сердечных сокращений пациента и не превышало 25–30 с. Для устранения артефактов от дыхательных движений исследование проводили при задержке дыхания.

При проведении МСКТ коронарных артерий выполняли коррекцию ЧСС пациента, так как, чем ниже ЧСС (60–70 уд/мин), тем выше качество изображений коронарных артерий. При необходимости использовали β -адреноблокаторы в дозе 20–60 мг в зависимости от выраженности тахикардии.

Для изучения анатомии коронарных артерий, локализации, количества, функционирования коронарных шунтов и стентов использовали программы постпроцессорной обработки: трехмерную реконструкцию, MPR, MIP, VRT и SSD. Используя программное обеспечение томографа определяли величину кальциевого индекса (КИ), плотность, локализацию и протяженность кальцифицированного участка и мягкой бляшки. Коронарный кальциноз определялся как участок плотностью более 130 HU.

Задачи решаемые с помощью МСКТА включали: установление анатомического типа кровообращения сердца (правый, левый, сбалансированный) (рис. 1), наличия атеросклеротического поражения коронарных артерий (наличие обызвещенных, смешанных и мягких атеросклеротических бляшек), выявление стенозов коронарных артерий.

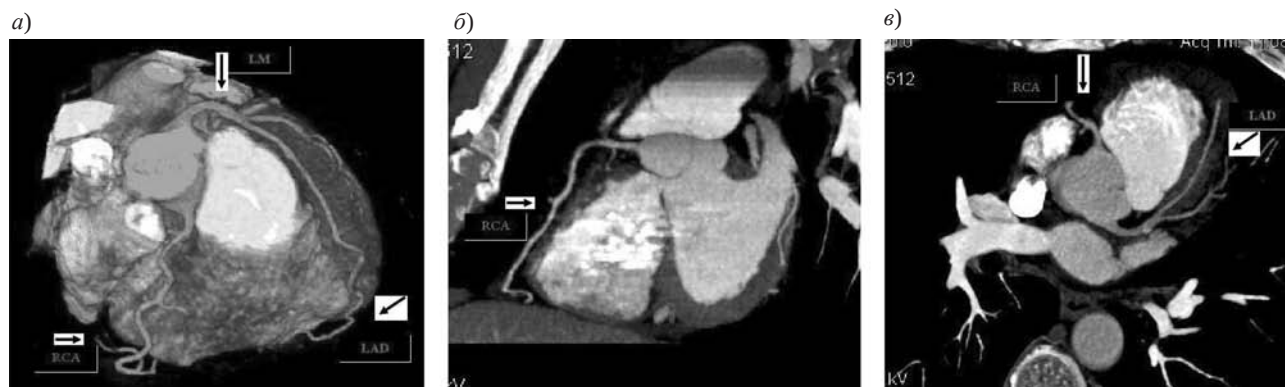


Рис. 1. Пациент К., 42 года. МСКТ — ангиография неизмененных коронарных артерий. На VRT реконструкции (а) и MIP-реконструкциях (б, в) изображений отчетливо видны законтрастированные проксимальные, средние и дистальные отделы коронарных артерий

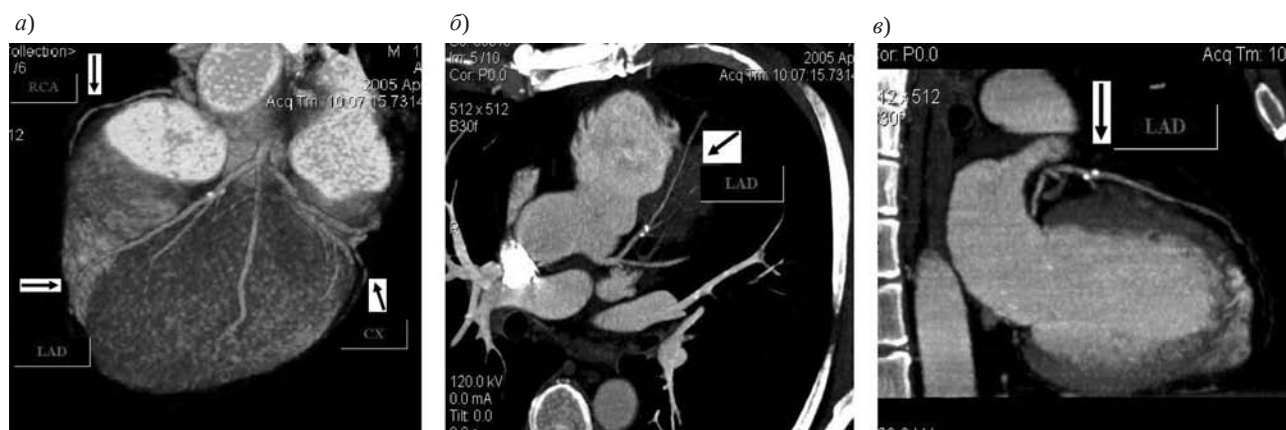


Рис. 2. Пациент В., 55 лет. Атеросклеротическое поражение передней межжелудочковой артерии (Lad). МСКТА. На VRT реконструкции (а) и МIP реконструкциях (б, в) детально видны законтрастированные неизмененные проксимальные, средние и дистальные отделы правой (Rca) и огибающей коронарных артерий (Cx). В проксимальном сегменте передней межжелудочковой артерии (Lad) видны две обызвествленные атеросклеротические бляшки по 1,5 мм не вызывающие гемодинамически значимые стенозы

Локализовали поражение по основным стволам венечных артерий. В зависимости от распространенности поражения сегментов артерии выделяли патологию проксимальной, средней и дистальной трети артерии, а также диффузную форму поражения. Устанавливали степень сужения просвета артерии: I — 50%, II — 75%, III — более 75%, окклюзия — IV степень сужения.

Результаты исследования

Кальцификация коронарных артерий является показателем атеросклеротических поражений в стенках коронарных артерий. Определение содержания кальция выполнялось у пациентов с клинической симптоматикой и средней степенью риска (наличие коронарных заболеваний в анамнезе у родственников в семье, высокий уровень холестерина в крови, диабет, высокое давление, курение, избыточная масса тела, сидячий образ жизни и высокие стрессовые нагрузки).

В зависимости от степени выраженности коронарного кальциноза и поражения коронарных артерий пациенты были разделены на пять групп. В первую и вторую группу вошли пациенты с отсутствием коронарного кальциноза и низким КИ (менее 10 ед.), имеющие низкую вероятность наличия коронарного атеросклероза (рис. 2). Третья группа включала пациентов с КИ от 11 до 100 ед., имеющих среднюю степень поражения коронарных сосудов. Вероятность окклюзирующих заболеваний коронарных артерий у таких пациентов составляет около 20%.

Четвертая группа включала пациентов с КИ от 100 до 400 ед., имеющая высокий риск атеросклеротического поражения коронарных сосудов и вероятными гемодинамически значимыми стенозами. Пятая группа включала пациентов с КИ более 400 ед. имеющих вероятность 90% гемодинамически значимых стенозов и высокий риск ишемии миокарда (рис. 3).

Определение кальция коронарных артерий является полезным и необходимым для оценки прогрессирования коронарного кальциноза. У 42% пациентов выполняли

подсчет коронарного кальциноза в динамике. Исследование с последовательным во времени МСКТ сканированиями показали, что годовое прогрессированное накопление кальция в коронарных артериях находилось в пределах 25–40% у пациентов с клинической симптоматикой или без нее, из групп повышенного риска и не получающих эффективное лечение для снижения уровня липидов. У пациентов, которые получали лечение для снижения уровня липидов, счет кальция в артериях сердца находился в пределах 0–20%.

Поражение атеросклерозом левой коронарной артерии, и преимущественно ее проксимального и среднего сегментов выявлено у 65% больных. Вовлечение в патологический процесс правой коронарной артерии выявлено у 35% пациентов. Поражение обеих коронарных артерий обнаружено у 80%.

Кальциноз не является лишь поздним проявлением атеросклероза. Отсутствие кальцификатов в коронарных артериях не исключало наличия в них патологии, поскольку обнаруженная при МСКТ бляшка может представлять различные стадии коронарного атеросклероза. Известно, что некальцифицированная мягкая бляшка может иметь весьма вероятную тенденцию к разрыву и вести к острой окклюзии сосуда с нестабильной стенокардией или инфаркту миокарда по сравнению со стабилизированной кальцием атеросклеротической бляшкой. И, именно МСКТ ангиография с использованием контрастного вещества дает возможность визуализировать некальцифицированные атеросклеротические бляшки, которые видны в сосуде на фоне контрастного вещества в виде «дефекта наполнения». В зависимости от плотности атеросклеротической бляшки в единицах Хаунсфилда (HU) определяли ее структуру. Мягкие, богатые жиром бляшки имели плотность 40 HU (у 6% пациентов). Фибролипидные бляшки 70 HU (8% пациентов). Фиброзные бляшки имели плотность 100–130 HU (26% пациентов). Обызвествленные (кальцифицированные) бляшки имели плотность более 130 HU (60% пациентов).

В ходе исследования пришли к выводу, что в случае наличия обширных и массивных атеросклеротических

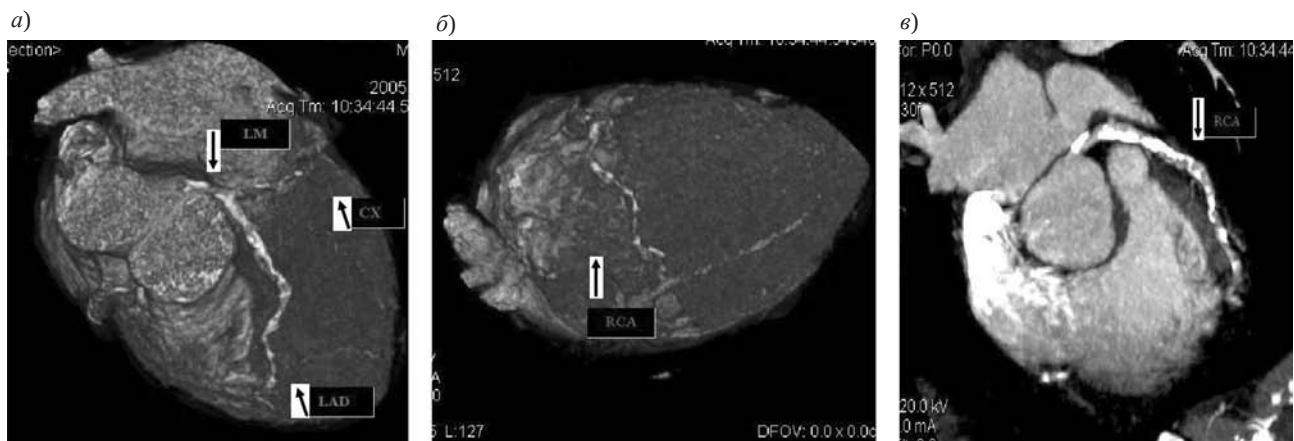


Рис. 3. Пациент П., 70 лет. МСКТА. Выраженный кальциноз коронарных артерий:

а, б — VRT реконструкции изображения. Видны множественные обызвествленные атеросклеротические бляшки по ходу коронарных артерий (Lm, Lad, Cx). Кальциевый индекс Lm, Lad — 1325,9, Cx — 123,6; в — MIP реконструкция изображения. Множественные обызвествленные атеросклеротические бляшки по ходу правой коронарной артерии (Rca). Кальциевый индекс Rca — 574,4. Общй кальциевый индекс — 2038,8

изменений коронарных артерий (объемный подсчет более 1000 HU) выполнение МСКТ ангиографии нецелесообразно, так как кальцификаты затрудняют интерпретацию изображений, что может привести к переоценке степени коронарного стеноза (рис. 3).

В нормальных коронарных артериях МСКТ ангиография позволяет получить изображение всех сегментов коронарного сосуда, архитектонику сосуда, стеноз и окклюзию коронарной артерии (расположение, протяженность, степень стеноза), коронарные аномалии и мышечные мостики. Самая лучшая визуализация нами была получена для главной левой коронарной артерии (LM) и левой передней нисходящей артерии (LAD). Получение четкого изображения огибающей артерии (Cx) и правой коронарной артерии (RCA) было затруднено в дистальных сегментах и их боковых ветвей в результате большей подвижности по сравнению с проксимальными и средними сегментами. У 3% пациентов была затруднена визуализация среднего сегмента левой нисходящей артерии в месте локализации мостика миокарда. Следует отметить, что 30% дистальных сегментов передней межжелудочковой артерии (LAD) были исключены из

анализа в связи с плохим качеством полученных изображений.

При МСКТА выявлены стенозы проксимального и среднего сегментов передней межжелудочковой артерии (Lad) у 35% пациентов (рис. 4). Стенозы проксимального отдела и устья правой коронарной артерии (Rca) у 25%, стенозы огибающей артерии (Cx) у 23%. Стеноз ствола левой коронарной (Lm) артерии выявлен лишь у 15% больных. У 60% пациентов стенозы были обусловлены обызвествленными, у 40% мягкими, фиброзными и фибролипидными атеросклеротическими бляшками. Дистальные отделы коронарных артерий визуализированы у 85% обследованных.

Чувствительность МСКТ с четырьмя рядами детекторов составила 85%, специфичность 95%. Отрицательный результат МСКТА в 22% случаев исключал наличие коронарных стенозов и позволил отказаться у данных пациентов от проведения инвазивной коронарной ангиографии.

С конца прошлого столетия разработан ряд методов непрямого реваскуляризации миокарда. Однако эти оперативные вмешательства оказались малоэффектив-

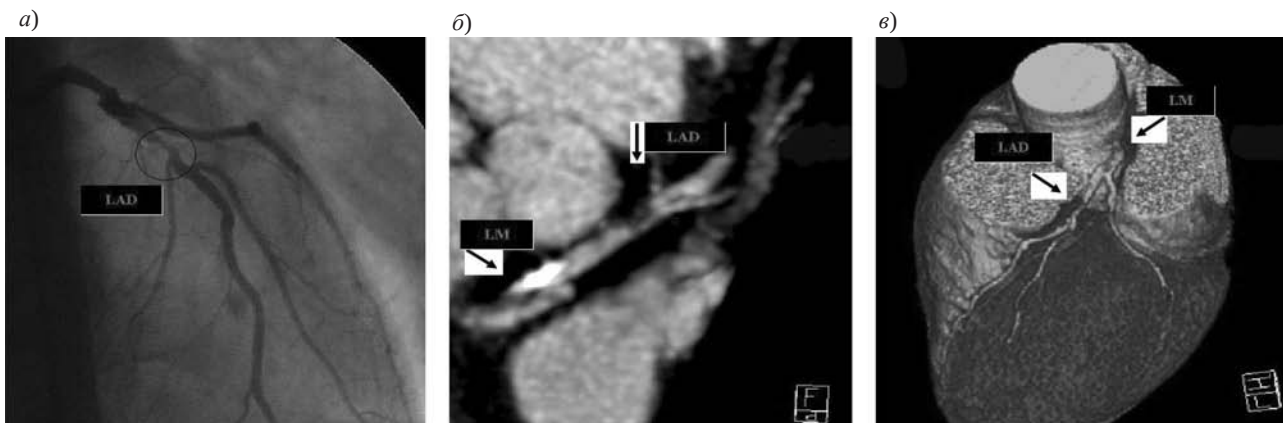


Рис 4. Пациент Т., 58 лет. Атеросклеротическое поражение основного ствола (LM) и передней межжелудочковой артерии (Lad). На селективной ангиограмме (а), MIP (б) и VRT (в) реконструкциях МСКТА в проксимальном сегменте передней межжелудочковой артерии (Lad) видна мягкая атеросклеротическая бляшка протяженностью 5 мм, вызывающая гемодинамически значимый стеноз до 80%. В основном стволе левой коронарной артерии (LM) видна обызвествленная атеросклеротическая бляшка протяженностью 7 мм, вызывающая гемодинамически значимый стеноз до 70%.

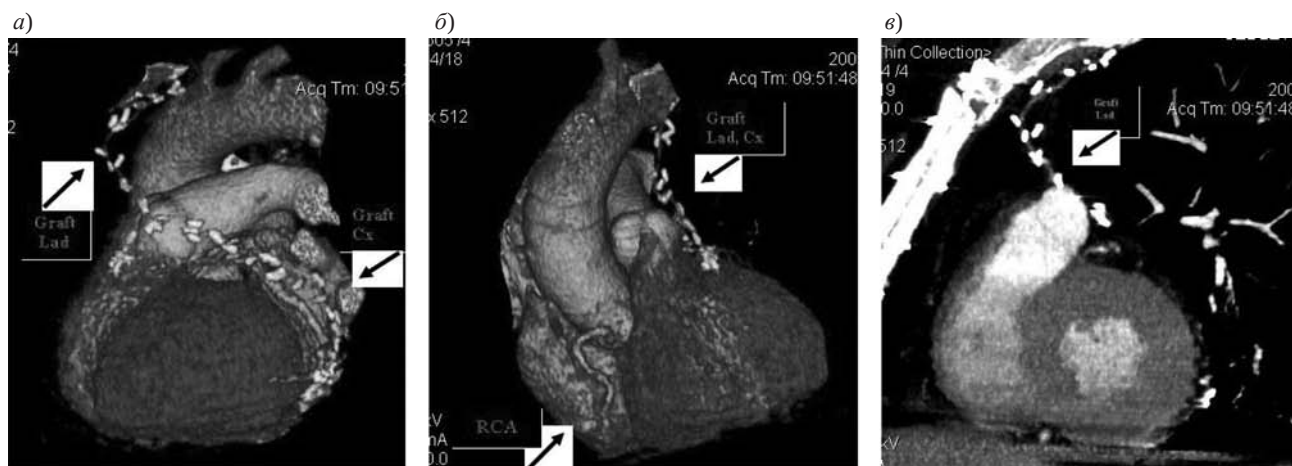


Рис. 5. Пациент С., 62 года. Состояние после шунтирования. МСКТА. На VRT (а, б) и MIP реконструкциях (в) визуализируется функционирующий сложный Y-образный маммарно-коронарный шунт идущий к передней межжелудочковой (Lad) и огибающей артерии (Cx). По ходу шунта видны множественные металлические клипсы. Правая коронарная артерия (RCA) (б) без патологических изменений

ными. На смену им пришли методы, основанные на прямой васкуляризации миокарда: аортокоронарное и маммарнокоронарное шунтирование. МСКТ дает хорошие результаты при оценке проходимости шунтов после коронарной реваскуляризации.

Практическая значимость МСКТ ангиографии коронарных шунтов в настоящее время практически ни у кого не вызывает сомнений. Венозные шунты имеют калибр 3–6 мм, они гораздо менее подвижны, чем коронарные артерии, и не имеют многочисленных ветвей, что позволяет добиться их лучшей визуализации

При МСКТА шунтографии нами было получено в 90% случаев изображение проксимальных, средних и дистальных отделов шунтов, а также их анастомозов. Выявлено 35% функционирующих маммарных шунтов диаметром 2–3 мм, по ходу которых визуализировались симметрично расположенные металлические скобки. Выявлено 45% функционирующих аортокоронарных шунтов (аутовенозных шунтов) (рис. 5).

У 30% пациентов выявлены проксимальные окклюзии шунтов в устье. В этом случае сам шунт не визуализировался, а на поверхности аорты определялись зоны анастомозов (рис. 6).

Чувствительность МСКТ в визуализации проходимости венозных шунтов составила 95%. Специфичность 98%.

Диагностическая эффективность МСКТ для оценки проходимости венозных аортокоронарных шунтов выше, чем при исследовании коронарных артерий, что связано с большим диаметром и малой подвижностью шунтов.

При МСКТА стентов выявлено 80% функционирующих стентов в правой коронарной артерии (Rca) (рис. 7), 75% функционирующих стентов в передней межжелудочковой артерии (Lad).

Важной проблемой является оценка проходимости коронарных стентов. Стенты хорошо видны при КТ, однако артефакты от металла затрудняли визуализацию их внутреннего просвета при КТА. Внутренний просвет

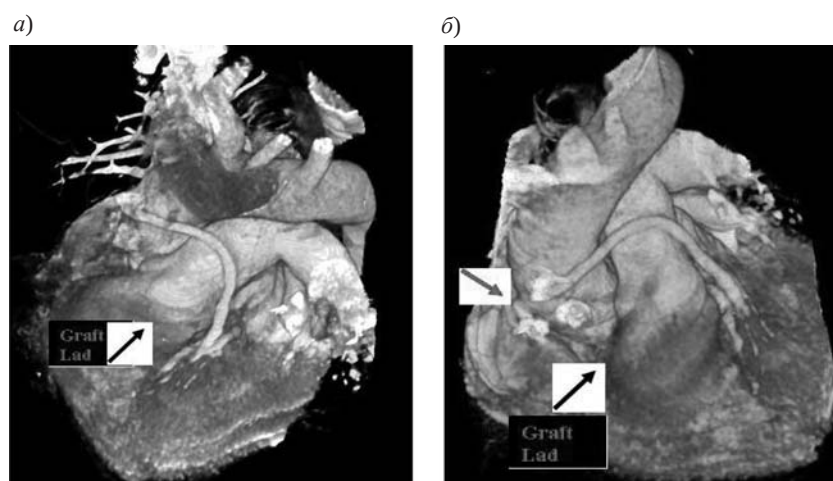


Рис. 6. Пациент Т., 63 года. Состояние после шунтирования. МСКТА. На VRT (а, б) реконструкциях виден функционирующий аорто-коронарный шунт к передней межжелудочковой артерии (Lad). Нефункционирующие шунты к правой коронарной артерии (Rca) и огибающей артерии (Cx). На поверхности аорты две зоны анастомоза нефункционирующих шунтов (красная стрелка)

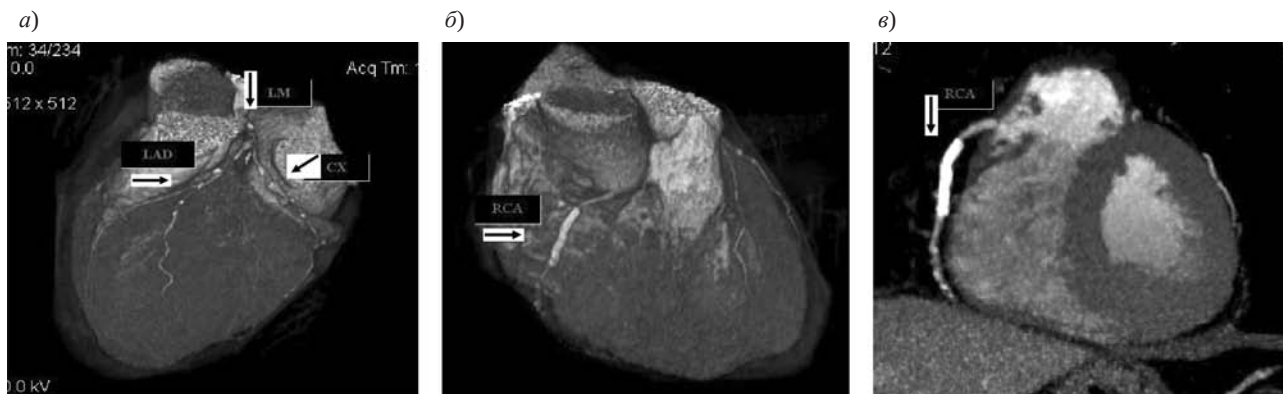


Рис. 7. Пациент Г., 58 лет. Атеросклеротическое поражение основного ствола (LM), передней межжелудочковой (Lad) и огибающей (Cx) артерий. Состояние после стентирования RCA. МСКТА. VRT реконструкция изображения (а). Дифференцируются множественные обызвествленные атеросклеротические бляшки по ходу коронарных артерий (Lm, Lad, Cx) не вызывающие гемодинамически значимых стенозов. На VRT (б) и MIP (в) реконструкциях определяется функционирующий стент среднего сегмента правой коронарной артерии (Rca). Дистальный отдел артерии законтрастирован

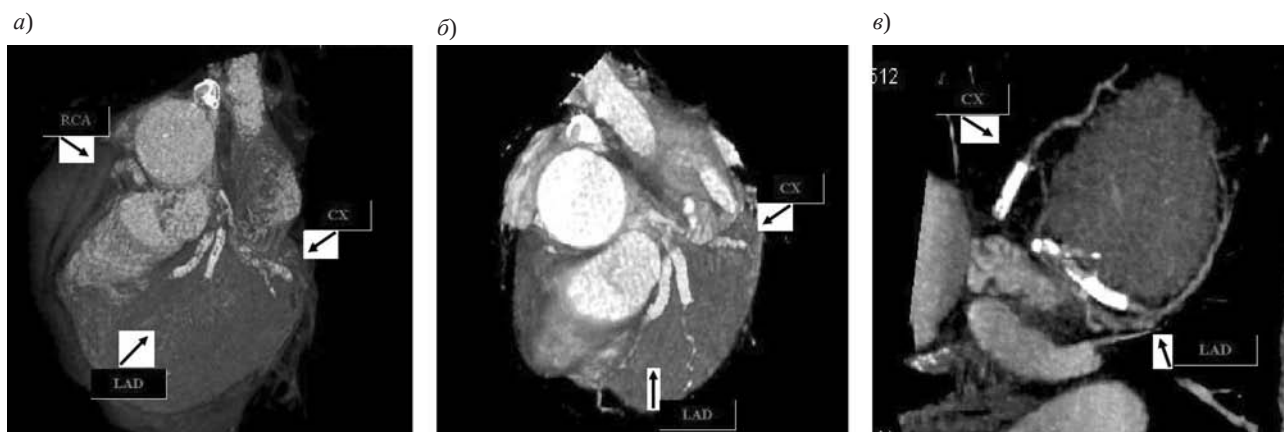


Рис. 8. Пациент А., 54 года. Состояние после стентирования коронарных артерий. МСКТА. На VRT реконструкциях (а, б) и MIP-реконструкции (в) в проксимальном отделе правой коронарной артерии (Rca), огибающей артерии (Cx), передней межжелудочковой артерии (Lad) и первой диагональной ветви передней межжелудочковой артерии видны четыре функционирующих стента. Дистальные отделы артерий законтрастированы

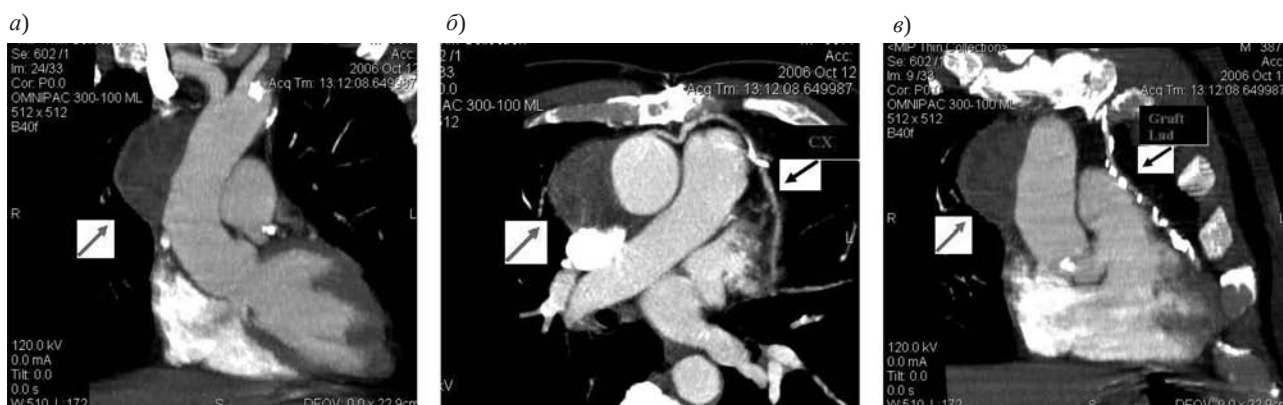


Рис. 9. Пациент Р., 58 лет. Состояние после стентирования. МСКТА. Расслаивающая аневризма восходящего отдела аорты, интрамуральная гематома. На MIP реконструкциях визуализируется функционирующий аортокоронарный шунт к огибающей артерии (Cx) (б) и маммарно-коронарный шунт к передней межжелудочковой артерии (Lad) (в). По ходу маммарно-коронарного шунта видны множественные металлические клипсы. Определяется расслаивающая аневризма восходящего отдела аорты (а, б, в) (красная стрелка) с образованием интрамуральной гематомы по правой боковой стенке протяженностью 7 см

стента визуализировался лишь у 6% обследуемых пациентов при проведении исследования на мультиспиральном компьютерном томографе с четырьмя рядами детекторов.

У одного из пациентов при МСКТА через 5 лет после стентирования выявлено четыре функционирующих стента в трех коронарных артериях (рис. 8).

Одному из пациентов 58 лет с загрудинными болями, с подозрением на нефункционирование коронарных шунтов (4 года назад аортокоронарное и маммарно-коронарное шунтирование) была выполнена МСКТА шунтография. При этом, однако, выявлены контрастированные функционирующие аортокоронарный шунт к огибающей артерии (Сх) и маммарно-коронарный шунт к передней межжелудочковой артерии (Lad). В тоже время, выявлена расслаивающая аневризма восходящего отдела аорты с образованием интрамуральной гематомы по правой боковой стенке протяженностью 7 см (рис. 9), явившаяся причиной загрудинных болей.

Таким образом, МСКТА позволила выявить причину загрудинных болей — расслаивающую аневризму восходящего отдела аорты с образованием интрамуральной гематомы, оценить состояние аортокоронарного и маммарно-коронарного шунтов, что сыграло существенное значение для выбора адекватного метода лечения данного пациента.

При выполнении МСКТ ангиографии у 6% пациентов столкнулись с затруднениями (ограничениями) не позволяющими получить качественные изображения коронарных артерий такими, как: сердечная аритмия, тахикардия больше 95 ударов в минуту; фибрилляция желудочков; невозможность полноценного двустороннего контакта с пациентом; артефакты в результате движения окружающих органов (аорта); значительное ожирение; невозможность задержать дыхание на 20–30 секунд, тяжелая одышка в покое, клаустрофобия; малый размер коронарной артерии — менее 1,5 мм и эндопротеза 3 мм.

Заключение

МСКТ малоинвазивный метод диагностики, позволяющий с высокой точностью оценить количество и объем кальцинатов в коронарных сосудах, а также предсказать наличие ангиографически значимых стенозов. Включение МСКТ в алгоритм обследования пациентов с ИБС, позволяет снизить частоту интервенционных вмешательств и дает важную дополнительную информацию кардиологам. МСКТА — малоинвазивная, необременительная для пациентов, высокоинформативная методика исследования коронарных артерий, шунтов, стентов, позволяющая диагностировать их проходимость, а так же выявлять стенозы различной локализации, определять их степень и протяженность, что играет существенное значение для выбора адекватного метода лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арабидзе Г. Г., Бредикис Ю. И., Верецагин Н. В. Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей: В 4-х томах. Т. 3. / Под ред. Е. И. Чазова. — М.: Медицина, 1992. — С. 304–314.
2. Браунвальд Е., Иссельбахер К. Дж., Петерсдорф Р. Г. и др. Внутренние болезни. Книга 5: — М.: Медицина — 1995. — С. 64–81, 270–286.
3. Васильев А. Ю., Алексахина Т. Ю. Применение спиральной компьютерной томографии в качестве первичного скрининга атеросклеротического кальциноза коронарных артерий // Медицинская практика. — 2004. — № 1. — С. 40–42.
4. Васильев А. Ю., Алексахина Т. Ю., Барбодя Т. В. Опыт применения спиральной компьютерной томографии в диагностике атеросклеротического кальциноза коронарных артерий // Клиническая медицина: Научно-практический журнал. — 2004. — Т. 82, № 8. — С. 27–29.
5. Веселова Т. Н., Силицын С. В., Ширяев А. А., Терновой С. К. Возможность неинвазивной диагностики аномалий коронарных артерий с помощью электронно-лучевой томографии и мультиспиральной томографии // Терапевтический архив: Ежемесячный научно-практический журнал. — 2004. — Т. 76, № 11. — С. 9–13.
6. Комаров Ф. И., Насонова В. А., Гогин Е. Е. Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей. Т. 1. — М.: Медицина, 1991. — С. 110–204.
7. Терновой С. К., Силицын В. Е. Спиральная компьютерная и электронно-лучевая ангиография. — М.: Видар, 1998. — С. 100–132.
8. Терновой С. К., Силицын В. Е., Гагарина Н. В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. — М.: Атмосфера, 2003. — 144 с.
9. Устюжанин Д. У., Силицын В. Е. Компьютерная томография коронарных артерий // Кардиология. — 2006. — Т. 46, № 10. — С. 58–65.
10. Комаров Ф. И., Насонова В. А., Гогин Е. Е. Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей. Т.1. — М.: Медицина, 1991. — С. 110–204.
11. Чернявский А. М., Караськов А. М., Мироненко С. П., Ковляков В. А. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза // Бюллетень СО РАМН. — 2006. — № 2 (120). — С. 126–131.
12. Achenbach S., Ulzheimer S., Baum U. et al. Noninvasive coronary angiography by retrospectively ECG — gated multislice spiral CT. Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 2823–2828.
13. Anders K. et al. Coronary artery bypass graft (CABG) patency: assessment with high-resolution submillimeter 16-slice (MDCT) versus coronary angiography. Eur J Radiol. 2006, Mar; 57(3):336–44.
14. Brundage B. H. What is the current role of ultrafast CT in coronary imaging? // Cardiol imaging / Ed. by Reiber J. H. C., van der Wall E. E. B. — 1996. — Ch. 40. — P. 531–544.
15. Brundage B. H., Detrano R. C., Wong N. Ultrafast computed tomography: imaging of coronary calcium in atherosclerosis // Am J. Card. Im. — 1992. — Vol. 6, № 4. — P. 340–345.
16. Kachelried M., Uktzheimer S., Kalender W. ECG-correlated image reconstruction from subsecond multi-slice spiral CT scans of the heart. Med. Phys. — 2000. — Vol. 27. — P. 1881–1902.
17. Kopp A. F., Heuschmid M. et al. Evaluation of cardiac function and myocardial viability with 16- and 64-slice multidetector. Eur Radiol. 2005, Nov; 15 Supl 4:D15–20.
18. Rifkin R. D., Parisi A. F., Folland E. Coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease // Am J. Cardiol. — 1979. — Vol. 44. — P. 141–147.
19. Schrader S., Kopp A.F., Kuettner A. et al. Influence of heart rate on vessel visibility in noninvasive coronary angiography using new multislice computed tomography. Experience in 94 patients. Clinical imaging. — 2002. — Vol. 26. — P. 106–111.
20. Shavelle D. M., Budoff M. J., LaMont D. N., Shavelle R. M., Kennedy J. M., Brundage B. N. Exercise testing and EBCT in the evaluation of coronary artery disease // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — P. 32–38.
21. Zeman R. K., Silverman P. M., Vieco P. T. et. al. CT angiography // AJR. — 1996. — Vol. 165. — P. 1079–1088.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ КАРДИОМИОПАТИИ: СИСТЕМНЫЙ И КАРДИОМИОПАТИЧЕСКИЙ КАРНИТИНОВЫЙ ДЕФИЦИТ, ЛИПОТОКСИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Семернин Е. Н., Гудкова А. Я.

*ГОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова»,
ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ,
Институт сердца и сосудов, Санкт-Петербург*

Резюме. Представлен обзор, посвященный актуальной теме — развитию биохимических и структурных изменений в миокарде вследствие первичных дефектов и вторичных изменений метаболизма, представлена упрощенная схема классификации этих нарушений. Дан подробный анализ причин дефицита карнитина, который играет существенную роль в развитии нарушений метаболизма независимо от их генеза. Как стало известно в последнее время, распространенность этого синдрома очень высока. Приведены важные для клиницистов данные о нарушениях метаболизма, обусловленных развитием липотоксической кардиомиопатии, а также о роли резистентности к инсулину как одного из основных факторов развития сердечной недостаточности некоронарогенного генеза.

Ключевые слова: метаболизм, инсулинорезистентность, сердечная недостаточность, липотоксическая кардиомиопатия.

METABOLIC CARDIOMYOPATHIES: SYSTEMIC AND CARDIOMYOPATHIC CARNITINE DEFICIENCY, LIPOTOXIC CARDIOMYOPATHY

Semernin E. N., Gudkova A. Ia.

*I. P. Pavlov State Medical University,
V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Institute of Heart and Vessels*

Abstract. The survey, dedicated to the actual topic - the development of biochemical and structural changes in the myocardium as a result of the primary disturbances and second changes in metabolism, is represented. The simplified diagram of the classification of these disturbances is represented. The detailed analysis of the causes for the deficit of carnitine, which plays the significant role in the development of the disturbances of the metabolism independently of their genesis, is carried out. As it became known recently, the prevalence of this syndrome is very high. Important for the clinicians data about the disturbances of metabolism, caused by the development of lipotoxic cardiomyopathy, and also about the role of insulin resistance as one of the basic factors of the development of the heart failure of the noncoronarogenic genesis, are represented.

Key words: metabolism, L-carnitine, insulin resistance, heart failure, lipotoxic cardiomyopathy.

Введение

Метаболические кардиомиопатии, являются, как правило, многофакторными заболеваниями и по своему происхождению могут быть первичными и вторичными. К первичным метаболическим кардиомиопатиям относятся генетически обусловленные системные заболевания, сопровождающиеся поражением сердечной мышцы. Наследственные аномалии такого типа встречаются в популяции с частотой 1:15 000 новорожденных [1]. К ним относится липотоксическая кардиомиопатия, первичный кардиомиопатический дефицит карнитина, абerrации в митохондриальной ДНК, дефекты метаболизма ацил-КоА, ведущие к развитию вторичного дефицита карнитина и, по-видимому, дилатационная кардиомиопатия у алкоголиков, возникающая вследствие мутаций синтазы III этиловых эфиров жирных кислот. Вторичные кардиомиопатии развиваются вследствие других заболеваний (синдром Фанкони, почечно-тубулярный ацидоз, синдром мальадсорбции, сахарный диабет, а

также могут быть результатом токсического воздействия лекарственных препаратов [2].

Большинство зарегистрированных случаев метаболических кардиомиопатий ассоциировано с дефицитом изоферментов, специфичных в отношении длинноцепочечных жирных кислот. Принципиальную роль играют дефициты по ферментам, не вовлеченным непосредственно в бета-окисление, но играющих важную роль в карнитиновой системе переноса, так называемый системный и кардиомиопатический карнитиновый дефицит. При этом метаболические нарушения бета-окисления не сопровождаются снижением поступления жирных кислот в кардиомиоциты. Однако в системном кровотоке изменяются показатели содержания глюкозы, свободных жирных кислот, кетонных тел, эстерифицированного и свободного карнитина, что позволяет диагностировать тип ферментного дефицита. Ввиду важности карнитинового дефицита в развитии метаболических расстройств следует остановиться на этом более подробно.

Системный и кардиомиопатический карнитиновый дефицит

L-Карнитин (гидрокси-триметиламиномасляная кислота) является незаменимым компонентом при транспорте длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, где они подвергаются β -окислению [9]. В этом процессе карнитин играет двойную роль. Во-первых, с помощью фермента карнитин-пальмитил-трансферазы (КПТ-1), карнитин взаимодействует с длинноцепочечными жирными кислотами, образуя длинноцепочечные ацилкарнитиновые эфиры. Вторая роль — перенос свободного карнитина и длинноцепочечного ацилкарнитина через внутреннюю митохондриальную мембрану. В митохондриальном матриксе длинноцепочечный ацилкарнитин преобразуется обратно до свободного карнитина и длинноцепочечных жирных кислот с помощью карнитин-пальмитил-трансферазы (КПТ-2). Поскольку сердце здорового человека получает около 60% всей энергии через β -окисление жирных кислот [4], данная функция карнитина имеет важное значение. Другая функция карнитина — участие в удалении из митохондрий избыточных ацильных групп [5]. Кроме того, карнитин участвует в регуляции окисления глюкозы с помощью митохондриального фермента — карнитин-ацетил-трансферазы и может косвенно регулировать активность пируватдегидрогеназы [6]. В настоящее время дефицит карнитина принято подразделять на первичный и вторичный [7].

Первичный дефицит карнитина может возникать вследствие генетических нарушений, приводящих к одному или нескольким из следующих состояний:

- повреждение клеточных механизмов транспорта карнитина, нарушающее захват и/или высвобождение карнитина из тканей;
- дефект синтеза карнитина;
- ненормальная почечная задержка карнитина;
- чрезмерное разрушение карнитина;
- неполноценное кишечное всасывание карнитина.

Распространенность вторичного дефицита чрезвычайно высока, а многообразие причин создает большие трудности при трактовке данных. Особую группу составляют вторичные дефициты карнитина, развитие которых происходит вследствие широкого ряда генетических заболеваний, связанных с дефектами метаболизма ацил-КоА [7, 8, 9]. Они включают в себя генетически обусловленные метаболические нарушения, такие как:

- дефицит коротко-, средне- [10], или длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы [11];
- изовалериановая ацидемия [12, 13];
- пропионацидемия [14, 15];
- метилмалоновая ацидурия, дефицит гидроксиметилглутарил-КоА лигазы [11];

Недостаток карнитина также может быть обнаружен у пациентов с дефицитом карнитин/ацилкарнитин транслоказы [10]. В этих случаях вторичного дефицита карнитина, его тканевой уровень снижен до 25–50% от нормы. Предполагается, что образование избытка органических кислот ведет к образованию производных ацилкарнитина, которые экскретируются из тканей и

выделяются из организма быстрее, чем карнитин может быть восполнен из пищи или путем синтеза [16]. Однако эта гипотеза во многом противоречива, поскольку не все пациенты с вторичным дефицитом карнитина имеют нарушенную экскрецию ацилкарнитина, и в особенности, пациенты с дефицитом среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы [17].

Вторичный дефицит карнитина также может развиться вследствие заболевания печени, почек (синдром Фанкони, почечный тубулярный ацидоз), неполноценного питания (мальабсорбция, детское питание на основе сои) и у недоношенных детей [18, 19]. Концентрация карнитина в тканях и плазме снижается также при сахарном диабете, инфекциях и тяжелой сердечной недостаточности независимо от ее генеза [20, 21].

Вторичный дефицит карнитина может возникать вследствие лекарственной терапии такими препаратами как вальпроевая кислота, пивампициллин [22, 23]. Пивампициллин является антибиотиком, который широко применяется для лечения инфекции мочевых и дыхательных путей. Остаток пивалевои кислоты используется в этом препарате для усиления всасывания ампициллина. Пивалевои кислота высвобождается во время всасывания препарата, эстерифицируется с карнитином, и впоследствии выводится с мочой как пивалокарнитиновый эфир. Данные пациенты, как правило, имеют снижение плазменных и тканевых концентраций карнитина до 10–50% от нормальных значений и повышенное отношение плазменного ацилкарнитина к общему карнитину.

Клинические проявления и лечение первичного и вторичного дефицита карнитина

В настоящее время имеются данные, что первичный дефицит карнитина может приводить к развитию кардиомиопатии, проявления которой отсутствуют при рождении и, как правило, возникают в течение первых 3–4 лет жизни [24, 17]. Поскольку терапия L-карнитином предотвращала и/или способствовала обратному развитию данной дисфункции миокарда [24], то для описания этого состояния был использован термин «симптоматического» дефицита карнитина [17]. Это относительно редкая форма дефицита карнитина, которая приводит к снижению мышечного и плазменного содержания карнитина до 10% от нормальных значений и сопровождается выраженным нарушением сердечной функции. В случаях отсутствия заместительной терапии карнитином данное заболевание может закончиться летальным исходом [25].

В исследованиях, выполненных у пациентов с дефицитом длинноцепочечной или короткоцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, было обнаружено угнетение сократительной функции сердца [7]. Однако, необходимо отметить, что исследований, в которых адекватно оценивалась сократительная функция миокарда выполнено мало, при этом обследование проводилось только в состоянии покоя.

Симптомы, связанные с первичным и вторичным дефицитом карнитина включают миопатию, накопление

липидов, гипотонию, энцефалопатию, гипогликемию и метаболический ацидоз. Несмотря на то, что не у каждого пациента с дефицитом карнитина проявляются все эти симптомы и порой очень трудно различить, связаны ли они с дефицитом карнитина или со скрытым сопутствующим генетическим метаболическим нарушением, связь между синдромом первичного дефицита карнитина и развитием кардиомиопатии на сегодняшний день доказана. Известно также, что многие виды вторичного дефицита карнитина часто ассоциируются с кардиомиопатией. Однако у большинства больных вторичный дефицит карнитина выражен умеренно и обычно не приводит к тяжелой кардиомиопатии. В таких случаях нарушение сократительной функции миокарда может быть выявлено только при значительных нагрузках, когда метаболические потребности сердца значительно повышены. Кроме того, у пациентов имеющих вторичный дефицит карнитина довольно трудно дифференцировать проявления собственно дефицита карнитина от симптомов, вызванных первичным метаболическим нарушением. Дефицит карнитина выявляется в самых различных ситуациях. Так, Winter с соавт. при анализе 643 пациентов с доказанным дефицитом карнитина только у 109 пациентов выявили различные метаболические нарушения. Причиной дефицита карнитина у 128 из обследованных лиц было лечение вальпроевой кислотой, а у 4 больных терапия онкопрепаратами. У 92 пациентов была доказана роль неполноценного питания, 10 случаев составили пациенты с почечной тубулярной дисфункцией и у 5 пациентов имела место тяжелая степень мальабсорбции. Среди обследованных пациентов с дефицитом карнитина было 77 недоношенных детей. Этиология дефицита карнитина у других 218 пациентов осталась не выясненной, а в целом распространенность этого состояния чрезвычайно высока.

Как уже было указано выше, целый ряд лекарственных препаратов может приводить к развитию дефицита карнитина. Так в работах Holme и соавт. (1989) показано, что лечение пивалатом в течении 1–3 лет у детей приводило к 5–10% снижению плазменного карнитина, без признаков поражения сердца. При длительном наблюдении данных пациентов было обнаружено, что многие из них жаловались на усталость и раздражительность. На фоне терапии L-карнитином эти симптомы исчезли. У этих пациентов так же наблюдалось нарушение кетогенеза [26]. Более того, установлено, что как при коротком курсе, так и при длительном лечении пивалевой кислотой, нарушается образование кетонных тел [27].

В исследовании, проведенном Abrahamsson и соавт. в 1995 г., семь добровольцев в течение 7–8 недель получали терапию пивмециллином. На фоне проводимой терапии общее содержание мышечного карнитина снизилось на 46%, средняя толщина межжелудочковой перегородки и средняя толщина свободных стенок ЛЖ в диастолу уменьшились на 14%, а масса левого желудочка на 10%. После курса терапии L-карнитином, который проводился в течение 15 месяцев, эти параметры увеличились, но так и не достигли исходных значений. Таким образом, проведенное исследование показало, что продолжительное лечение пивалевой кислотой вызывает

дефицит карнитина и структурное ремоделирование миокарда, которое не подвергается полному обратному развитию на фоне заместительной терапии L-карнитином [28].

Таким образом, при высокой распространенности вторичного дефицита карнитина многие причины его возникновения остаются невыясненными, кроме того, не вполне ясны биологические и клинические последствия этого состояния, не разработаны адекватные экспериментальные модели вторичного дефицита карнитина.

В то же время системный и кардиомиопатический карнитиновый дефицит составляет одно из важных звеньев патогенеза метаболического сердечно-сосудистого синдрома, что делает необходимым его дальнейшее изучение.

Липотоксическая кардиомиопатия

Наследственные и приобретенные метаболические кардиомиопатии часто связаны со значительным накоплением липидов в кардиомиоцитах.

Низкая растворимость жирных кислот в воде ухудшает их транспорт внутрь клетки. Однако, в кардиомиоцитах присутствуют специальные белки, способные нековалентно связывать жирные кислоты, а также осуществлять их клеточный захват и внутриклеточный транспорт. Эти белки получили название «белков, связывающих жирные кислоты» (FABPs — fatty acid binding proteins). Большинство захваченных миокардом жирных кислот проходит сарколемму через специальный передаточный механизм, состоящий из одного и более связанных с мембраной FABPs. Наиболее вероятно, что дальнейший транспорт жирных кислот внутри клетки к местам их метаболической утилизации осуществляется цитоплазматическими FABPs [48].

Для подтверждения этого, предложенная Hsiu-Chiang Chiu, J.Schaffer и соавт.(2001) была создана модель липотоксической кардиомиопатии у линии трансгенных мышей [30]. В условиях эксперимента была индуцирована избыточная экспрессия кардиальной длинноцепочечной ацил-КоА синтетазы, которая является важным ферментом в направленном транспорте жирных кислот через клеточную мембрану. В результате этого было выявлено значительное накопление триглицеридов в кардиомиоцитах, что приводило к гипертрофии сердца с последующей дисфункцией левого желудочка и преждевременной смертью. Причем гибель кардиомиоцитов частично происходила из-за индуцированного липидами апоптоза. Результаты исследования подтвердили гипотезу, что несоответствие между захватом жирных кислот кардиомиоцитами и их утилизацией в митохондриях ведет к отложению в миокарде токсичных липидных комплексов и вызывает нарушение сократительной способности миокарда [31].

С другой стороны увеличивается количество сообщений о важной роли инсулинорезистентности в развитии сердечной недостаточности некоронарогенного генеза [32]. В норме ответ миокарда на нарушение метаболизма включает увеличение эффективности энергетического обмена. Инсулинорезистентность отменяет

адаптивный ответ, способствует увеличению симпатической активности, оксидативного стресса, а также развитию воспаления, липотоксичности, и в конечном итоге фиброза. Существование кардиомиопатии, развившейся вследствие инсулинорезистентности, было неоднократно продемонстрировано на примере животных моделей. В клинических исследованиях показана четкая связь между инсулинорезистентностью и развитием сердечной недостаточности. Существует мнение, что в будущем для лечения сердечной недостаточности, вызванной инсулинорезистентностью будут использоваться антидиабетические препараты и средства модулирующие метаболизм, прежде всего, L-карнитин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guertl B., Noehammer C., Hoesler G. Metabolic cardiomyopathies // *Int. J. Exp. Path.* — 2000. — № 81. — P. 349–372.
2. Dagan T., Sable C., Bray J., Gerschenson M. Mitochondrial dysfunction and antiretroviral nucleoside analog toxicities: what is evidence? 2002. Published by Elsevier Science B.V. and Mitochondrial Research Society.
3. Bremer J. Carnitine-metabolism and function // *Physiol. Rev.* — 1983. — №63. — P.1421–1480.
4. Neely J. R., Morgan H. A. Relationship between carbohydrate metabolism and energy balance of heart muscle // *Ann. Rev. Physiol.* — 1974. — № 36. — P. 413–459.
5. Bieber L., Emaus R., Valkner K., Farrell S. Possible functions of short-chain and medium-chain carnitine acyltransferases // *Fed. Proc.* — 1982. — № 41. — P. 2858–2862.
6. Broderick T., Christos S., Wolf B., DiDomenico D., Shug A., Paulson D. Fatty acid oxidation and cardiac function in the sodium pivalate model of secondary carnitine deficiency // *Metabolism.* — 1995. — № 44. — P. 499–505.
7. DeVivo D. C., Tein I. Primary and secondary disorders of carnitine metabolism // *Int. Ped.* — 1990. — № 5. — P. 134–141.
8. Duran M., Loof N.E., Ketting D., Dorland L. Secondary carnitine deficiency // *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* — 1990. — № 28. — P. 359–363.
9. Rebouche C. J., Engel A. G. Carnitine metabolism and deficiency syndromes // *Mayo Clin. Proc.* — 1983. — № 58. — P. 533–540.
10. Regitz V., Bossaller C., Strasser R., Muller M., Shug A. L., Fleck E. Metabolic alterations in end-stage and less severe heart failure — myocardial carnitine decrease // *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* — 1990. — № 28. — P. 611–617.
11. Stanley C. A., Berry G. T., Bennett M. J., Willi S. M., Treem W. R., Hale D. E. Renal handling of carnitine is secondary carnitine deficiency disorders // *Pediatr. Res.* — 1993. — № 34. — P. 89–97.
12. Chalmers R. A., Stacey T. E., Tracey B. M., De Souse C., Roe C. R., Millington D. S., Hoppel C. L. L-carnitine insufficiency in disorders of organic acid metabolism: response to L-carnitine by patients with methylmalonic aciduria and 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria // *J. Inher. Metab. Dis.* — 1984b. — № 7 (Suppl 2). — P. 109–110.
13. Roe C. R., Millington D. S., Maltby D. A., Kahler S. G., Bohan T. P. L-carnitine therapy in isovaleric academia // *J. Clin. Invest.* — 1984. — № 74. — P. 2290–2295.
14. Shapira Y., Gutman A. Muscle carnitine deficiency in patients using valproic acid // *J. Pediatr.* — 1991. — № 118. — P. 646–649.
15. Kurczynski T. W., Hoppel C. L., Goldblatt P. J., Gunning W. T. Metabolic studies of carnitine in a child with propionic academia // *Ped. Res.* — 1989. — № 26. — P. 63–66.
16. Re C. R., Millington D. S., Maltby D. A., Bohan T. P., Hoppel C. L. L-carnitine enhances excretion of propionyl coenzyme A as propionylcarnitine in propionic academia // *J. Clin. Invest.* — 1993.
17. Chalmers R. A., Roe C. R., Stacey C. E., Hoppel C. L. Urinary excretion of L-carnitine and acylcarnitine by patients with disorder of organic acid metabolism: evidence for secondary insufficiency of L-carnitine // *Ped. Res.* — 1984a. — № 18. — P. 1325–1328.
18. Ahmad S., Dasgupta A., Kenny M. A. Fatty acid abnormalities in hemodialysis patients: effect of L-carnitine administration // *Kidney Int.* — 1989. — № 36 (Suppl. 27). — P. S243–S246.
19. Ahmad S., Robertson H. T., Golper T. A., Wolfson M., Kurtin P., Katz L. A., Hirschberg R., Nicora R., Ashbrook D. W., Kopple J. D. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. II. Clinical and biochemical effects // *Kidney Int.* — 1990. — № 38. — P. 912–918.
20. Heinonen O. J., Takala J. Carnitine status during prolonged total parenteral nutrition // *J. Ped.* — 1993. — № 122. — P. 503.
21. Heinonen O. J., Takala J., Kvist M. Effect of food restriction on tissue carnitine concentration in rat // *Clin. Nutr.* — 1991. — № 10. — P. 85–90.
22. Paulson D. J., Sanjak M., Shug A. L. Carnitine deficiency and the diabetic heart. In: Carter A. L. (ed). *Current Concepts in Carnitine Research*. CRC Press, Boca Raton, Florida. Rich-Edwards J. F., Stampfer M. J., Manson J. E. et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976 // *BMJ.* — 1997. — № 315. — P. 396–400.
23. Astro-Gago M., Camina F., Rodriguez-Segade S. Carnitine deficiency caused by valproic acid // *J. Pediatr.* — 1992. — № 120. — P. 496.
24. Buse S. J., Stokes T. C., Patel S., Cooper M. B., Betteridge D., Payne J. E. Carnitine deficiency associated with long-term pivampicillin treatment: the effect of replacement therapy regime // *Postgrad. Med. J.* — 1992. — № 68. — P. 932–934.
25. Christensen E. Cardiomyopathy and abnormal carnitine metabolism // *J. Pediatr.* — 1989. — № 114. — P. 903.
26. Scholte H. R., Rodrigues Pereira R., de Jonge P. C., Luyt-Houwin I. E., Hedwig M., Verduin M., Ross J. D. Primary carnitine deficiency // *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* — 1990. — № 28. — P. 351–357.
27. Holme E., Jacobson C. E., Nordin I. Carnitine deficiency induced by pivampicillin and pivmecillinam therapy // *Lancet.* — 1989. — № 2. — P. 469–472.
28. Holme E., Jodal U., Lindstedt S., Nordin I. Effects of pivalic acid-containing prodrugs on carnitine homeostasis and on response to fasting in children // *Scand. J. Clin. Laborat. Invest.* — 1992. — № 52. — P. 361–372.
29. Abrahamsson K., Mellander M., Eriksson B. O., Holme E., Jodal V., Jonsson A., Lindstedt S. Transient reduction of human left ventricular mass in carnitine depletion induced by antibiotics containing pivalic acid // *Br. Heart. J.* — 1995. — № 74. — P. 656–659.
30. Schaap Frank G., van der Vusse Ger J., Glatz Jan F. C. Fatty acid-binding proteins in the heart // *Mol. Cell. Biochem.* — 1998. — № 180. — P. 43–51.
31. Chiu Hsiu-Chiang et al. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 107, № 7. — P. 813–82.
32. Witteles R., Fowler M. Insulin-Resistant Cardiomyopathy // *J. of the Am. College of Cardiology.* — 2008; 51; P. 93–102.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

*Сердечная Е. В.¹, Татарский Б. А.², Истомина Т. А.¹, Кульминская Л. А.¹,
Казакевич Е.В.¹, Попов В.В.¹*

¹Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия

²ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Институт сердца и сосудов, Санкт-Петербург

Резюме. В представленной статье охарактеризовано аллельное распределение шести генов, определяющих склонность к тромбофилии. Было обследовано 19 пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших тромбоэмболический инсульт и имеющих тромбы в ушке левого предсердия, и 48 пациентов неосложненной формой ФП. Выявлено статистически значимое увеличение частоты мутантного А-аллеля гена FGB у пациентов осложненной формой ФП по сравнению с контролем. Независимыми предикторами риска тромбоэмболического инсульта могут быть носительство FGB-455A, наличие митральной недостаточности среднетяжелой степени, длительность ФП более 48 часов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, факторы свертывания крови, тромбофилия, фибриноген, тромбоэмболические осложнения.

ADDITIONAL RISK MARKERS OF THROMBOEMBOLIC STROKE IN THE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

*Serdechnaya E. V.¹, Tatarskiy B. A.², Istomina T. A.¹, Kul'minskaya L. A.¹,
Kazakevitch E. V.¹, Popov V. V.¹*

¹North State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

²V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Institute of Heart and Vessels

Abstract. In this study, the allelic distribution of six genes determining predisposition to thrombophilia was characterized. We examined 19 patients with atrial fibrillation with a history of thromboembolic stroke and having thrombi in the left atrial appendage, and 48 patients with uncomplicated type of atrial fibrillation. Statistically significant increase in the frequency of mutant A-allele of FGB gene was found in the patients with atrial fibrillation having the above-mentioned complications. Independent predictors of cardioembolic stroke could be the carriage of FGB-455A, presence of mitral regurgitation of moderate severity, and duration of atrial fibrillation of more than 48 hours.

Key words: atrial fibrillation, clotting factors, thrombophilia, fibrinogen, thromboembolism.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из самых распространенных аритмий [1, 2]. Наиболее грозными ее осложнениями являются ишемический инсульт (ИИ) и системные эмболии, частота которых у данной категории больных в 6 раз выше, чем при синусовом ритме [3, 4]. Ишемический инсульт и системные эмболии у больных с ФП, как правило, носят тромбоэмболический характер. Их источником в большинстве случаев служит тромбоз ушка левого предсердия (УЛП) [5, 6]. Факторы риска тромбоэмболических осложнений в настоящее время установлены и на анализе их представлены разные риск-стратификации [7].

В эпидемиологических исследованиях было показано, что повышение уровня ряда факторов свертывания крови, увеличение агрегационных свойств тромбоцитов, изменение содержания в крови компонентов фибринолитической системы являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИИ [8]. И хотя нарушения в плазменном и тромбоцитарных звеньях гемостаза генетически детерминируются, вклад мутационных повреждений генов, кодирующих факторы свертывания крови, тромбоцитарные рецепторы и компоненты системы фибринолиза в увеличении

риска развития артериальных тромбозов (особенно у пациентов с ФП) к настоящему времени не определен.

Исходя из вышеизложенного, представляется актуальным проанализировать аллельное распределение шести генетических детерминант, определяющих склонность к тромбофилии, у пациентов с ФП, перенесших ИИ или имеющих тромбы в УЛП и определить дополнительные маркеры риска тромбоэмболического инсульта у больных с ФП.

Материалы и методы

В исследование были включены 67 больных с различными формами ФП (52 мужчин и 15 женщин), средних возраст которых составил 52,0 (48,0–55,5) года. Все пациенты на этапе включения в исследование прошли полное клинико-инструментальное обследование с целью выявления основного заболевания и наличия факторов риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО). К факторам риска ТЭО относили предшествующий ИИ, преходящее нарушение мозгового кровообращения, артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), сердечную недостаточность (СН),

сахарный диабет (СД). К эхокардиографическим факторам риска относили нарушение сократимости миокарда левого желудочка, а также тромбоз или выраженное спонтанное эхоконтрастирование ушка или полости левого предсердия.

Деление на формы ФП проводилось по общепринятой градации [8]. Диагноз ИИ ставился на основании углубленного неврологического обследования с использованием компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Чреспищеводное эхокардиографическое исследование выполнялось на ультразвуковой системе Hewlett–Packard SONOS 2000, оснащенной мультиплановым чреспищеводным датчиком с частотой 5 МГц.

Уровень фибриногена плазмы крови (ФГ) определяли гравиметрическим методом, верхняя граница нормы — 4 г/л. Уровень D-димера в плазме определяли полуколичественным методом с использованием латекс-аглоутинации («Dimertest», Австрия).

ИБС была диагностирована у 16 пациентов (24%), АГ — у 52 (77,6%), у 31 больных (46%) ФП не имела очевидных причин. Из этих пациентов 7 (18%) перенесли ИИ, 12 (11%) имели тромбы в УЛП. У 26 больных (39%) имелись два и более фактора риска ТЭО. В соответствии с задачами исследования пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 19 пациентов, перенесших ИИ и имеющих тромбы в УЛП, 2-ю группу — 48 пациентов ФП без ТЭО, составивших контрольную группу. Для оценки тромбоэмбологического потенциала у пациентов 1-й и 2-й групп был проведен сравнительный анализ сопутствующей кардиальной патологии, структурных изменений сердца, некоторых показателей системы гемостаза, аллельного распределения генетических детерминант.

Для генотипирования выделяли ДНК стандартным фенольно-хлороформным методом из лимфоцитов периферической крови. Идентификацию аллельных вариантов генов V фактора свертывания (или FV Leiden), протромбина G 20210 G/A, фибриногена (FGB G/A-455), метилентетрагидрофолат редуктазы (C677T MTHFR), рецептора тромбоцитов Пб/IIIa (P1A1/A2 GpIIIa), ингибитора активатора плазминогена 1 типа (4G/5G PAI-1) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом (генетическое исследование выполнялось на базе Российского НИИ Гематологии и Трансфузиологии г. С.-Петербург).

Результаты обрабатывали с использованием программ «SPSS 11.5». Анализ количественных признаков проводили с использованием двустороннего t-теста для несвязанных совокупностей и U-теста Манна–Уитни. Анализ качественных признаков проводился с использованием теста χ^2 по Пирсону и точного двустороннего критерия Фишера. Относительный риск (ОР) рассчитывали с 95% конфиденциальным интервалом (ДИ). Многомерный анализ проводили с использованием бинарной логистической регрессии с пошаговым добавлением переменных.

Результаты исследования и обсуждение

Частота тромбоза УЛП и тромбоэмболического инсульта (ТЭИ) не была связана с длительностью анамнеза ФП, общим количеством и частотой рецидивов. В то же время, тромбоэмболические осложнения чаще — 63,2% случаев ($p < 0,01$) — встречались у пациентов с персистирующей формой ФП (табл. 1).

Как следует из полученных данных, тромбоз УЛП и тромбоэмболический инсульт (ТЭИ) достоверно чаще

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО, БИОХИМИЧЕСКОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ
ПАЦИЕНТОВ ВЫДЕЛЕННЫХ ГРУПП

Показатель	Все больные (n = 67)	1-я группа (n = 19)	2-я группа (n = 48)	P
Возраст	52,0 (48,0–55,5)	52,0 (50,5–56,5)	52,5 (47,5–55,0)	0,443
Пол, мужской	52 (77,6)	16 (84,2)	36 (75,0)	0,527
Артериальная гипертензия	52 (77,6)	16 (84,2)	36 (75,0)	0,527
ИБС	16 (23,9)	8 (42,1)	8 (16,7)	0,053
в т. ч. ИМ	4 (6,0)	0 (0,0)	4 (8,3)	0,571
Сердечная недостаточность	45 (67,2)	14 (73,7)	31 (64,6)	0,571
Сахарный диабет	2 (3,0)	1 (5,3)	1 (2,1)	0,496
Идиопатическая форма	31 (46,3)	6 (31,6)	25 (52,1)	0,176
Перенесенные ТЭО	6 (9,0)	2 (10,5)	4 (8,3)	1,000
Персистирующая форма	25 (37,3)	12 (63,2)	13 (27,1)	0,011
Среднее АД				
систолическое	130 (120–140)	140 (120–145)	120 (120–140)	0,045
диастолическое	80 (80–90)	90 (80–90)	80 (80–90)	0,091
ГЛЖ	29 (43,3)	13 (68,4)	16 (33,3)	0,014
Два и более ФР ТЭО	26 (38,8)	13 (68,4)	13 (27,1)	0,002
Фибриноген, г/л	3,5 (3,0–4,0)	3,0 (2,95–3,5)	3,5 (3,0–4,2)	0,128
Левое предсердие, мм	40,0 (37,0–45,0)	45,0 (41,0–47,0)	39,0 (36,0–42,0)	< 0,001
Фракция выброса, %	61,0 (58,4–64,0)	58,7 (56,0–63,0)	62,0 (60,0–64,65)	0,032
Недостаточность митр. клапана II степени	32 (48,5)	15 (83,3)	17 (35,4)	< 0,001

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ВЫДЕЛЕННЫХ ГРУПП (%)

Мутации	1-я группа (n = 19)			Частоты аллелей	2-я группа (n = 48)			Частоты аллелей
	Генотипы				Генотипы			
	nn	Nm	Mm		Nn	nm	mm	
FV Leiden	17 (89,5%)	2 (10,5%)	—	n — 36 (94,7%) m — 2 (5,3%)	47 (97,9%)	1 (2,1%)	—	n — 95 (99,0%) m — 1 (1,0%)
C677T MTHFR	CC 12 (63,2%)	CT 7 (36,8%)	TT —	C — 31 (81,6%) T — 7 (18,4%)	CC 23 (47,9%)	CT 21 (43,8%)	TT 4 (8,3%)	C — 67 (69,8%) T — 29 (30,2%)
4G/5G PAI-1	5G/5G 4 (21,1%)	4G/5G 12 (63,2%)	4G/4G 3 (15,8%)	5G — 20 (52,6%) 4G — 18 (47,4%)	5G/5G 7 (14,6%)	4G/5G 27 (56,3%)	4G/4G 14 (29,2%)	5G — 41 (42,7%) 4G — 55 (57,3%)
P1 A1/A2 GPIIa	A1/A1 13 (68,4%)	A1/A2 5 (26,3%)	A2/A2 1 (5,3%)	A1 — 31 (81,6%) A2 — 7 (18,4%)	A1/A1 31 (64,6%)	A1/A2 16 (33,3%)	A2/A2 1 (2,1%)	A1 — 78 (81,2%) A2 — 18 (18,8%)
FG G/A-455	G/G 9 (47,4%)	G/A 9 (47,4%)*	A/A 1 (5,3%)	G — 27 (71,1%) A — 11 (28,9%)*	G/G 39 (81,3%)*	G/A 8 (16,7%)	A/A 1 (2,1%)	G — 86 (89,6%) A — 10 (10,4%)
G 20210 G/A	19 (100,0%)	—	—	n — 38 (100,0%) m — 0 (0,0%)	47 (97,9%)	1 (2,1%)	—	n — 95 (99,0%) m — 1 (1,0%)

выявлялись при наличии ИБС ($p < 0,05$). Средние значения артериального давления (АД) у пациентов, имеющих ТЭО, оказались более высокими по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Средние значения максимального систолического АД также оказались достоверно более высокими ($p < 0,01$) у пациентов осложненной ФП, в то же время различий по уровню диастолического АД отмечено не было.

В группе больных с тромбозом чаще встречались сочетания двух и более факторов риска (ФР) — 68,4% ($p < 0,002$). Это увеличивало риск ТЭО в 3,5 раза ($OR = 3,42$ ДИ 95% 1,48–7,86). Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) также выявлялась чаще у пациентов перенесших ИИ и имеющих тромбы в УЛП ($p < 0,01$).

При оценке сократительной функции ЛЖ средние значения фракции выброса (ФВ) оказались более высокими у пациентов с неосложненной ФП. Размеры ЛП были достоверно больше у пациентов с осложненной ФП — 45 мм по сравнению с контрольной группой (39 мм, $p < 0,001$). Наличие митральной недостаточности II степени, также отмечено чаще у пациентов перенесших ИИ и имеющих тромбы в ушке ЛП (83,3% и 35,4%, соответственно $p < 0,001$).

Маркерами гиперкоагуляционного и предтромботического состояния являются: повышение содержания D-димера, фибриномономерных комплексов (ФМК). Достоверных различий в содержании маркеров гиперкоагуляции в сравниваемых группах не было. В то же время повышенное содержание маркеров тромбинемии было отмечено у пациентов, как осложненной, так и неосложненной формой ФП. Уровень фибриногена не превышал нормальных значений в обеих группах. Средние значения уровня гемоглобина и гематокрита оказались более высокими у пациентов осложненной ФП 155 г/л ($p < 0,05$) и 44,9 ($p < 0,01$).

Анализ аллельного распределения исследуемых генетических детерминант показал статистически значимое увеличение (47,4%) частоты встречаемости мутантного А-аллеля гена FGB по сравнению с контролем и (16,7%) $p < 0,05$ (табл. 2). Достоверных различий по

остальным генетическим детерминантам выявлено не было. Наличие FGB-455 G/A A+-генотипа повышало риск развития тромбоза УЛП и ТЭИ в 3 раза ($OR = 2,7$ ДИ 95% 1,30–5,40). Достоверных различий в уровнях фибриногена, у пациентов, имеющих как GG-, так и GA-, и AA-генотип, в сравниваемых группах выявлено не было.

Одной из задач исследования был поиск предикторов тромба в УЛП и ТЭИ у больных ФП. С помощью логистического регрессионного анализа выявлено 6 факторов риска ТЭО (табл. 3). При одномерном анализе значимыми факторами риска развития инсульта и тромбоза УЛП оказались: носительство FGB-455A ($OR = 2,7$), длительность эпизода ФП более 48 часов ($OR = 5,5$), ГЛЖ ($OR = 2,8$), увеличение ЛП ≥ 45 мм ($OR = 4,4$), наличие недостаточности митрального клапана II ст. ($OR = 5,3$), наличие 2 и более ФР ТЭО ($OR = 3,4$).

Достоверно значимыми независимыми факторами риска при многомерном логистическом регрессионном анализе были: носительство FGB-455A ($OR = 5,0$ ДИ 95% 1,03–23,51), длительность эпизода МА > 48 часов ($OR = 8,0$ ДИ 95% 1,66–38,69), наличие недостаточности митрального клапана среднетяжелой степени ($OR = 5,4$ ДИ 95% 1,22–24,24).

Проведен анализ комбинаций различных генотипов-455 локуса гена FGB и значимых факторов риска, тромбозомболических осложнений, выявленных в одномерном анализе. Были сформированы следующие группы: (1) GG-генотип без факторов риска, (2) GG-генотип с факторами риска, (3) GA + AA-генотип без факторов риска, (4) GA + AA-генотип с факторами риска.

При отсутствии патологического генотипа и значимых факторов риска вероятность тромбоза была минимальная. При наличии одного из факторов риска и GG-генотипа, статистически значимая степень риска отмечена при увеличении ЛП ($OR = 3,56$ ДИ 95% 1,12–19,46) и митральной недостаточности II степени ($OR = 4,50$ ДИ 95% 1,04–24,24). Существенное возрастание степени риска происходит при комбинации A+-генотипа и одного из факторов. Так, у пациентов с ИБС носителей

Таблица 3

ПРЕДИКТОРЫ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ (n = 67)

Признак	Группа 1* (n = 19)	Группа 2* (n = 48)	Одномерный анализ		Многомерный анализ	
			ОР (95%ДИ)	p†	ОРс (95%ДИ)	p*
GA-генотип FGB	9 (47,4)	8 (16,7)	2,65 (1,30–5,40)	0,014	4,91 (1,03–23,51)	0,046
ИБС	8 (42,1)	8 (16,7)	2,32 (1,13–4,75)	0,053	—	—
Длительность эпизода МА > 48 часов	16 (84,2)	17 (35,4)	5,49 (1,76–17,12)	<0,001	8,01 (1,66–38,69)	0,010
Курение	9 (47,4)	12 (25,0)	1,97 (0,94–4,12)	0,088	—	—
Гипертрофия ЛЖ	13 (68,4)	16 (33,3)	2,84 (1,23–6,56)	0,014	—	—
Среднее САД > 140 мм рт. ст. [‡]	5 (26,3)	6 (12,5)	1,82 (0,82–4,01)	0,270	—	—
Среднее ДАД > 90 мм рт.ст. [‡]	10 (52,6)	14 (29,2)	1,99 (0,94–4,21)	0,093	—	—
2 и более факторов риска ТЭО	13 (68,4)	13 (27,1)	3,42 (1,48–7,86)	0,002	—	—
Гемоглобин > 160 г/л	5 (26,3)	7 (15,2)	1,58 (0,70–3,53)	0,311	—	—
Левое предсердие ≥ 45 мм	11 (61,1)	6 (12,8)	4,44 (2,06–9,58)	<0,001	—	—
ФВ < 50%	2 (11,1)	3 (6,3)	1,53 (0,48–4,83)	0,608	—	—
Недостаточность митрального клапана II	15 (83,3)	17 (35,4)	5,31 (1,70–16,64)	0,001	5,44 (1,22–24,24)	0,026

Примечания: * Группа 1 — пациенты с ОНМК. Группа 2 — пациенты с МА без осложнений. Признаки представлены как абсолютные частоты (%). † Использовался точный критерий Фишера, двусторонний тест. * ОРс — относительный риск, скорректированный с учетом влияния других факторов при множественном логистическом регрессионном анализе.

A-аллеля риск увеличивался в 4 раза (ОР = 4,29 ДИ 95% 1,96–9,38). При A+ генотипе и ГЛЖ в 5 раз (ОР = 5,45 ДИ 95% 2,04–14,55), увеличении ЛП в 8 раз (ОР = 7,93 ДИ 95% 2,99–20,99), митральной недостаточности II степени в 10 раз (ОР = 9,82 ДИ 95% 2,47–39,10). При увеличении длительности аритмии более 48 часов у носителей A-аллеля риск тромбоза увеличивается в 11 раз (ОР = 11,25 ДИ 95% 2,93–43,19).

Таким образом, полученные данные подтверждают значение традиционных факторов риска: АГ, перенесенного инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения, ХСН, пожилого возраста, СД и ИБС в развитии ИИ. В последнее десятилетие благодаря достижениям в молекулярной медицине стало ясно, что развитие патологии во многом определяется наличием генетической предрасположенности. В качестве кандидатных генов, играющих ведущую роль в генезе сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время рассматриваются гены, вовлеченные в липидный гомеостаз, коагуляцию, биологию гладкомышечных и эндотелиальных клеток [9]. Результаты настоящего исследования подтверждают, что развитие ИИ происходит при комплексном взаимодействии внешних и генетических факторов.

Известно, что при ФП активируется система свертывания крови, что проявляется повышением уровня маркеров ее активации: комплекса тромбин-антитромбин III, β-тромбоглобулина, D-димера; нарушается функция эндотелия — о чем свидетельствует повышение маркера повреждения эндотелия — фактора фон Виллебранда. Кроме того, при ФП повышаются уровень фибриногена и тканевого активатора плазминогена, считающиеся факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Доказано, что высокий уровень фибриногена плазмы крови является независимым фактором риска ИИ [10]. Замена G на A в промоторной области гена FGB приводит к повышению уровня ФГ плазмы крови [11]. Также показано, что носительство A⁻⁴⁵⁵ аллеля является фактором риска периферического и коронарного атеротромбоза. Гомозиготное состояние по A⁻⁴⁵⁵-аллелю ассоциировано с наиболее высокими показателями как базального, так и индуцированного уровней фибриногена.

Однако недавнее исследование, проведенное в Великобритании, показало, что полиморфизм 148 C/T гена фибриногена в большей степени связан с высоким уровнем фибриногена [12]. Связь –455 G/A полиморфизма гена фибриногена с инсультом была продемонстрирована в 4 исследованиях [13]. Исследование, проведенное в Тампере, продемонстрировало значимую ассоциацию между частотой ишемического инсульта и наличием A-аллеля гена фибриногена [14]. Ряд других исследований не отметили увеличение частоты инсульта у носителей A-аллеля фибриногена.

Наше исследование позволило подтвердить, что носительство A⁻⁴⁵⁵-аллеля является независимым предиктором риска ТЭО. В то же время средние уровни фибриногена, как у пациентов осложненной ФП, так и контрольной группы оставались нормальными. Не было выявлено различий в содержании фибриногена и при различных генотипах FGB между пациентами перенесшими ИИ и контрольной группой. Наши пациенты являлись преимущественно гетерозиготными носителями A⁻⁴⁵⁵-аллеля. Об отсутствии повышения концентрации фактора I при гетерозиготном носительстве этого гена предупреждают и ряд других авторов. Таким образом,

только количественного определения уровня фибриногена с целью стратификации риска пациентов недостаточно.

Доказано, что умеренная гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития церебрального инфаркта. Ранее было отмечено увеличение частоты Т 677 аллеля гена МТНFR у больных, перенесших ИИ, по сравнению со здоровыми лицами. В проведенном исследовании увеличения частоты тромбоза по мере накопления частоты Т 677-аллеля гена МТНFR подтвердить не удалось. Ряд исследователей не находят повышения частоты С677Т МТНFR у пациентов по сравнению с контролем.

В данной работе было выявлено различие в частоте тромбоза УЛП у пациентов с различными формами ФП, что совпадает с результатами других исследований. Наличие тромбоза в УЛП коррелировало с длительностью существования ФП. Хотя не было выявлено зависимости тромбоза УЛП и ИИ от количества рецидивов ФП, хотелось обратить внимание на тот факт, что половина пациентов с тромбозами УЛП имела первый эпизод ФП.

Представляется, что расширение ЛП, снижение скорости кровотока, а также повышенное содержание фибриногена и гематокрита являются независимыми предикторами тромбоза. При поиске предикторов тромбоза в УЛП у больных с ФП было обнаружено, что выявленные с помощью однофакторного анализа корреляции тромбоза УЛП с увеличением ЛП, ГЛЖ потеряли свою значимость при многофакторном анализе. Высокой прогностической значимостью в отношении тромбоза обладают носительство FGB-455A, длительность эпизода ФП > 48 часов, наличие недостаточности митрального клапана среднетяжелой степени. В исследовании установлено, что наряду с традиционными факторами риска ТЭО, учет генетических факторов может улучшить стратификацию риска пациентов с ФП и обеспечить адекватный выбор и длительность антикоагулянтной терапии.

Выводы

1. Независимыми предикторами риска тромбоэмболического инсульта у пациентов в возрасте до 60 лет могут быть носительство FGB-455A, митральная недостаточность среднетяжелой степени, длительность ФП более 48 часов.

2. Определение FGB G-455A может быть рекомендовано пациентам ФП с целью выделения групп повышенного риска развития тромбозов, особенно у возрастных групп до 60 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Onundarson P., Thorgeirsson G., Jonmundsson E. et al.* Chronic atrial fibrillation—Epidemiologic features and 14 year follow up: A case control study. *Eur Heart J.* 1987; 3:521–527.
2. *Wolf P., Dawber T., Thomas E. et al.* Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study. *Neurology.* 1978; 28:973–977.
3. *Tanaka H., Hayashi M., Date C. et al.* Epidemiologic studies of stroke in Shibata, a Japanese provincial city: Preliminary report on risk factors for cerebral infarction. *Stroke.* 1985; 16:773–780.
4. *Flegel K., Shipley M., Rose G.* Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet.* 1987; 1:526–529.
5. *Leung D., Davidson P., Granney G. et al.* Thromboembolic risks of left atrial thrombus detected by transesophageal echocardiogram. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79:626–629.
6. *Al-Saady N., Obel O., Caam A.* Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart.* 1999; 82:547–554.
7. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006; 7:257–354.
8. *Folsom A.* Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view. *Tromb. Haemost.* 2001; 86:366–373.
9. *Marian A.* Genetic risk factors for myocardial infarction. *Current opinion in Cardiology.* 1998; 13:171–178.
10. *Ernst E., Resch K.* Fibrinogen as cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of literature. *Ann. Internal. Med.* 1993; 118:956–963.
11. *Behague I., Poirier O., Nicaud V.* β -Fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction: the ECTIM Study Etude Cas-Temoins sur l' Infarctus du Myocarde. *Circulation.* 1996; 93:440–449.
12. *Cook D., Cappuccio E., Atkinson R.* Ethnic differences in fibrinogen levels: the role of environmental factors and the β fibrinogen gene. *Am. J. Epidemiol.* 2001; 153:799–806.
13. *Kessler C., Spitzer C., Stauske D.* The apolipoprotein E and β fibrinogen G/A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel diseases. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; Vol. 17:2880–2884.
14. *Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J et al.* Fibrinogen gene promoter — 455A allele as a risk factor of lacunar stroke. *Stroke.* 2003; 34:886–896.

ДОЗОЗАВИСИМЫЙ ЭФФЕКТ ПОТРЕБЛЕНИЯ КАЛЬЦИЯ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Судаков Д. С., Зазерская И. Е., Галкина О. В., Богданова Е. О.

СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,

ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург

Работа проводится на средства гранта комитета по науке и высшей школе правительства Санкт-Петербурга.

Резюме. Для оценки влияния количества потребляемого кальция при физиологической беременности на состояние костной ткани в послеродовом периоде, обследованы 35 родильниц после физиологической беременности и 40 женщин репродуктивного возраста. Измерение МПК проводилось методом DXA. В группе родильниц остеопения в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе предплечья встречалась чаще, чем в группе женщин репродуктивного возраста. У родильниц, потреблявших 778 ± 16 мг кальция в сутки, остеопения встречалась значительно чаще, чем у родильниц, потреблявших 1528 ± 43 мг кальция в сутки.

Ключевые слова: физиологическая беременность, послеродовой период, костный обмен, минеральная плотность костной ткани, остеопения.

THE EFFECT OF CALCIUM CONSUMED DOSES DURING PHYSIOLOGICAL PREGNANCY ON BONE MINERAL DENSITY IN THE POSTPARTUM PERIOD.

Sudakov D. S., Zazerskaya I. E., Galkina O. V., Bogdanova E. O.

St.-Petersburg State Medical University named after acad. I. P. Pavlov,

FSI «Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre»

The present research is financed through grant by Committee for Science and Higher Education of Saint-Petersburg Government.

Abstract. To assess the effect of calcium intake during pregnancy on the bone tissue in the postpartum period, examined 35 parturients after physiological pregnancy and 40 women of reproductive age. Measurement of the BMD was made by DXA. In the group of parturients osteopenia lumbar spine and proximal forearm was diagnosed more often than in the group of women of reproductive age. In parturients who ate 778 ± 16 mg of calcium per day osteopenia was diagnosed much more frequently than in parturient women, which consumed $1,528 \pm 43$ mg of calcium per day.

Key words: physiological pregnancy, labor, postpartum period, bone turnover, bone density, osteopenia, osteoporosis.

Введение

Влияние беременности на состояние костной ткани обсуждается уже довольно давно. Описание нарушений структуры костной ткани у женщин при беременности можно встретить в Руководстве по акушерству Эрнста Бумма, 1922 г. [1]. Среди последующих публикаций, пытавшихся объяснить изменения обмена костной ткани при беременности, следует отметить работу 1948 г. F. Albright и E. C. Reifstein [2], в которой описаны 2 случая развития идиопатического остеопороза при беременности. С 70-х годов 20 в. существенно изменились методы диагностики снижения минеральной плотности костной ткани (МПК). В настоящее время в клиническую практику пришли методы количественного определения МПК при помощи костной ультрасонометрии (КУС) и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA).

По результатам КУС большеберцовой кости Э. А. Щербавская и Б. И. Гельцер [3,4] выявили снижение МПК в первом триместре беременности у 10%

женщин, во втором триместре у 16,7% и в третьем у 26,1%. Aguado F. и соавт. [5] связывают снижение МПК при беременности с недостаточным поступлением кальция с пищей. Однако возможность применения КУС для диагностики снижения МПК широко обсуждается, так как их чувствительность, специфичность и воспроизводимости значительно ниже, чем DXA [6, 7].

В большинстве исследований оценка МПК методом DXA проводилась только после родов, и лишь в единичных работах проводилось сравнение МПК до наступления беременности и после родов. Fiore C.E. и соавт. [8] выявили снижение костной массы в поясничном отделе позвоночника на 9,2%, а в проксимальном отделе берцовой кости на 7,8%. Black A. J. и соавт. [9] выявили снижение МПК у родильниц в поясничном отделе позвоночника на 3,5 %. Naylor K. E. и соавт. [10] описывают снижение МПК поясничного отдела позвоночника у родильниц на 4,5%, в то время как в области верхних и нижних конечностей она возросла на 2,8 % и 1,9% соответственно. По данным Ritchie L. D. и соавт. [11] снижения МПК в поясничном отделе позвоночника при

беременности не было выявлено. В исследовании Sowers M. и соавт. [12] не было выявлено влияния приема кальция на изменения МПК бедра у беременных женщин. Raman L. и соавт. [13] не выявили различий МПК между беременными женщинами с низким потреблением кальция и женщинами, получавшими дополнительно 600 мг кальция в сутки.

Таким образом, до настоящего времени нет четкого представления о закономерном снижении МПК при беременности и частоте встречаемости остеопенического синдрома в послеродовом периоде. Нет и четкого представления о количестве потребляемого при беременности кальция, как о факторе развития остеопении в послеродовом периоде.

Цель данного исследования состояла в оценке влияния доз кальция потребляемого при физиологической беременности на состояние МПК в послеродовом периоде. Для выполнения поставленной цели были решены следующие задачи. Произведена оценка МПК в группе родильниц после физиологической беременности и в группе женщин репродуктивного возраста. У родильниц проведена оценка МПК в зависимости от количества кальция, потребляемого ими при беременности.

Материалы и методы исследования

Основную группу составили 35 родильниц, в возрасте от 20 до 35 лет, роды у которых произошли в акушерской клинике СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. У всех пациенток в анамнезе было своевременное менархе и регулярный менструальный цикл. На учет в женской консультации были поставлены в I триместре беременности. Консультацию посещали регулярно и выполняли все обязательные лабораторные и инструментальные обследования на протяжении всех триместров беременности.

Группу сравнения составили 40 женщин, в возрасте от 20 до 35 лет, родившиеся в Санкт-Петербурге или ближайших районах. У всех пациенток группы сравнения в анамнезе имело место своевременное менархе и регулярный менструальный цикл.

В исследование не включались женщины с клиническими проявлениями недостаточной функции яич-

ников, наличием заболеваний, являющихся причиной вторичного остеопороза, принимающие лекарственные препараты, влияющие на костный обмен, и работающие на вредных производствах.

Измерение МПК произведено всем пациенткам основной группы на 4–6 сутки послеродового периода и всем пациенткам группы сравнения методом DXA с помощью рентгеновского денситометра кости Lunar фирмы GE Medical Systems LUNAR (США). При оценке степени снижения МПК использовано Положение рабочей группы ВОЗ по проблеме остеопороза: значения МПК до «-1 SD» являются нормальными показателями; снижение МПК от «-1 SD» до «-2,5 SD» свидетельствует о наличии остеопении; снижение МПК более чем на «-2,5 SD» свидетельствует об остеопорозе [14]. Оценка количества потребляемого кальция проводилась исходя из количества кальция содержащегося в продуктах питания и поливитаминах, которые получали беременные. Статистическую обработку полученных результатов проводили с вычислением средней арифметической (M), ее ошибки (m), среднеквадратичного отклонения, критерия Стьюдента (t) на персональном компьютере при помощи программы EXSEL.

Результаты исследования

Проведенный анализ потребления кальция показал, что беременные основной группы разделились на 2 подгруппы. Подгруппа 1 составила 19 беременных, среднее потребление кальция в подгруппе составило 778 ± 16 мг/сут. Подгруппу 2 составили 16 беременных, среднее потребление кальция с пищей в подгруппе составило 1528 ± 43 мг/сут.

Характер распределения МПК по регионам скелета у пациенток в подгруппах основной группы и в группе сравнения представлен на рис. 1. Самые высокие показатели МПК были выявлены в поясничном отделе позвоночника. Самые низкие значения МПК зарегистрированы в дистальном отделе предплечья. Во всех регионах скелета значения МПК у родильниц подгруппы 1 были ниже, чем в подгруппе 2 и чем в группе сравнения. Сравнение распространенности остеопении

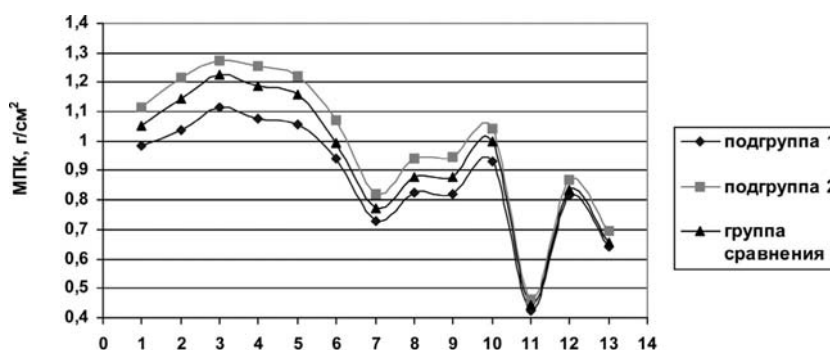


Рис. 1. Распределение МПК по отделам скелета у женщин репродуктивного возраста и у родильниц в зависимости от количества потребляемого кальция: 1–5 — поясничный отдел позвоночника (1 — L1, 2 — L2, 3 — L3, 4 — L4, 5 — L1-L4); 6–10 — проксимальный отдел бедра (6 — шейка бедра, 7 — большой вертел, 8 — верхняя половина шейки бедра, 9 — зона уада, 10 — весь регион); 11–13 — дистальный отдел предплечья (11 — 33% лучевой кости, 12 — ультрадистальный отдел, 13 — весь регион)

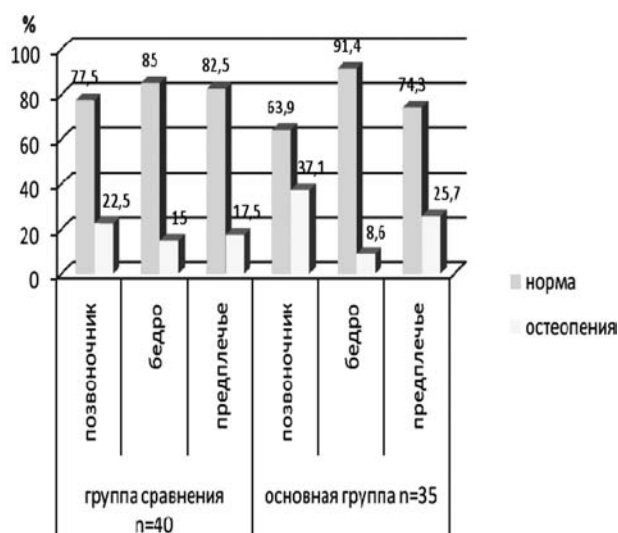


Рис. 2. Распространенность остеопении в отделах скелета у рожениц после физиологической беременности и женщин репродуктивного возраста

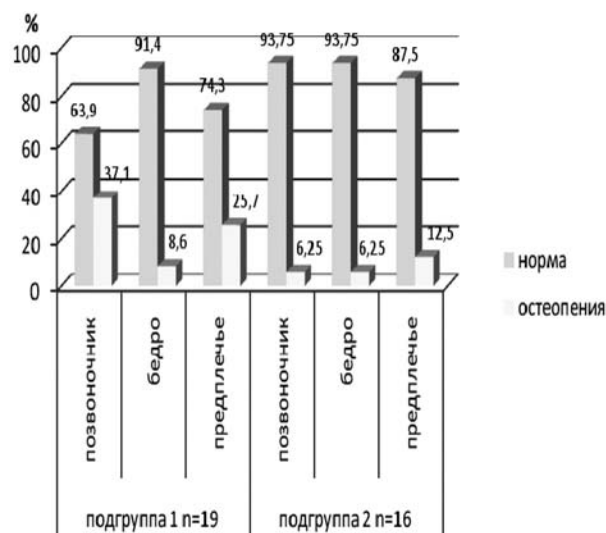


Рис. 3. Распространенность остеопении в послеродовом периоде у рожениц в зависимости от количества потребляемого кальция

в основной группе и в группе сравнения приведены на рис. 2. В основной группе в поясничном отделе позвоночника остеопения встречалась в 1,65 раза чаще, чем в группе сравнения. В дистальном отделе лучевой кости у пациенток основной группы остеопения встречалась в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие прямой умеренной связи между уровнем потребления кальция в сутки и МПК дистального отдела предплечья ($r = 0,4$; $p < 0,05$), проксимального отдела бедра ($r = 0,52$; $p < 0,05$), и поясничного отдела позвоночника ($r = 0,54$; $p < 0,05$). Сравнение частоты встречаемости остеопении в послеродовом периоде в зависимости от количества потребляемого кальция приведены на рис. 3. В подгруппе с более низким потреблением кальция во всех отделах скелета остеопения встречалась чаще: в поясничном отделе в 5,9 раза, в дистальном отделе предплечья в 2,1 раза, в проксимальном отделе бедра в 1,4 раза.

Обсуждения

При физиологической беременности происходят изменения фосфорно-кальциевого и костного обмена, направленные на поддержание кальциевого гомеостаза в материнском организме и обеспечение потребностей растущего плода. В целом изменения костного обмена при беременности характеризуются его усилением под влиянием таких гормональных факторов, как плацентарные эстрогены, пролактин, 1,25-(ОН)-витамин D₃, кальцитонин, протеин, связанный с паратиреоидным гормоном, плацентарный лактоген, инсулиноподобный фактор роста I типа [15]. Под влиянием этих факторов происходит усиление абсорбции кальция в кишечнике. И при достаточном потреблении кальция позволяет сохранить постоянство костной ткани. При недостаточном поступлении кальция усиливается процесс резорбции костной ткани. Данное исследование показало, что физиологичес-

кая беременность может явиться фактором риска развития остеопении в послеродовом периоде. В группе рожениц остеопения в поясничном отделе позвоночника и дистальном отделе предплечья встречалась чаще, чем в группе женщин репродуктивного возраста. Риск развития остеопении в послеродовом периоде коррелирует с суммарной дозой кальция получаемого беременной женщиной из продуктов питания и поливитаминных препаратов. Были выявлены различия в МПК у рожениц, потреблявших при беременности 778 ± 16 мг кальция в сутки и 1528 ± 43 мг кальция в сутки. Остеопения в поясничном отделе позвоночника в послеродовом периоде встречалась среди рожениц с потреблением 778 ± 16 мг кальция в сутки в 5,9 раза чаще. Адекватной дозой потребления кальция при беременности, позволяющей обеспечить потребности плода и не задействовать костное депо материнского организма, можно считать 1500 мг/сут.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по акушерству / Э. Бумм; пер. с нем. С. И. Розенфельд — Репр. изд. 1922 г. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 600 с.
2. Albright F, Reifstein E. C. Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease // Williams & Wilkins, Baltimore. — 1948.
3. Щербавская Э. А., Гельцер Б. И. Состояние костной ткани в динамике неосложненной беременности // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 4. — С. 14–17.
4. Щербавская Э. А., Кочеткова Е. А., Гельцер Б. И. Кальций-D3 Никомед в профилактике остеопенических осложнений у беременных с гестозами // Гинекология. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 12–15.
5. Ultrasonographic bone velocity in pregnancy: a longitudinal study / F Aguado [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998 — Vol. 178, N 5. — P. 1016–1021.
6. Остеопороз / Под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 — 272 с.
7. Чежури Р. Е., Аметов А. С., Рубин М. П. Сравнительная оценка рентгеновской денситометрии осевого скелета и

ультразвуковой денситометрии пяточной кости // Остеопороз и остеопатии — 1999 — № 4 — С. 7–10.

8. Pregnancy-associated changes in bone density and bone turnover in the physiological state: prospective data on sixteen women / C. E. Fiore [et al.] // *Horm. Metab. Res.* — 2003. — Vol. 35, N 5. — P. 313–318.

9. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy / A. J. Black [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2000. — Vol. 15. — P. 557–563.

10. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover / K. E. Naylor [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.* — 2000. — Vol. 15. — P. 129–137.

11. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses /

L. D. Ritchie [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1998. — Vol. 67. — P. 693–701.

12. A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy / M. Sowers [et al.] // *Obstet Gynecol.* — 1991. — Vol. 77. — P. 841–845.

13. Raman L., Railakshmi K. Effect of calcium supplementation to undernourished mothers during pregnancy on the bone density of the neonates // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1978. — Vol. 31 — P. 466–469.

14. WHO Study Group Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis // World Health Organization. Technical Report Series. — 1994. — P. 843–129.

15. Судаков Д. С., Зазерская И. Е. Особенности костного обмена при беременности и лактации // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2010. — Т. LIX, № 1 — С. 57–65.

СКРИНИНГ ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Хомич М. М., Леонова И. А.

*ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург
Институт перинатологии и педиатрии, Санкт-Петербург*

Резюме. Оценка состояния миокарда в периоде новорожденности имеет большое диагностическое и прогностическое значение. Антенатальная и интранатальная гипоксия является причиной изменения миокарда у 40%–70% детей. Клиническая картина поражения миокарда полиморфна, поэтому основное внимание в диагностике уделяется лабораторно-инструментальным методам исследования. На основании опыта работы в отделении патологии новорожденных разработан алгоритм кардиологического скрининга новорожденных детей. Он включает 100% охват всех детей, находящихся на отделении в первые трое суток с момента поступления, электрокардиографическим обследованием с помощью автоматизированного комплекса «Кардиометр-МТ» («Микард-Лана», Санкт-Петербург), что значительно повышает точность измерений зубцов и интервалов электрокардиограммы. В случае выявления изменений применяется инструментальное и/или лабораторное обследование (эхокардиография в сочетании с доплерографией, определение активности специфических для миокарда ферментов в сыворотке крови: миокардиальной фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК), лактатдегидрогеназы (фракция 1 и 2), тропонина-Т) с целью уточнения характера изменений. Анализ полученных данных подтверждает наличие более чем у 40% новорожденных детей перенесших гипоксию, транзиторных изменений миокарда, диагностируемых как электрокардиографически, так и с помощью инструментальных и лабораторных методов исследования, что определяет необходимость скрининг-диагностики поражений миокарда с целью раннего выявления и коррекции отклонений.

Ключевые слова: гипоксия, миокард, новорожденные, электрокардиография.

SCREENING OF MYOCARDIAL DAMAGE IN THE NEONATAL PERIOD

Khomich M. M., Leonova I. A.

FSI «Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre»

Abstract. Assessment of myocardium in the neonatal period is of great diagnostic and prognostic significance. Antenatal and intranatal hypoxia is the cause of changes in the myocardium in 40%–70% of children. The clinical picture of myocardial damage polymorphous, so the focus of the diagnosis given to laboratory-instrumental techniques. In the department of pathology of newborn screening algorithm cardiac infants includes 100% coverage of all children in the department in the first three days after admission, electrocardiographic assessment with automated complex «Кардиометр-МТ» («Микард-Лана», St.-Petersburg), which improves the accuracy of electrocardiogram. In case of change detection tool is used and / or laboratory examination (echocardiography combined with Doppler, investigation of the specific myocardial enzymes activity in serum: the myocardial fraction of creatine, lactate dehydrogenase (fraction 1 and 2), troponin-T) with to clarify the nature of the changes. Analysis of the data confirms the presence of transient changes in the myocardium in more than 40% of infants who suffered hypoxia. That determine the need for screening diagnosis of myocardial lesions for early detection and correction of deviations.

Key words: hypoxia, myocardium, infants, electrocardiography.

Демографический кризис в России на рубеже веков характеризуется устойчивой депопуляцией в результате падения рождаемости при сверхвысоком уровне смертности населения. В этих условиях снижение детской смертности и сохранение жизни и здоровья рождающегося потомства является необходимым условием демографического развития России и фактором национальной безопасности [1]. По образному выражению Баранова А. А. «из больных детей не может вырасти здоровый народ» (1999), и сохраняющееся неблагополучие в состоянии здоровья детей начиная с периода новорожденности диктует настоятельную необходимость принятия мер по устранению факторов риска перинатальной патологии и предотвратимой детской смертности [2]. Снижение перинатальной патологии есть главный фактор сохранения здоровья рождающегося поколения и уменьшения смертности детского населения.

Гипоксическое поражение, в особенности миокарда, занимает ведущее значение в структуре причин перинатальной смертности, являясь частым осложнением бе-

ременности и родов, так как под влиянием кислородной недостаточности нарушаются обменные процессы, развивается чрезмерный патологический метаболический ацидоз с подавлением ферментативной активности. Все это, в конечном счете, приводит к необратимым нарушениям функций различных органов и систем плода. Падение парциального давления кислорода в тканях индуцирует включение ряда сигнальных систем. В частности, при гипоксии может происходить активация апоптоза или пролиферации клеток в ткани миокарда, которая является самым активным потребителем кислорода в организме млекопитающих [3]. Ишемия миокарда и связанные с ней нарушения центральной гемодинамики и сократительной функции сердца развиваются вследствие расстройств энергетического обеспечения миокарда под влиянием гипоксии. Клинические и экспериментальные исследования доказывают связь отрицательных факторов, действующих в перинатальном периоде на морфо-функциональную дифференцировку вегетативных центров, ответственных за регу-

ляцию метаболизма миокарда и сердечного ритма, что объясняет срыв механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы в раннем и позднем постнатальном периоде [4, 5].

С этой точки зрения оценка состояния миокарда с периода новорожденности имеет большое диагностическое и прогностическое значение. Среди причинных факторов поражения миокарда у детей раннего возраста выделяют: врожденные аномалии сердца и коронарных артерий (тетрада Фалло, стеноз и коарктация аорты, аномальный дренаж легочных вен, аномалия левой коронарной артерии — синдром Бланда–Уайта–Гарленда); инфекционное поражение миокарда токсоплазмой, вирусом Коксаки, и энтеровирусами; генетические нарушения (дилатационная кардиомиопатия, врожденная миопатия); болезни обмена веществ (гликогеноз, амилоидоз, мукополисахароз); опухолевые процессы различной локализации (рабдомиома, лимфома, эритробластоз). Из редких причин, приводящих к ишемии миокарда можно отметить парадоксальную эмболию из пупочной вены, применение матерью оральных контрацептивных средств во время беременности, отравление кокаином, травму грудной клетки.

По данным отечественной литературы антенатальная и интранатальная гипоксия является причиной изменения миокарда у 40%–70% детей [6]. К сожалению, до сегодняшнего дня нет однозначной терминологической трактовки данного поражения [7, 8]. Вероятно, как терминология, так и классификация должны отражать патогенетическую сущность происходящих изменений с миокардом, учитывать динамическую оценку этих изменений.

Клиническая картина поражения миокарда полиморфна, поэтому основное внимание в диагностике уделяется лабораторно-инструментальным методам исследования. Лабораторная диагностика включает в себя определение активности специфических для миокарда ферментов в сыворотке крови: миокардиальной фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК), лактатдегидрогеназы (фракция 1 и 2), тропонина-Т. В качестве дифференциальной диагностики антенатальной и постнатальной ишемии миокарда у новорожденных предложено определение уровня МВ-КФК и тропонина-Т на 3–4 сутки после рождения. При увеличении МВ-КФК от 0,054 до 0,072 мккат/л, тропонина-Т от 0,1 до 0,2 нг/мл относительно таковых у здоровых детей диагностируют антенатально возникшую ишемию миокарда, а при увеличении активности МВ-КФК от 0,081 до 0,092 мккат/л, тропонина-Т от 0,4 до 16,0 нг/мл — постнатальную ишемию миокарда [9, 10, 11].

Эхокардиография, особенно в сочетании с доплерографией, является информативным визуализирующим методом, позволяющим непосредственно установить этиологический фактор (аномальное отхождение левой коронарной артерии, аневризму коронарной артерии, опухоли сердца), оценить сократительную способность миокарда, в некоторых случаях выявить региональные аномалии движения миокардиальной стенки, определить систолическую и диастолическую дисфункцию миокарда. Однако его использование может быть ограничено техническими параметрами используемого оборудования и квалификацией персонала.

Используемый уже более 100 лет метод электрокардиографического исследования по-прежнему является актуальным для диагностики нарушений ритма, проводимости и возбудимости сердечной мышцы. Несомненным достоинством метода является возможность оценки тро-

фики миокарда, что особенно актуально у детей раннего возраста, в том числе и у недоношенных. Электрокардиографические признаки тяжелого гипоксически-ишемического поражения миокарда у новорожденных описаны еще в 1992 году (Towbin JA) и включают в себя широкий зубец Q; подъем сегмента ST; изменение формы желудочкового комплекса в отведениях V_{5-6} ; отрицательный зубец T в этих отведениях; удлинение интервала QT [12].

На основании опыта работы в отделении патологии новорожденных разработан алгоритм кардиологического скрининга новорожденных детей. Он включает 100% охват электрокардиографическим обследованием (24 секундная запись в 12 стандартных отведениях) всех детей, находящихся на отделении в первые трое суток от момента поступления. Электрокардиографическое обследование проводится с помощью автоматизированного комплекса «Кардиометр-МТ» («Микард-Лана», Санкт-Петербург), что значительно повышает точность измерений зубцов и интервалов электрокардиограммы. В случае выявления изменений применяется инструментальное и/или лабораторное обследование с целью уточнения характера изменений. Анализ полученных данных подтверждает наличие более чем 40% новорожденных детей, перенесших гипоксию транзиторных изменений миокарда, диагностируемых как электрокардиографически, так и с помощью инструментальных и лабораторных методов исследования, что определяет необходимость скрининг-диагностики поражений миокарда с целью раннего выявления и коррекции отклонений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю. Смертность детского населения России. — М.: Литера, 2007. — 328 с.
2. Здоровье детей России. Союз педиатров России / Под ред. А. А. Баранова. — М., 1999. — 273 с.
3. Тоньшин А. А. Динамика и молекулярный механизм индукции апоптоза в ткани миокарда при аноксии: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. — М.а, 2006. — 19 с.
4. Козлова Л. В., Короид О. А. // Рос. педиатр. журнал. — 1999. — № 3. — С. 11–13.
5. Таболин В. А., Котлукова Н. П., Симонова Л. В. // Педиатрия. — 2000. — № 5. — С. 13–22.
6. Прахов А. В. Транзиторная ишемия миокарда новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Педиатрия. — 1996. — № 1. — С. 97.
7. Дементьева Г. М. Низкая масса тела при рождении. Гипоксия плода и новорожденного: Лекция для врачей. — М.: МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, 2003. — 53 с.
8. Симонова Л. В., Котлукова Н. П., Гайдукова Н. В. и др. Постгипоксическая дизадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2001. — № 2. — С. 8–12.
9. Постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста / Л. В. Симонова, И. П. Котлукова, М. Е. Ерофеева и др. // Педиатрия. — 2001. — № 3. — С. 17–20.
10. Определение активности окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов крови у юных женщин в конце беременности для прогноза состояния их новорожденных / С. П. Синчихин, В. Ф. Коколина // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2005. — № 5. — С. 11–14.
11. Поражение миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / Н. С. Черкасов, Л. А. Бахмутова, К. Ж. Енгибарян и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2003. — № 2. — С. 50–52.
12. Сидоров А. Г. Морфологические основы электрической нестабильности миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Вестник аритмологии. — 2000. — № 18. — С. 57–60.

Правила подачи рукописей

(составлены с учетом "Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы", разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» представляет на своих страницах оригинальные статьи, обзоры литературы, клинические лекции и наблюдения, учебно-методические публикации. Значительное место будет отведено отечественным и зарубежным публикациям, представляющим новые технологии оказания высокотехнологической медицинской помощи.

В приложениях к журналу, в соответствии с двусторонними соглашениями между Центром и зарубежными профессиональными медицинскими обществами и ассоциациями, предполагается издавать в русском переводе международные рекомендации по лечению и диагностике в области кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии, эндокринологии, гематологии и трансфузиологии.

Издание рассчитано на широкий круг читателей – врачей-специалистов, терапевтов, врачей общей практики, семейных врачей, студентов медицинских ВУЗов, научных работников и преподавателей – и отражает современные взгляды на необходимость развития междисциплинарного подхода к решению проблемы снижения смертности и увеличения продолжительности жизни в РФ.

В журнале имеются следующие разделы: 1) передовые и редакционные статьи; 2) оригинальные статьи; 3) обзоры и лекции; 4) рекомендации для практического врача; 5) дискуссии; 6) краткие сообщения; 7) исторические очерки; 8) информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов; 9) реклама.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Артериальная гипертензия», являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Редакция обеспечивает экспертную оценку (рецензирование) рукописей. На основании двух письменных рецензий и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или возвращается автору (авторам) на доработку.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальным для журнала.

Оформление рукописи

Статьи представляются в редакцию в двух экземплярах, напечатанных на одной стороне белой непрозрачной бумаги формата А4 (210 x 297 мм). Текст должен быть напечатан через 2 интервала, черно-белым шрифтом «Times New Roman» (шрифт 14), с полями: сверху — 20 мм, слева — 30 мм, справа — 10 мм, снизу — 25 мм; а также на электронных носителях или по электронному адресу: bulletin@almazovcentre.ru. Все

страницы должны быть последовательно пронумерованы. Рукопись оригинальных статей (и кратких сообщений) должна включать в себя следующие разделы: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) материалы и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) список литературы; 9) иллюстрации; 10) подписи к рисункам; 11) таблицы.

Титульный лист печатается на отдельной странице и включает: ФИО, должность и ученую степень автора (всех соавторов), место (места) выполнения работы и подписи всех авторов (заверяющие согласие на научное и литературное редактирование статьи и передачу редакции журнала прав на статью в отредактированном виде). В нижней части этого листа следует указать ФИО, полный почтовый адрес, телефон, факс и e-mail автора, с которым редакция будет поддерживать контакт. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя. В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

Резюме (Abstract) на русском и английском языках объемом не более 200 слов, включающее ФИО авторов и место выполнения работы, ключевые слова (не более 5). Резюме оригинальной статьи должно включать разделы: актуальность (необязательно) (Background), цель исследования (Objective), материалы и методы (Design and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion).

Список литературы составляется в соответствии с ГОСТ РФ 7.0.5–2008 «Библиографическая ссылка» в порядке цитирования, на отдельной странице. Фамилии иностранных авторов в тексте даются в оригинальной транскрипции (в случае, когда число авторов превышает 3, используются формулировки «et al.» и «и соавт.»). Ссылки на литературу, цитируемую в тексте статьи, даются нумерацией арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [1]).

Таблицы. Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице, иметь номер (арабскими цифрами) и название (без сокращений). Таблицы должны располагаться в порядке упоминания в статье (в тексте дается указание, например, табл. 1). Все графы в таблице должны иметь заголовки; все сокращения — расшифрованы в конце таблицы.

Рисунки должны быть выполнены в двух экземплярах на одной стороне отдельных листов плотной белой гладкой бумаги, а также в электронном виде в форматах *.tif, *.pcx, *.bmp (Excel, PowerPoint, Word для графиков и диаграмм). Размер фотографий 9 x 12 см. На обратной стороне каждого рисунка или фото указываются ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечается верх и низ. На рисунке должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся

в подпись под рисунком. Для всех иллюстративных материалов в тексте указывается место (в тексте дается указание, например, рис. 1).

Для оригинальной статьи суммарный объем (все разделы) не должен превышать 15 страниц (бумага А4), напечатанных через 2 интервала; для краткого сообщения — 4 страниц; число иллюстраций — не более 3, количество цитированных источников — не более 15. Объем и оформление других видов работ (обзор, лекции или иное) согласуется с редакцией заранее.

В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.

Все аббревиатуры, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов и сокращенных названий общеизвестных метрических единиц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять принятые работы.

Направление в редакцию работ, уже переданных в другие издания или напечатанных в них, не допускается. Рукописи, не принятые к печати, авторам не возвращаются. Рукописи, оформленные с нарушением правил, редакцией не рассматриваются.

Оформленные в соответствии с настоящими правилами рукописи следует направлять по адресу:

197341 Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова». Редакция журнала «Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова».

Тел./факс +7 (812) 702-37-16.

Текущую информацию по журналу можно получить на сайте ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова: www.almazovcentre.ru