

Главный редактор:

В.Т. Ивашкин

**Исполнительный директор —
зам. главного редактора:**

Г.Г. Пискунов

**Заместители главного
редактора:**

О.М. Драпкина

И.В. Маев

Ответственный секретарь:

Д.С. Гацзолаева

Члены редколлегия:

Ю.А. Васюк

Е.З. Голухова

О.В. Зайцева

Д.Е. Каратеев

В.В. Кухарчук

Е.А. Лукина

М.В. Маевская

А.И. Мартынов

Н.П. Митьковская

А.М. Мкртумян

Л.К. Мошетова

Д.Ю. Пушкарь

А.И. Синопальников

И.Д. Стулин

А.С. Трухманов

В.П. Тюрин

Н.И. Фролов

А.И. Хазанов

И.Е. Хотьков

Д.Ф. Хретинин

А.М. Шилов

Ю.О. Шутьпекова

Э.Г. Щербакова

Н.Д. Ющук

Н.В. Ярыгин

Учредитель и издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ
по печати 20.03.1996 г. (№ 014612)

Адрес редакции:

Москва, ул. Поликарпова, 10

Тел./факс: (495) 946-0716

Для корреспонденции:

125284, г. Москва, а/я 74, журнал

«Российские медицинские вести»

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Адрес в сети интернет:

<http://www.m-vesti.ru>

Журнал входит в Перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и
изданий ВАК Минобрнауки России,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой степени
кандидата наук

Перепечатка материалов только
с разрешения главного редактора
и издателя

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несут
рекламодатели

© «Российские медицинские вести»

Содержание

Лекции, обзоры

А.И. Синопальников — Внебольничные инфекции дыхательных путей у взрослых..... 3

Е.С. Бурлова, В.М. Провоторов — Течение и лечение хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста 9

Оригинальные исследования

Н.П. Митьковская, Ж.И. Радкевич — Новый взгляд на причины сердечно-сосудистой патологии у шахтеров..... 19

А.Б. Шамес, В.А. Иванов, С.А. Терехин — Двухкомпонентная антиромбоцитарная терапия при чрескожных коронарных вмешательствах, выполняемых больным с острым коронарным синдромом 29

Ю.В. Гунько, Н.И. Ахмина, Е.А. Нешкова, Г.А. Яровая — Уровень активности лейкоцитарной эластазы и ее ингибиторов в сыворотке крови новорожденных, внутриутробно подвергшихся воздействию табачного дыма..... 36

Е.Л. Буланова, О.М. Драпкина, Д.С. Гацзолаева — Прогностическое значение оксида азота у кардиохирургических больных 44

Н.Л. Мерзлякина, О.М. Драпкина, Н.А. Лобанова, Т.И. Романицова, О.В. Роик — Функциональные показатели дыхательной и сердечно-сосудистой систем у больных с ожирением 51

Семинары по внутренним болезням

А.В. Ардашев, В.Н. Ардашев, А.С. Макаренко, О.В. Якоб — Синдром электрокардиостимулятора или прогрессирование ишемической болезни сердца? 57

О.М. Драпкина, Я.И. Ашихмин — Воздействие нестероидных противовоспалительных средств и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 на сердечно-сосудистую систему..... 62

О.М. Драпкина, С.О. Чапаркина — Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия..... 67

О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина — Урсодезоксихолевая кислота и статины в лечении метаболического синдрома..... 76

Н.П. Балахонова, О.М. Драпкина — Миксома левого предсердия..... 80

Здоровый образ жизни

А.В. Воронин — Здоровый образ жизни — лозунг или необходимость? 84

Информация

План научно-организационных мероприятий
Российской академии медицинских наук на IV квартал 2007 г. 89

Editor-in-Chief:

V.T. Ivashkin

Production Manager:

G.G. Piskunov

Deputy Editor-in-Chief

O.M. Drapkina

I.V. Maev

Editorial Manager:

D.S. Gatsolaeva

Editorial Board:

N.I. Frolov

A.I. Hazanov

E.Z. Holukhova

I.E. Hotkov

D.F. Hretinin

N.V. Jarigin

D.E. Karateev

V.V. Kucharshuk

E.A. Lukina

A.I. Martinov

M.V. Mayevskaya

N.P. Mit'kovskaya

A.M. Mkrtyumyan

L.K. Moshetova

D.U. Pushkar

E.G. Sherbakova

A.M. Shilov

Yu.O. Shulpekova

A.I. Sinopalnikov

I.D. Stulin

A.S. Truhmanov

V.P. Tyurin

N.D. Ushuk

U.A. Vasuk

O.V. Zaiceva

The founder and the publisher:

Open Company

«Publishing house "M-Vesti"»

The journal is registered by The Committee
on printed media of the Russian Federation
on 20.03.1996 (№ 014612)

The address of editorial office:

Moscow, Polikarpova street, 10.

Phone/fax: (495) 946-0716.

Address for the correspondence:

125284, Moscow, p.o. 74,

journal «Russian medical Vesti»

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

World Wide Web address:

<http://www.m-vesti.ru>

Reprint of any information is possible
only at permission of the editor-in-chief
and the publisher

The responsibility for reliability
of advertising is carried by advertisers

Contents

Lectures, reviews

A.I. Sinopalnikov – Community-acquired respiratory infections
at adults 3

E.S. Burlova, V.M. Provotorov – Course and treatment of a chronic
heart failure at elderly persons 9

Original investigations

N.P. Mit'kovskaya, Zh.I. Radkevich – The new concept
of cardio-vascular pathology at miners 19

A.B. Shames, V.A. Ivanov, S.A. Terekhin – Two-component
antithrombotic therapy at transcatheter coronary procedures
in patients with acute coronary syndrome 29

Yu.V. Gun'ko, N.I. Akhmina, Ye.A. Neshkova, G.A. Yarovaya –
Activity of leukocytic elastase and its inhibitors in blood serum
of neonates after prenatal influence of tobacco smoke 36

Ye.L. Bulanova, O.M. Drapkina, D.S. Gatsolayeva – Nitric oxide
prognostic value in cardiac surgery patients 44

*N.L. Merzlikina, O.M. Drapkina, N.A. Lobanova,
T.I. Romantsova, O.V. Roik* – Functional parameters of respiratory
and cardio-vascular systems in patients with obesity 51

Seminars on internal disease

A.V. Ardashev, V.N. Ardashev, A.S. Makarenko, O.V. Jakob –
Electrocardiostimulator syndrome or progression of ischemic
heart disease? 57

O.M. Drapkina, Ya.I. Ashikhmin – Effect of nonsteroid anti-inflam-
matory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors
on cardio-vascular system 62

O.M. Drapkina, S.O. Chaparkina – Interrelation of metabolic
syndrome, aseptic inflammation and endothelial dysfunction 67

O.N. Korneyeva, O.M. Drapkina – Ursodeoxycholic acid
and statins in the treatment of metabolic syndrome 76

N.P. Balakhonova, O.M. Drapkina – Myxoma of the left auricle 80

Healthy life style

A.V. Voropay – To boost propagation of healthy life style 84

Information

The plan of scientifically-organisational action RAMS
for IV quarters of the year 2007 89

УДК 616.2-022-053.8

Внебольничные инфекции дыхательных путей у взрослых

А.И. Синопальников

Инфекции дыхательных путей — едва ли не наиболее распространенная острая патология человека и, вероятно, самая частая причина временной нетрудоспособности. Абсолютное большинство этих инфекций вызывается вирусами и характеризуются высокой вероятностью спонтанного самоизлечения, в связи с чем назначение антибиотиков в данной клинической ситуации неоправданно. Однако только в США около $\frac{3}{4}$ всех выписываемых на амбулаторном этапе лечения антибиотиков предназначены для больных с острыми респираторными инфекциями. Между тем хорошо известно, что среди причин селекции и распространения лекарственноустойчивых микроорганизмов (в том числе респираторных патогенов) наибольшее значение имеет объем проводимой антимикробной химиотерапии, особенно в тех случаях, когда отсутствуют показания к ее проведению.

В то же время серьезный прогноз пневмонии, а также то обстоятельство, что в отличие от абсолютного большинства инфекций дыхательных путей она ассоциируется главным образом с бактериальной инфекцией, обуславливают необходимость проведения неотложной антибактериальной терапии (задержка с введением первой дозы антибиотика на 4–8 ч приводит к увеличению летальности).

Ключевые слова: внебольничные инфекции, пневмония, дыхательные пути.

Государственный институт
усовершенствования врачей
МО РФ, г. Москва

Синопальников
Александр Игоревич
105229, г. Москва,
Госпитальная пл., 3
Тел./факс: +7(495) 263-5372
Эл. почта: aisyn@online.ru

Community-acquired respiratory infections at adults

A.I. Sinopalnikov

Respiratory infections are probably the most wide-spread acute human pathology and, most likely, the most common cause of temporal disability. Overwhelming majority of these infections are caused by viruses and are characterized by high likelihood of spontaneous cure, that makes antibiotics prescription unjustified. However only in the USA about $\frac{3}{4}$ of all prescribed antibiotics at the out-patient stage are proposed for treatment of acute respiratory infections. Meanwhile it is well-known, that among the causes of selection and spread of drug-resistant microorganisms (including respiratory pathogenes) the greatest value has the frequency of antimicrobial therapy, especially in the cases with lack of indications.

At the same time the serious prognosis at pneumonia, as well as the fact that, in contrast to overwhelming majority of respiratory infections it is associated mainly to bacterial infection, cause the necessity of urgent antibacterial therapy (delay with the first dose of antibiotic for 4–8 hs results in increase of mortality).

Key words: community-acquired infections, pneumonia, respiratory tract.

Внебольничные инфекции дыхательных путей (ИДП) — самая распространенная инфекционная патология человека и, вероятно, самая частая причина временной нетрудоспособности.

Согласно данным отчета экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в ряду основных причин смерти мужчин и женщин респираторные инфекции занимают 3-е место, уступая только ишемической болезни сердца и цереброваскулярным заболеваниям — 6,3 и 6,9% соответственно, а как причина инвалидности (DALYs¹) находятся на 2-м и 3-м местах — 5,7 и 6,0% соответственно [1]. В докладе ВОЗ (16 июня 2006 г.) отмечается, что общие ежегодные потери, связанные с ИДП, по количеству случаев смерти, болезни и инвалидности или по количеству лет жизни, утраченных в результате инвалидности, в настоящее время составляют астрономическую цифру — более 35 млн DALYs [2].

Инфекции нижних дыхательных путей и грипп — самая частая причина смерти среди инфекционных заболеваний в США. Ежегодно внебольничные ИДП оказываются поводом для обращения к врачу более чем в 200 млн случаев [3]. Так, в последние года в США удельный вес инфекций верхних и нижних дыхательных путей в структуре обращаемости за амбулаторной медицинской помощью составляет 16%. При этом врачам чаще приходится сталкиваться с инфекциями верхних дыхательных путей (200/1000 населения в течение года) по сравнению с инфекциями нижних дыхательных путей (74/1000).

Подтверждением того, что внебольничные ИДП — основная причина временной нетрудоспособности, являются следующие цифры: в США в течение года на 100 детей и подростков школьного возраста приходится 152 дня пропуска школьных занятий, а на 100 работающих — 99 рабочих дней, потерянных в связи с респираторными инфекциями.

Современное общество несет огромные потери в связи с внебольничными ИДП. Так, только в США ежегодный экономический ущерб (включая стоимость лечения и оплату потерянных рабочих дней) составляет более 110 млрд долл. США [4]. Примечательно при этом, что стоимость антибактериальной терапии в структуре затрат, связанных с лечением, например,

больного с обострением хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких или внебольничной пневмонии, составляет всего 6,5% [5].

Из внебольничных ИДП наиболее часто возникают инфекции верхних дыхательных путей вирусной этиологии, прежде всего простуда (common cold). Так, у среднестатистического жителя нашей планеты в возрасте 18 лет и старше простуда отмечается 2–4 раза в год [6]. Значительной представляется и распространенность синусита: в США врачи общей практики ежегодно диагностируют, по меньшей мере, 35 млн случаев данного заболевания [7].

Среди внебольничных инфекций нижних дыхательных путей доминируют инфекционные обострения хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких: только в США ежегодно от 20 до 30 млн пациентов обращаются к врачам по поводу этой патологии [8]. Что же касается внебольничной пневмонии, то, например, в США каждый год ее диагностируют у 4–5 млн больных, из которых 600 000–1 000 000 пациентам требуется госпитализация, а 45 000–60 000 умирают непосредственно от пневмонии или ее осложнений [9–11].

ИДП оказываются также наиболее частым показанием к назначению антибактериальной терапии. Абсолютное большинство внебольничных ИДП вызывается вирусами и характеризуются высокой вероятностью спонтанного выздоровления, в связи с чем применение антибиотиков в данной клинической ситуации неоправданно. Однако только в США около ¼ всех назначаемых на амбулаторном этапе лечения антибиотиков предназначены больным с острыми респираторными инфекциями. Частота же назначения антибиотиков при наиболее распространенной форме внебольничных ИДП — остром бронхите — достигает 70–90%. Между тем хорошо известно, что среди причин селекции и распространения лекарственноустойчивых микроорганизмов, в том числе респираторных патогенов, наибольшее значение имеет объем проводимой антимикробной химиотерапии, особенно когда показания к ее проведению отсутствуют.

С другой стороны, серьезный прогноз при внебольничной пневмонии, а также то обстоятельство, что в отличие от абсолютного большинства ИДП пневмония ассоциируется главным образом с бактериальной инфекцией, обуславливают необходимость проведения неотложной антибактериальной терапии (задержка с введе-

¹ Disability-Adjusted Life Years — общее количество лет потенциальной жизни, потерянных в связи с преждевременной смертью, и лет, утраченных в результате инвалидности.

нием первой дозы антибиотика на 4–8 ч приводит к увеличению летальности).

Оптимальный исход внебольничных ИДП возможен лишь при условии безотлагательного проведения соответствующей антибактериальной терапии в тех случаях, когда она показана. В связи с этим очевидными условиями для осуществления потенциально эффективной терапии являются точная диагностика заболевания, знание врачом вероятного круга возбудителей, локальной эпидемиологии резистентности, а также основ клинической фармакологии того или иного антибиотика (класса антибиотиков). Вот почему в последнее время особые надежды возлагаются на активность научных обществ по созданию и продвижению клинических рекомендаций, а также проведению других образовательных мероприятий для врачей и пациентов, направленных на ограничение необоснованного применения антибиотиков, повышение эффективности проводимого лечения и снижение его стоимости. Необходимо также отметить, что адекватная, т. е. обоснованная, антибактериальная терапия — наиболее эффективный способ ограничения распространения лекарственной устойчивости микроорганизмов. В общем виде основные принципы антибактериальной терапии внебольничных ИДП можно сформулировать следующим образом [2]:

- Назначать антибиотики только в тех случаях, если имеются доказательства (или обоснованные подозрения) наличия бактериальной инфекции.
- Использовать различные диагностические подходы с целью ограничения необоснованного назначения антибиотиков.
- Проводимая терапия должна обеспечить максимально возможное снижение микробной нагрузки или эрадикацию возбудителя.
- Применять антибиотики с оптимальной (для достижения эрадикации возбудителя) фармакодинамикой.
- При выборе соответствующей антибактериальной терапии учитывать данные о локальной антибиотикорезистентности потенциальных возбудителей заболевания.
- Стоимость антибактериальной терапии часто несопоставима с последствиями ее неэффективности.

Поскольку необоснованная антибактериальная терапия является основным «двигателем» селекции и распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов, очевидно, что назна-

чение антибиотиков должны быть ограничено случаями ИДП, бактериальная этиология которых высоковероятна. Однако этот принцип, сам собой разумеющийся, на практике чрезвычайно сложно реализовать. Одна из причин неоправданного назначения антибиотиков состоит в желании врача удовлетворить ожидания пациента, нередко стремящегося в связи с развитием острой респираторной инфекции (в большинстве случаев вирусного происхождения) получить наиболее действенное, по его мнению, лечение, т. е. антибиотики.

Необходимо также принимать во внимание стремительно меняющиеся социально-экономические реалии современного общества (в том числе в нашей стране), когда работоспособное население боится потерять работу из-за повторных пропусков ее по болезни и как следствие этого часто прибегает к помощи антибиотиков при неосложненных респираторных вирусных инфекциях вместо того, чтобы дожидаться спонтанного выздоровления.

Между тем следует напомнить, что острый бронхит в структуре внебольничных ИДП составляет более 70%. При этом практически во всех случаях заболевание обусловлено вирусной инфекцией, тогда как бактериальная суперинфекция наблюдается как исключение. Отделение же пациентом гнойной мокроты нередко ошибочно расценивают как указание на бактериальную инфекцию. Результаты масштабных мета-анализов и данные систематических обзоров свидетельствуют об отсутствии у больных острым бронхитом клинического превосходства антибиотикотерапии (по сравнению с плацебо) во влиянии на длительность течения болезни, число дней нетрудоспособности и активность больного [13, 14], однако, по различным оценкам, врачи поликлиники рекомендуют прием антибиотиков 70–90% пациентам с остро возникшим кашлем. И хотя в последние годы в ряде стран, в частности в США, масштабы подобной неоправданной антибиотической «агрессии» несколько уменьшились — с 70–75 до 55–60%, одновременно с 20 до 60% возросла частота назначения антибиотиков широкого спектра действия [15].

Подобная же ситуация наблюдается и при лечении больных с риносинуситом, который также в абсолютном большинстве случаев вызывается вирусной инфекцией (о бактериальной суперинфекции обычно принято говорить, если соответствующая симптоматика сохраняется более 7 дней!) [16].

При этом врач нередко осознает ошибочность подобной тактики, но полагает, что проще (и главное быстрее) «отделаться» подобным назначением, чем в течение длительного времени пытаться объяснить больному, почему антибиотики ему не показаны. Одновременно врачи, как и большинство пациентов, считают, что назначение антибиотиков при ИДП, большинство из которых имеют вирусную этиологию, является всего лишь «нейтральным» вмешательством — может помочь, но вряд ли навредит.

Между тем подобная стереотипная реакция врача «приживается» в сознании больного, и при развитии сходных симптомов респираторной инфекции в будущем он уже, как ему кажется, обоснованно ожидает соответствующего назначения. Для кардинального изменения данной ситуации необходимо проведение масштабных образовательных программ, предназначенных как для врачей, так и среди пациентов, эффективность которых в плане ограничения необоснованного назначения антибиотиков и снижения уровня резистентности была неоднократно продемонстрирована [17, 18].

Применение антибиотиков, характеризующихся максимальным потенциалом эрадикации, способно оптимизировать клинический исход заболевания, уменьшить стоимость лечения (главным образом в результате уменьшения числа случаев неэффективности лечения и последующих госпитализаций), а также минимизировать селекцию и распространение антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов.

Согласно накопленным данным, эрадикация возбудителя, определяющая исход заболевания, должна рассматриваться и как первостепенная цель антибактериальной терапии. Однако спонтанное клиническое выздоровление, закономерное для нетяжелых форм внебольничных ИДП, невольно маскирует реально существующие различия в эффективности терапевтических подходов. Данное обстоятельство также обуславливает сохранение антибиотиков с низкой активностью в ряду наиболее часто назначаемых/популярных лекарственных средств. Иными словами, на практике при лечении большого числа пациентов с ИДП создается иллюзия того, что антибиотик с минимальной бактериологической эффективностью не уступает антибиотик с оптимальными фармакодинамическими параметрами — так называемый эффект Поллианны². На самом же

деле различия в эффективности, кажущиеся минимальными при наблюдении за ограниченным числом пациентов, могут транслироваться в значительное число терапевтических неудач при лечении десятков и сотен тысяч пациентов с внебольничными ИДП. При этом применение антибиотика, «допускающего» бактериальную персистенцию, характеризуется не только худшим клиническим исходом, но и селекцией лекарственноустойчивых штаммов микроорганизмов.

Если попытаться сформулировать основной принцип антибактериальной терапии внебольничных ИДП (справедливости ради следует подчеркнуть, что не только антибактериальной и не только ИДП), то он может звучать следующим образом: «Достижение наилучшего клинического исхода наиболее экономичным способом». Впрочем это не должно означать, что уменьшение прямых затрат на лечение — первостепенная задача врача, поскольку стоимость антибактериальной терапии часто оказывается несопоставимой с последствиями терапевтической неудачи. Так, в частности, в Австралии попытка снизить стоимость лечения больных с внебольничными ИДП за счет сокращения применения более дорогих антибиотиков (антибиотиков второй линии) привела к увеличению частоты неудач при лечении острого среднего отита, синусита, инфекций нижних дыхательных путей, обострений хронического бронхита и как следствие этого к значительному возрастанию прежде всего непрямых затрат [19].

Не вызывает сомнений тот факт, что основную помощь практикующему врачу при выборе оптимальной эмпирической антибактериальной терапии внебольничных ИДП способны оказать клинические рекомендации, основывающиеся на соответствующей доказательной базе и адаптированные к тому или иному региону с учетом знания структуры локальной антибиотикорезистентности. В этом контексте главными задачами рекомендаций являются выделение ключевых диагностических и дифференциально-диагностических признаков ИДП, отказ от применения антибиотиков при вирусных/предположительно вирусных респираторных инфекциях и назначения менее эффективных из них в тех случаях, когда имеются показания к антибактериальной терапии.

К сожалению, при всей привлекательности рекомендаций и очевидной пользе следования

² Имя главной героини одноименного романа известной американской писательницы Элинор Портер, которая олицетворяет способность человека смотреть на мир сквозь «розовые очки».

им (например, при внебольничной пневмонии это приводит к сокращению сроков лечения, в том числе в стационаре, минимизации прямых и непрямых затрат и, что самое важное, снижению летальности) результаты метаанализов данных ряда исследований свидетельствуют, что на пути внедрения этих документов в практическое здравоохранение имеются многочисленные препятствия [20]:

- Недостаточная осведомленность врачей о существовании соответствующих рекомендаций.
- Недостаточно хорошее знание рекомендаций, с которыми врачи знакомы поверхностно.
- Несогласие врачей с отдельными положениями рекомендаций.
- Нежелание врачей отказаться от своих диагностических и лечебных «привычек».
- Недостаточная уверенность в том, что следование рекомендациям обеспечит наилучший исход заболевания.
- Отсутствие у врачей мотивации для изменения привычных схем ведения пациента.
- Немалому числу врачей рекомендации представляются сложными и недостаточно удобными в применении.
- Отсутствие у врачей возможности контролировать отдельные благоприятные последствия широкого внедрения рекомендаций (экономия времени, уменьшение затрат и др.).

В связи с этим особое значение приобретают образовательные программы научных обществ и фармацевтических компаний, предназначенные как для врачей, так и для населения. Так, реализация образовательных программ, направленных на ограничение использования антибиотиков при лечении детей в возрасте до 5 лет, среди работников здравоохранения и сельских жителей Аляски, привела к снижению их применения

на 22% и уменьшению назофарингеального носительства изолятов пневмококка, устойчивых к пенициллину, на 28% [21].

Еще одним действенным способом ограничить использование антибиотиков, очевидно, является профилактика бактериальных внебольничных ИДП. С теоретических позиций применение полисахаридной пневмококковой и гриппозной вакцин, приводящее к уменьшению частоты развития бактериальных инфекций дыхательных путей (вторичных бактериальных инфекций в случаях применения гриппозной вакцины), должно способствовать ограничению употребления антибиотиков. Действительно, как показали результаты ряда исследований, использование этих вакцин сопровождается достоверным уменьшением числа госпитализаций, летальности и потребности в антибактериальных препаратах. Так, метаанализ результатов 14 исследований, включавших в общей сложности более 48 000 обследованных, продемонстрировал высокую профилактическую эффективность поливалентной пневмококковой вакцины — снижение частоты так называемой определенной пневмонии на 71% и летальных исходов (вследствие пневмонии и ее осложнений) на 32% [22].

Поскольку курение является ведущим фактором риска развития хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких, очевидна необходимость более широкого распространения программ по борьбе с курением как весьма эффективного способа уменьшить риск развития внебольничной пневмонии [23]. К числу неспецифических, но весьма действенных профилактических подходов следует отнести также оптимизацию лечения сопутствующих хронических сердечно-сосудистых/bronхолегочных заболеваний и профилактику аспирации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO Global Burden of Disease project, 2002, version 1.
2. Available at: <http://www.who.int/>
3. Vital and Health Statistics. Current estimates from the national health interview survey, 1996. Series 10, No.200. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, October 1999.
4. Brinbaum H.G., Morley M., Greenberg P.E., et al. Economic burden of respiratory infections in an employed population. *Chest* 2002; 122: 603-11.
5. Niederman M.S., McCombs J.S., Unger A.N., et al. Treatment cost of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Ther* 1999; 21: 576-91.
6. Hayden F.G. Introduction: emerging importance of the rhinovirus. *Am J Med* 2002; 112 (6A): 1S-3S.
7. Gwaltney M.J., Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1209-25.
8. Anzueto A. Acute exacerbation of chronic bronchitis. *J Crit Illness* 1999; 14 (Suppl): S27-S33.
9. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2006, with chartbook on trends in the health of Americans. Available at: www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus06/pdf.
10. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138-80.
11. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., et al.

- Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 2007; 44: S27-72.
12. Ball P., Baquero F., Cars O., et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 31-40.
 13. Bent S., Saint S., Vittinghoff E., Grady D. Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis. Am J Med 1999; 107: 62-7.
 14. Fahey T., Stocks N., Thomas T. Quantitative systematic review of randomized controlled trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults. BMJ 1998; 316: 906-10.
 15. McCaig L.F., Besser R.E., Hughes J.M. Antimicrobial drug prescription in ambulatory care settings, United States, 1992-2000. Emerg Infect Dis 2003; 9: 432-43.
 16. Hadley J.A., Siegert R. Rhinosinusitis. London: Science Press Ltd; 2004.
 17. Gonzales R., Steiner J.F., Lum A., et al. Decreasing antibiotic use in ambulatory practice: impact of a multidimensional intervention on the treatment of uncomplicated acute bronchitis in adults. JAMA 1999; 281: 1512-19.
 18. Pihlajamaki M., Kotilainen P., Teemu K., et al. Macrolide resistance *Streptococcus pneumoniae* and use antimicrobial agents. The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Clin Infect Dis 2001; 33: 483-8.
 19. Beilby J., Marley J., Walker D., et al. The impact of changes in antibiotic prescribing on patient outcomes in a community setting: a natural experiment in Australia. Presented at: Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA); November 18-21, 1999; Philadelphia PA. Abstract 534.
 20. Cabana M.D., Rand C.S., Power N.R., et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 1999; 282(5): 1458-65.
 21. Hoberman A., Paradise J.L., Block S., et al. Efficacy of amoxicillin/clavulanate for acute otitis media. Relation to *Streptococcus pneumoniae* susceptibility. Pediatr Infect Dis 1996; 15(10):995-962.
 22. Cornu C., Yzebe D., Leophonte P., et al. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. Vaccine 2001; 19: 4780-90.
 23. Hedlund J., Kalin M., Ortqvist A. Recurrence of pneumonia in middle-aged and elderly adults after hospital-treated pneumonia: aetiology and predisposing conditions. Scand J Infect Dis 1997; 29: 387-92.

УДК 616.12-008.46-053.9

Течение и лечение хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста

Е.С. Бурлова, В.М. Провоторов

Во всем мире наблюдается неуклонный рост частоты развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Распространенность клинически выраженной ХСН в популяции не менее 1,8–2,0%, причем большую часть больных составляют лица пожилого и старческого возраста. В связи с быстрым увеличением числа лиц пожилого возраста можно предположить дальнейшее повышение частоты развития ХСН. В пожилом возрасте происходит перестройка всех систем организма, возникающие при этом изменения могут маскировать клинические проявления ХСН и утяжелять ее течение. При лечении ХСН у лиц пожилого возраста необходимо учитывать возрастные особенности.

Ключевые слова: лица пожилого возраста, хроническая сердечная недостаточность, лечение.

Кафедра факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко

Course and treatment of a chronic heart failure at elderly persons

E.S.Burlova, V.M.Provotorov

All over the world the steady increase of frequency of chronic heart failure (CHF) is observed. Prevalence clinically of severe CHF in population is no less than 1,8-2,0 %, and the most part of patients are persons of elderly and senile age. Basing on rapid increase of number of elderly persons it is possible to assume the further elevation of CHF frequency. In advanced age there is a rearrangement of all body systems, arising changes can mask clinical manifestations of CHF and aggravate its course. At CHF treatment in elderly persons it is necessary to take into account age-related features.

Key words: elderly persons, chronic heart failure, treatment.

Статистические данные свидетельствуют о неуклонном повышении частоты развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) во всех странах независимо от политической и экономической ситуации. Л.Т. Малая и Ю.Г. Горб [1] приводят данные о распространенности сердечной недостаточности к середине 90-х годов XX века:

- распространенность клинически выраженной ХСН в популяции не менее 1,8-2,0%;

- среди лиц старше 65 лет частота выявления ХСН возрастает до 6–10%, и декомпенсация становится самой частой причиной их госпитализации;

- число больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка не менее чем в 4 раза превышает число пациентов с клинически выраженной ХСН;

- за 15 лет число больных, госпитализированных с диагнозом ХСН, увеличилось в 3 раза, а за 40 лет — в 6 раз;

- риск внезапной смерти больных с ХСН в 5 раз выше, чем в популяции в целом.

Распространенность ХСН увеличивается с возрастом: от 1% среди лиц в возрасте 50–59 лет до 10% в возрастной группе 80–89 лет, удваиваясь за каждые 10 лет, начиная с 50-летнего возраста. Около 80% больных с ХСН составляют лица старше 75 лет [2].

В России происходит достаточно быстрое увеличение числа лиц пожилого возраста. В настоящее время пятую часть населения России составляют лица пенсионного возраста, около 11% (3,2 млн) — лица старше 80 лет. [3]. Учитывая это, можно предположить дальнейшее повышение частоты развития ХСН.

Используя современный подход к оценке факторов, влияющих на возникновение заболеваний в пожилом и старческом возрасте, выделяют:

- вневозрастные (времязависимые) изменения в организме — те изменения, которые обусловлены в первую очередь воздействием на организм какого-либо фактора, а не возраста;

- возрастзависимые изменения в организме — те изменения, которые связаны главным образом с возрастом.

К возрастзависимым изменениям, обуславливающим развитие ХСН, относятся большинство заболеваний: инфаркт миокарда (ИМ), гипертоническая болезнь, пороки сердца, кардиомиопатии и др.

Анализ этиологической структуры ХСН показывает, что у лиц пожилого возраста к нару-

шению функции сердца наиболее часто приводит ишемическая болезнь сердца (ИБС), которую диагностируют у 60–80% пациентов с ХСН старше 60 лет [4]. Согласно результатам коронарографии, изменения коронарных артерий выявляют у 52% больных с ХСН старше 75 лет [5]. Среди важнейших причин развития ХСН у лиц пожилого возраста — ИБС и системная артериальная гипертензия (АГ): более 80% случаев ХСН у лиц пожилого возраста обусловлены ИБС и АГ, 2/3 случаев ХСН IV функционального класса (ФК) являются следствием ИБС [6].

В ретроспективном исследовании, проведенном в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, было установлено, что в последние годы ИБС стала основной причиной развития ХСН [3], причем «вклад» ИБС в общую структуру заболеваемости ХСН постоянно увеличивается. С 1977 по 1986 г. ИБС послужила причиной развития ХСН в 31,6% случаев, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — в 27,4%, а с 1987 по 1992 г. — уже в 42,8 и 38,8% случаев соответственно [7].

По данным А.С. Галявич и соавт. (2000), ИБС является причиной развития ХСН у 38,5% мужчин и 13% женщин [8]. Данные, полученные в исследовании, проведенном в Ноттингеме (Великобритания), свидетельствуют о важной роли ишемии миокарда в этиологии ХСН: более чем у 60% больных ХСН была обусловлена ИБС. Результаты других исследований, проведенных в Великобритании, подтвердили значение ИБС как этиологического фактора ХСН: у 41% больных, госпитализированных по поводу ХСН, была ИБС. Из этих больных 26% недавно перенесли ИМ, а из остальных у 49% был ИМ в анамнезе и у 24% имелась стенокардия. Полученные в Швеции данные о госпитализированных больных также подтверждают, что ИБС — самая распространенная причина развития ХСН в Европе.

С возрастом частота возникновения ИМ повышается, в то же время число случаев развития ХСН как следствия ИМ, наоборот, уменьшается [9]. По данным С.Г. Гороховой, в среднем возрасте постинфарктный кардиосклероз как причина ХСН составляет 80% от всех форм ИБС, у больных 60–74 лет — 45%, а в старческом возрасте — только 27% [10]. Это объясняется тем, что в старшей возрастной группе высока летальность при ИМ. Результаты исследования, проведенного А. Rosengren и соавт. [11], свидетельствуют, что в возрасте 60–69 лет в течение 1-го месяца после ИМ умирают 33,6% больных, в 70–79 лет — 44,4%, в 80–89 лет — 56,7%, в тече-

ние года — 39,8; 54,4 и 69,4% соответственно, т.е. у большинства лиц старческого возраста, перенесших ИМ, ХСН не успевает развиваться.

Во Фремингемском исследовании установлено, что в США наиболее частой причиной развития ХСН является АГ в сочетании с ИБС или без нее. В странах Европы, наоборот, на первом месте стоит ИБС, а не АГ. В Великобритании в 60% случаев развитие ХСН связывают с ИБС, в 18% — с дилатационной кардиомиопатией, в 8% — с клапанными пороками сердца, в 6% — с АГ [12]. Однако выделение различных патофизиологических вариантов развития ХСН в значительной степени условно, поскольку чаще наблюдается сочетанное воздействие нескольких факторов.

В России АГ диагностируют у 25–30% населения. В пожилом и старческом возрасте частота ее развития составляет 40–50%, при этом риск возникновения ХСН связан с повышением как систолического, так и диастолического АД. Установлено, что повышение диастолического АД даже до 90–105 мм рт. ст. приводит к учащению возникновения ХСН, но особенно велик риск развития ХСН у больных с изолированной систолической АГ, которая наиболее часто наблюдается у людей пожилого возраста. По данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины МЗиСР РФ, после 45 лет у мужчин и 55 лет у женщин отмечается значительное повышение частоты развития изолированной систолической АГ [13]. У мужчин в возрасте 65–74 лет этот показатель составляет 23,6%, у женщин — 20,4%.

Изменения структуры и функции сердца при АГ наблюдаются, по данным разных авторов, в 50–70% случаев [14]. С одной стороны, сердце адаптируется к поддержанию кровообращения в условиях повышенного АД, с другой — оказывается «мишенью» патологического процесса. Основную роль в патогенезе «гипертонического сердца» играет гипертрофия левого желудочка, которая является значимым и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти. Изменения сердца при АГ характеризуются суммой и взаимодействием различных неблагоприятных факторов, воздействующих на сердце как на орган-мишень, а именно гипертрофией миокарда и поражениями крупных и мелких коронарных артерий [1].

Если в среднем возрасте ХСН нередко обусловлена дилатационной кардиомиопатией, то

в пожилом роль этого заболевания не столь значительна — около 1,5% всех случаев ХСН. Более распространенной патологией являются пороки сердца — ревматические и дегенеративные, выявляемые в среднем у 18% больных. С возрастом частота развития ревматических пороков постепенно снижается, а дегенеративных повышается. В возрасте 60–74 лет их соотношение 2,5:1, в 75 лет и более — 1,2:1 [10].

Среди заболеваний, наиболее часто наблюдающихся в пожилом и старческом возрасте и имеющих значение в развитии ХСН, следует выделить железодефицитные анемии. Недостаточное обеспечение миокарда кислородом и дефицит железа — элемента, входящего в состав миоглобина и цитохромов, могут усугублять имеющееся нарушение функции сердца и приводить к быстрому прогрессированию ХСН и формированию резистентности к проводимой терапии.

Возрастзависимые изменения связаны как с базовыми процессами, так и со специфическими, отражающими старение как этап онтогенеза. С возрастом наблюдается снижение эластичности стенок аорты и отходящих от нее основных ветвей, появляется жесткость всего артериального русла [15]. Кроме того, отмечаются такие структурные изменения, как уменьшение количества пейсмекерных клеток синусового узла, что может послужить причиной замедления ритма сердца как в покое, так и при физической нагрузке [16]. Также снижается вариабельность сердечного ритма, несколько уменьшается сердечный выброс как в покое, так и при физической нагрузке [17].

В современных исследованиях по изучению патогенеза ХСН выявлена роль генетически детерминированных изменений структурных белков кардиомиоцитов, внутриклеточного обмена кальция, апоптоза, пролиферации экстрацеллюлярного матрикса с интерстициальным фиброзом и других факторов в развитии этой патологии. Так, установлено, что развитие гипертрофии миокарда, систолической и диастолической дисфункции сердца сопряжено с изменениями функции кальциевых каналов клеточной мембраны и саркоплазматического ретикулула, экспрессии генов белков, обеспечивающих перемещение кальция в кардиомиоцитах, уровня внутри- и внеклеточного кальция [18]. Показано, что кальций является одним из важнейших стимуляторов апоптоза [19]. Две формы гибели клеток — и некроз, и апоптоз — играют важную роль в ремоделировании левого желудочка, так как

потеря клеточной массы приводит к повышению нагрузки на сохранившиеся кардиомиоциты и тем самым способствует ускорению их изнашивания [20].

Из специфических возрастзависимых изменений наиболее часто обсуждаются атеросклероз и амилоидоз. Значение этих процессов в развитии ХСН не вызывает сомнения, так как атеросклероз обуславливает поражение коронарных сосудов, амилоидоз — изменения миокарда предсердий и желудочков. Известно, что локальный амилоидоз предсердий при прицельном морфологическом исследовании обнаруживают у 95% лиц старческого возраста.

Другим возрастзависимым процессом является дегенеративный кальциноз тканей сердца, который выявляют в среднем у 50% пациентов старше 60 лет, причем с возрастом частота его развития увеличивается: в возрастной группе 80–89 лет примерно 75%, 90 лет и старше почти 100% [21].

При морфологическом исследовании выявляют различную выраженность кальциноза: от небольших макроскопически не определяемых включений до массивной петрификации клапана, при этом для дегенеративного кальциноза характерны его локализация в разных отделах сердца и неодинаковая выраженность процесса. По данным М. Lindgoos, в возрасте более 55 лет частота значительно выраженного кальциноза аортального клапана со стенозом клапанного отверстия независимо от его этиологии составляет около 13%, умеренно выраженного — 40% [22]. По данным С.Г. Гороховой, среди больных старше 60 лет с ХСН, обусловленной ИБС и АГ, дегенеративный аортальный стеноз выявлен у 4%, слабо и умеренно выраженный кальциноз клапанов — у 53%, в том числе в возрасте 60–69 лет — у 39, 70–79 лет — у 65,6%, 80 лет и более — у 73,3% соответственно [21].

Умеренно выраженный дегенеративный кальциноз клинически, как правило, не проявляется, его обнаруживают при обследовании больных в связи с другой патологией (АГ, ИБС). Тем не менее он приводит к более значительным изменениям структуры левого желудочка (индекс массы миокарда, объемные параметры и индекс сферичности) и его систолидиастолической функции, закономерно более частым нарушениям проводимости и развитию мерцательной аритмии, тем самым обуславливая тяжелое течение ХСН.

Возрастные изменения других органов и систем, например автономной нервной и нейро-

эндокринной систем, также могут приводить к поражению сердечно-сосудистой системы.

ХСН может осложнять течение практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также многих заболеваний других внутренних органов, поэтому важными задачами являются разработка и внедрение в широкую медицинскую клиническую практику эффективных методов лечения и вторичной медикаментозной профилактики ХСН.

При лечении ХСН у лиц пожилого возраста используют классические стандарты лечения ХСН, однако имеется и ряд особенностей. В связи с полиморбидностью у лиц пожилого возраста при их лечении часто наблюдается полипрагмазия: нередко они принимают от 2 до 7 лекарственных препаратов. В то же время частота побочных явлений, связанных с применением лекарств, в пожилом возрасте в 2–3 раза выше, чем в молодом и среднем. Стартовые дозы препаратов и темп их увеличения при лечении лиц пожилого возраста должны быть в среднем в 2 раза ниже, однако стремление к достижению клинического эффекта должно быть таким же, как и при лечении пациентов других возрастных групп [23].

В пожилом возрасте происходит функциональная перестройка желудочно-кишечного тракта, что приводит к нарушению и задержке абсорбции лекарственных веществ. У пожилых больных в связи с атрофией паренхимы печени, уменьшением количества активных гепатоцитов, снижением активности микросомальных ферментов и извращением метаболизма наблюдается замедление биотрансформации лекарственных препаратов. Масса печени у лиц старше 65 лет уменьшается на 18–25%, печеночный кровоток — на 35–45% [24].

С возрастом происходит атрофия почек, уменьшается количество активных клубочков, развивается артерионефросклероз, приводящий к снижению экскреторной функции почек в среднем на 1% в год, начиная с 30 лет. У больных пожилого возраста скорость клубочковой фильтрации может снижаться на 35–50%, происходит также частичная потеря секреторной и реабсорбционной способности канальцев [24]. В связи с этим при лечении пожилых больных лекарства, выделяющиеся через печень и почки, следует применять с большой осторожностью, так как для достижения терапевтического эффекта и проявления токсичности может быть достаточно низких доз. Кроме того, нельзя не учиты-

вать изменения в сердечно-сосудистой системе, приводящие к повышению чувствительности к вазодилаторам, гипотензивным средствам и диуретикам. Принимая во внимание особенности лечения лиц пожилого возраста, очень важна немедикаментозная терапия.

Диета. Питание больных с ХСН должно быть 5–6-разовым, употреблять необходимо легкоусвояемую витаминизированную пищу, энергетическая ценность которой должна составлять 1900–2500 ккал/сут или меньше, последний прием пищи за 4 ч до сна. Больным с избыточной массой тела, ИБС и гиперхолестеринемией показаны снижение энергетической ценности пищи и уменьшение содержания животных жиров в рационе. Необходимо ограничивать потребление поваренной соли (в пищевых продуктах, составляющих суточный рацион, содержится 1,5–2 г поваренной соли, поэтому добавлять ее не следует) и жидкости (до 1,5 л в сутки). Пища должна содержать достаточное количество животного и растительного белка, витаминов. Рекомендуется употреблять продукты, содержащие калий (курага, печеный картофель и др.). Необходимо прекратить прием алкоголя и курение.

Физические нагрузки. Они способствуют увеличению потребления кислорода и повышению толерантности к физической нагрузке. Интенсивность физических нагрузок должна быть умеренной (ходьба в среднем темпе в хорошую погоду 3–5 км в сутки, гимнастика, не вызывающая увеличения выраженности проявлений ХСН).

Эффективность лечения во многом зависит от информированности больного о его заболевании, необходимости постоянной терапии, методах самоконтроля.

Фармакотерапия ХСН направлена на улучшение функционирования миокарда, обратное ремоделирование сердца, устранение нейрогуморальных нарушений и расстройств водно-электролитного баланса, уменьшение пред- и постнагрузки на сердце наряду с лечением основного заболевания, обусловившего развитие ХСН. Необходимы также мероприятия по предупреждению повторных эпизодов декомпенсации и улучшению качества жизни больных с ХСН.

Все лекарственные препараты, применяемые при лечении ХСН, можно разделить на три группы в зависимости от степени доказанности их эффективности.

Группа 1. Основные лекарственные препараты, эффективность которых доказана в дли-

тельных многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях и которые рекомендованы именно для лечения ХСН:

– **ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)** показаны всем больным с ХСН независимо от ее этиологии и ФК;

– **бета-адреноблокаторы** – нейрогуморальные модуляторы, применяемые в сочетании с иАПФ;

– **диуретики** показаны всем больным с клиническими признаками ХСН, обусловленными значительной задержкой натрия и воды в организме;

– **сердечные гликозиды** при синусовом ритме используют в малых дозах и с осторожностью, при фибрилляции предсердий они являются препаратами выбора;

– **антагонисты альдостерона** применяют в сочетании с иАПФ.

Группа 2. Дополнительные лекарственные средства, эффективность и безопасность которых установлены в отдельных крупных исследованиях, но требуют уточнения:

– **блокаторы рецепторов ангиотензина II** могут быть применены при непереносимости иАПФ;

– **ингибиторы вазопептидаз**, в частности омапатрилат – новый нейрогуморальный модулятор, по эффективности превосходящий иАПФ, эффективность и безопасность которого необходимо уточнить.

Группа 3. Вспомогательные лекарственные средства, эффективность которых и влияние на прогноз ХСН неизвестны или не доказаны (их применение обусловлено определенными сопутствующими заболеваниями):

– **нитраты** применяют при сопутствующей ИБС;

– **антагонисты кальция** используют при сопутствующей ИБС и стойкой АГ;

– **антиаритмические препараты (III класса)** назначают в основном при желудочковых аритмиях, опасных для жизни;

– **негликозидные инотропные стимуляторы** показаны при ХСН с низким ударным выбросом и стойкой артериальной гипотонией;

– **антиагреганты** рекомендуют для вторичной профилактики после перенесенного ИМ;

– **антикоагулянты непрямого действия** применяют при наличии риска развития тромбэмболических осложнений, особенно у больных с мерцательной аритмией, дилатацией полостей

сердца, внутрисердечных тромбах, после протезирования клапанов сердца;

— **статины** показаны при гипер- и дислипотеидемиях;

— **глюкокортикоидные средства** рекомендуют при стойкой артериальной гипотонии и вялотекущих воспалительных процессах в миокарде;

— **цитопротекторы** используют для улучшения функционирования кардиомиоцитов при ХСН, развившейся на фоне ИБС [25].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. При развитии ХСН образуется порочный круг, в который вовлечены повреждение миокарда с ухудшением его сократительной функции и нейрогуморальные расстройства, в том числе повышение активности симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем, способствующие задержке воды и вазоконстрикции, что в свою очередь оказывает негативное влияние на работу сердца. Кроме того, ХСН характеризуется перегрузкой сердца объемом и повышением общепериферического сосудистого сопротивления, которое обусловлено влиянием РААС, симпатической нервной системы, некоторых медиаторов, простагландинов, калликреин-кининовой системы и вазопрессина. Перегрузка объемом при ХСН создается в результате нарушения функционирования почек, активации РААС, действия вазопрессина, который повышает жажду, вследствие чего увеличивается объем потребляемой жидкости.

При ХСН иАПФ имеют неоспоримое преимущество перед другими периферическими вазодилататорами, поскольку торможение образования ангиотензина II прерывает патогенетическую цепочку в нескольких местах. Их клинический эффект обусловлен влиянием на активность РААС, симпатoadреналовой и калликреин-кининовой систем, а также уменьшением пред- и постнагрузки на сердце.

Количество иАПФ увеличивается с каждым годом: в настоящее время насчитывается около 50 фирменных препаратов.

Все иАПФ можно разделить на три группы с учетом особенностей их химической структуры:

— препараты, содержащие сульфгидрильную группу: каптоприл, пиволоприл;

— препараты, содержащие карбоксильную группу: эналаприл, рамиприл, периндоприл;

— фосфорсодержащие иАПФ: фозиноприл.

Несмотря на большое количество иАПФ, рекомендуется отдавать предпочтение тем из

них, которые продемонстрировали эффективность в клинических исследованиях, поскольку в них были определены дозы препаратов, способные оказывать влияние на течение ХСН. Эксперты АКК-ААС рекомендуют при лечении ХСН применять эналаприл, каптоприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл. При сравнении эффективности иАПФ в низких и высоких дозах у больных с ХСН не обнаружено значительных различий [25].

Дозы иАПФ, рекомендуемые для применения при лечении ХСН:

— эналаприл — начальная доза 2,5 мг, постепенно ее повышают до 10 мг 2 раза в сутки, максимальная доза 40 мг/сут;

— каптоприл — начальная доза 6,25 мг, постепенно ее повышают до 25–50 мг 2–3 раза в сутки (при тяжелой ХСН кратность приема 3 раза в сутки), максимальная доза 150 мг/сут;

— лизиноприл — начальная доза 2,5 мг, постепенно ее повышают до 20 мг 1 раз в сутки, имеются сведения о применении доз до 35 мг/сут;

— рамиприл — начальная доза 1,25 мг, постепенно ее повышают до 5 мг 2 раза в сутки, максимальная доза до 20 мг/сут;

— периндоприл — начальная доза 2 мг, постепенно ее повышают до 4 мг 1 раз в сутки, максимальная доза 8 мг/сут [3].

Обратное ремоделирование сердца при длительной терапии иАПФ заключается в уменьшении размеров дилатированных левого предсердия и левого желудочка, что является важным достижением в лечении больных с ХСН и дилатацией камер сердца. Кроме того, иАПФ способны улучшать не только общую, но и локально нарушенную сократительную функцию миокарда, что имеет большое значение для больных, у которых ХСН развилась на фоне постинфарктного кардиосклероза.

Несмотря на высокую эффективность иАПФ при лечении ХСН, следует помнить о том, что не всем больным с ХСН рекомендуется терапия этими препаратами. В частности, они противопоказаны больным с двусторонним стенозом почечных артерий, поскольку в этих случаях ухудшаются перфузия почек, а следовательно, и их функционирование. иАПФ нужно с осторожностью применять при лечении больных с выраженной хронической почечной недостаточностью, поскольку они выводятся почками. Эти препараты не следует назначать больным с гиперкалиемией, поскольку они могут способствовать увеличению ее выраженности.

иАПФ нужно отменять постепенно в течение 1–2 нед в зависимости от суточной дозы. Быстрая отмена иАПФ приводит к ухудшению функционирования сердечно-сосудистой системы. Это объясняется тем, что у больных с ХСН вследствие быстрого повышения концентрации ангиотензина II в крови усиливаются нарушения нейрогуморальной регуляции водно-электролитного статуса и проявления ХСН [26].

Бета-адреноблокаторы. Эти препараты уменьшают силу сокращений миокарда (отрицательное инотропное действие), урежают ритм сердца (отрицательное хронотропное действие), угнетают проводимость и возбудимость миокарда (отрицательное дромо- и батмотропное действие) [27].

При приеме бета-адреноблокаторов уменьшается содержание кальция в кардиомиоцитах, улучшается диастолическая функция сердца. Благодаря отрицательному ино- и хронотропному действию бета-блокаторов уменьшается потребление кислорода миокардом, что на фоне усиления коронарного кровотока приводит к улучшению перфузии миокарда и выходу части кардиомиоцитов из состояния гибернации. Несмотря на то что механизм действия бета-адреноблокаторов на процессы ремоделирования левого желудочка не до конца изучен, доказана их эффективность у больных с ХСН при длительном применении.

Терапию бета-адреноблокаторами у больных с ХСН следует проводить под контролем ряда показателей. Учитывая отрицательное хронотропное и выраженное гипотензивное действие бета-адреноблокаторов, необходимо контролировать частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) на пике действия препаратов (соответственно через 1–2, 3–4 и 2–2,5 ч после приема метопролола, бисопролола и карведилола). ЧСС не должна быть меньше 50–55 в минуту, систолическое АД — ниже 85 мм рт. ст. Субъективными симптомами, свидетельствующими о низком АД, являются головокружение, общая слабость, головная боль. Контроль за отрицательным дромотропным действием осуществляют путем измерения интервала Q–T на ЭКГ. Мониторинг состояния пациента при приеме бета-адреноблокаторов позволяет вовремя выявить их побочное действие, провести коррекцию дозы препарата или внести изменения в схему поддерживающей терапии [28].

По мнению экспертов АКК-ААС, прогноз жизни у больных с ХСН улучшают только три бета-адреноблокатора — бисопролол, карведи-

лол и ретардная форма метопролола (сукцинат). Эксперты АКК-ААС не упоминают о плацебоконтролируемом исследовании SENIORS (2004), в котором отмечены недостоверное снижение смертности (в среднем на 12%) и достоверное снижение общей частоты случаев смерти и госпитализации (на 14%) пожилых больных с ХСН при лечении небивололом. Между тем при ретроспективном анализе результатов этого исследования было установлено, что небиволол достоверно снижает смертность (в среднем на 38%) в подгруппе больных моложе 75 лет с фракцией выброса левого желудочка не более 35%.

Дозы бета-адреноблокаторов, рекомендуемые для применения при лечении ХСН:

- бисопролол — начальная доза 1,25 мг, которую постепенно повышают до 10 мг 1 раз сутки;
- карведилол — начальная доза 3,125 мг, постепенно ее повышают до 25 мг 2 раза в сутки;
- метопролол — начальная доза 12,5 мг, постепенно ее повышают до 200 мг 1 раз в сутки [3].

Противопоказаниями к применению бета-адреноблокаторов при лечении больных с ХСН являются выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла, артериальная гипотония (систолическое АД ниже 85 мм рт. ст.), кардиогенный шок, хронические обструктивные заболевания легких с бронхоспастическим компонентом, бронхиальная астма, перемежающаяся хромота (кроме карведилола), гиперчувствительность к препарату.

Диуретические средства. Основная цель применения диуретических средств — разгрузка сердца и нормализация водно-электролитного баланса за счет выведения из организма избыточного количества воды и натрия, в результате чего уменьшается отечность, снижается тонус сосудистой стенки и как следствие снижается реакция сосудов на действие сосудосуживающих веществ. Все это приводит к дилатации периферических сосудов, уменьшению притока крови к сердцу, снижению внутрижелудочкового давления, улучшению морфофункциональных параметров сердца [29].

Различают три группы диуретиков, наиболее часто используемых при ХСН: «петлевые» (фуросемид, буметанид, урегит), тиазидные и тиазидоподобные (хлорталидон, гипотиазид), калийсберегающие (спиронолактон, триамтерен).

Правила выбора диуретика при ХСН:

- I–II ФК без признаков застоя — диуретики не показаны;

— II ФК с признаками застоя — тиазидные диуретики;

— III ФК в стадии декомпенсации — тиазидные диуретики + антагонисты альдостерона в высоких дозах;

— III ФК при поддерживающем лечении — тиазидные диуретики + антагонисты альдостерона в низких дозах;

— IV ФК — «петлевые» диуретики + тиазидные диуретики + антагонисты альдостерона + ингибиторы карбоангидразы [3].

При приеме диуретиков контролируют диурез: в первые дни количество выделенной мочи может превышать объем потребленной за сутки жидкости на 800–1500 мл, при этом возможно уменьшение массы тела на 800–1000 г. В последующем при поддерживающих дозах диуретиков количество выделенной мочи и объем потребленной за сутки жидкости должны уравниваться, а масса тела — оставаться стабильной.

У лиц пожилого возраста достигается более высокая концентрация диуретиков в плазме крови, снижен их общий и почечный клиренс, удлинен период полувыведения в связи со снижением выделительной функции почек. Это обуславливает необходимость применения меньших доз диуретиков при лечении больных этого возраста.

Диуретики противопоказаны при склонности к тромбозам, артериальной гипотонии, истощении.

Сердечные гликозиды. Положительный инотропный эффект сердечных гликозидов у больных с нарушенной сократительной функцией сердца выражается в увеличении объема крови, выбрасываемой в аорту, уменьшении размеров и объемов камер сердца, улучшении внутрисердечной гемодинамики. Улучшение насосной функции левого желудочка приводит к нормализации гемодинамики в малом круге кровообращения с понижением давления в системе легочной артерии. Кроме того, благодаря улучшению кровообращения и отчасти прямому влиянию на почки сердечные гликозиды увеличивают диурез, а вследствие воздействия на блуждающий нерв замедляют сердечный ритм. В результате многосторонних воздействий на миокард сердечные гликозиды укорачивают систолу и рефрактерный период, уменьшают длительность потенциала действия, удлиняют диастолу [30].

Полную терапевтическую дозу сердечных гликозидов можно ввести, используя быструю

дигитализацию — за 24–36 ч, умеренно быструю — за 3 дня, медленную — за 7 дней.

Показаниями к назначению сердечных гликозидов считают клинически выраженную ХСН любого генеза, мерцательную тахикардию, трепетание предсердий, узловые атриовентрикулярные тахикардии, а также сочетание ХСН с тахикардиями.

Сердечные гликозиды противопоказаны при ЧСС меньше 55 в минуту, выраженных атриовентрикулярных блокадах, нестабильной стенокардии, остром ИМ. Их также не применяют при аортальном и митральном стенозах без выраженной застойной декомпенсации, синдромах Морганьи–Адамса–Стокса и Вольфа–Паркинсона–Уайта, гипокалиемии, хронической почечной недостаточности и микседеме.

Антагонисты альдостерона. Важную роль в развитии ХСН отводят РААС. Учитывая недостаточно выраженную способность иАПФ контролировать образование ангиотензина II и активность альдостерона из-за наличия дополнительных путей образования ангиотензина II и развития феномена «ускользания» синтеза альдостерона, в настоящее время актуальным направлением является разработка альтернативных путей влияния на отдельные компоненты этого важнейшего звена системы нейрогормональной регуляции. Помимо иАПФ, к модуляторам активности РААС относят конкурентные антагонисты альдостерона [31].

Альдостерон — наиболее мощный из известных минералокортикоидных гормонов в организме человека. Роль альдостерона при ХСН чрезвычайно важна: он задерживает натрий, способствует выделению калия и магния, вызывает повышение реабсорбции натрия не только в почках, но также в тонкой кишке и слюнных железах. Более того, рецепторы, чувствительные к альдостерону, были обнаружены в сердце и сосудах.

Впервые препараты этой группы (спиронолактон) были применены в клинической практике в 1960 г. В настоящее время открыты новые механизмы действия антагонистов альдостерона: предотвращение развития интерстициального и периваскулярного фиброза (а значит, и процессов ремоделирования), позитивное влияние на обмен магния, желудочковые нарушения ритма сердца и суточную вариабельность ритма сердца у пациентов с ХСН.

Спиронолактон — наиболее часто используемый антагонист альдостерона. В крупном дли-

тельном исследовании RALES (1999) установлено, что при добавлении спиронолактона в низких дозах (до 50 мг/сут) к стандартной терапии снижаются риск смерти и частота госпитализации больных с ХСН IV ФК. Спиринолактон, так же как и альдактон, может вызывать гинекомастию. Это побочное действие не наблюдается у эплеренона, но в России этот препарат не используют [29].

Дозы спиролактона, рекомендуемые для применения при ХСН [3]:

– при декомпенсации ХСН 150–300 мг

внутри однократно утром или в 2 приема в первой половине дня;

– при длительном лечении тяжелой ХСН 25–50 мг внутри однократно утром или в 2 приема в первой половине дня.

Нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы в пожилом возрасте приводят к повышению чувствительности к гипотензивным средствам, диуретикам и вазодилаторам, что необходимо учитывать при выборе дозы препаратов, назначаемых больным этого возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: Новейший справочник. — М.: ЭКСМО; 2004:960 с.
2. Bellotti P., Badano L.P., Acquarone N., et al. Specially-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure. The OSCUH study. *Eur Heart J* 2001; 22: 596-604.
3. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2005. — 972 с.
4. Gheorghade M., Bonow R.O. Chronic heart failure in the United States. A manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97: 282-9.
5. Fox K.F., Cowie M.R., Wood D.A., et al. Coronary disease as a cause of incident heart failure in the population. *Europ Heart J* 2001; 22: 228-36.
6. McMurray J.J., Petrie M.C., Murdach D.R., Davie A.P. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl P): 9-16.
7. Агеев Ф.Т., Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения. *Рус мед журн* 2000; 15–16: 622-6.
8. Галявич А.С., Мартынов А.И., Мухин И.А. и др. Внутренние болезни. Т. 2. Учебник в 2-х томах, 3-е изд., исправ. М.:ГЭОТАР-Медиа; 2005:642 с.
9. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. М.:Инсайт; 1997.
10. Горохова С.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте. *Клин геронтол* 2002; 2: 28-35.
11. Rosengren A., Spetz C.-L., Hosier M., et al. Sex differences in survival after myocardial infarction in Sweden. *Eur Heart J* 2000; 22: 314-22.
12. McMurray I., McDonagh T., Morrison C.E., et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland. *Eur Heart J* 1993; 14:1158-62.
13. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001; 2:3-7.
14. Grossman E., Oren S., Messerli F.H. Left ventricular mass and cardiac function in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1994; 8:417-21.
15. Рибера-Кассадо Дж. М. Старение и сердечно-сосудистая система. *Клин геронтол* 2000;11–12:28-36.
16. Казанбиев Н.К., Атаева З.Н., Казанбиев Д.Н. Сердечная недостаточность у лиц старческого возраста. 1-я Конференция общества специалистов по СН «Актуальные вопросы сердечной недостаточности»: Тез. докл. М.; 2000:с.49-50.
17. Pernenkil R., Vinson J.M., Shan A.S., et al. Course and prognosis in patients > to 70 years of age with congestive heart failure and normal versus abnormal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1997; 79:216-19.
18. Cowie M.R. BNP: soon to become a routine measure in the care of patients with heart failure? *Heart* 2000;83: 617-8.
19. Hasenfuss G. Alteration of calcium-regulatory protein in heart failure. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 279-89.
20. Braunwald E. Congestive Heart failure: a half century perspective. *Europ Heart J* 2000; 21; 94-6.
21. Горохова С.Г. Дегенеративный кальциноз клапанов сердца. *Клин геронтол* 1996; 3: 21-5.
22. Lindroos M., Kupari M., Heikkilä J., Tilvis R. Predictors of left ventricular mass in old age: an echocardiographic, clinical and biochemical investigation of a random population sample. *Eur Heart J* 1994; 15:769-80.
23. Преображенский Д.В. Течение и исходы хронической сердечной недостаточности у больных старших возрастных групп с различным функциональным состоянием левого желудочка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
24. Kannel W.B., Belanger A.Y. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1997; 121:951-7.
25. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыра-

- лиев Т.А. и др. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у взрослых больных (по материалам рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца 2005 г.). Кардиология 2006; 4: 95-102.
26. Stefanadis C., Dernellis J., Toutouzas P. A clinical appraisal of left atrial function. Eur Heart J 2001; 22: 22-36.
27. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Хроническая сердечная недостаточность. М.: Реафарм, 2001. — 344 с.
28. Kyekshus I., Gullestag I. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. Eur Heart J 1999; 1 (Suppl H): H64-H69.
29. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Современное представление о патогенезе и лечении хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина 2000; 8:22-7.
30. Беленков Ю.Н. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2001; 1: 1-4.
31. Белоусов Ю.Б., Упницкий А.А. Особенности фармакокинетики лекарственных средств при хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2000; 4: 152-62.

Оригинальные исследования

УДК 616.12-057:622

Новый взгляд на причины развития сердечно-сосудистой патологии у шахтеров

Н.П. Митьковская, Ж.И. Радкевич

Цель. Оценить состояние здоровья шахтеров калийных рудников.

Материал и методы. Изучены состояние кардиореспираторной, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, некоторые показатели нейроэндокринной и антиоксидантной стресслимитирующих систем, показатели углеводного обмена.

Полученные результаты. Выявлены характерные изменения структуры сердца у мужчин, занятых тяжелым физическим трудом. Установлено положительное влияние подземного фактора на адаптацию сердечно-сосудистой системы к тяжелому физическому труду и активность гормональных стресслимитирующих систем. Негативного влияния калийного аэрозоля на состояние вентиляционной функции легких у шахтеров не выявлено. Отмечено негативное влияние тяжелого физического труда на состояние инсулинорезистентности. У шахтеров установлено увеличение содержания вещества P в сыворотке крови. Нейрогуморальные взаимоотношения, выявленные в исследовании, свидетельствуют о вовлечении вещества P в патогенетические механизмы сердечно-сосудистой и эндокринной патологии.

Ключевые слова: шахтеры калийных рудников, тяжелый физический труд, стресслимитирующие системы, вещество P, сердечно-сосудистая система, инсулинорезистентность.

Белорусский государственный медицинский университет, 2-я кафедра внутренних болезней, Минск, Беларусь

The new concept of cardio-vascular pathology at miners

N.P. Mit'kovskaya, Zh.I. Radkevich

Aim of investigation. With the purpose of complex evaluation of state of health of potash.

Methods. Mine workers cardiorespiratory, renin-angiotensin-aldosterone systems, some parameters of neuroendocrine and anti-oxidative stress-limiting systems, features of carbohydrate metabolism were studied.

Results. Characteristic structural changes of the heart at men occupied with heavy physical work are revealed. Positive effect of the underground factor on adaptation of cardio-vascular system to heavy physical work and activity hormonal stress-limiting systems was revealed. No damaging action of potassium aerosol on ventilating function of lungs at miners was found. Negative effect of heavy physical work on insulin resistance was detected. At miners increase of substance P level in blood serum was shown. Neurohumoral interrelations revealed in original investigation, testify the involvement of substance P in pathogenetic mechanisms of cardio-vascular and endocrine pathology.

Key words: potash mines workers, heavy physical work, stress-limiting systems, substance P, cardio-vascular system, insulin resistance.

Цель настоящего исследования — комплексное изучение особенностей кардиореспираторной системы, углеводного обмена, устойчивости стресслимитирующих систем у шахтеров калийных рудников и оценка влияния неблагоприятных производственных факторов на состояние их сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время общественно-социальный стресс рассматривается как один из факторов риска развития болезней системы кровообращения, являющихся основной причиной смерти населения Беларуси [1]. Профессия шахтера относится к категории тяжелого физического труда (ТФТ), сопряжена с систематическим нервно-психическим напряжением. Развитие инфаркта миокарда у шахтеров и инвалидизация наблюдаются в более раннем возрасте, частота внезапной сердечной смерти выше, возраст ее наступления меньше, чем у мужчин в общей популяции [2, 3], что объективно отражает экстремальный характер профессии. Доля коронарного тромбоза в структуре причин внезапной сердечной смерти шахтеров составляет 2,22% — 3,32% [3], в то время как у негорняков она достигает 30% [4] и более. Установлено, что в патогенезе острой сердечной патологии у шахтеров наряду с атеросклерозом отмечаются функциональные спазмы коронарных артерий, эпизоды болевой и безболевой ишемии миокарда, электрическая нестабильность миокарда и опасные для жизни аритмии [2, 3, 5]. Это свидетельствует о нетромбогенном механизме их возникновения и возможности профилактики. Вероятно, причиной острой сердечной патологии у шахтеров, помимо атеросклероза, являются неблагоприятные производственные факторы, например стресс.

Устойчивость организма к повреждениям в условиях стресса определяется соотношением активности стресс-системы и стресслимитирующих систем [6]. Регуляторное стресслимитирующее влияние на активность стресс-системы оказывает эндогенный нейропептид — вещество Р [6–8]. Сведений о содержании его в крови человека и влиянии на различные функции организма в медицинской литературе недостаточно, а имеющиеся данные неоднозначны и противоречивы. Сообщалось о снижении уровня нейропептида в крови людей с невротическими нарушениями сна и эссенциальной гипертензией [7]. Вместе с тем результаты исследования, проведенного на здоровых молодых мужчинах, свидетельствуют о существенном ухудшении настроения и сна, нарушении эндокринного

равновесия при введении им вещества Р [9]. Наряду с тем, что нейропептид Р рассматривают как стресслимитирующий фактор, действующий на центральном уровне, в современной литературе дискутируются представления о его роли как индуктора ранних локальных и системных защитных реакций при воспалении и повреждении тканей [10]. В зарубежной литературе обсуждается роль вещества Р в регуляции интенсивности боли [11, 12]. Установлено его участие в патогенезе хронического воспаления при бронхиальной астме, хроническом бронхите, цистите, мигрени и других болезнях [11].

В настоящее время установлены стресслимитирующие свойства многих гормонов, в частности тиреоидных [13], прогестерона [14], андрогенов гонад и надпочечников [15], концентрацию которых мы определяли в настоящем исследовании.

В связи с часто наблюдающимся атипичным течением ишемической болезни сердца у шахтеров мы сочли важным оценить у них состояние углеводного обмена и инсулинорезистентности, поскольку бессимптомная ишемия миокарда у лиц трудоспособного возраста чаще возникает при сахарном диабете.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основная группа обследованных — 126 трудоспособных подземных горнорабочих калийных рудников Солигорского бассейна основных шахтных специальностей в возрасте 22–59 лет (средний возраст $39,27 \pm 0,76$ года, средний стаж работы в подземных условиях $14,97 \pm 0,76$ года). Группа сравнения — 40 трудоспособных наземных рабочих, занятых ТФТ. Группа контроля — 36 мужчин, занятых в различных сферах трудовой деятельности, исключая ТФТ. Группы сопоставимы по возрасту, трудовому стажу, клиническим характеристикам, установленным при первичном осмотре.

Структурные и гемодинамические параметры сердца изучали с помощью **эхокардиографии** в трех режимах: «М», двухмерном и цветном доплеровском, на аппарате «Vivid 3» («General Electric», США). Для оценки геометрической модели левого желудочка (ЛЖ) вычисляли индекс массы миокарда ($\text{ИММ}_{\text{ЛЖ}}$), индекс относительной толщины стенок в диастолу ($\text{ИОТ}_{\text{диаст.}}$). При $\text{ИММ}_{\text{ЛЖ}} < 118 \text{ г/м}^2$ и $\text{ИОТ}_{\text{диаст.}} < 0,45$ [16, 17] геометрическую модель ЛЖ считали нормальной, при $\text{ИММ}_{\text{ЛЖ}} \geq 118 \text{ г/м}^2$ и $\text{ИОТ}_{\text{диаст.}} < 0,45$ определяли эксцентрическую

гипертрофию ЛЖ ($ЭГ_{ЛЖ}$), при $ИММ_{ЛЖ} \geq 118$ г/м², $ИОТ_{диаст.} > 0,45$ — концентрическую гипертрофию ЛЖ ($КГ_{ЛЖ}$), при $ИММ_{ЛЖ} < 118$ г/м², $ИОТ_{диаст.} > 0,45$ — концентрическое ремоделирование ЛЖ ($КР_{ЛЖ}$). Индекс сферичности ($ИС_{диаст.}$) определяли, как отношение поперечного размера ЛЖ к его длинной оси в диастолу. Для оценки индивидуальной толерантности к физической нагрузке и диагностики стрессиндуцированной ишемии миокарда проводили *тредмил-тест* (тредмил «Siemens», стресс-тест системы «Megasart») по модифицированной методике R.A. Bruce.

Липидный спектр крови исследовали энзиматическим колориметрическим методом на спектрофотометре «Solar PM 2111», используя диагностические наборы фирмы «Диакон-Диасис» (Россия).

Вентиляционную функцию легких (ВФЛ) исследовали *спирометрическим методом* на аппарате «MAC-1 M» (УП «Унитехпром БГУ», Беларусь).

Концентрацию альдостерона определяли в сыворотке, **активность плазматического ренина (АПР) in vitro** — в плазме венозной крови, используя радиоиммунологический метод и тест-наборы фирмы «Immunotech» (Франция).

Концентрацию вещества Р и дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в сыворотке исследовали с помощью конкурентного иммуноферментного анализа на аппарате «Multiscan» (фирма «Labsystems», Финляндия) с набором EIA-1634 (фирма «DRG», Германия) для определения вещества Р и набором для оценки содержания ДГЭА (фирма «Human», Германия). Исследовали **активность антиоксидантных ферментов**: супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, и **концентрацию малонового диальдегида (МДА)** в гемолизатах цельной крови, используя спектрофотометрический метод.

Для **гормональных исследований** применяли тест-наборы ХОП ИБОХ НАНБ (Беларусь), для определения концентрации **тиреотропного гормона (ТТГ)** в сыворотке — иммунорадиомеретрический анализ. Радиоиммунологический конкурентный анализ использовали для определения в сыворотке концентрации **свободной фракции тироксина (Т4), общих фракций Т4 и трийодтиронина (Т3), тиреоглобулина (ТГ), иммунореактивного инсулина (ИРИ), кортизола, общего тестостерона, прогестерона.**

Оценка состояния углеводного обмена включала определение индекса массы тела

(ИМТ), концентрации глюкозы и ИРИ в сыворотке венозной крови натощак, вычисление индекса Саго и индекса иммунорезистентности НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance).

Обработку полученных данных проводили на персональной ЭВМ с использованием статистических пакетов «Excel», «Statistica 6.0», «Biostat 4.03». Для сравнительной оценки групп по качественным признакам использовали анализ частоты встречаемости признака и критерий χ^2 , для анализа зависимостей — коэффициент корреляции Пирсона (r). Данные представлены как среднее арифметическое \pm ошибка среднего ($M \pm m$). Достоверность различий рассчитана по критерию Стьюдента t.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При *доплерэхокардиографии* у шахтеров установлено увеличение средних площадей выносящих трактов желудочков, аортального и митрального отверстий, показателей систолической функции желудочков по сравнению с другими группами ($p < 0,001$, $p < 0,05$). Средние значения перечисленных параметров не выходили за пределы нормальных.

В группе рабочих, занятых ТФТ, средние значения $ИММ_{ЛЖ}$ были выше, чем в контрольной группе, наибольший показатель отмечен в группе сравнения. Средний показатель $ИС_{диаст.}$ во всех группах соответствовал нормальным значениям, однако различия между показателями у наземных рабочих, занятых ТФТ, и обследованных из других групп свидетельствовали о большей сферичности ЛЖ в этой группе (табл. 1).

Установлено увеличение доли лиц с $ИММ_{ЛЖ} \geq 118$ г/м² среди наземных рабочих, занятых ТФТ ($\chi^2 = 7,00$; $p < 0,01$), и шахтеров ($\chi^2 = 5,38$; $p < 0,05$) по сравнению с обследованными контрольной группы, что служило критерием диагностики у шахтеров и наземных рабочих, занятых ТФТ, гипертрофии миокарда ЛЖ [18]. В группе рабочих, занятых ТФТ, доля лиц с ремоделированием ЛЖ превышала таковую среди мужчин контрольной группы ($p < 0,01$). Среди рабочих, занятых ТФТ, распространенность $ЭГ_{ЛЖ}$ была выше, чем в контрольной группе (табл. 2).

Нормальную геометрическую модель ЛЖ в группе шахтеров ($63,49 \pm 4,29$ на 100 обследованных) и группе сравнения ($55,00 \pm 7,87$) выявляли

Таблица 1. Эхокардиографические показатели, характеризующие геометрическую модель левого желудочка ($M \pm m$)

Показатель	Группа шахтеров (n=126)	Группа сравнения (n=40)	Группа контроля (n=36)
ИММ _{ЛЖ} , г/м ²	107,36±1,34•*	113,50±2,60**	101,05±2,64
ИОТ _{диаст.}	0,41±0,004*	0,4±0,006	0,39±0,008
ИС _{диаст.}	0,60±0,007•	0,63±0,006*	0,61±0,007

*, ** Достоверность различий показателей при сравнении с группой контроля (p<0,05 и p<0,01 соответственно).

• Достоверность различий показателей при сравнении с группой наземных рабочих, занятых ТФТ (p<0,05).

Таблица 2. Частота встречаемости патологических изменений геометрической модели ЛЖ

Показатель	Группа шахтеров (n=126)		Группа сравнения (n=40)		Группа контроля (n=36)	
	абс. число	на 100 обследованных	абс. число	на 100 обследованных	абс. число	на 100 обследованных
ИММ _{ЛЖ} >118 г/м ²	32	25,40±3,88	14	35,00±7,54	1	2,78±2,74
ИС _{диаст.} >6,5	26	20,63±3,60	8	20,00±6,32	0	0—10
ИС _{диаст.} <5,5	24	19,05±3,50•	0	0—9,09	2	5,56±3,82
ЭГ _{ЛЖ}	27	21,43±3,66*	12	30,00±7,25**	0	0—10
КГ _{ЛЖ}	5	3,97±1,74	2	5,00±3,45	1	2,78±2,74
КР _{ЛЖ}	14	11,11±2,80	4	10,00±4,74	1	2,78±2,74

*, ** Достоверность различий показателей при сравнении с группой контроля (p<0,05 и p<0,01 соответственно).

• Достоверность различий показателей при сравнении с группой наземных рабочих, занятых ТФТ (p<0,05).

достоверно реже (p<0,001), чем в контрольной группе (94,44±3,82) (см. рисунок).

При анализе диастолической функции ЛЖ наблюдалось увеличение $E/A_{МК}$ – отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к позднему (предсердному) в группе шахтеров (1,42±0,03) по сравнению с группой наземных рабочих, занятых ТФТ (1,30±0,06), и группой контроля (1,27±0,06) (p<0,05).

Нарушения диастолической функции ЛЖ ($E/A_{МК} < 1$) у шахтеров регистрировали реже, чем в группе сравнения (p<0,001).

Согласно результатам *стресс-теста*, среди шахтеров у наибольшего числа лиц выявлена субмаксимальная ЧСС и «отрицательный» (свидетельствующий о сохранности коронарного резерва) результат регистрировали чаще, чем в группе сравнения. Максимальная продолжительность выполнения нагрузки зафиксирована в группе шахтеров (табл. 3).

Все зарегистрированные «неполные» тесты были прекращены из-за значительного повышения АД у обследованных. Доля «неполных» проб в структуре тредмил-теста в группе наземных рабочих, занятых ТФТ (20%), была больше, чем в группе шахтеров (4,8%) (p<0,05; $\chi^2=5,62$). В контрольной группе «неполные» тесты не зарегистрированы. Доля «положительных» проб в структуре тредмил-теста среди шахтеров составила 12,7%, среди наземных рабочих, занятых ТФТ, — 20%, в контрольной группе — 20,8%, межгрупповых различий не выявлено. В структуре «положительных» проб среди шахтеров наблюдалась тенденция к учащению случаев безболевого депрессии сегмента ST, а также к увеличению ее продолжительности при отсут-

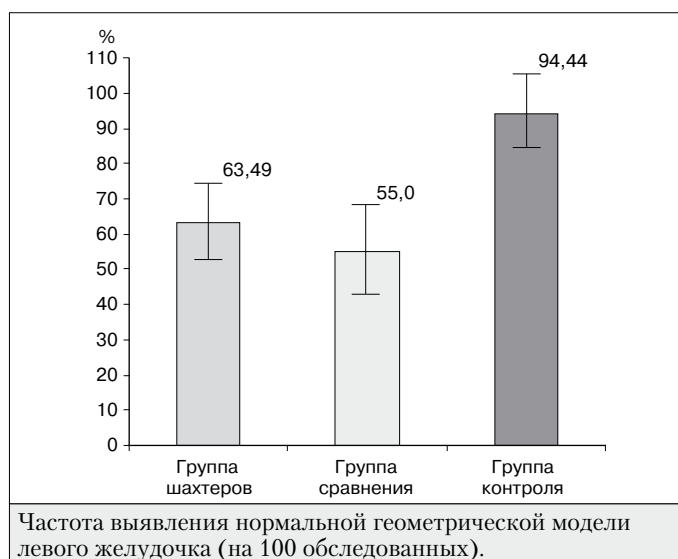


Таблица 3. Результаты тредмил-теста

Показатель	Группа шахтеров (n=126)		Группа сравнения (n=40)		Группа контроля (n=24)	
	абс. число	на 100 обследованных	абс. число	на 100 обследованных	абс. число	на 100 обследованных
Число обследованных, у которых зарегистрирована субмаксимальная ЧСС	120	95,24±1,90***	32	80,00±6,32	19	79,17±8,30
Реакция АД на нагрузку:						
физиологическая	76	60,32±4,36	20	50,00±7,91	14	58,33±10,06
гипертензивная	50	39,68±4,36	20	50,00±7,91	10	41,67±10,06
Частота «отрицательного» результата теста	104	82,54±3,38**	24	60,00±7,75	19	79,17±8,29
Средние значения (M±m)						
Продолжительность пробы, с	652,11±15,31***		526,84±32,39		620,75±27,50	
Максимальная ЧСС, мин ⁻¹	161,00±0,84		158,11±2,67		161,00±1,56	
Объем выполненной работы, MET	12,52±0,22**		11,01±0,47		11,97±0,33	
Максимальное АД, мм рт.ст.:						
систолическое	190,63±1,80		194,2±4,20		192,50±4,09	
диастолическое	101,11±1,32		98,95±2,79		100,83±3,01	

** Достоверность различий показателей при сравнении с группой контроля (p<0,01).

, * Достоверность различий показателей при сравнении с группой наземных рабочих, занятых ТФТ (p<0,01 и p<0,001 соответственно).

ствии достоверных межгрупповых различий (p>0,05).

Липидный спектр крови. Средний уровень общего холестерина в контрольной группе (5,83±0,16 ммоль/л) был выше, чем в группе шахтеров (5,19±0,08 ммоль/л; p<0,001) и группе сравнения (5,28±0,13 ммоль/л; p<0,05). Случаи дислипидемии среди шахтеров (38,10±4,33 на 100 обследованных) встречались чаще, чем в группе сравнения (20,00±6,32; p<0,05). В контрольной группе показатель составил 41,67±10,06.

Согласно результатам корреляционного анализа, *неблагоприятные изменения параметров сердечно-сосудистой системы* ассоциировались с *увеличением ИМТ*: связь с ИММ_{ЛЖ} (r=0,41; p<0,001), уровнем систолического АД в покое (r=0,31; p<0,001); *повышением инсулинорезистентности*: связь ИОТ_{диаст.} с индексом инсулинорезистентности Саго (r=-0,33; p<0,05) и уровнем инсулинемии (r=0,37; p<0,05); *повышением АПР in vitro*: связь с толщиной задней стенки ЛЖ (r=0,76; p<0,001), ИОТ_{диаст.} (r=0,54; p<0,05); *увеличением содержания субстанции P* в сыворотке крови.

Средний уровень *альдостерона* в сыворотке был нормальным (30–355 пг/мл) во всех группах. У шахтеров наблюдалась тенденция к увеличению показателя (115,57±13,47 пг/мл) по

сравнению с таковым в группе наземных рабочих (85,17±12,66 пг/мл) и контрольной группе (78±16,11 пг/мл) (p>0,05).

АПР *in vitro* рассчитывали как удвоенную разность концентрации ангиотензина I (А I) в плазме после инкубации при t 37° и 4°. По показателю АПР *in vitro* значимых различий между шахтерами (2,24±0,62 нг А I/мл в час), наземными рабочими, занятыми ТФТ (2,58±0,54 нг А I/мл в час), и контрольной группой (1,89±0,38 нг А I/мл в час) не выявлено. Средние значения показателей у рабочих, занятых ТФТ, превышали нормальные (0,5–1,9 нг А I/мл в час) на 18–35%. Корреляционный анализ выявил сильную прямую связь между уровнем альдостерона и значением НОМА-IR (r=0,70; p<0,001), среднюю прямую связь концентрации альдостерона с уровнем глюкозы (r=0,53; p<0,001) и инсулина (r=0,53; p<0,001) в крови, обратную связь – с индексом Саго (r=-0,37; p<0,05).

В результате *спирометрического исследования* установлены нормальные значения средних показателей ВФЛ во всех группах обследованных, межгрупповых различий не выявлено (p>0,05). Индивидуальный анализ результатов показал, что среди шахтеров доля лиц с нарушениями ВФЛ была меньше, чем в группах

Таблица 4. Содержание некоторых гормонов в сыворотке крови обследованных ($M \pm m$)

Показатель	Группа шахтеров (n=64)	Группа сравнения (n=28)	Группа контроля (n=27)
Кортизол, нмоль/л	419,14±8,77***	417,10±17,6*	365,70±9,14
ТТГ, мМЕ/л	2,08±0,13	1,72±0,3	1,95±0,72
Т4, свободная фракция, пмоль/л	18,01±0,64	18,03±0,85	16,07±0,98
Т4, общие фракции, нмоль/л	109,45±4,14	114,00±5,68*	99,24±4,48
Т3, общие фракции, нмоль/л	2,82±0,10*	2,65±0,07*	2,44±0,07
ТТГ, нг/мл	22,88±3,45*	19,88±6,05	10,11±1,54
Тестостерон общий, нмоль/л	24,57±1,44**	21,94±2,07	17,95±1,37
Прогестерон, нмоль/л	2,13±0,18***	1,23±0,18	1,27±0,25

*, **, *** Достоверность различий показателей при сравнении с группой контроля ($p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно).

** Достоверность различий показателей при сравнении с группой сравнения ($p < 0,01$ соответственно).

сравнения ($p < 0,05$; $\chi^2=6,17$) и контроля ($p < 0,05$; $\chi^2=6,17$). Таким образом, не выявлено снижения показателей ВФЛ у шахтеров калийных рудников по сравнению с мужчинами из других сравниваемых групп, которые в процессе работы не подвергаются воздействию пыли.

Состояние некоторых стресслимитирующих систем. Уровень вещества Р в сыворотке в группах колебался от 43,86 до 534,48 нг/мл. Средний показатель в группе шахтеров ($238,56 \pm 18,92$ нг/мл; $n=30$) был выше, чем в контрольной группе ($153,67 \pm 17,1$ нг/мл; $n=8$) ($p < 0,05$). Между наземными рабочими, занятыми ТФТ ($226,22 \pm 44,94$ нг/мл; $n=13$), и другими группами различий не установлено.

Средний уровень ДГЭА у шахтеров ($1,96 \pm 0,13$ мкг/мл; $n=42$) превышал аналогичный показатель в контрольной группе ($1,43 \pm 0,19$ мкг/мл; $n=12$) ($p < 0,05$), с группой сравнения ($1,72 \pm 0,15$ мкг/мл; $n=13$) различий не выявлено. В группе шахтеров средние показатели общих фракций ТЗ, ТТ, общего тестостерона были выше, чем в контрольной группе, уровень прогестерона — выше, чем в других группах (табл. 4).

Превышение нормальных значений концентрации прогестерона выявлено у 11 (17,2%) шахтеров и не наблюдалось в других группах. Корреляционные взаимоотношения некоторых нейрогормональных показателей представлены в табл. 5.

Установлена средняя прямая корреляционная связь уровня субстанции Р с концентрацией МДА ($r=0,63$; $p < 0,01$) и обратная — с активностью СОД ($r=-0,48$; $p=0,045$) в гемолизатах эритроцитов.

При исследовании содержания антиоксидантных ферментов (СОД, каталаза) и МДА в гемолизатах цельной крови не выявлено меж-

групповых различий. Прослеживалась тенденция к снижению активности антиоксидантных ферментов и повышению уровня МДА в группах рабочих, занятых ТФТ ($p > 0,05$).

Состояние углеводного обмена. Средние значения концентрации глюкозы и ИРИ в сыворотке венозной крови натощак соответствовали нормальным показателям [19] во всех группах (табл. 6).

Уровень глюкозы в крови, ИРИ, показатель инсулинорезистентности НОМА-IR у рабочих, занятых ТФТ, были выше, чем в группе контроля ($p < 0,05-0,001$), индекс инсулинорезистентности Саго в группе шахтеров — ниже, чем в группе контроля ($p < 0,01$). По средним показателям ИМТ межгрупповых различий не установлено. Представленные данные свидетельствуют о снижении чувствительности тканей к инсулину у рабочих, занятых ТФТ, по сравнению с мужчинами из группы контроля.

Исследование продемонстрировало, что ТФТ способствует ремоделированию миокарда ЛЖ по типу эксцентрической гипертрофии. Вероятные механизмы, формирующие его, — повышение преднагрузки, давления наполнения ЛЖ и сердечного выброса. В настоящее время изменения структуры сердца рассматривают в качестве определяющего условия для возникновения летальных аритмий, увеличенный объем сердца признают неблагоприятным прогностическим признаком в отношении внезапной сердечной смерти [20]. Как показывают многочисленные исследования, гипертрофия миокарда ЛЖ является более строгим предиктором сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода, чем повышение АД и другие факторы риска [21, 22, 23]. Следовательно, изменения структуры серд-

Таблица 5. Корреляционные взаимоотношения (r) нейрогормональных и других показателей

Показатель	Субстанция Р	Кортизол	Прогестерон	ДГЭА	Тестостерон
Возраст	0,27*	-0,24	#	-0,43***	-0,29*
Кортизол	-0,38*	1	0,49**	0,38**	0,33**
ДГЭА	#	0,38**	0,72***	1	0,41***
Прогестерон	#	0,49***	1	0,72***	0,45***
Тестостерон	-0,32*	0,33***	0,45***	0,41***	1
Т4, свободная фракция	0,20	#	0,25*	#	0,36*
Т4, общие фракции	0,23	#	#	#	0,40**
Т3, общие фракции	#	0,27*	0,23*	#	0,54***
Альдостерон	#	0,41**	0,31*	#	0,31*
Инсулин	0,54***	0,36*	#	#	#
Субстанция Р	1	-0,38*	#	#	-0,32*
Глюкоза	0,36***	0,32**	#	-0,36**	#
НОМА-IR	0,52**	0,41*	#	#	#
Индекс Саго	0,44*	#	#	#	#
ИМТ	0,33*	-0,25	#	#	-0,29**
ХЛПВП	#	#	#	0,33*	#
ИММ _{ЛЖ}	#	-0,22	#	-0,32*	-0,30*
ИОТ _{диагн.}	0,34*	-0,26*	#	#	-0,32*
МЕТ	-0,43***	#	0,31*	0,33*	0,33*
САД _{в покое}	0,53***	#	#	#	#
АД _{среднее}	0,38*	#	#	#	-0,36*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; # $r < 0,20$.

Условные обозначения. ХЛПВП — холестерол липопротеидов высокой плотности; МЕТ — максимальный метаболический эквивалент по результатам тредмил-теста; САД_{в покое} — систолическое артериальное давление в покое; АД_{среднее} — среднее давление, определяемое на последней ступени тредмил-теста.

ца, выявленные у лиц, занятых ТФТ, независимо от патофизиологических механизмов их развития являются факторами риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф и должны рассматриваться как критерий, определяющий стратегию терапии. Исходя из комплексной оценки показателей, характеризующих работу сердечно-сосудистой системы, мы пришли к выводу, что шахтеры лучше адаптированы к ТФТ, поскольку в этой группе установлены более низкие значения ИММ_{ЛЖ}, ИС_{диагн.}, реже наблюдалась диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ, показатели систолической функции обоих желудочков, диастолической функции ЛЖ, физической работоспособности были более высокими по сравнению с аналогичными показателями у наземных рабочих, занятыми ТФТ. Частота «отрицательных» результатов тредмил-теста среди шахтеров была выше, а доля «неполных» проб — меньше, чем в группе наземных рабочих, занятых ТФТ.

Как показали результаты корреляционного анализа, благоприятные изменения показателей, характеризующих работу сердечно-сосудистой системы, ассоциировались с увеличением концентрации в сыворотке крови гормонов: ДГЭА, общего тестостерона, прогестерона. Уровень прогестерона у мужчин увеличивался параллельно повышению концентрации ДГЭА. Учитывая стимулирующее влияние прогестерона на экспрессию гена ГАМК_A-рецепторов [14], можно предположить более высокую мощность основной стресслимитирующей системы у шахтеров по сравнению с наземными рабочими, занятыми ТФТ. Неблагоприятные изменения параметров сердечно-сосудистой системы ассоциировались с увеличением значений ИМТ, повышением инсулинорезистентности и АПР *in vitro*, содержания субстанции Р в сыворотке крови.

Основываясь на выявленных межгрупповых различиях и корреляционных взаимоотношениях показателей, мы полагаем, что вещество Р явля-

Таблица 6. Некоторые показатели углеводного обмена у обследованных

Показатель	Группа шахтеров (n=64)	Группа сравнения (n=18)	Группа контроля (n=27)
Гликемия натощак, ммоль/л (M±m)	5,57±0,16 *	5,66±0,28*	5,01±0,18
ИРИ натощак, пмоль/л (M±m)	50,55±4,23***	65,8±11,98***	27,83±1,15
НОМА-IR, баллы (M±m)	2,26±0,25**	3,0±0,45***	1,02±0,08
Индекс Саго (M±m)	0,98±0,05**	1,00±0,14	1,20±0,04
ИМТ, кг/м ² (M±m)	25,98±0,43	27,20±0,91	25,68±0,46
Количество лиц с уровнем глюкозы ≥6,7 ммоль/л	10 (15,6%)	3 (16,7%)	2 (7,4%)
Количество лиц с НОМА-IR ≥2,7	8 (12,5%)	3 (16,7%)	0
Количество лиц с индексом Саго ≤0,33	0	1 (5,6%)	0

*, **, *** Достоверность различий показателей при сравнении с группой контроля (p<0,05, p<0,01 и p<0,001 соответственно).

ется фактором регуляции метаболических процессов и системных гемодинамических реакций в условиях стресса, а также может быть вовлечено в общие механизмы сердечно-сосудистых и метаболических нарушений. Природа выявленных связей пока не установлена. Увеличение содержания субстанции Р в сыворотке крови, которое должно предотвратить чрезмерную гипертензивную реакцию на стресс [6], может быть одновременно звеном, связывающим воспаление, развитие инсулинорезистентности и прогрессирование атеросклероза. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что вещество Р способно индуцировать образование и стимулировать высвобождение из клеток крови (в том числе человеческих) цитокинов: TNFα, IL-1, IL-6 [24, 25, 26, 27], которым придают наибольшее значение в процессе иммунного воспаления при атеросклерозе и инсулинонезависимом диабете [28].

Проведенное исследование показало негативное влияние длительного ТФТ на чувствительность тканей к инсулину. Повышение инсулинорезистентности ассоциировалось с увеличением концентрации вещества Р в сыворотке крови. Помимо системного эффекта, опосредованного индукцией «провоспалительных» цитокинов, реализация влияния вещества Р на поджелудочную железу может осуществляться через афферентные волокна блуждающих нервов. Антидромная стимуляция вегетативно-чувствительных волокон при устойчивом стрессе [29] приводит к высвобождению субстанции Р из терминалей [27, 30] в межклеточное пространство и соединительнотканную строму органов. В настоящее время установлено существование гипоталамического (паравентрикуло-вагусного) пути эндокринной регуляции функции подже-

лудочной железы [31], посредством которого может осуществляться участие субстанции Р в механизмах дисфункции β-клеток с последующими количественными и качественными расстройствами секреции инсулина.

Вещество Р может оказывать влияние на тонус коронарных артерий, вызывая их спазм [32, 33], а также может быть причастным к изменению восприятия боли при ишемии миокарда [34], являясь непосредственным участником проведения болевых импульсов [33].

Корреляционные взаимоотношения содержания альдостерона с уровнем глюкозы и инсулина в крови, значением НОМА-IR свидетельствуют о единых механизмах активизации секреции альдостерона и нарушений углеводного обмена у лиц, подверженных постоянному физическому перенапряжению. Стресс-реакция сопровождается усиленным липолизом, окислением жирных кислот с образованием значительного количества эндогенной воды, лишенной электролитов, снижением уровня натрия во внеклеточном пространстве, что может стимулировать секрецию альдостерона, задерживающего потерю натрия. Инсулин, являясь регулятором ряда механизмов трансмембранного ионного транспорта, также способствует задержке натрия в организме, усиливая реабсорбцию его в почечных канальцах.

Одним из механизмов повышения инсулинорезистентности у рабочих, занятых ТФТ, может быть изменение состава мышечных волокон — относительное увеличение количества быстрых гликолитических волокон [35], лишенных способности окислять жир. Можно предположить, что у лиц, занятых ТФТ, в подобных условиях продолжительность контакта плазматических мембран клеток с избытком свободных жирных

кислот увеличена. В исследованиях на животных установлено, что в результате интенсивных повторных физических нагрузок усиливаются перекисные процессы в скелетных мышцах при снижении активности СОД [36]. Вероятно, результатом многолетних стрессовых воздействий и изменений гомеостаза, запускаемых стресс-реакцией, становится нарушение вязкости плазматических мембран клеток, которое влечет за собой понижение функциональной активности инсулинозависимых транспортеров глюкозы [28] и становится одним из механизмов снижения чувствительности тканей к инсулину.

ВЫВОДЫ

1. Длительная тяжелая физическая работа способствует развитию эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка, что является фактором риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф, в связи с чем необходима разработка медицинских мероприятий, направленных на их предупреждение.

2. У шахтеров калийных рудников Солигорского бассейна адаптация сердечно-сосуди-

стой системы к тяжелому физическому труду протекает благоприятнее, чем у наземных рабочих. Позитивные изменения показателей работы сердечно-сосудистой системы ассоциированы с повышением активности гормональных стресс-лимитирующих систем: увеличением концентраций общего тестостерона, ДГЭА и прогестерона в сыворотке крови, в связи с чем высказывается предположение о возможности использования подземного фактора в качестве немедикаментозного метода коррекции функционального состояния сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

3. Метаболическая реакция на длительную тяжелую физическую нагрузку состоит в повышении уровня глюкозы, иммунореактивного инсулина в крови, снижении чувствительности тканей к инсулину и взаимосвязана с нейрогуморальным влиянием субстанции P. Полученные нами данные свидетельствуют о перспективности научных исследований в этом направлении с целью углубления представлений о единых механизмах стрессиндуцированных метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, разработки патогенетически обоснованных способов их устранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сидоренко Г.И., Золотухина С.Ф., Ковкова А.В. Метаболические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Весті НАН Беларусі* 2004; 1: 118-22.
2. Сеница А.Л. Клинико-инструментальная оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у горнорабочих с неспецифическими изменениями на электрокардиограмме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / А.Л. Сеница; Киев. НИИ кардиологии им. Н.Д. Стражеско. Киев, 1991: 16 с.
3. Черкесов В.В. Медико-социальные проблемы сердечно-сосудистой патологии у горнорабочих угольных шахт Донбасса. *Медицина труда и промышленная экология* 1998; 2: 6-10.
4. Павлова Ю.С. Морфологические особенности изменений в коронарных артериях и миокарде в случаях внезапной сердечной смерти горнорабочих глубоких угольных шахт Донбасса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.15 / Ю.С. Павлова; Харьк. мед. ин-т. Харьков, 1993: 20 с.
5. Блецкан М.М. Распространенность ишемической болезни сердца и ее факторы риска среди работников солерудников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / М.М. Блецкан; Нац. мед. ун-т им. А.А. Богомольца. Киев, 1997: 23 с.
6. Пшеничкова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. *Пат. физиол. и эксперим тер* 2000; 2: 24-31.
7. Faria M., Navarra P., Tsagarakis S., Besser G.M., Grossma A.B. Inhibition of CRH-41 release by substance P, but not substance K from the rat hypothalamus in vitro. *Brain Res* 1991; 538: 76-8.
8. Larsen P.J., Jessop D., Patel H., Lightman S.L., Chowdrey H.S. Substance P inhibits the release of anterior pituitary adrenocorticotrophin via a central mechanism involving corticotrophin-releasing factor-containing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol* 1993; 5: 99-105.
9. Lieb K., Ahlvers K., Dancker K., et al. Effects of the neuropeptide substance P on sleep, mood, and neuroendocrine measures in healthy young men. *Neuropsychopharmacology* 2002 Dec; 27(6): 1041-9.
10. Инюшкин А.Н., Меркулова Н.А. Иммунонейро-эндокринные взаимодействия: Учеб. пособие к спецкурсам. Самара, 1999: 71 с.
11. Harrison S., Geppetti P. Substance P. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33(6): 555-76.
12. Rupniak N.M., Kramer M.S. Discovery of the antidepressant and anti-emetic efficacy of substance P receptor (NK1) antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20(12): 485-90.
13. Городецкая И.В. Роль тиреоидных гормонов в механизмах повышения устойчивости организма к экстремальным факторам среды: Автореф. дис. ...

- д-ра мед наук: 03.00.13 / И.В. Городецкая; НАН Беларуси. Ин-т физиологии. Минск, 2001: 38 с.
14. Morrow A.L., Van Doren M.J., Devaud L.L. Effects of progesterone or neuroactive steroid? *Nature* 1998; 395 (6703): 652-3.
 15. Обут Т.А. Андроген-зависимая адаптационная реакция организма при хронических стрессовых воздействиях: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 14.00.17 / Т.А. Обут; Том. гос. мед. ин-т. Томск, 1992: 36 с.
 16. Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Регулирующее влияние терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на процессы ремоделирования левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 1996; 10: 57-62.
 17. Bertoli D., Badano L., Carratino L. et al. Prevalence of echocardiographic patterns of left ventricular geometry in hypertensive patients. Does it depend on the diagnostic criteria applied? *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl): 418.
 18. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8.
 19. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979; 28(12): 1039-57.
 20. Горбачев В.В., Мрочек А.Г. Профилактика преждевременной и внезапной смерти: Справ. пособие. Минск: Выш. шк.; 2000:463 с.
 21. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения. *Кардиология* 1997; 5: 63-70.
 22. Bikkina M., Levy D., Evans J., et al. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 272: 33-6.
 23. Devereux R.B. Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 885-7.
 24. Hartung H.P., Wolters K., Tayka K.V. Substance P binding properties and studies on cellular responses in guinea pig macrophages. *J Immunol* 1986; 136: 3856-63.
 25. Lotz M., Vaughan J.H., Crason D.A. Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. *Science* 1988; 241: 1218-20.
 26. Dickerson C., Udem B., Bullock B., Winchurch R. Neuropeptide regulation of proinflammatory cytokine response. *J Leukoc Biol* 1998; 63 (50): 602-5.
 27. Saadé N.E., Massaad C.A., Ochoa-Chaar C.I., Jabbur S.J., Safieh-Garabedian B., Atweh S.F. Upregulation of proinflammatory cytokines and nerve growth factor by intraplantar injection of capsaicin in rats. *J Physiol* 2002; 545 (11): 241-53.
 28. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы патогенеза, диагностики, профилактики и лечения атеросклероза. М.: АЛТУС; 2002:730 с.
 29. Heine H. *Gesundheit – Krankheit – Stress. Biol Med* 1997; 5: 200-4.
 30. Спиридонов В.К., Воробьева Н.Ф., Толочко З.С., Костина Н.Е., Хощенко О.М. Эффекторное действие стимуляции и повреждения капсаицин-чувствительных афферентных нейронов. *Бюл. СО РАМН* 2004; 2 (112): 135-40.
 31. Акмаев И.Г. Морфологические исследования в структуре ГУ Эндокринологический научный центр РАМН. *Пробл. эндокринолог.* 2005; 51(5): 6.
 32. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов. М.: Мед. лит., 2000: 464 с.
 33. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф. Регуляторные пептиды / Большая медицинская энциклопедия: В 30-ти т. / Гл. ред. Б.В. Петровский; АМН СССР. – 3-е изд. – М.: Советская энциклопедия, 1988; Т. 29: 312-6.
 34. Орлов В.А., Урусбиева Д.М. Бессимптомная ишемия миокарда: соотношение между доказанным, недоказанным. *Рос кардиол журн* 2003; 5: 89-98.
 35. Helge J.W., Fraser A.M., Kriketos A.D., et al. Interrelationships between muscle fibre type, substrate oxidation and body fat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999 Sep; 23(9): 986-91.
 36. Логоша С.А., Морозов В.И., Рогозкин В.А. Влияние углеводного рациона и физической нагрузки на активность супероксиддисмутазы и концентрацию диеновых конъюгатов в крови и цитозоле скелетной мышцы крыс. *Рос физиол журн им. И.М. Сеченова* 1996; 82 (1): 55-60.

УДК 616.132.2-036.11-08-059:615.273.035

Двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия при чрескожных коронарных вмешательствах, выполняемых больным с острым коронарным синдромом

А.Б. Шамес, В.А. Иванов, С.А. Терехин

Цель. Изучить возможности дифференцированного фармакологического обеспечения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у больных с острым коронарным синдромом.

Материал и методы. Обследованы 240 пациентов с острым коронарным синдромом, разделенных на три группы в зависимости от степени риска развития кардиальных осложнений, установленной по шкале риска, которым при поступлении в стационар произведены чрескожные коронарные вмешательства.

Полученные результаты. При выполнении ЧКВ на фоне двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (клопидогрель+аспирин) положительный клинико-ангиографический эффект достигнут в группе минимального риска у 99,1% больных, среднего риска у 98,5%, максимального риска у 94,4%. У больных наблюдались следующие осложнения: 1-я группа – один интраоперационный инфаркт миокарда (0,9%), 2-я группа – один интраоперационный инфаркт миокарда (1,5%) при умеренном риске, но «двухбассейновом» поражении коронарных артерий, 3-я группа – один интраоперационный инфаркт миокарда (1,4%), 3 летальных исхода (4,2%). Причиной всех осложнений в 3-й группе явились острые тромбозы коронарных артерий, что свидетельствует о недостаточной эффективности антитромбоцитарной терапии у этих пациентов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, антитромбоцитарная терапия, клопидогрель, абциксимаб (РеоПро).

Центральный военный
клинический госпиталь
им. А.А. Вишневского
Министерства обороны
Российской Федерации

Two-component antithrombotic therapy at transcatheter coronary procedures in patients with acute coronary syndrome

A.B. Shames, V.A. Ivanov, S.A. Terekhin

Aim of investigation. Of was to study options for individualized pharmacological maintenance of in patients with acute coronary syndrome.

Methods. Overall 240 patients with acute coronary syndrome, undergoing transcatheter coronary interventions, were divided for three groups according to the risk of cardiac complications, that was evaluated by risk scale at the time of admission to hospital.

Results. At the background of two-component antithrombotic therapy (clopidogrel+aspirin) positive clinical and angiographic effect was achieved at minimal risk group at 99,1% of patients, average risk group – at 98,5 %, maximal risk group – at 94,4%. Patients developed following complications: 1st group - one case of intrasurgical myocardial infarction (0,9%), 2nd group – one case of intrasurgical myocardial infarction (1,5%) at moderate risk, but «two-basin» coronary lesion, 3rd group – one case of intrasurgical myocardial infarction (1,4%), 3 lethal outcomes (4,2%). The cause of all complications in the 3rd group was acute thrombosis of coronary arteries that indicates insufficient efficacy of antithrombotic therapy in these patients.

Key words: acute coronary syndrome, transcatheter coronary intervention, antithrombotic therapy, clopidogrel, abciximab (RheoPro).

Несмотря на доказанность эффективности чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при остром коронарном синдроме (ОКС), антитромботическая терапия, сопровождающая операцию, остается предметом изучения и дискуссий. В условиях большого выбора ее возможных вариантов определение схем фармакологического сопровождения ЧКВ для конкретного пациента – важная проблема для кардиолога. В современных Рекомендациях относительно ЧКВ Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца, Общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенций (ACC/ANA/SCAI) (2005) [1], Рекомендациях Американской ассоциации сердца и Американского кардиологического колледжа «Диагностика и лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без элевации сегмента ST» (2002) [2], руководстве по чрескожной коронарной интервенции Европейской ассоциации по кардиологии (ESC 2005) [3], «Рекомендациях по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ» (2006) Всероссийского научного общества кардиологов [4] применение тройной антитромбоцитарной терапии (АТТ – аспирин + клопидогрель + блокатор гликопротеидных П₂/П₃а ГП рецепторов тромбоцитов) считается целесообразным

при выполнении ЧКВ у *всех больных с ОКС*. Собственный опыт позволяет предположить, что тройную АТТ при ЧКВ необходимо выполнять не всем больным с ОКС априори, а с учетом клинических, процедурных и ангиографических предикторов риска развития кардиальных и гемостазных осложнений.

Цель исследования – изучить возможности дифференцированного фармакологического обеспечения (ФО) ЧКВ у больных с ОКС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 240 пациентов с ОКС, которым при поступлении в ФГУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого Минобороны России» в 2004–2006 гг. произведено ЧКВ. Характеристика больных представлена в табл. 1.

В группе больных с нестабильной стенокардией (НС) было 120 мужчин и 13 женщин (средний возраст 58,4±0,84 года), из них 39,8% в прошлом перенесли инфаркт миокарда (ИМ), у 74,6% была артериальная гипертензия, у 18,6% – сахарный диабет, у 16,1% – ожирение; 39,8% больным в предыдущие годы произведена реваскуляризация миокарда: аортокоронарное шунтирование (АКШ) – 18,6%, ЧКВ – 21,2%. Больные с НС распределены по группам на основании

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	НС (n = 133)		ИМБПСТ (n = 44)		ИМПСТ (n = 63)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Возраст, годы	58,4±0,84		56,1±1,42		59,3±1,28	
Пол:						
мужчины	120	90,2	41	93,2	55	87,3
женщины	13	9,8	3	6,8	8	12,7
Наличие в анамнезе:						
инфаркта миокарда	48	40,6	13	29,5	12	19
артериальной гипертензии	88	74,6	31	70,4	45	71,4
сахарного диабета	22	18,6	5	11,4		11,1
ожирения	19	16,1	8	18,2	6	9,5
АКШ	22	18,6	1	2,2	1	1,6
ЧКВ	25	21,2	2	4,5	2	3,2

«Классификации нестабильной стенокардии», предложенной С. W. Hamm и E. Braunwald (2000) [5]: 92 человека отнесены к группе IB, 26 — к IB, 7 — к IB, по 3 — к IC и IC, по одному — к IC и IA.

Из 44 больных, перенесших ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ (ИМБПСТ), были 41 мужчина и 3 женщины (средний возраст 56,1±1,42 года); 70,5% пациентов поступили в связи с первичным ИМ, 29,5% — с повторным; у 70,4% была артериальная гипертензия, у 11,4% — сахарный диабет, у 18,2% — ожирение; 3 больным в предыдущие годы произведена реваскуляризация миокарда (АКШ — одному, ЧКВ — 2).

По поводу ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМПСТ) на лечение поступили 63 больных: 55 мужчин и 8 женщин (средний возраст 59,3±1,28 года); 81% пациентов госпитализированы в связи с первичным ИМ, 19% — с повторным; из сопутствующих заболеваний у 71,4% больных наблюдалась артериальная гипертензия, у 11,1% — сахарный диабет, у 9,5% — ожирение; 3 больным в прошлом осуществлена реваскуляризация миокарда (АКШ — одному, ЧКВ — 2). Из поступивших в течение 12 ч с момента развития ангинозного приступа 18 больных с ИМПСТ 11 проведен системный тромболитический стрептазой в дозе 1 500 000 МЕ по стандартной схеме, у 7 пациентов выявлены противопоказания к тромболитической терапии.

У всех больных, включенных в настоящее исследование, определяли показатели красной крови и системного гемостаза на гематологической системе «ADVIA-120» (фирма «Bayer»,

Великобритания) и анализаторе гемостаза «Compart-2» (фирма «Roche», Швейцария): содержание эритроцитов и тромбоцитов, уровень гемоглобина и гематокрит, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена. Для исключения миокардиальной дисфункции, определения величины камер и состояния клапанного аппарата сердца, глобальной сократимости левого желудочка пациентам выполнена двухмерная эхокардиография камер сердца и крупных магистральных сосудов на ультразвуковой системе «ASPEN» (фирма «Acuson», США). С целью идентификации кальциноза стенок коронарных артерий, оценки состояния камер сердца и малого круга кровообращения выполнена рентгенография органов грудной клетки. Для уточнения характера и степени атеросклеротического поражения коронарного артериального русла на ангиографическом комплексе «Philips integris allura xper FD 10» (Нидерланды) проведена коронароангиография по общепринятой методике Джадкинса чрезбедренным доступом катетерами фирм «URCI», «CORDIS», «ACS» (США) и «COOK» (Дания) [6].

Степень риска развития кардиальных осложнений при выборе ФО ЧКВ рассчитывали по разработанной нами шкале (табл. 2). При сумме баллов 0—3 степень риска считали минимальной, 4—6 — средней, 7 и более — высокой. Исходя из этого, при минимальной и средней степени риска развития кардиальных осложнений рассматривали возможность применения двухкомпонентной АТТ (аспирин + клопидогрель) при ЧКВ.

Таблица 2. Шкала для определения риска развития кардиальных осложнений

Предиктор	Баллы
Возраст, годы:	
65–75	1
больше 75	2
Протекающий или перенесенный ИМ	2
Сахарный диабет	1
Реваскуляризация миокарда в анамнезе (АКШ и/или ЧКВ)	1
Класс сердечной недостаточности (Killip) больше I	2
Фракция выброса левого желудочка (по данным эхокардиографии) меньше 50%	2
Поражение ствола ЛКА или гемодинамически значимое поражение 3 коронарных артерий	5
Субтотальный стеноз или окклюзия симптомсвязанной (инфарктсвязанной) коронарной артерии и гемодинамически значимое поражение вероятной коронарной артерии-донора — «двухбассейновое» поражение коронарного русла	5

Методики ЧКВ на симптомсвязанной (инфарктсвязанной) коронарной артерии не отличались от таковых плановых рентгенохирургических вмешательств при стабильной стенокардии. ФО ЧКВ включало: прием внутрь нагрузочной дозы клопидогреля (300 или 600 мг) и аспирина (100 мг) не позднее чем за 2–6 ч до манипуляции, болюсное внутриартериальное введение нефракционированного гепарина в дозе 10 000 МЕ в начале вмешательства на коронарных артериях с последующим введением дополнительной дозы под контролем АЧТВ. После вмешательства — внутривенные инфузии нефракционированного гепарина со скоростью 1000 МЕ/ч в течение 24 ч под контролем АЧТВ (60–80 с) и продолжение приема аспирина (100 мг) и клопидогреля (75 мг) ежедневно в течение не менее 6 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лабораторно-инструментальных исследований представлены в табл. 3.

У больных с НС значительных изменений системного гемостаза, углеводного и липидного обмена, сократительной способности миокарда в целом по группе не выявлено. Согласно результатам коронароангиографии, поражение одного сосуда диагностировано у 36% больных, нескольких — у 64%, при этом гемодинамически значимое поражение передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) обнаружено 54,1%, правой коронарной артерии (ПКА) — у 23,5%, огибающей артерии (ОА) — у 15,3%, ствола левой коронарной артерии (ЛКА) — у 5,3%.

При поступлении у 33,3% пациентов с ИМБПСТ и 60,9% с ИМПСТ отмечен лейкоцитоз, соответственно у 16,7 и 47,8% — гиперфибриногенемия, у 49,8 и 26,7% — дислипидемия, у 11,1 и 17,4% — гипергликемия. У 16,7% больных с ИМБПСТ в выявлено увеличение конечного диастолического размера левого желудочка (более 5,6 см), у 22,2% — снижение фракции выброса левого желудочка (менее 50%); среди больных с ИМПСТ аналогичные изменения выявлены у 17,4 и 34,8% соответственно. Согласно результатам коронароангиографии, поражение одного сосуда диагностировано у 39,4% больных, нескольких — у 60,6%, при этом частота выявления гемодинамически значимого поражения ПМЖА составила 81,9%, ПКА — 60,6%, ОА — 39,4%, ЛКА — 4,2%. При ИМПСТ окклюзия или стеноз чаще осложнялись ангиографически визуализируемым тромбозом коронарной артерии.

Согласно расчетам по шкале риска, у 104 пациентов риск развития кардиальных осложнений при выполнении ЧКВ был минимальным (1-я группа), у 64 — средним (2-я группа), у 72 — высоким (3-я группа).

В 1-й группе клиничко-ангиографический эффект достигнут у 99,1% больных, во 2-й — у 98,5%, в 3-й — у 94,4%. У больных развились следующие осложнения: 1-я группа — один интраоперационный ИМ (0,9%), 2-я группа — один интраоперационный ИМ (1,5%) при расчетном риске 6 баллов, но «двухбассейновом» поражении коронарных артерий, 3-я группа — один интраоперационный ИМ (1,4%), 3 летальных исхода (4,2%). Причиной всех осложнений в 3-й группе послужили острые тромбозы коронарных

артерий, что свидетельствует о недостаточной эффективности АТТ у этих пациентов.

В связи с тем что в основе развития ОКС лежит острый коронаротромбоз, а ЧКВ также становится причиной запуска тромбообразования и каскада коагуляции в коронарных артериях [7], главным компонентом ФО ЧКВ становится АТТ. Теоретически оценка состояния гемостаза и выявление его нарушений до начала ЧКВ позволили бы выбрать адекватную схему АТТ для предотвращения тромбозов. Однако до настоящего времени в клинической практике оценка состояния гемостаза конкретного пациента вызывает затруднения ввиду отсутствия четких критериев для определения угрозы гемостазных осложнений. F. Neumann и соавт. [8] предложили в качестве маркеров тромбозов стентов использовать активность гликопротеидных IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, концентрацию в плазме крови антигена фрагментов протромбина F 1+2 и фибриногена. Они установили, что частота подострого тромбоза стентов при концентрации (F 1+2) выше нормального показателя составляет 8,6%, ниже — 1,9% ($p=0,1$).

Такая же картина наблюдалась при исследовании концентрации фибриногена. Более выраженное влияние на частоту подострого тромбоза стентов оказывает активность гликопротеидных IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Так, по данным D. Walter и соавт. [9], при показателе их активности выше нормального значения тромбоз стентов возникал в 14,2% случаев, а при частичном или полном блокировании этих рецепторов (активность ниже нормального значения) острые тромботические окклюзии стентов вообще не наблюдались ($p=0,0008$). К сожалению, в настоящее время в широкой клинической практике такие исследования по техническим и экономическим причинам невыполнимы.

В течение последних 10 лет предпринят ряд попыток установить предикторы риска развития ишемических осложнений при выполнении ЧКВ. Наибольшее распространение получили оценочные шкалы [TIMI 2000, PAMI 2002, Zwolle 2004, CADILLAC 2005] для краткосрочного и долгосрочного прогнозирования смертельного исхода после первичного ЧКВ у больных с ИМ [10–14]. Однако ни в одном исследовании

Таблица 3. Результаты лабораторно-инструментальных исследований больных

Показатель	НС (n = 133)	ИМБПСТ (n = 44)	ИМПСТ (n = 63)
Результаты лабораторных исследований при поступлении в стационар:			
лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,81 \pm 0,29	8,15 \pm 0,42	10,3 \pm 0,45
гемоглобин, г/л	147 \pm 3,12	149 \pm 2,53	144 \pm 1,75
тромбоциты, $\times 10^9$ /л	221 \pm 10,1	205 \pm 9,96	272 \pm 17,7
протромбиновый индекс, %	99,2 \pm 1,3	95,8 \pm 2,23	90,7 \pm 1,67
АЧТВ, с	38,0 \pm 1,0	39,2 \pm 1,1	37,3 \pm 1,1
фибриноген, г/л	3,88 \pm 0,28	3,96 \pm 0,16	4,24 \pm 0,29
глюкоза, ммоль/л	5,84 \pm 0,19	6,15 \pm 0,35	5,7 \pm 0,23
холестерин, ммоль/л:			
общий	5,86 \pm 0,15	5,18 \pm 0,23	5,27 \pm 0,18
липопротеиды низкой плотности	3,67 \pm 0,24	3,05 \pm 0,27	3,02 \pm 0,11
липопротеиды высокой плотности	0,98 \pm 0,15	1,02 \pm 0,11	0,86 \pm 0,04
триглицериды, ммоль/л	2,55 \pm 0,25	2,47 \pm 0,22	2,34 \pm 0,23
Результаты эхокардиографии:			
фракция выброса левого желудочка, %	54,7 \pm 0,72	53,4 \pm 1,1	50,4 \pm 1,05
конечный диастолический размер левого желудочка, см	5,16 \pm 0,06	5,11 \pm 0,08	5,27 \pm 0,07
Результаты коронароангиографии, %:			
однососудистое поражение	36	39,4	39,4
многососудистое поражение	64	60,6	60,6

не выработана стратегия дифференцированной АТТ при ЧКВ у больных с ОКС, кроме того, в качестве ангиографических предикторов риска развития кардиальных и тромботических осложнений учитывали только многососудистое поражение коронарных артерий.

В то же время производитель одного из основных блокаторов гликопротеидных IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов — абцикзимаба (РеоПро) (фирма «CENTOCOR») [15] ввиду высокого риска развития кровотечений, особенно при совместном применении его с другими антитромбоцитарными препаратами, рекомендует наряду с клиническими характеристиками высокого риска развития острого коронаротромбоза учитывать ангиографически выявленную обструкцию в системе коронарного кровообращения (классификация поражений коронарных сосудов по критериям АСС/АНА) [16, 17]:

- две характеристики поражения типа В;
- одна характеристика поражения типа С;
- одна характеристика поражения типа В, женский пол и возраст 65 лет и больше и/или наличие сахарного диабета;
- ангиопластика инфарктзависимой артерии в течение 7 дней после ИМ.

Кроме того, фирма «CENTOCOR» рекомендовала применение амцикзимаба (РеоПро) в комбинации с гепарином и ацетилсалициловой кислотой; сведения об использовании препарата в сочетании с тиенопиридинами (в частности, клопидогрелем) отсутствуют.

Вопрос об экономической составляющей ФО ЧКВ для Российской Федерации также весьма актуален, так как финансовые затраты на проведение трехкомпонентной АТТ сопоставимы с затратами на технологические устройства, применяемые при выполнении ЧКВ (стоимость

доступного в Российской Федерации блокатора гликопротеидных IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов амцикзимаба составляет более 500 долл. США за 1 флакон).

Выполнение в течение ряда лет ЧКВ больным с ОКС с использованием различных вариантов АТТ позволило выделить значимый ангиографический предиктор риска развития осложнений, который обозначен как «двухбассейновое» поражение коронарного русла, а именно: субтотальный стеноз или окклюзия симптомсвязанной (инфарктсвязанной) коронарной артерии и гемодинамически значимое поражение вероятной коронарной артерии-донора. Сочетание ангиографических и клинико-инструментальных предикторов дает возможность прогнозировать степень риска развития осложнений ЧКВ и выбрать вариант АТТ.

Использование установленных клинических и ангиографических предикторов риска развития кардиальных, тромботических и геморрагических осложнений позволяет проводить дифференцированную АТТ при ЧКВ у больных с ОКС: при сумме баллов предикторов риска возникновения осложнений более 6 — выполнять ЧКВ с трехкомпонентной АТТ (аспирин+клопидогрель+блокаторы гликопротеидных IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов), менее 6 баллов — с двухкомпонентной (аспирин+клопидогрель). При среднем риске развития осложнений, но при наличии поражения ствола ЛКА, гемодинамически значимого трехсосудистого или «двухбассейнового» поражения коронарных артерий также целесообразно производить ЧКВ с трехкомпонентной АТТ. По нашим расчетам, при выполнении ЧКВ больным с ОКС в 50,8% случаев достаточно двухкомпонентной АТТ, в 49,2% необходима трехкомпонентная АТТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. АСС/АНА/SCAI 2005 Guidelines Update for Percutaneous Coronary Intervention. J Am Coll Cardiol 2006; 47:1-121.
2. Диагностика и лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без элевации сегмента ST. Рекомендации Американской ассоциации сердца и Американского кардиологического колледжа. 2002; 123-31.
3. Руководство для чрескожной коронарной интервенции Европейской ассоциации по кардиологии (ESC 2005). Eur Heart J Apr 02, 2005; 26:804-87.
4. Всероссийское научное общество кардиологов. Российские рекомендации. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. М., 2006; Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».
5. Hamm C. W., Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. Circulation 2000; 102 (1):118-22.
6. Рабкин И.Х., Матевосов А.Л., Готман Л.Н. Рентгеноэндоваскулярная хирургия. М.: Медицина; 1987. - С. 9-67.
7. Бабунашвили А.М., Иванов В.А., Бирюков С.А. Эндопротезирование (стентирование) венечных артерий сердца. М.: Изд-во АСВ; 2001. с. 21-63, 579-633.

8. Neumann F.J., Walter H., Richard G., et al. Coronary Palmaz- Schatz stent implantation in acute myocardial infarction. *Heart* 1996; 75:121-6.
9. Walter D.H., Schachinger V., Reyez-Agaiza R., et al. Platelet Gp IIb/IIIa polymorphism is a risk factor for subacute coronary stent thrombosis. *Eur J Cardiol* 1997; 18(Suppl): 69.
10. Antman E.M., et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284(7):835-11.
11. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A., et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial sub-study. *Circulation* 2000; 102(17):2031-7.
12. Kahn J.K., et al. PAMI Risk Score: Predicting Mortality in ST Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Angioplasty. *J Cardiol* 2002; 90(Suppl 6A):182H.
13. Zijlstra F., et al. Early Discharge Strategy After PCI for AMI. Zwolle Risk Score. Department of Cardiology, Hospital De Weesenlanden, Groot Wesenland 20, 8011 ZW Zwolle, The Netherlands. Internet. 2004.
14. Halkin A., Singh M., Nikolsky E., et al. Prediction of Mortality after Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction: The CADILLAC Risk Score. *J Am Coll Cardiol* May 3, 2005; 45:1397-405.
15. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». Финляндия: АстраФармСервис; 2000-2007.
16. Ellis S.G., Vandormael M.G., Cowley M.J. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. *Circulation* 1990; 82:1193-202.
17. Lincoff A.M., Topol E.J., Chapekis A.T., et al. Intra-coronary stenting compared with conventional therapy for abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: a matched case- control study. *J Amer Coll Cardiol* 1993; 21:1-139.

УДК [618.33-02:613.842]-07:616.153.1-053.31.074

Уровень активности лейкоцитарной эластазы и ее ингибиторов в сыворотке крови новорожденных, внутриутробно подвергшихся воздействию табачного дыма

Ю.В. Гунько, Н.И. Ахмина, Е.А. Нешкова, Г.А. Яровая

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Гунько Юлия Викторовна, тел. 8-926-546-5631.

Цель. Выявление диагностической и прогностической значимости определения активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) в сыворотке крови доношенных новорожденных в отсутствие у них инфекционного процесса и оценка особенностей изменения уровня данных показателей при внутриутробном воздействии табачного дыма.

Материал и методы. Всего в исследование включено 69 доношенных новорожденных, не имевших в период обследования инфекционного процесса и бронхолегочной патологии неинфекционного генеза. Основную группу составили 35 детей, рожденных табакозависимыми женщинами, которые активно курили на протяжении беременности, группу сравнения — 34 ребенка, рожденных женщинами, не имеющими вредных привычек и пассивно не подвергавшихся воздействию компонентов табачного дыма в течение беременности. В обеих группах исследовали уровень активности ЛЭ, α_1 -ПИ и α_2 -МГ в сыворотке крови на 1-й и 2-й неделе жизни ребенка.

Полученные результаты. Выявлено, что активность α_1 -ПИ в сыворотке крови у детей на 1-й неделе жизни почти на 30% выше, чем у взрослых. У новорожденных, внутриутробно подвергшихся воздействию компонентов табачного дыма, отмечено статистически значимое возрастание уровня активности ЛЭ и α_2 -МГ в сыворотке крови на протяжении первых 2 нед жизни. Значимых различий активности α_1 -ПИ в группах не выявлено. Статистическая обработка полученных результатов показала выраженную отрицательную корреляционную связь между уровнем активности α_1 -ПИ на 1-й неделе жизни ребенка и общим стажем курения женщины, и прямую корреляционную связь между активностью ЛЭ на 1-й неделе жизни и числом сигарет, выкуриваемых женщиной во время беременности ежедневно.

Выводы. У новорожденных, внутриутробно подвергшихся воздействию компонентов табачного дыма, отмечается активация процессов протеолиза, даже в отсутствие текущего инфекционного процесса, что позволяет отнести данную категорию детей в группу высокого риска развития бронхолегочной патологии.

Ключевые слова: лейкоцитарная эластаза, α_1 -протеиназный ингибитор, α_2 -макроглобулин, табакокурение, новорожденные.

Activity of leukocytic elastase and its inhibitors in blood serum of neonates after prenatal influence of tobacco smoke

Yu. V. Gun'ko, N. I. Akhmina, Ye. A. Neshkova, G. A. Yarovaya

Aim of investigation. To reveal the diagnostic and prognostic significance of leukocytic elastase (LE) activity, α_1 -proteinase inhibitor (α_1 -PI), α_2 -macroglobulin (α_2 -MG) in blood serum of mature neonates in absence of infections and to estimate changes of these parameters at intra-uterine influence of tobacco smoke.

Methods. Investigation included overall 69 mature neonates having no on-going infections and respiratory pathology of non-infectious genesis in the time of the study. Main group consist of 35 children who have been delivered by tobacco-addicted women, actively smoking during pregnancy, comparison group — 34 children who have been delivered by women without bad habits and not exposed passively to tobacco smoke during pregnancy. In both groups LE activity, α_1 -PI and α_2 -MG levels were investigated in blood serum on the 1st and 2nd weeks of life of the child.

Results. It was revealed, that α_1 -PI activity in blood serum at babies on the first week of life, is almost 30% higher, than in adult people. At neonates after prenatal influence of tobacco smoke, statistically significant elevation of LE activity and α_2 -MG level in blood serum was found during the first 2 weeks of life. No significant differences of activity α_1 -PI in groups were revealed. Statistical analysis of the received results has shown strong negative correlation between the α_1 -PI activity on the first week of life and the total history of smoking of the woman, and positive correlation between LE activity on the first week of life and daily number of cigarettes smoked during pregnancy.

Conclusions. At neonates after prenatal influence of tobacco smoke there is activation of proteolytic processes, even at the absence of ongoing infectious process that allows to relate these children to high risk group of respiratory pathology development.

Key words: leukocytic elastase, α_1 -proteinase inhibitor, α_2 -macroglobulin, tobacco smoking, neonates.

Одной из наиболее распространенных вредных привычек человека, оказывающих губительное влияние на его здоровье, является табакокурение. Несмотря на активную антитабачную агитацию, проводимую во всем мире, число курильщиков возрастает с каждым годом, причем в большей степени среди женщин. В течение последних 40 лет накоплено достаточно доказательств наличия причинной связи между курением беременных и нарушением развития плода [1, 2].

Неблагоприятные исходы беременности у курящих женщин разделяют на осложнения, развивающиеся в организме матери, эмбриона, плода, новорожденных и детей старшего возраста. Под влиянием химических соединений, входящих в состав табачного дыма, возникают патологические изменения, проявляющиеся задержкой роста плода, замедлением формирования костей, спонтанными выкидышами, преждевременными родами и т.д. Часть из этих осложнений связана с прямым токсическим действием табачного дыма на ткани эмбриона и плода, другая — с нарушением кровотока в маточно-плацентарном комплексе, третья — с

нарушением гормонально-метаболического статуса организма матери.

Установлено, что у женщин, которые курили только в первом триместре беременности, риск рождения детей с внутриутробной гипотрофией на 30% выше, чем у некурящих, в первом и втором триместрах — на 70%, в течение всей беременности — на 90% выше [3, 4]. Вследствие несостоятельности систем защиты организма от воздействия агрессивных факторов окружающей среды эти дети более восприимчивы к инфекции, у них чаще наблюдается бронхолегочная патология, высок риск развития онкологических заболеваний и обменных нарушений [5–8]. Большинство детей, родившихся у курящих женщин, социально менее адаптированы, у них более низкий уровень интеллектуального развития, чем у их здоровых сверстников [9].

F. D. Martinez и соавт. [10] установили, что частота обструкции нижних дыхательных путей более чем в 2 раза выше у детей, матери которых курили во время беременности. Нарушение функции легких, проявляющееся повышением сопротивления дыхательных путей и снижением бронхоальвеолярной проводимости, выявляют у

детей этой группы и при повторном обследовании в возрасте 1 год. При гистологическом исследовании тканей бронхов и легких младенцев, умерших от синдрома внезапной детской смерти, рожденных курящими женщинами, обнаруживают увеличение количества миоцитов гладких мышц, утолщение слизистой оболочки бронхов на фоне уменьшения их диаметра, уменьшение количества эластических волокон, нарушение строения альвеол, недоразвитие эластического каркаса на уровне перехода бронхиол в альвеолы [11, 12]. Таким образом, новорожденные, внутриутробно подвергавшиеся воздействию табачного дыма, являются группой высокого риска развития патологии бронхолегочной системы как инфекционной, так и неинфекционной природы.

Согласно данным литературы, основным этиологическим фактором, приводящим к формированию хронической легочной патологии, являются химические соединения, входящие в состав табачного дыма [13, 14]. Под их воздействием повреждается эпителиальная выстилка бронхов и повышается проницаемость клеточных барьеров дыхательных путей для чужеродных агентов. На этом фоне выявляют морфологические, функциональные и биохимические изменения альвеолярных полиморфно-ядерных лейкоцитов и макрофагов. Табачный дым вызывает миграцию нейтрофилов в альвеолярное пространство и инфильтрацию ими стенок бронхов, в результате чего усиливается воспалительный процесс [15]. Среди протеолитических ферментов, вовлекаемых в развитие хронических обструктивных заболеваний легких, первенство принадлежит эластазе нейтрофилов из-за ее протеолитических свойств, характеризующихся высокой способностью разрушать эластический каркас легочной ткани [16, 17].

Двумя основными антипротеиназами, обеспечивающими ингибиторный потенциал сыворотки крови, в количественном отношении являются α_1 -протеиназный ингибитор (α_1 -ПИ) и α_2 -макроглобулин (α_2 -МГ). α_1 -ПИ — гликопротеид, белок острой фазы воспаления, синтезируемый в печени и поступающий через кровь во внеклеточные пространства, в том числе в интерстициальную ткань легких. Он является основным ингибитором нейтрофильной эластазы. Врожденная недостаточность α_1 -ПИ, а также его инактивация химическими и биологическими оксидантами, табачным дымом и протеиназами приводит к неконтролируемому протеолизу под воздействием эластазы и развитию тяжелых патологических

состояний, в частности хронических неспецифических заболеваний легких [13, 18–20]. По данным Т. Fera и соавт. [21], у клинически здоровых курильщиков отмечается статистически значимое снижение функциональной активности α_1 -ПИ в сыворотке крови, находящееся в обратной зависимости от интенсивности курения (количество сигарет, выкуриваемых ежедневно).

α_2 -МГ также является одним из важнейших сывороточных ингибиторов протеиназ и представителем семейства макроглобулинов. Он участвует в регуляции значительной части процессов, связанных с крово- и лимфообращением, фагоцитозом чужеродных агентов, является основным транспортером цитокинов.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о значительном повышении активности нейтрофильной эластазы в сыворотке крови и отделяемом из трахеи и бронхов при пневмониях, бронхитах, эмфиземе легких, у новорожденных с синдромом дыхательных расстройств, у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких, при бронхолегочной дисплазии [16, 22–24]. При этом отмечают повышение метаболической активности нейтрофилов и снижение их поглотительной способности, что сопровождается накоплением в крови высокоактивных протеиназ, в том числе эластазы, токсичных метаболитов кислорода и других биологически активных веществ, которые могут повреждать различные клеточные структуры и тканевые системы. Нарушение равновесия между активностью лейкоцитарной эластазы и активностью ингибиторов может привести не только к усилению протеолитической деструкции альвеолярной ткани, в первую очередь эластических волокон, но и к изменению резистентности организма. Известно, что гиперпротеолиз является важным звеном патогенеза многих заболеваний. Сочетание высокой активности эластазы с низким уровнем α_1 -ПИ может обусловить развитие бронхолегочной дисплазии у детей первого года жизни или эмфиземы легких в старшем возрасте [13, 24].

Приводимые в современной отечественной и зарубежной литературе данные об уровнях активности нейтрофильной эластазы и ее ингибиторов при патологии у новорожденных немногочисленны и разноречивы [24–27]. К сожалению, в литературе не приводятся точные показатели активности лейкоцитарной эластазы, α_1 -ПИ и α_2 -МГ в сыворотке крови здоровых новорожденных; различия в методах исследования и единицах

Таблица 1. Частота осложнений беременности у обследованных женщин (в процентах)

Осложнение	Основная группа (n = 35)	Группа сравнения (n = 34)
Угроза прерывания беременности	71,42	26,47
Фетоплацентарная недостаточность	48,57	47,05
Обострение хронических инфекций	34,28	17,64
Острые инфекции	28,57	50
Анемия	17,14	23,52
Урогенитальные инфекции	45,71	38,23
Гестоз беременных	74,28	52,94

измерения активности не позволяют сравнивать данные разных авторов, что создает определенные трудности при оценке результатов.

Целями настоящего исследования были выявление диагностической и прогностической значимости определения активности лейкоцитарной эластазы, α_1 -ПИ и α_2 -МГ в сыворотке крови как показателей протеолиза у доношенных новорожденных без текущего инфекционного процесса и оценка особенностей изменения уровня активности данных показателей при внутриутробном воздействии табачного дыма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на базе Городской клинической больницы № 7 г. Москвы в отделениях для новорожденных детского боксированного корпуса. Всего обследованы 69 доношенных новорожденных (гестационный возраст 37–41 нед, масса тела от 1870 до 3600 г). В исследование были включены дети, у которых в период обследования не наблюдалось клинически и лабораторно подтвержденного инфекционного процесса и патологии бронхолегочной системы неинфекционного генеза (транзиторное тахипноэ, аспирационный синдром).

Дети были разделены на 2 группы: I (основную) группу составили 35 новорожденных, матери которых активно курили в течение всей настоящей беременности; во II группу (группа сравнения) вошли 34 ребенка, рожденных женщинами, не имевшими вредных привычек и не подвергавшимися пассивному воздействию табачного дыма.

Биохимическое исследование включало двукратное определение уровней α_1 -ПИ, α_2 -МГ и эластазоподобной активности (активность лейкоцитарной эластазы — ЛЭ) сыворотки крови

— в возрасте 2–5 и 9–12 сут. Активность ингибиторов в сыворотке крови определяли по унифицированному методу, разработанному В.Ф. Нартиковой и Т.С. Пасхиной [28], активность эластазы — спектрофотометрическим методом [29].

Отягощенный соматический анамнез установлен у 88,57% (31) женщин I группы и 73,52% (25) группы сравнения, в то же время женщин с хроническими очагами инфекции в основной группе было в 2 раза больше. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и патологическое течение беременности зарегистрированы практически у всех женщин независимо от группы (табл. 1). Самопроизвольные роды произошли у 20 женщин основной группы и 14 женщин группы сравнения, частота родов с помощью экстренного кесарева сечения была одинаковой в обеих группах (20%).

Данные об особенностях течения неонатального периода у обследованных новорожденных и выявленной у них патологии представлены в табл. 2 и 3. Состояние большинства детей (более 70%) при рождении было средней тяжести вследствие легкой или умеренно выраженной неврологической симптоматики в виде повышенной нервнорефлекторной возбудимости (у 29 новорожденных в I группе и 18 во II). Средняя масса тела детей при рождении составила $2614 \pm 382,54$ г в I группе и $2694 \pm 462,8$ г во II. У 77% детей основной группы выявлена внутриутробная гипотрофия различной степени выраженности, в группе сравнения дефицит массы тела при рождении установлен у 73% новорожденных. У младенцев, рожденных никотинзависимыми женщинами, отмечался более выраженный и длительный синдром гипервозбудимости при отсутствии грубых структурных нарушений в головном мозге. Наряду с этим у новорожденных, внутриутробно подвергавшихся воздей-

Таблица 2. Клиническая характеристика обследованных новорожденных

Патология	Основная группа (n = 35)		Группа сравнения (n = 34)	
	абс. число	%	абс. число	%
Внутриутробная гипотрофия:				
I степени	4	11,42	9	26,47
II »	10	28,57	7	20,58
III »	13	37,14	9	26,47
Гипоксическое поражение ЦНС I–II степени	35	100	34	100
Внутрижелудочковое кровоизлияние I–II степени	2	5,71	3	8,82
Конъюгационная желтуха:				
I степени	25	71,42	28	82,35
II »	5	14,28	1	2,94
Общий отечный синдром	16	45,71	14	41,14
Морфофункциональная незрелость	13	37,14	10	29,41
Аллергические реакции	13	37,14	5	14,7
Патологическое уменьшение первоначальной массы тела	5	14,28	3	8,82

Таблица 3. Особенности течения неонатального периода (M±σ)

Показатель	Основная группа (n = 35)	Группа сравнения (n = 34)
Длительность желтухи, дни	10,39±2,57	9,87±3,09
Максимальный уровень общего билирубина, мкмоль/л	205,96±54,99	188,43±53,66
Длительность инфузионной терапии, дни	6,03±2,53	5,08±1,78
Продолжительность восстановления первоначальной массы тела, дни	10,06±2,95	9,56±3,59
Количество койко-дней, проведенных в стационаре	14,03±3,09	13,61±4,39

вию табачного дыма, более чем в 2 раза чаще наблюдались аллергические реакции, у большего числа детей выявлены признаки морфофункциональной незрелости и общий отечный синдром; восстановление первоначальной массы тела у детей этой группы произошло в более поздние сроки, чем в группе сравнения. Конъюгационная желтуха сохранялась несколько дольше в основной группе и сопровождалась более высоким уровнем общего билирубина в сыворотке крови (205,96±54,99 и 188,43±53,66 мкмоль/л в I и II группах соответственно). Важно отметить, что дети, рожденные никотинзависимыми женщинами, нуждались в более длительном проведении инфузионной и седативной терапии. Количество койко-дней, проведенных в стационаре, составило 14,03±3,09 и 13,61±4,39 соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованные группы были статистически сопоставимы по акушерско-гинекологическому анамнезу матерей, характеру родов, антропометрическим данным новорожденных.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6». Коэффициент корреляции Спирмена использовали для оценки корреляции между текущими переменными. Данные представлены как среднее значение M и стандартное отклонение s. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

В результате анализа полученных данных установлено, что у новорожденных, внутриутробно подвергавшихся воздействию табачного дыма, наблюдалось осложненное течение неонатального периода, в связи с чем были увеличены продолжительность их медикаментозного лечения и общая длительность пребывания в стационаре.

Таблица 4. Активность лейкоцитарной эластазы и ее ингибиторов в сыворотке крови новорожденных в динамике ($M \pm \sigma$)

Группа обследованных	Исследуемые показатели		α_1 -ПИ, ИЕ/мл		α_2 -МГ, ИЕ/мл		ЭП, ИЕ/мл	
	на 1-й неделе	на 2-й неделе	на 1-й неделе	на 2-й неделе	на 1-й неделе	на 2-й неделе	на 1-й неделе	на 2-й неделе
Основная группа (n=35)	39,19±7,74	35,48±5,93	6,16±1,07*	6,29±1,1*	170,25±13,47*	197,80±16,29*		
Группа сравнения (n=34)	41,82±10,81	38,29±6,04	5,24±0,91	5,18±0,98	150,84±13,49	166,52±12,52		
Норма (у взрослых**)	29,9±1,2		4,9±0,12		150,0±10,0			

* $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения.

** В литературе не приведены значения активности исследуемых показателей в сыворотке крови, измеренных энзиматическим методом, у здоровых доношенных новорожденных.

Данные, полученные при исследовании активности лейкоцитарной эластазы и ее ингибиторов в сыворотке крови обследованных детей, представлены в табл. 4. Как видно из этих данных, компоненты исследуемой протеолитической системы имеют определенные особенности.

Активность α_1 -ПИ в сыворотке крови на 1-й неделе жизни новорожденных из группы сравнения составила $41,82 \pm 10,81$ ИЕ/мл, что на 25% выше, чем у взрослых, активность α_2 -МГ и лейкоцитарной эластазы — $5,24 \pm 0,91$ ИЕ/мл и $150,84 \pm 13,49$ мЕ/мл, что сопоставимо с соответствующими показателями у взрослых. На 2-й неделе жизни отмечено статистически значимое повышение уровня лейкоцитарной эластазы ($p < 0,05$) до $166,52 \pm 12,52$ мЕ/мл, в то время как активность ингибиторов оставалась практически неизменной. Зависимости исследуемых показателей от гестационного возраста, характера родов, пола ребенка и массы тела при рождении не выявлено.

В основной группе активность α_1 -ПИ составила $39,19 \pm 7,74$ ИЕ/мл и значительно не отличалась от таковой в группе сравнения, но в динамике, на 2-й неделе жизни, тенденция к ее снижению была более выраженной, чем в I группе. У новорожденных, внутриутробно подвергавшихся воздействию табачного дыма, отмечены более высокие эластазоподобная активность сыворотки крови ($p < 0,05$) и активность α_2 -МГ ($p < 0,05$) в течение всего периода наблюдения. Несмотря на то что повышение уровня фермента на 2-й неделе жизни установлено у новорожденных обеих групп, в основной группе абсолютная величина активности лейкоцитарной эластазы в сыворотке крови была достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения.

Сведения о более высоком уровне α_1 -ПИ в сыворотке крови у детей обеих групп по сравнению со взрослыми согласуются с данными дру-

гих исследований: по мнению ряда авторов, он может быть связан с трансплацентарной передачей ингибитора из крови матери плоду. Следует отметить, что в обеих группах выявлена высокая дисперсия значений активности α_1 -ПИ ($M \pm 2\sigma$). Это подтверждает тот факт, что данный показатель может находиться в зависимости от индивидуальных свойств организма ребенка и матери.

Согласно полученным данным, у детей курящих женщин уже при рождении отмечается более высокая активность лейкоцитарной эластазы в сыворотке крови даже в отсутствие у них текущего воспалительного процесса, что прежде всего характеризует функциональное состояние нейтрофилов. Химические вещества, входящие в состав табачного дыма, обуславливая выраженную внутриутробную гипоксию плода, могут изменять метаболическую, фагоцитарную и хемотаксическую активность клеток, что приводит к появлению в околкеклеточном пространстве эластазы из дегранулирующих нейтрофилов, оказывающей практически тотальное деградирующее действие на окружающие белки плазмы крови и ткани [17]. Как следствие этого на фоне более высокой эластазоподобной активности сыворотки крови на 1-й неделе жизни уровень α_1 -ПИ у детей основной группы ниже, чем в группе сравнения. В динамике на фоне повышения активности лейкоцитарной эластазы снижение активности α_1 -ПИ более выражено именно у детей, внутриутробно подвергавшихся воздействию табачного дыма, что может объясняться более высокой потребностью в ингибиторе.

Повышение эластазоподобной активности сыворотки крови на 2-й неделе жизни у детей обеих групп может быть вызвано и тем, что в условиях внеутробного существования на дыхательные пути ребенка неизбежно начинают действовать различные поллютанты и микроорганизмы, в результате чего в легочной ткани

происходит выброс протеиназ из нейтрофилов и альвеолярных макрофагов. В условиях адекватного функционирования систем защиты и адаптации избыточная протеолитическая активность подавляется периделлюлярными ингибиторами и ингибиторами сыворотки крови, в результате чего распространенный воспалительный процесс в дыхательных путях не развивается.

Активность α_2 -МГ у новорожденных, внутриутробно подвергавшихся воздействию табачного дыма, на 20% выше, чем в группе сравнения, что согласуется с данными, полученными другими исследователями [26].

Проанализировав результаты проведенных нами исследований и данные литературы, можно сделать вывод, что активное курение женщины во время беременности, приводящее к снижению активности ее собственных систем защиты, может вызвать подобные изменения у развивающегося плода и впоследствии у новорожденного. В результате этого уже при рождении у детей данной категории отмечается предрасположенность к развитию различной инфекционной патологии, особенно органов дыхания.

При статистической обработке полученных данных выявлена выраженная отрицательная корреляционная связь ($R=-0,616$; $p=0,003$) между уровнем активности α_1 -ПИ на 1-й неде-

ле жизни ребенка и общим «стажем» курения женщины. Установлена положительная корреляционная зависимость между эластазоподобной активностью сыворотки крови на 1-й неделе жизни и количеством сигарет, которое женщина выкуривала во время беременности ежедневно ($R=0,456$; $p=0,03$). Таким образом, выраженность выявленных нами изменений активности анализируемых показателей протеолиза у новорожденного зависит не только от интенсивности воздействия табачного дыма непосредственно во внутриутробном периоде, но и от общего «стажа» курения женщины.

Результаты исследования по изучению характера течения бронхолегочных заболеваний у доношенных новорожденных, внутриутробно подвергавшихся воздействию табачного дыма, будут представлены в следующей публикации.

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать вывод об активации процессов протеолиза у новорожденных (на 1-й и 2-й неделях жизни), внутриутробно подвергавшихся воздействию табачного дыма, в отсутствие у них текущего инфекционного процесса, в связи с чем детей данной категории можно отнести в группу высокого риска развития бронхолегочной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nelson E. The miseries of passive smoking. *Hum Exp Toxic* 2001 Feb; 20(2): 61-83.
2. Wasserman C.R., Shaw G.M., O'Malley C.D., et al. Parental cigarette smoking and risk for congenital anomalies of the heart, neural tube, or limb. *Teratology* 1996; 3: 261-7.
3. Mitchell E.A., Thompson J.M., Robinson E., et al. Smoking, nicotine and tar and risk of small for gestational age babies. *Acta Paediatr* 2002; 9: 323-8.
4. Rush D., Cassano P. Relationship of cigarette smoking and social class to birth weight and perinatal mortality among all births in Britain, 5-11 April 1970. *J Epidemiol Community Health* 1983; 37: 249-55.
5. Fayol L., Gulian J.M., Dalmaso C., et al. Antioxidant status of neonates exposed in utero to tobacco smoke. *Biol Neonate* 2005; 87: 121-6.
6. Kukla L., Hrubá D., Tyrlik M. Influence of prenatal and postnatal exposure to passive smoking on infants' health during the first six months of their life. *Cent Eur J Public Health* 2004; 12: 157-60.
7. Pang D., McNally J.M. Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br J Cancer* 2003; 88: 373-81.
8. Stocks J., Dezateux C.A. The effect of parental smoking on lung function and development during infancy. *Respirology* 2003; 8: 266-85.
9. Fergusson D., Horwood L.J., Lynskey M.T. Maternal smoking before and after pregnancy: effects on behavioral outcomes in middle childhood. *Pediatrics* 1993; 92: 815-22.
10. Martinez F.D., Morgan W.J., Wright A.L., et al. Initial lung function as a risk factor for recurrent wheezing illnesses during the first three years of life. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143: 312-6.
11. Elliot J., Vullermin P., Carroll N., et al. Increased airway smooth muscle in sudden infant death syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160: 313-6.
12. Elliot J., Vullermin P., Robinson P. Maternal cigarette smoking is associated with increased inner airway wall thickness in children who die from sudden infant death syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158: 802-6.
13. Shapiro S.D., Goldstein N.M., Houghton A.M., et al. Neutrophil elastase contributes to cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Am J Pathol* 2003; 163: 2329-35.
14. Wright J.L., Churg A. Smoke-induced emphysema in the guinea pig is associated with morphometric evi-

- dence of collagen breakdown and repair. *Am J Physiol* 1995 Jan; 268(1 Pt 1): L17-L20.
15. Bridges R.B., Wyatt R.J., Rehm S.R. Effect of smoking on peripheral blood leukocytes and serum antiproteases. *Eur J Resp Dis* 1985; 139(Suppl): 24-33.
 16. Ogden B.E., Murphy S.A., Saunders G.C., et al. Neonatal lung neutrophils and elastase/proteinase inhibitor imbalance. *Am Rev Resp Dis* 1984; 130: 817-21.
 17. Warren L. Lee, Downey G. Leucocyte elastase. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164: 896-904.
 18. Печиборщ А.З. Значение α_1 -антитрипсина в патогенезе и диагностике ХНЗЛ у детей. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 2000; VII(4):46-50.
 19. Пузырев В.П., Савюк В.Я. Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности α_1 -антитрипсина. *Пульмонология* 2003; 1: 105-15.
 20. Ayad M.S., Knight K.R., Burdon J.G., et al. Secretory leukocyte proteinase inhibitor alpha 1-antitrypsin deficiency and emphysema: Preliminary study, speculation and an hypothesis. *Respirology* 2003; 8: 175-80.
 21. Fera T., Abboud R.T., Jonal S.S., et al. Effect of smoking on functional activity of plasma alpha 1-protease inhibitor. *Chest* 1987; 91: 346-50.
 22. Дементьева Г. М., Кушнарера М.В., Грачева Л.В., Малашина С.А. Система протеиназы – ингибиторы протеиназ и ее роль в респираторной патологии новорожденных. *Педиатрия* 1994;4:105-9.
 23. Griese M., Pudenz P., Gebhard W. Inhibitors of elastase in airway lavage samples from ventilated preterm human neonates. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158: 256-62.
 24. Merritt T.A., Cochrane C.G., Holcomb K., et al. Elastase and alpha 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. Role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *J clin Invest* 1983; 72: 656-66.
 25. Bruce M.C., Martin R.J., Boat T.F. Concentrations of α_1 -antitrypsin and alpha2-macroglobulin in serum and lung secretions of intubated infants. *Pediatr Res* 1984 Jan; 18(1): 35-40.
 26. Cliver S.P., Goldenberg R.L., Neel N.R., et al. Neonatal cord serum alpha2-macroglobulin and fetal size at birth. *Early Hum Dev* 1993; 33: 201-6.
 27. Sveger T., Ohlsson K., Polberger S., et al. Tracheobronchial aspirate fluids neutrophil lipocain, elastase and neutrophil protease-4-alpha1-antitrypsin complexes, protease inhibitor and free proteolytic activity in respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2002; 91: 934-7.
 28. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности альфа-1-антитрипсина и альфа-2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека. *Вопр мед химии* 1979; 25(4):494-9.
 29. Яровая Г.А., Доценко В.Л., Нешкова Е.А. Патогенетическая роль лейкоцитарной эластазы. Новый спектрофотометрический метод ее определения в плазме крови человека. *Информационный бюллетень* 1995; 1:16-18.

УДК 616.12-089-092

Прогностическое значение оксида азота у кардиохирургических больных

Е.Л. Буланова, О.М. Драпкина, Д.С. Гацולהва

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова.

Цель. Изучить особенности метаболизма оксида азота (NO) у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования.

Материал и методы. Проведено проспективное обследование 31 пациента с ишемической болезнью сердца, которым выполнено аорто- и/или маммарокоронарное шунтирование. Исследовали уровень конечных продуктов метаболизма NO нитритов/нитратов в суточной моче и плазме крови больных, фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) до операции и на 8–14-е сутки после нее. Изменения уровня NO и ФВЛЖ после операции рассчитывали в процентном отношении к исходному уровню.

Полученные результаты. На основе полученных данных сделаны следующие выводы. У больных с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования наблюдаются различные варианты ответа системы генерации NO – увеличение или снижение синтеза. Установлена достоверная связь уровня конечных продуктов метаболизма NO с основными клиническими (частота приступов стенокардии, одышки, толерантность к физической нагрузке) и лабораторно-инструментальными (уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, ФВЛЖ) параметрами. Изменение уровня NO может служить дополнительным критерием при определении прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, оксид азота, дисфункция эндотелия, коронарное шунтирование, гиперхолестеринемия.

Nitric oxide prognostic value in cardiac surgery patients

Ye.L. Bulanova, O.M. Drapkina, D.S. Gatsolayeva

Aim of investigation. The aim of the present investigation is to study features of nitric oxide (NO) metabolism in patients with ischemic heart disease after coronary artery shunting.

Methods. Prospective investigation of 31 patients with ischemic heart disease after aorta and/or mammary to coronary artery shunting was carried out. The level of end products of

NO metabolism: nitrites/nitrates (NO) in daily urine and blood plasma, left ventricle ejection fraction (LVEF) before and 8-14 day after surgery were investigated. Changes of NO level and LVEF after operation were calculated as ratio to initial levels.

Results. On the basis of the received data the following conclusions were made. In patients with ischemic heart disease after coronary shunting various types of NO-generating system response are observed: increase or decrease of synthesis. Significant relation of NO metabolism end product levels to main clinical (frequency of angina pectoris attacks, dispnea, exercise tolerance) and laboratory (level of total cholesterol, low and high density lipoproteins cholesterol, LVEF) parameters was found. Change of NO level can act as additional criterion at prognosis of disease course.

Key words: ischemic heart disease, nitric oxide, endothelium dysfunction, coronary shunting, hypercholesterolemia.

Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, являются основной причиной смерти во всем мире. В настоящее время в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) основное значение придается дисфункции эндотелия сосудов. Эндотелий, представляющий собой полупроницаемую мембрану, выстилающую внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, определяет тонус и состояние их стенок, регуляцию гипертрофии и ремоделирования, тромбообразования и фибринолиза, адгезии и агрегации тромбоцитов и лейкоцитов, окисления липидов.

Функции эндотелия реализуются через эндотелиальный фактор — оксид азота (NO). В 1992 г. журнал «Science» назвал NO молекулой года [1]. В 1998 г. F. Murad и соавт. были удостоены Нобелевской премии в области медицины за открытие ключевой роли NO в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы [2].

В организме человека NO синтезируется из аминокислоты L-аргинина при участии фермента NO-синтазы (NOS). В ходе синтеза NO образуется несколько альтернативных продуктов, в том числе свободных радикалов, активных форм кислорода, пероксинитритов (ONOO⁻). NO в высоких концентрациях и некоторые молекулы, образующиеся в результате его синтеза, могут оказывать прямое токсическое влияние на окружающие ткани, при этом усиливается отрицательное инотропное действие NO, нарушается функция митохондрий, активируется апоптоз эндотелиальных и сосудистых клеток [3].

NO обладает сосудорасширяющим и антиагрегационным эффектами, активируя циклический гуанозинмонофосфат, приводя к выходу кальция из гладкомышечных клеток, уменьшению его поступления в них, снижая чувстви-

тельность сократительного аппарата клетки к кальцию [4, 5].

Важным фактором в патогенезе атеросклероза является способность NO ингибировать адгезию нейтрофилов и тромбоцитов на внутренней стенке сосуда, активировать фибринолиз. NO задерживает проникновение моноцитов в субэндотелиальное пространство, дифференциацию их в макрофаги и пенстые клетки. Дефицит NO сопровождается усилением синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов, пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток.

Устойчивость миокарда к повреждению определяется работой внутриклеточных защитных систем организма. Одной из таких систем является семейство стресс-белков (HSP72i), регуляцию уровня которых осуществляет NO. В условиях гипоксии и/или при участии NO стресс-белки способствуют уменьшению повреждения клеток, адаптируя организм к гипоксии [6].

Все перечисленные факторы приводят к ускорению процессов интерстициального роста, фиброзу, развитию рестриктивных процессов, ремоделированию органов и тканей, прогрессированию недостаточности физиологических систем. Таким образом, NO является мультипотентной молекулой, участвующей в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, в том числе процессов адаптации организма к изменению воздействий внешних и внутренних факторов [7].

У больных, которым планируется проведение коронарного шунтирования, снижение синтеза NO особенно актуально, поскольку низкий уровень NO может служить предиктором рестеноза шунта на фоне снижения противовоспалительного действия NO, вазоконстрикции, гиперагрегации.

Цель исследования — изучить особенности метаболизма NO у больных с ИБС после коронарного шунтирования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное обследование 31 пациента с ИБС, которому было выполнено аорто- и/или маммарокоронарное шунтирование. Все больные проходили обследование и лечение в 38-м кардиологическом отделении Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко.

С целью исключения экзогенного пути попадания в организм нитритов/нитратов за 48 ч до забора материала для анализов из рациона больных исключали продукты питания, которые потенциально могли содержать нитраты, отменяли нитратсодержащие лекарственные препараты.

В контрольную группу вошли 15 некурящих добровольцев (средний возраст $53,33 \pm 2,46$ года), в анамнезе которых не было указаний на наличие стенокардии и повышение АД.

У больных определяли уровень конечных продуктов метаболизма NO нитритов/нитратов в суточной моче и плазме крови до операции и в ранние сроки после нее (8–14 сут). Изменение уровня метаболитов NO в моче и плазме крови после операции рассчитывали в процентном отношении к исходному уровню. За уровень значимости статистических показателей принят $p < 0,05$.

За время наблюдения умерли 3 (10%) пациента: 2 — в ранние сроки после операции от острой коронарной недостаточности вследствие тромбоза шунта и развития интраоперационного инфаркта миокарда, один — через 5,5 мес после операции (внезапная смерть).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование доказало, что в зависимости от индивидуальных различий существуют два варианта ответа системы генерации NO на хирургическую реперфузию миокарда — увеличение и снижение синтеза NO. В зависимости от клинической картины, изменений уровня продукции NO и результатов оценки сократительной способности миокарда больные разделены на следующие группы.

Группа 1. К этой группе отнесены больные, у которых получен максимальный эффект от опе-

рации. Средний возраст этих пациентов составил $57,2 \pm 3,7$ года. У 17% из них отмечено уменьшение степени тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН), что нашло отражение в уменьшении ее функционального класса (ФК) по NYHA. В этой группе зарегистрировано максимальное повышение уровня NO после операции как в моче ($104,2 \pm 5,1\%$), так и в плазме крови ($96,33 \pm 11,2\%$) по сравнению с исходным ($p < 0,003$). Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) после операции повысилась на $18 \pm 2,8\%$ ($p < 0,001$). В течение 6 мес после операции больные чувствуют себя хорошо, отмечают высокую толерантность к физической нагрузке, включая работу на садовом участке, прогулки на лыжах. Одышка и стенокардия у них не возникают, в терапии нитратами нет необходимости (табл.1).

Группа 2. Средний возраст больных, включенных в эту группу, $54,6 \pm 3,1$ года. Уменьшение степени тяжести ХСН (ФК по NYHA) отмечено у 33% из них. Уровень NO после операции повысился не намного больше, чем у больных 1-й группы: на $18,33 \pm 4,96\%$ в моче и $16,83 \pm 3,29\%$ в плазме ($p = 0,002$). Отмечено возрастание ФВЛЖ после операции на $7,33 \pm 1,8$ ($p < 0,001$), у 2 пациентов она не изменилась. В течение 6 мес после операции пациенты отмечают хорошее самочувствие, возможность выполнения физической нагрузки: прогулки на лыжах. Приступы стенокардии и необходимость в приеме нитратов возникают редко (см. табл. 1).

Группа 3. Средний возраст больных, вошедших в эту группу, составил $58 \pm 5,2$ года. У 25% из них отмечено уменьшение степени тяжести ХСН (ФК по NYHA), отсутствуют приступы стенокардии, не возникает необходимости в приеме нитратов. У больных этой группы выявлены незначительное снижение уровня NO по сравнению с дооперационным: на $2,75 \pm 0,25\%$ в моче и $6,75 \pm 1,11\%$ в плазме ($p < 0,02$), и близкое к достоверному снижению ФВЛЖ на $7,25 \pm 4,2\%$ ($p = 0,06$), у 2 больных она не изменилась. В течение 6 мес после операции пациенты отмечают хорошее самочувствие, периодически или регулярно принимают нитраты (см. табл. 1).

Группа 4. Возраст пациентов, отнесенных к этой группе, составил $59,4 \pm 4,1$ года. В этой группе увеличилось число больных, отмечающих наличие одышки, сердцебиения, повышенной утомляемости при привычной физической нагрузке; при аускультации у них выслушивается небольшое количество незвонких мелкопузырчатых хрипов в нижних отделах лег-

Таблица 1. Сравнительная оценка изменения уровня NO в группах обследованных

Группа	Изменение уровня NO	M±m, %		Размах, %	
		моча	плазма	моча	плазма
1-я	Значительное повышение	104,2±5,1	96,33±11,2	86–118	63–122
2-я	Незначительное повышение	18,33±4,96	16,83±3,29	2–48	2–40
3-я	Незначительное снижение	2,75±0,25	6,75±1,11	2–3	4–9
4-я	Значительное снижение	48,14±4,26	43,86±6,14	38–71	13–65

Примечание. M – среднее арифметическое; m – ошибка среднего арифметического

ких. Это нашло отражение в увеличении ФК недостаточности кровообращения по NYHA. У пациентов этой группы отмечаются частые приступы стенокардии, в связи с чем требуется регулярный прием нитратов. После операции уровень NO значительно снизился по сравнению с таковым до операции: на 48,14±4,26% в моче и 43,86±6,14% в плазме (p=0,003). ФВЛЖ после операции уменьшилась на 18,9±3,8 % (p=0,004). В течение 6 мес после операции самочувствие больных удовлетворительное, физическая активность невысокая (см. табл. 1). Один пациент перенес повторный инфаркт миокарда в ранние сроки после операции, один умер через 5,5 мес после операции (внезапная смерть).

Средние показатели изменения уровня NO по группам представлены в табл. 1 и на рис. 1. Динамика состояния больных в ходе лечения отражена в табл. 2.

Разделение больных на группы соответствует изменению уровня NO и наблюдаемой клинической картине: уменьшение уровня NO от 1-й к 4-й группе соответствует постепенному снижению толерантности к физической нагрузке, появлению признаков сердечной недостаточности, возникновению необходимости в приеме нитратов. Обращает на себя внимание тот факт, что наибольшее число пациентов, вынужденных принимать гипотензивные препараты, было в 4-й группе, что свидетельствует о недостаточности релаксирующего действия NO на сосудистую систему.

Представляет интерес сравнение уровня конечных продуктов метаболизма NO у лиц контрольной группы и больных с ИБС. В контрольной группе уровень NO до операции был достоверно выше, чем у больных с ИБС (p < 0,05). Что касается уровня NO в послеоперационном периоде, обнаружено отсутствие достоверных различий у лиц контрольной группы и пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп (p > 0,05) и только в 4-й группе он достоверно ниже, чем в контрольной

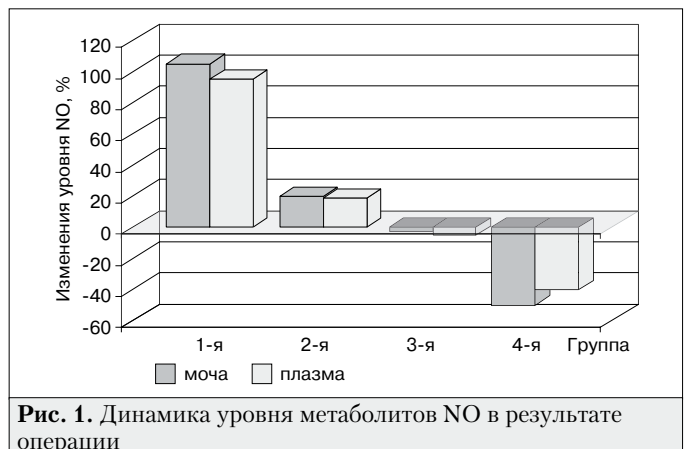


Рис. 1. Динамика уровня метаболитов NO в результате операции

(p < 0,05) (табл. 3). Это подтверждает тот факт, что первые три группы (особенно 1-я) являются «благополучными» по уровню синтеза NO, его базальной стимуляции достаточно для поддержания адекватного тонуса сосудов.

Группа 5. В нее включены больные, умершие в раннем послеоперационном периоде от сердечно-сосудистой недостаточности. Средний возраст этих пациентов 57,5 ± 13,5 года. Уровень NO в этой группе сравним с таковым в контрольной. Очевидно, что для этих пациентов такой уровень NO оказался токсичным и его повреждающее действие преобладало над защитными свойствами. Это служит дополнительным доказательством того, что NO вовлечен во многие физиологические процессы, как защитные, так и патологические.

Снижение уровня NO у ряда больных свидетельствует, очевидно, об оксидативном стрессе, превращении NO в пероксинитрит (ONOO⁻). Этот метаболит принимает участие в дальнейшем ишемическом повреждении органов и тканей.

Установлена прямая корреляционная зависимость между величиной ФВЛЖ и уровнем конечных продуктов метаболизма NO: при повышении уровня NO в суточной моче (r = 0,61; p < 0,001) и плазме (r = 0,66; p < 0,001) у больных увели-

Таблица 2. Динамика состояния больных в процессе лечения

Показатель	До лечения	После лечения
1-я группа		
НО, мкмоль/л:		
в моче	140±18,66	288±42,39
в плазме	30,17±5,14	58,17±8,7
ФВЛЖ, %	45,33 ±2,91	53,33 ±3,02
ХСН, ФК по NYHA	I стадия I ФК – 83% I стадия II ФК – 17%	I стадия I ФК – 100%
Стенокардия	+	–
Прием нитратов	Да	Нет
2-я группа		
НО, мкмоль/л:		
в моче	203,7±30,56	233,2±30,88
в плазме	31,42±3,86	36,33±4,52
ФВЛЖ, %	47,67±2,4	51±8,21
ХСН, ФК по NYHA	0 – 17%, I стадия I ФК – 33%, I стадия II ФК – 33%, IIA стадия, II ФК – 17%	0 – 17%, I стадия I ФК – 66 %, IIA стадия, II ФК – 17%
Стенокардия	+	Редко
Прием нитратов	Да	Редко
3-я группа		
НО, мкмоль/л:		
в моче	277,2±70,01	269,8±68,66
в плазме	52,5±3,23	49±3,24
ФВЛЖ, %	61,25±5,63	56,25±4,27
ХСН, ФК по NYHA	I стадия I ФК – 75% I стадия II ФК – 25%	I стадия I ФК – 100%
Стенокардия	+	–
Прием нитратов	Да	Нет
4-я группа		
НО, мкмоль/л:		
в моче	306,3±47,36	154,1±26,01
в плазме	31,86±5,16	17±2,71
ФВЛЖ, %	55,43±4,72	44,71±3,83
ХСН, ФК по NYHA	0 – 14%, I стадия I ФК – 71%, IIA стадия II ФК – 14%	0 – 14%, I стадия I ФК – 43%, I стадия II ФК – 14%, IIA стадия II ФК – 28%
Стенокардия	+	Часто
Прием нитратов	Да	Часто или регулярно

чивается ФВЛЖ (рис. 2, 3). При атеросклерозе активируются процессы свободнорадикального окисления, уменьшаются запасы АТФ, нарушается трансмембранный транспорт: в цитоплазму усиленно поступают ионы с высокой гидрофильностью (Na^+ , Ca^{2+}) и молекулы H_2O , теряются

K^+ , развивается отек кардиомиоцитов, нарушается внутрисердечная проводимость, возникает депрессия сократительной функции миокарда. При повышении уровня NO снижается активность процессов свободнорадикального окисления, нормализуется трансмембранный перенос

Таблица 3. Абсолютные значения уровня (в мкмоль/л) NO у больных с ИБС и в контрольной группе

Среда	Контрольная группа	Больные с ИБС				
		до операции (p<0,05)	1-я группа (p>0,05)	2-я группа (p>0,05)	3-я группа (p>0,05)	4-я группа (p<0,05)
Моча	297,7±27,38	220,9±20,8	288±42,39	233,2±30,88	269,8±68,66	154,1±26
Плазма	42,73±3,34	33,94±2,45	58,17±8,7	36,33±4,52	49±3,24	17±2,71

электролитов. Именно таким образом NO оказывает влияние на сократительную функцию миокарда.

Данные, полученные при исследовании липидного профиля и уровня конечных продуктов метаболизма NO в моче и плазме крови, свидетельствуют:

— о прямой корреляционной зависимости между уровнями NO и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);

— об обратной корреляционной зависимости между уровнями NO, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Экспериментальные исследования доказали, что NO задерживает модификацию ЛПНП, но модифицированные ЛПНП в свою очередь угнетают синтез NO. У больных с ИБС определяется повышенное количество свободных радикалов, прежде всего супероксид-аниона, вырабатываемых активированными макрофагами и компонентами стенок артерий. Они способствуют катаболизму NO с образованием менее активных метаболитов, являясь его «антагонистами». Этот процесс, называемый оксидативным стрессом, объясняет наблюдаемую резистентность по отношению к NO у больных атеросклерозом [7, 8]. Возникающие при метаболизме липопротеидов ремнантные частицы, окисленные частицы ЛПНП, стимулируя образование эндотелием супероксид-аниона, нарушают продуцирование NO эндотелиоцитами. Неатерогенные липопротеиды предупреждают нарушение синтеза NO эндотелием. Установлено также, что модифицированные ЛПНП стимулируют образование эндотелиальными клетками эндотелина — мощного вазоконстриктора, способствуя развитию дисфункции эндотелия и прогрессированию атеросклероза. Таким образом, NO можно рассматривать как маркер повреждения эндотелия.

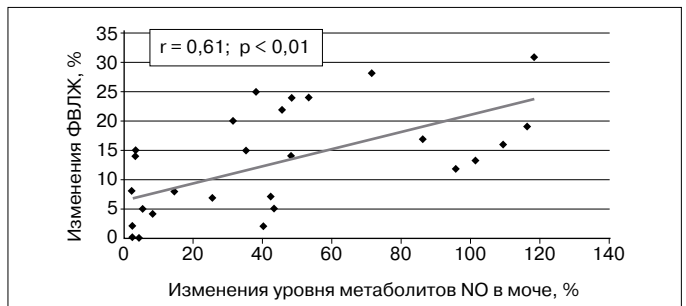


Рис. 2. Корреляционная зависимость между изменениями уровня метаболитов NO в моче и ФВЛЖ после операции.

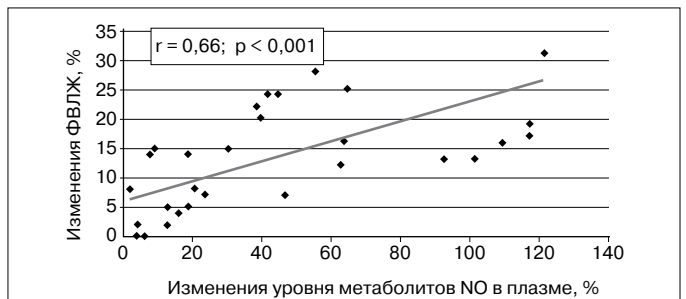


Рис. 3. Корреляционная зависимость между изменениями уровня метаболитов NO в плазме крови и ФВЛЖ после операции.

ВЫВОДЫ

1. У больных с ИБС после коронарного шунтирования наблюдаются различные по направленности и выраженности варианты ответа систем генерации NO — увеличение и снижение его синтеза.

2. При повышении уровня конечных продуктов метаболизма NO у больных с ИБС, перенесших коронарное шунтирование, повышается уровень холестерина ЛПВП, что подтверждается наличием прямой корреляционной зависимости между уровнем нитритов/нитратов в моче и плазме крови больных и уровнем холестерина ЛПВП.

3. После коронарного шунтирования у больных с ИБС при повышении уровня нитритов/нитратов снижается уровень атерогенных липи-

дов, что подтверждается наличием обратной корреляционной зависимости между уровнем конечных продуктов метаболизма NO в моче и плазме крови больных и уровнями общего холестерина и холестерина ЛПНП.

4. Уровень конечных продуктов метаболизма NO в моче и плазме крови больных с ИБС имеет достоверную связь с основными клиническими (частота приступов стенокардии, выраженность одышки, толерантность к физической нагрузке) и лабораторно-инструментальными (уровень

общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, ФВЛЖ) параметрами.

5. Изменение уровня конечных продуктов метаболизма NO нитритов/нитратов в моче и плазме крови больных с ИБС, перенесших коронарное шунтирование, служит дополнительным критерием при определении прогноза течения заболевания. При снижении уровня NO уменьшается толерантность к физическим нагрузкам, учащаются приступы стенокардии, прогрессирует недостаточность кровообращения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koshland D.E. The Molecular of the Year. Science 1992; 258 (5090): 1861.
2. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста. Клинический геронтолог 2003; 9 (1):23-8.
3. Ванин А.Ф. NO в биологии: история, состояние и перспективы исследований. Биохимия 1998;63 (Вып. 7): 867-9.
4. Драпкина О.М. Особенности синтеза оксида азота у больных трансмуральным инфарктом миокарда: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1999:153 с.
5. Игнаро Л.Дж. Физиология и патофизиология оксида азота. Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии: Сб. научн. тр. — Архангельск: Тромсё, 1997:266-269.
6. Caillaud D., Galinier M., Elbaz M., et al. Atherosclerosis — the role of nitric oxide. Presse Med 2001; 30(1):41-4.
7. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. М.: ГЭОТАР-Мед., 2001:89 с.
8. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции активности функциональных систем. Рос. журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2000; X(4):16-21.

УДК [616-056.52-07:[616.12+616.2]-092

Функциональные показатели дыхательной и сердечно-сосудистой систем у больных с ожирением

Н.Л. Мерзликина¹, О.М. Драпкина¹, Н.А. Лобанова¹,
Т.И. Романцова², О.В. Роик²

Цель. Изучение состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем у больных с ожирением на основании результатов мониторинга ЭКГ и артериального давления, тредмил-теста, оценки функции внешнего дыхания.

Материал и методы. Обследованы 40 больных (18 мужчин, 22 женщины) с ожирением I–III степени в возрасте от 20 до 50 лет. Пациентам проведены электрокардиография, мониторинг артериального давления, холтеровское мониторирование, тредмил-тест, исследование функции внешнего дыхания.

Полученные результаты. При электрокардиографии у 2 больных отмечены изменения в задней стенке левого желудочка, при повторном исследовании у одного (4,3%) больного выявлена положительная динамика. При холтеровском мониторировании получены следующие данные: у 35% обследованных патология не обнаружена, более чем у 55% выявлены нарушения ритма, преимущественно в виде синусовой тахикардии, у 2,5% – блокада правой ножки пучка Гиса, у 3 (7,5%) – депрессия сегмента ST. При анализе результатов холтеровского мониторирования в динамике у 10 (43,4%) больных зарегистрировано снижение частоты сердечных сокращений. При проведении тредмил-теста у большинства (70%) пациентов установлена исходно низкая переносимость физических нагрузок. Уменьшение массы тела способствовало повышению толерантности к физическим нагрузкам у 13 (56,2%) обследованных. При исследовании функции внешнего дыхания у 52,5% больных обнаружены нарушения вентиляционных функций легких, в динамике – увеличение жизненной емкости легких и максимальной вентиляции легких на 17% у 7 (30,4%) больных. У 40% обследованных диагностирована артериальная гипертензия. На основании полученных данных был сделан вывод, что уменьшение массы тела у больных с ожирением способствует улучшению исследованных функциональных показателей.

Ключевые слова: ожирение, мониторинг артериального давления, электрокардиография, тредмил-тест, функция внешнего дыхания.

¹ Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова.
² Клиника эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова.

Мерзликина
Наталья Леонидовна
г. Москва, ул. Погодинская,
д. 1, стр. 1
Тел.: (495) 248-3966

Functional parameters of respiratory and cardio-vascular systems in patients with obesity

N.L. Merzlikina, O.M. Drapkina, N.A. Lobanova, T.I. Romantsova, O.V. Roik

Aim of investigation. To examine the state of cardio-vascular and respiratory systems at patients with obesity according to results of ECG and blood pressure monitoring, results of the treadmill-test, evaluation of external respiration function.

Methods. Overall 40 patients (18 men, 22 women) with obesity of I to III stages in the age of 20 to 50 years were investigated. Electrocardiography, monitoring of blood pressure, Holter monitoring, treadmill-test, investigation of external respiration function were carried out to the patients.

Results. At electrocardiography in 2 patients changes at posterior wall of the left ventricle were diagnosed, at control investigation one (4,3%) patient has improved. Holter monitoring revealed following data: no pathology was found in 35% of cases, over 55% had heart rhythm disorders, mainly sinus tachycardia, 2,5% – right bundle branch block, in 3 (7,5%) – depression of ST segment was revealed. At control analysis of Holter monitoring results in 10 (43,4%) patients decrease in heart rate was registered. At treadmill-test at the majority (70%) of patients initially low tolerability of exercise stress was diagnosed. Lowering of body weight promoted elevation of physical load tolerance in 13 (56,2%) patients. At investigation of external respiration function disorders of lungs ventilation were found in 52,5% of patients, at the control assessment – increase of vital capacity of the lungs and maximal ventilation of the lungs for 17% in 7 (30,4%) patients. The arterial hypertension was diagnosed in 40% of the cases. According to obtained data authors came to conclusion, that decrease of body weight in patients with obesity promotes improvement of the studied functional parameters.

Key words: obesity, monitoring of blood pressure, electrocardiography, treadmill-test, external respiration function.

Распространенность избыточной массы тела, ожирения и связанных с ними нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы и системы дыхания увеличивается год от года. В настоящее время отмечается уменьшение возраста больных с ожирением.

В большом проценте случаев речь идёт именно об экзогенно-конституциональном ожирении, не сопровождающемся изменением гормонального статуса пациентов. Оно может быть связано как со снижением физической нагрузки определённого, и немало, контингента людей [1], так и с изменением количества и качества употребляемых продуктов: высококалорийные продукты, включая масла, сыры, жирные сорта мяса, а также алкогольные напитки и приправы. Установлено влияние ожирения на организм человека: оно способствует возникновению и утяжелению течения заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая метаболический синдром, и эндокринной: у 90% больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа отмечается

ожирение, стимулирует развитие заболеваний костно-мышечной системы, а также оказывает неблагоприятное влияние на психический статус заболевших [2–7]. Оценка функциональных показателей у этого контингента больных очень важна, так как изменения ЭКГ, показателей функции внешнего дыхания (ФВД), результатов холтеровского мониторирования и мониторирования АД, снижение толерантности к физическим нагрузкам могут отмечаться до начала клинических проявлений заболеваний, когда пациенты не относятся к проблеме с должным вниманием. Начало заболевания в молодом возрасте еще более осложняет течение патологии сердечно-сосудистой и эндокринной систем [8].

Цель проведенного нами исследования – изучение результатов мониторирования ЭКГ и АД, результатов тредмил-теста, показателей ФВД у больных с ожирением в возрасте от 20 до 50 лет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 40 больных (18 мужчин, 22 женщины) с ожирением I–III степени в возрасте от 20 до 50 лет с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м². Наличие экзогенно-конституционального ожирения у всех больных подтверждено результатами обследования в клинике эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова. Продолжительность заболевания от 0,5 до 30 лет, у 11 пациентов впервые выявлен СД 2-го типа.

Всем больным проводили физикальное обследование с определением роста, массы тела, ИМТ, соотношения объема талии и бедер (ОТ/ОБ).

Лабораторные исследования включали:

- клинический анализ крови (в межклинической лаборатории ММА им. И.М. Сеченова с использованием автоматического анализатора SMA-Za, Япония);

- биохимический анализ крови (в межклинической лаборатории ММА им. И.М. Сеченова с использованием автоматических анализаторов фирмы «Technicon» SMA-12/60 и SMA-6/60, Ирландия);

- определение липидного спектра (в клинической лаборатории с использованием анализатора «Synchro Cx5» фирмы «Beckman», США).

Проведены следующие **инструментальные исследования**:

- электрокардиография в 12 отведениях с записью ЭКГ на вдохе с использованием аппарата AT-2 фирмы «Schiller», Швейцария;

- суточное мониторирование ЭКГ с использованием ориентированной под Windows компьютерной программы для представления, архивирования результатов анализа и печати ЭКГ, зарегистрированной по двум каналам на регистраторе ЭКГ по Холтеру MT-100 фирмы «Schiller». Суть метода заключается в непрерывной регистрации (в течение 24 ч) ЭКГ (в отведениях V₂ и V₅) у человека, находящегося в режиме неограниченной активности. В процессе обследования больные вели дневник, в котором фиксировали время возникновения приступов стенокардии и других болезненных ощущений в области сердца, характер выполняемых нагрузок, вид и эффективность лекарств, принимаемых в случае необходимости, что позволяло сопоставить изменения ЭКГ с самочувствием больного и его поведением в момент исследования;

- суточное мониторирование АД: метод основан на выявлении тонов Короткова, для чего

пьезоэлектрические датчики размещают над плечевой артерией под классической манжетой, раздуваемой с помощью микропроцессора через установленные интервалы времени и осциллометрическим методом (оценка изменения давления воздуха в манжете в фазу декомпрессии). Прибор BR-102 фирмы «Schiller» с управляемым меню программируют пользователем. В процессе исследования больные вели дневник, описывая свое самочувствие и род занятий в течение суток, что позволило сопоставить колебания АД с физической активностью и субъективными ощущениями больного;

- исследование ФВД: спирографию проводили с помощью аппарата «Spirovit-SP-10» фирмы «Schiller». Определяли следующие показатели ФВД в динамике: жизненную ёмкость легких, форсированную жизненную ёмкость легких, однокондную жизненную ёмкость легких, индекс Тиффно, бронхиальную проходимость — суммарную и на уровне трахеи, крупных, средних, мелких и мельчайших бронхов. Расчеты производили автоматически с помощью стандартов Knudsen;

- исследование с использованием тредмил-теста системы «T3/T5 Treadmill Life Fitness», (США) проводили с целью оценки толерантности к физической нагрузке и выявления возможных эпизодов ишемии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 36 (90%) обследованных изменений на ЭКГ не выявлено, у 2 (5%) отмечены изменения в задней стенке левого желудочка и у 2 (5%) зарегистрирована синусовая тахикардия. Статистически достоверных различий в результатах электрокардиографии у больных с СД 2-го типа и пациентов, у которых его не было, не выявлено, как и зависимости их от ИМТ и возраста обследованных.

При исследовании дыхательной системы нормальные показатели ФВД зарегистрированы у 19 (47,5%) больных, нарушение бронхиальной проходимости выявлено у 14 (35%), смешанная форма вентиляционной недостаточности — у 7 (17,5%). Индекс Тиффно составил 95,1% (норма 60–75%). При проведении корреляционного анализа отмечена тенденция к взаимозависимости между возрастом и показателями бронхиальной проходимости ($r=0,45$; $p<0,01$), ИМТ и нарушениями ФВД: чем выше ИМТ, тем чаще отмечает-

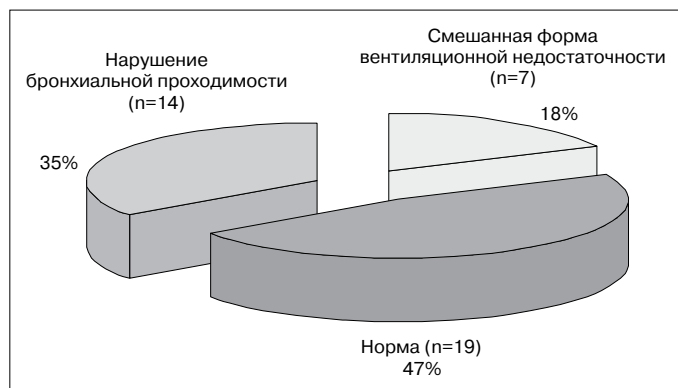


Рис. 1. Показатели бронхиальной проходимости (исходные данные).

ся патология ФВД ($p=0,002$). Тип вентиляционных нарушений не зависел от вида эндокринной патологии. Также можно отметить преобладание рестриктивных нарушений, которые отмечались у 90% больных с ожирением и 76% больных с ожирением, сочетавшимся с СД (рис. 1).

При мониторинговании АД получены следующие данные: систоло-диастолическая артериальная гипертензия выявлена у 10 (25%) обследованных, систолическая — у 4 (10%), диастолическая — у 2 (5%). АД и индексы гипертонической нагрузки находились в пределах нормальных значений у 23 (58,5%) больных. Средний систолический индекс гипертонической нагрузки составил 31%, диастолический — 27%. Максимальное систолическое АД равнялось 161,2 мм рт. ст., диастолическое — 111 мм рт. ст., что свидетельствует о тенденции к систоло-диастолической артериальной гипертензии у обследованных данной

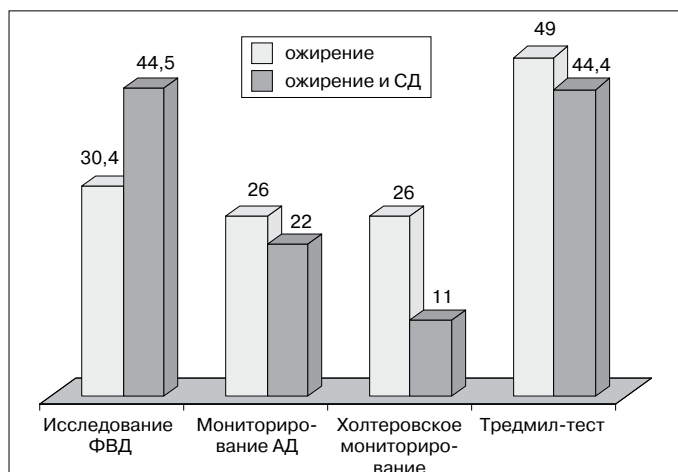


Рис. 2. Сравнительная оценка (в процентах) выявленных изменений (по результатам функциональных исследований) в двух группах больных.

группы. Отмечена положительная корреляционная зависимость между ИМТ и АД ($p=0,0022$).

Суточное холтеровское мониторирование проведено всем больным. Из них у 14 (35%) патологии не выявлено, у 14 (35%) наблюдалась синусовая тахикардия в течение не менее $1/3$ сут, у 4 (10%) зарегистрированы участки миграции водителя ритма по предсердиям, у одного (2,5%) — нижнепредсердный ритм. Желудочковая экстрасистолия выявлена у 2 (5%) обследованных, диагностически значимые паузы — у одного (2,5%), блокада правой ножки пучка Гиса — у одного (2,5%). У 3 (7,5%) больных отмечалось диагностически значимое смещение сегмента ST. Статистически значимых различий в частоте выявления этих отклонений в группах больных с СД и без него не установлено, как и зависимости ее от ИМТ и возраста.

Противопоказания к проведению пробы с физической нагрузкой выявлены у 11 (27,5%) обследованных: артериальная гипертензия при мониторировании АД, депрессия сегмента ST, нарушения ритма при холтеровском мониторировании. У большинства обследованных (28, или 70%) толерантность к физическим нагрузкам была низкой или средней, хорошая их переносимость отмечена у одного (2,5%) больного (рис. 2).

Всем пациентам для уменьшения массы тела рекомендовано использовать диету с ограничением потребления жиров и высококалорийных углеводов и физические нагрузки, доступные им по состоянию здоровья (пешие прогулки, физические упражнения, плавание, занятия в фитнес-центрах). Больным СД назначена патогенетическая терапия, включающая диету и при необходимости сахароснижающие препараты.

Повторно обследованы 23 человека, что составило 57,5% от всех больных, в том числе 9 пациентов с СД. При анализе статистических данных достоверных различий в зависимости от пола и возраста не выявлено, ИМТ также не зависел от пола и не коррелировал с возрастом. Однако установлено, что больные СД и с нарушением толерантности к углеводам были достоверно старше пациентов без СД ($p=0,023$), ИМТ был достоверно выше ($p=0,036$) у больных СД. При этом у 15 человек отмечена положительная динамика: уменьшение массы тела в среднем на $19,1 \pm 0,32$ кг (исходная масса тела в среднем $115 \pm 0,55$ кг, в динамике $95,9 \pm 0,41$ кг) и снижение ИМТ на $6,4$ кг/м², и лишь у одного (4,3%) больного — отрицательная: увеличение массы тела на 4 кг.

Результаты повторного проведения функциональных тестов (электрокардиография, исследование ФВД, мониторинг АД и ЭКГ, проведение тредмил-теста) свидетельствовали о положительной динамике изученных показателей у обследованных: при электрокардиографии у одного (4,3%), при исследовании ФВД у 7 (30,4%), при мониторинге АД у 6 (26%), при холтеровском мониторинге у 6 (26%), при проведении тредмил-теста у 11 (49%).

Улучшение функциональных показателей проявилось на ЭКГ в виде положительной динамики в области задней стенки левого желудочка.

При исследовании ФВД улучшение бронхиальной проходимости было больше выражено на уровне трахеи, крупных и средних бронхов, меньше – на уровне мелких бронхов; отмечено увеличение жизненной емкости легких и максимальной вентиляции легких. Индекс Тиффно составил 89,1%, что свидетельствовало о снижении рестриктивного компонента.

Мониторинг АД выявило положительную динамику при сохранении тенденции к систоло-диастолической артериальной гипертензии: АД_{макс.} составило 148 и 92 мм рт. ст., а индекс гипертонической нагрузки приблизился к норме, преимущественно за счет систолического компонента, и составил 25%.

При холтеровском мониторинге у 6 (26%) обследованных отмечено улучшение функции сердечно-сосудистой системы в виде снижения частоты сердечных сокращений, а у 4 (17,4%) – в виде нормализации сердечного ритма и исчезновения желудочковых экстрасистол.

Тредмил-тест также показал увеличение толерантности к физическим нагрузкам: у 9 (39,1%) обследованных отмечено улучшение переносимости физических нагрузок до средних, а 2 (8,7%) были допущены до исследования в связи с отсутствием противопоказаний, лишь один (4,3%) больной не выполнил тест из-за ухудшения показателей ЭКГ.

Как уже отмечалось ранее, у части больных (11, что составляет 27,5% от всех обследованных) исходно был СД 2-го типа. Повторное обследование прошли 9 человек, или 39% от повторно обследованных.

Результаты контрольного обследования больных таковы: масса тела уменьшилась у 5 (55,5%), увеличилась у одного (11,1%), динамика не выявлена у 3 (33,3%). Средняя исходная масса тела $118,1 \pm 0,41$ кг, масса тела в динамике $112,5 \pm 0,42$ кг, уменьшение массы тела у данной категории

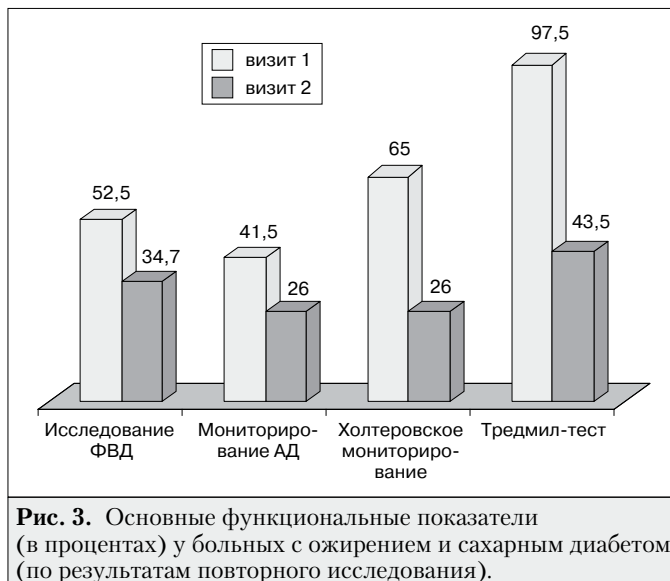


Рис. 3. Основные функциональные показатели (в процентах) у больных с ожирением и сахарным диабетом (по результатам повторного исследования).

обследованных в среднем 5,6 кг. Первичный ИМТ $40,6 \text{ кг/м}^2$, ИМТ в динамике $35,2 \text{ кг/м}^2$, снижение ИМТ в среднем $5,4 \text{ кг/м}^2$. Именно у одного больного СД отмечено увеличение массы тела, однако статистически достоверных различий в группах больных СД и без него не выявлено.

При повторном проведении электрокардиографии у больных СД выраженной динамики показателей не отмечено.

При контрольном исследовании ФВД положительная динамика выявлена у 5 больных (55,6% от числа обследованных с СД), отрицательная – у одного (11,1%), у 3 (33,3%) динамика не отмечена. Средние показатели без изменений.

Результаты мониторинга АД свидетельствовали о стабильности АД у 4 (44,4%) больных, отрицательная динамика в виде повышения индекса гипертонической нагрузки, систолического и диастолического АД выявлена у 3 (33,3%) обследованных, улучшение показателей АД – у 2 (22,2%). Выраженной динамики средних показателей индекса гипертонической нагрузки не установлено.

При анализе результатов холтеровского мониторинга получены следующие данные: отсутствие изменения состояния миокарда у 6 (66,7%) обследованных, отрицательная динамика у одного (11,1%), положительная у 2 (22,2%).

Тредмил-тест, проведенный у больных СД, показал увеличение толерантности к физическим нагрузкам у 4 (44,4%) больных, у которых отмечено уменьшение массы тела, при отсутствии динамики у остальных (рис. 3).

Нужно отметить субъективное улучшение состояния всех пациентов, у которых уменьшилась масса тела, что проявлялось в уменьшении выраженности или исчезновении одышки, головной боли и сердцебиений при физических нагрузках, улучшении переносимости нагрузок, улучшении настроения; у больных СД отмечена тенденция к нормализации уровня глюкозы.

ВЫВОДЫ

1. Ожирение способствует развитию заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, вследствие чего в последующем увеличивается риск возникновения осложнений и ухудшается качество жизни больных.

2. У 52,2% больных при исследовании функции внешнего дыхания выявлены нарушения вентиляционной функции легких, чаще проявлявшиеся в виде смешанной формы вентиляционной недостаточности.

3. У 40% обследованных диагностирована артериальная гипертензия, несмотря на молодой возраст.

4. При проведении тредмил-теста обращала на себя внимание исходно низкая переносимость

физических нагрузок большинством (70%) больных, сопровождавшаяся быстрым повышением артериального давления и частоты сердечных сокращений и возникновением одышки. Однако у 13 (56,2%) больных уменьшение массы тела способствовало увеличению толерантности к физическим нагрузкам до средних показателей.

5. Процесс уменьшения массы тела у больных сахарным диабетом сопровождался улучшением показателей функции внешнего дыхания по сравнению с больными основной группы (в 1,7 раза), что может способствовать снижению нагрузок на сердечно-сосудистую, дыхательную и эндокринную системы и оказывать положительное влияние на весь организм.

6. При уменьшении массы тела у большинства больных молодого возраста отмечена положительная динамика исследованных функциональных показателей, что заметнее проявлялось при исследовании функции внешнего дыхания и проведении тредмил-теста и подтверждалось улучшением субъективного состояния пациентов. Эти данные свидетельствуют о необходимости в дальнейшем уделять больше внимания изучению проблемы уменьшения массы тела у больных с экзогенно-конституциональным ожирением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xavier Pi-Sunyer F. The Obesity Epidemic: Pathophysiology and consequences of obesity. *Obesity Research* 2002; 10(2):97-104.
2. Арабидзэ Г.Г., Антонова О.Ю. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. М.; 1998:45 с.
3. Дедов И.И., Александров А.А., Кухаренко С.С. Сердце и ожирение. *Ожирение и метаболизм* 2006; 6(1):14-20.
4. Подзолков В.И., Булатов В.А., Напалков Д.А. Современные подходы к диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Ожирение и метаболизм* 2005; 5(3):2-9.
5. Старостина Е.Г. Ожирение как психосоматическое заболевание. *Ожирение и метаболизм* 2005; 5(3):18-23.
6. Kenchaiah S., Evans J., Levy D., et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; (347):305-13.
7. Post W.S., Levy D. New developments in the epidemiology of left ventricular hypertrophy. *Curr Opin Cardiol* 1994; (9):534-41.
8. Дедов И.И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию. *Ожирение и метаболизм* 2006; 6(1):2-4.

Семинары по внутренним болезням

УДК 616.127.005.4-079.4

Синдром электрокардиостимулятора или прогрессирование ишемической болезни сердца?

А.В. Ардашев, В.Н. Ардашев, А.С. Макаренко, О.В. Якоб

Использование методов, позволяющих визуализировать миокард, у пациентов с искусственным водителем ритма, особенно при желудочковой стимуляции, приобретает особое значение. Приоритет по соотношению цены и качества, безусловно, имеют различные методики эхокардиографии.

Цель. Выявление признаков коронарной недостаточности с использованием клинических и функциональных методов исследования у пациентов с искусственным водителем ритма и синдромом электрокардиостимулятора (ЭКС).

Материал и методы. В исследование включены 210 больных, из которых были сформированы две группы. В 1-й группе подбор параметров стимуляции осуществляли по традиционной методике, во 2-й использовали стресс-эхокардиографию (стресс-ЭхоКГ), нагрузку осуществляли путем перепрограммирования частоты сокращений имплантированного ЭКС. В клинической картине исследовали характер болевого синдрома. Среди методов функциональной диагностики – ЭКГ в покое, ЭКГ при нагрузке, холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ в покое и стресс-ЭхоКГ.

Полученные результаты. Установлено, что использование стресс-ЭхоКГ при подборе параметров стимуляции приводит к снижению частоты развития синдрома ЭКС. Среди пациентов с однокамерными искусственными водителями ритма частота выявления синдрома ЭКС выше, чем среди пациентов с физиологическими двухкамерными ЭКС, независимо от методики подбора режима стимуляции. Практически в 40% случаев синдром ЭКС маскирует течение и прогрессирование ИБС. Коронарную недостаточность достоверно чаще диагностируют у пациентов со средней степенью тяжести синдрома ЭКС.

Ключевые слова: электрокардиостимулятор, стресс-эхокардиография, синдром электрокардиостимулятора, ишемическая болезнь сердца.

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации

Electrocardiostimulator syndrome or progression of ischemic heart disease?

A. V. Ardashev, V. N. Ardashev, A. S. Makarenko, O. V. Jakob

Application of myocardium visualization methods at patients with artificial pacemakers, especially at ventricular stimulation, gains the especial value, and when it comes to cost-effectiveness various procedures of echocardiography get priority.

Aim of investigation. To reveal signs of coronary insufficiency with application of clinical and functional methods of investigation at patients with artificial pacemaker and electrocardiostimulator (ECS) syndrome.

Methods. Overall 210 patients were included in the study, that constituted two comparison groups. In the 1st group stimulation criteria selection was carried out by traditional method, in the 2nd stress-echocardiography (stress echoCG) was used, with loading by reprogramming of implanted ECS beats frequency. Pain syndrome character was investigated in clinical presentation. Methods of functional diagnostics included - rest ECG, load ECG, Holter ECG monitoring, echoCG at rest and stress echoCG.

Results. It was found, that stress echoCG application at selection of stimulation parameters decreases frequency of electrocardiostimulator syndrome development. Frequency of ECS syndrome is higher in patients with one-camera artificial pacemakers, than in patients with physiological two-cameras ECS, irrespective of selection procedure for stimulation. Almost in 40 % of cases ECS syndrome development and progression of IHD. Coronary insufficiency is significantly more frequently diagnosed in patients with moderate severity of ECS syndrome.

Key words: electrocardiostimulator, stress echocardiography, electrocardiostimulator syndrome, ischemic heart disease.

Оценка прогрессирования *ишемической болезни сердца* (ИБС) у больных с искусственным водителем ритма затруднена: во-первых, такие электрокардиографические маркеры, как депрессия сегмента *ST* и инверсия зубца *T*, у больных с имплантированным электрокардиостимулятором (ЭКС) входят в синдром Шатерье; во-вторых, клиническая картина ИБС у больных этой категории имеет особенности, такие как полиморфизм жалоб, кардиалгии, неврозоподобные изменения личности и пр. [1]. Любые используемые в кардиологии методы визуализации с диагностической точки зрения на 20–25% более эффективны и более чувствительны в выявлении ишемии, чем проба, в основе которой лежит регистрация ЭКГ [2]. Информативность электрокардиографических маркеров ИБС у пациентов с ЭКС более чем сомнительна, поэтому использование методик, позволяющих визуализировать миокард, при обследовании пациентов с искусственным водителем ритма приобретает особое значение. Среди них приоритет по соотношению цены и качества, безусловно, имеют различные методики эхокардиографии.

Цель исследования — выявление признаков коронарной недостаточности с использованием клинических и функциональных методов исследования у пациентов с искусственным водителем ритма и синдромом ЭКС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 210 пациентов: 180 мужчин в возрасте 56–78 лет (средний возраст $63,8 \pm 12,7$ года) и 30 женщин в возрасте 60–70 лет (средний возраст $65,4 \pm 4,8$ года). Из них 114 (54,3%) больным были имплантированы однокамерные желудочковые ЭКС, 96 (45,7%) — двухкамерные. Слабость синусового узла выявлена у 90 (42,9%) обследованных, нарушение атриовентрикулярной (АВ) проводимости — у 58 (27,6%), фибрилляция предсердий — у 62 (29,5%). Средняя продолжительность наблюдения составила $60,4 \pm 16,4$ мес.

Из обследованных были сформированы две группы: в 1-й ЭКС устанавливали по традиционной методике, во 2-й при подборе параметров стимуляции использовали стресс-эхокардиографию (стресс-ЭхоКГ), которую проводили

Таблица 1. Оценки характера болевого синдрома у пациентов 1-й группы, в анамнезе которых имелись указания на ИБС

Характер болевого синдрома	Больные					
	с VVI (n=60)		с DDD (n=50)		всего (n=110)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Типичные боли	15	25,0	10	20,0	25	22,7
Атипичные боли	43	71,7	32	64,0	75	68,2
Отсутствие болевого синдрома	2	3,3	8	16,0	10	9,1

с нагрузкой электрической стимуляцией сердца. Нагрузку осуществляли в первый месяц после установки ЭКС путем его перепрограммирования. Во время проведения нагрузочного теста оценивали параметры локальной сократимости левого и правого желудочков с целью выявления ишемического ответа, а также параметры глобальной сократимости (фракция выброса, ударный объем). Подбор параметров ЭКС (базовая и максимальная частота, а в двухкамерных ЭКС и АВ-задержка) проводили с учетом зарегистрированных изменений на фоне нагрузки [3]. Результаты нагрузочного теста позволяли подобрать не только параметры стимуляции, но и адекватную антиишемическую терапию.

В 1-й группе 64 больным, а во 2-й 50 были имплантированы однокамерные ЭКС типа VVI и соответственно 56 и 40 пациентам — физиологические ЭКС типа DDD.

В обеих группах основная доля пациентов — больные с ИБС, суммарно их число составило 196: 110 в 1-й группе и 86 во 2-й. После установки искусственного водителя ритма оценивали эффективность традиционного комплекса обследования в динамике и при определении выраженности коронарной недостаточности. В клинической картине исследовали характер болевого синдрома. В последующем для подтверждения прогрессирования ИБС использовали различные инструментальные методы, из методов функциональной диагностики — ЭКГ в покое, ЭКГ при нагрузке, холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ в покое и стресс-ЭхоКГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характер болевого синдрома оценивали лишь в 1-й группе пациентов, поскольку во 2-й группе подбор параметров стимуляции и медикаментозной терапии осуществлялся с учетом результатов стресс-ЭхоКГ (табл. 1).

Из данных, представленных в табл. 1, следует, что типичный болевой синдром выявлен лишь у 22,7% больных, среди больных с ЭКС типа VVI у 25%, среди пациентов с ЭКС типа DDD у 20%. Атипичные боли наблюдались у 68,2% больных, а у оставшихся 9,1% случаев болевой синдром отсутствовал. Имплантация ЭКС изменила характер болевого синдрома, а традиционные инструментальные методы верификации ИБС с регистрацией ЭКГ оказались неинформативными при оценке течения и динамики коронарной недостаточности у пациентов с ЭКС.

Мы проанализировали характер жалоб больных с ИБС, у которых имелись атипичные боли или боли отсутствовали (табл. 2).

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что 63,5% больных предъявляли жалобы на повышенную утомляемость, 62,4% — на неприятные ощущения в грудной клетке. Частота выявления пульсации в грудной клетке составляет 52,9%, головокружения — 44,7%, болей в спине, эпигастриальной области, брюшной полости — суммарно 71,7%. У 31,7% больных наблюдался отек нижних конечностей, у 21,2% — пульсация вен шеи.

Результаты анализа характера этих жалоб свидетельствуют о том, что они совпадают с жалобами, которые регистрируются при синдроме ЭКС, под которым подразумевается комплекс специфических симптомов, возникающих на фоне постоянной или временной электростимуляции сердца и являющихся следствием нарушения временных соотношений при сокращении предсердий и желудочков. Синдром ЭКС проявляется утомляемостью, головокружением, обмороками, пульсацией вен шеи и нарушением гемодинамики [4]

Принимая во внимание тот факт, что ИБС у пациентов с имплантированным ЭКС протекает атипично, а их жалобы сходны с таковыми при синдроме ЭКС, всем пациентам, которым был установлен диагноз «синдром ЭКС», мы проводили эхокардиографическое исследование — транс-

Таблица 2. Частота различных жалоб пациентов 1-й группы с ИБС, у которых диагностирована безболевая форма ИБС или атипичный болевой синдром

Жалобы	Больные	
	абс. число	%
Повышенная утомляемость	54	63,5
Неприятные ощущения в грудной клетке (жжение, покалывание, тяжесть и пр.)	53	62,4
Пульсация в грудной клетке	45	52,9
Головокружение	38	44,7
Боли в спине	32	37,6
Боли в эпигастральной области, брюшной полости	29	34,1
Отек нижних конечностей	27	31,7
Пульсация шейных вен	18	21,2

торакальную ЭхоКГ (ТТ-ЭхоКГ) в покое и/или стресс-ЭхоКГ.

В табл. 3 представлены данные о частоте выявления синдрома ЭКС разной степени тяжести в группах в зависимости от режима электрокардиостимуляции и способа подбора параметров стимуляции.

При анализе данных, приведенных в табл. 3, установлено, что в 1-й группе синдром ЭКС выявлен у 39 (32,5%) больных, во 2-й — у 15 (16,6%). Синдром ЭКС достоверно чаще наблюдался у пациентов с однокамерными ЭКС типа VVI независимо от способа подбора параметров стимуляции: в 1-й группе у 45,3%, во 2-й — у 18%. Среди пациентов с двухкамерными ЭКС

частота выявления синдрома ЭКС составила в 1-й группе 17,9%, во 2-й — 10%. Низкая степень выраженности синдрома в 1-й группе установлена у 6,7% больных, во 2-й — у 4,4% ($p < 0,01$), средняя степень тяжести в 1-й группе отмечалась достоверно чаще (у 18,3%), чем во 2-й (у 10,0%) ($p < 0,05$).

При проведении ТТ-ЭхоКГ и стресс-ЭхоКГ у больных с синдромом ЭКС были выявлены признаки нарушения локальной сократимости, что можно расценивать как признаки ИБС (табл. 4).

При проведении ТТ-ЭхоКГ в 1-й группе признаки коронарной недостаточности выявлены у 7,7% пациентов с синдромом ЭКС, во 2-й группе таких пациентов не было. Суммарно в 1-й и 2-й

Таблица 3. Степень тяжести синдрома ЭКС в 1-й и 2-й групп пациентов, абс. число (%)

Степень тяжести синдрома ЭКС	Больные					
	с VVI		с DDD		всего	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Низкая	5 (7,8)	2 (4,0)	3 (5,4)	2 (5,0)	8 (6,7)	4 (4,4)
Средняя	17 (26,6)	7 (14,0)	5 (8,9)	2 (5,0)	22 (18,3)	9 (10,0)
Высокая	7 (10,9)	2 (4,0)	2 (3,6)		9 (7,5)	2 (2,2)

Таблица 4. Частота выявления нарушений локальной сократимости у пациентов 1-й и 2-й групп с синдромом ЭКС в зависимости от вида установленного ЭКС, абс. число (%)

Метод исследования	Больные					
	с VVI		с DDD		всего	
	1-я группа (n=29)	2-я группа (n=11)	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=4)	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=15)
ТТ-ЭхоКГ	2 (6,9)	0	1 (10,0)	0	3 (7,7)	0
Стресс-ЭхоКГ	9 (31,0)	3 (27,3)	5 (50,0)	1 (25,0)	14 (35,9)	4 (26,6)
Итого ...					17 (43,6)	4 (26,6)

группах с помощью ЭхоКГ в покое коронарная недостаточность установлена у 5,5% больных с синдромом ЭКС. При проведении стресс-ЭхоКГ в 1-й группе признаки коронарной недостаточности выявлены у 35,9% пациентов с синдромом ЭКС, во 2-й — у 26,6%. Суммарно в 1-й и 2-й группах стресс-ЭхоКГ позволила диагностировать коронарную недостаточность у 33,3% больных с синдромом ЭКС. В целом с помощью ультразвуковых методов исследования сердца коронарная недостаточность установлена у 38,9% пациентов с синдромом ЭКС.

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов 2-й группы, которым изначально проводили стресс-ЭхоКГ для установки оптимального режима работы ЭКС и подбирали адекватную медикаментозную терапию, при ЭхоКГ в покое коронарная недостаточность не выявлена. Положительный результат стресс-ЭхоКГ у пациентов этой категории, очевидно, свидетельствует об изменении течения и/или прогрессировании ИБС.

В проведенном исследовании мы попытались ответить на вопрос, зависит ли выявление коронарной недостаточности от степени тяжести синдрома ЭКС (см. рисунок).

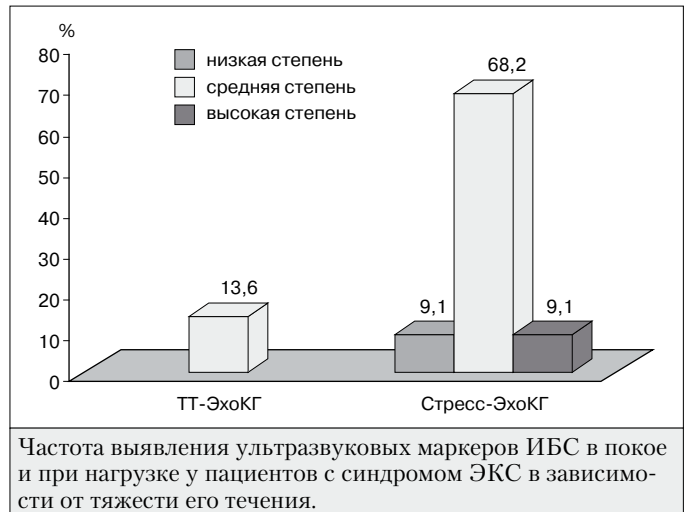
На рисунке видно, что коронарная недостаточность выявлена у 81,8% пациентов с синдромом ЭКС средней степени тяжести.

ВЫВОДЫ

1. Типичный болевой синдром выявляют лишь у 22,7% пациентов с ИБС, которым установлен искусственный водитель ритма. У 68,2% больных она протекает с атипичным болевым синдромом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григоров С.С., Вотчал Ф.Б., Костылева О.В. Электрокардиограмма при искусственном водителе ритма сердца. М.: Медицина, 1990; 239 с.
2. Gueret P., Monin J.L., Duval A.M. et al. Диагностическое обследование больных ИБС с помощью стресс-эхокардиографии на фоне проведения фармакологической нагрузочной пробы. Медикография 1999; 21(2):50-3.



2. Проявления атипичного болевого синдрома схожи с жалобами, которые предъявляют пациенты с синдромом ЭКС.

3. Использование стресс-ЭхоКГ при выборе параметров стимуляции приводит к снижению частоты развития синдрома ЭКС. Так, в 1-й группе он выявлен у 32,5% больных, во 2-й — у 16,6%.

4. Среди пациентов, которым был установлен однокамерный искусственный водитель ритма, частота развития синдрома ЭКС выше, чем среди пациентов с физиологическим двухкамерным ЭКС, независимо от методики выбора режима стимуляции.

5. Практически в 40% случаев синдром ЭКС маскирует течение и прогрессирование ИБС.

6. Коронарная недостаточность достоверно чаще развивается у пациентов с синдромом ЭКС средней степени тяжести

3. Рыбкина Т.В. Стресс-эхокардиография в дифференциальной диагностике и оценке степени коронарной недостаточности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1996; 24 с.
4. Зенин С.А., Попов С.В., Антонченко И.В. Современные аспекты постоянной электрокардиостимуляции. — Новосибирск: Сибпринт:2005; 190 с.

УДК 615.276.015.04+612.13/.17.014.46

Воздействие нестероидных противовоспалительных средств и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 на сердечно-сосудистую систему

О.М. Драпкина, Я.И. Ашихмин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко

В крупномасштабных рандомизированных исследованиях (VIGOR, APPROVe, APC, TARGET) получены доказательства повышения риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф на фоне приёма селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Патогенетической основой «взрывного» тромбообразования у кардиологических пациентов, принимающих селективные ингибиторы ЦОГ-2, является смещение равновесия в системе тромбоксан A_2 \Leftrightarrow простаглицлин в сторону тромбоксана A_2 . Согласно результатам популяционных обсервационных исследований, неселективные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) приводят к умеренному повышению риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. При назначении НПВС, особенно селективных, необходимо оценивать общее состояние здоровья пациента, риск развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, нестероидные противовоспалительные средства, рофекоксиб, целекоксиб, люмиракоксиб, вальдекоксиб.

Effect of nonsteroid anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors on cardio-vascular system

O.M.Drapkina, Ya.I.Ashikhmin

Large randomized studies (VIGOR, APPROVe, APC, TARGET) prove increase of cardio-vascular catastrophes risk at intake of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Pathogenetic basis of «explosive» thrombogenesis at the cardiologic patients receiving selective cyclooxygenase-2 inhibitors, is the shift of thromboxan A_2 \Leftrightarrow prostacyclin system balance towards thromboxan A_2 side. According to results of population-based observational studies, non-selective drugs produce moderate elevation of risk of cardio-vascular diseases. At prescription of nonsteroid anti-inflammatory drugs, especially selective, the general evaluation of patient's state of health is necessary, taking into account of risk of both gastro-intestinal, and cardio-vascular complications.

Key words: selective cyclooxygenase-2 inhibitors, nonsteroid anti-inflammatory drugs, rofecoxib, celecoxib, lumiracoxib, valdecoxib.

Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) появились на фармацевтическом рынке в США в 1999 г. На этот подкласс нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) возлагали надежды в отношении уменьшения нежелательного влияния на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), и они во многом были оправданы. Однако в ходе крупномасштабных рандомизированных гастроэнтерологических исследований по изучению селективных ингибиторов ЦОГ-2 было отмечено их негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Соответственно фокус в дискуссии относительно перспектив их применения в настоящее время сместился от вопросов гастропротекции к проблеме риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Впервые оценка частота нежелательных сердечно-сосудистых эффектов ингибиторов ЦОГ-2 была проведена в исследовании VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) на примере рофекоксиба. Это исследование было предпринято для того, чтобы доказать меньшую токсичность для ЖКТ ингибиторов ЦОГ-2 в сравнении с неселективными НПВС [1]. В то время как частота развития гастроэнтерологических осложнений на фоне лечения рофекоксибом статистически достоверно снижалась более чем на 50%, в группе принимавших его больных отмечено увеличение в 4 раза частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению с таковой в группе больных, получавших напроксен (рис. 1).

Утверждалось, что в данном случае неселективный ингибитор ЦОГ напроксен оказывал кардиопротективное действие благодаря как способности снижать продукцию тромбоксана на 95% (ЦОГ-1-опосредованный эффект) и агрегацию тромбоцитов на 88%, так и возможности поддерживать этот эффект в период между его приёмами. Несмотря на то что в эпидемиологических исследованиях по оценке кардиопротективных эффектов напроксена были получены различные результаты [2, 3], в настоящее время имеются все основания полагать, что в действительности напроксен оказывает слабовыраженное антитромбоцитарное и кардиопротективное действие [4].

Дискуссия относительно того, чем объясняются различия в частоте развития ИМ — повышением риска его возникновения на фоне лечения рофекоксибом или снижением при приёме напроксена, не была закрыта после проведения исследования VIGOR, что во многом объясня-

лось отсутствием в его дизайне группы больных, леченных плацебо.

Очевидно, что в любом исследовании, включающем много пациентов пожилого возраста, будет выявлена высокая частота развития ИМ, не связанная с побочными эффектами испытуемых лекарственных средств. Только в 2004 г. были получены чёткие свидетельства повышения риска развития ИМ, ассоциированного с применением ингибиторов ЦОГ-2, и в очередной раз исследование гастроэнтерологической направленности дало ответ на актуальный вопрос кардиологии.

Проспективное плацебоконтролируемое исследование APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) было проведено с целью оценить эффективность профилактики с помощью рофекоксиба формирования аденоматозных полипов в толстой кишке [5]. Однако в ходе этого исследования были получены более важные сведения о статистически достоверном двукратном повышении частоты возникновения тромботических сердечно-сосудистых катастроф у пациентов, леченных рофекоксибом, по сравнению с больными, получавшими плацебо. Это исследование предоставило окончательные доказательства связи приёма рофекоксиба с увеличением риска развития ИМ, что послужило причиной изъятия препарата производителем с рынка. И ключевым стал следующий вопрос: негативные кардиологические эффекты харак-

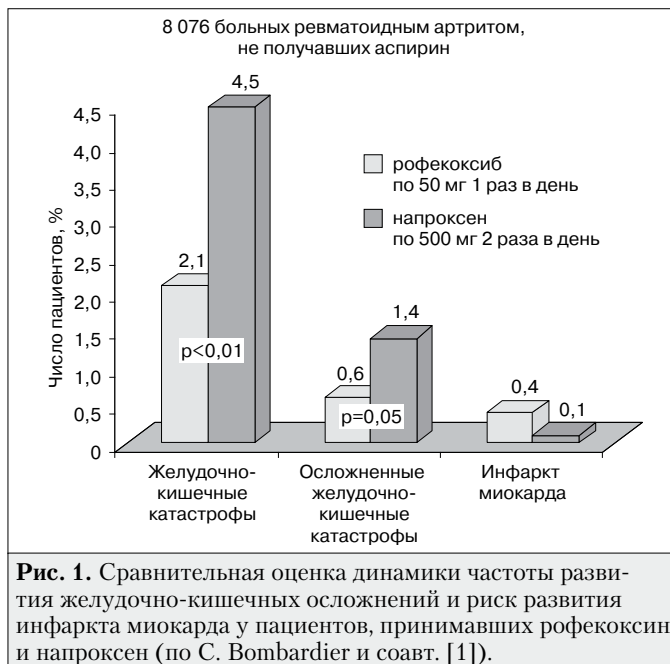
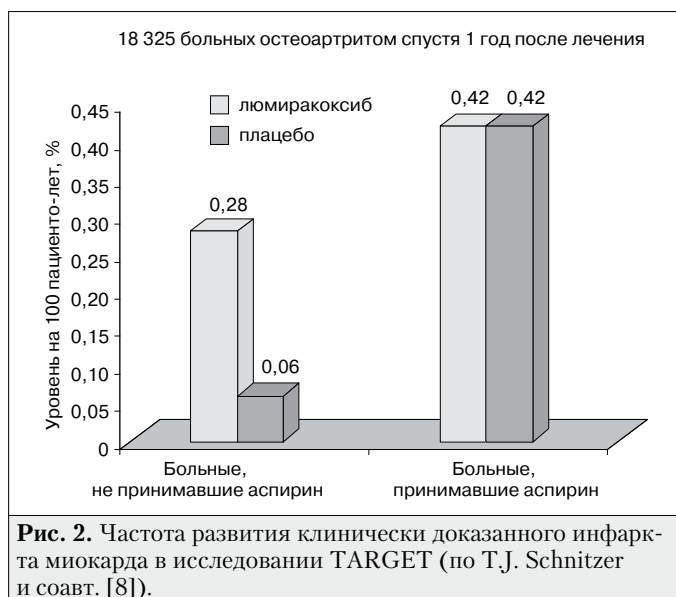


Рис. 1. Сравнительная оценка динамики частоты развития желудочно-кишечных осложнений и риск развития инфаркта миокарда у пациентов, принимавших рофекоксин и напроксен (по С. Bombardier и соавт. [1]).

терны лишь для молекулы рофекоксиба или для всего класса ингибиторов ЦОГ-2?

Результаты проспективных клинических исследований ингибиторов ЦОГ-2, проведенных в течение прошлого года, показали, что повышение риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы является эффектом, присущим всему классу данных препаратов, включая вальдекоксиб, парекоксиб, целекоксиб и люмиракоксиб.



Исследование APC (Adenoma Prevention with Celecoxib Trial) было проведено с целью оценки способности целекоксиба снижать частоту образования аденоматозных полипов в толстой кишке. Как и в исследовании APPROVE, наиболее важным наблюдением, сделанным в ходе этой работы, было обнаружение связи между приёмом целекоксиба в высокой дозе (по 400 мг 2 раза в день) и значительно более высокой частотой возникновения сердечно-сосудистых катастроф, чем в группе больных, получавших плацебо [6]. Другой важный вывод, который был сделан по завершении APC, – обнаружение зависимости повышения риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы от дозы целекоксиба. Доза препарата 800 мг в день значительно превышает дозы, в которых целекоксиб применяют при артрите, однако ее можно использовать в гастроэнтерологической практике для профилактики семейной формы аденоматозного полипоза толстой кишки.

Сердечно-сосудистые катастрофы отмечались

также при применении вальдекоксиба, который вводили внутривенно, и парекоксиба. У пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, 3-дневная терапия вводимым внутривенно парекоксибом после 10-дневного курса лечения вальдекоксибом, ассоциировалась со статистически значимой более высокой частотой сердечно-сосудистых катастроф к 6-й неделе после оперативного вмешательства по сравнению с таковой в группе больных, получавших плацебо [7]. Исследование N.A. Nussmeier и соавт. было одной из критических работ, послуживших причиной отзыва с фармацевтического рынка вальдекоксиба, инициированного FDA в связи с неблагоприятным соотношением риск/польза при его применении.

В исследовании TARGET (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial) проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности ещё одного также отозванного впоследствии с рынка ингибитора ЦОГ-2 люмиракоксиба, а также напроксена и ибупрофена [8]. Тяжелые осложнения в виде поражения верхних отделов ЖКТ, которые являлись первичными конечными точками данного исследования, в действительности значительно реже отмечались у больных, леченных люмиракоксибом, однако частота развития у них клинически подтвержденного ИМ была в 5 раз выше, чем в группе больных, получавших напроксен (среди лиц, не принимавших аспирин) [8], см. рис. 2.

Таким образом, в настоящее время имеются очевидные доказательства повышения риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы на фоне лечения ингибиторами ЦОГ-2. Данные, полученные в исследованиях, находят теоретическое объяснение. Простаглицлин (простаглицлин I₂) – преобладающий продукт деятельности циклооксигеназы эндотелия – ингибирует агрегацию тромбоцитов и опосредует вазодилатацию и пролиферацию *in vitro* гладких миоцитов. Основным «поставщиком» простаглицлина является именно ЦОГ-2. Сердечно-сосудистые эффекты простаглицлина противоположны действию тромбоксана A₂, главного продукта тромбоцитарной ЦОГ-1, который индуцирует их агрегацию, а также вазоконстрикцию и ангиопролиферацию. Аспирин в высоких дозах и традиционные НПВС ингибируют синтез как простаглицлина, так и тромбоксана A₂ (рис. 3).

Преимущественно дезагрегантное действие аспирина, применяемого в небольших дозах (50–325 мг в день), обусловлено тем, что пулы

ингибированной им эндотелиальной ЦОГ-1 восстанавливаются посредством синтеза новых молекул этого фермента, в то время как в лишенных ядра тромбоцитах её ресинтез невозможен. К тому же аспирин подвергается пресистемной элиминации в печени, при этом эндотелий сосудов большого круга кровообращения оказывается частично защищённым от его действия в отличие от тромбоцитов, постоянно проходящих по синусоидам печени. Таким образом, аспирин в небольших дозах создаёт благоприятные условия для продолжения синтеза простаглицина эндотелием на фоне ингибирования продукции тромбоксана A_2 тромбоцитами, что и обуславливает его антитромботическое и кардиопротективное действие, убедительно показанное во многих крупных исследованиях и метаанализах.

Иная ситуация складывается в случае использования селективных ингибиторов ЦОГ-2, которые *не влияют* на синтез тромбоксана A_2 тромбоцитами ввиду отсутствия в них ЦОГ-2. Механическое повреждение и напряжение сосудистой стенки приводят к гиперэкспрессии генов ЦОГ-2. Таким образом, в этом случае наблюдается ингибирование синтеза простаглицина при сохранённом или увеличенном синтезе тромбоксана A_2 , и это – один из механизмов развития эндотелиальной дисфункции и индукции атерогенеза. Пациенты, принимающие селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут быть предрасположены к «взрывному» тромбообразованию в ответ на разрыв атеросклеротической бляшки. Чем выше собственный риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы пациента, тем более вероятно, что этот механизм реализуется в форме сердечно-сосудистой катастрофы.

Выявление феномена повышения риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы на фоне приёма ингибиторов ЦОГ-2 даёт основания полагать, что неселективные НПВС также могут его увеличивать. Риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф на фоне приёма неселективных НПВС не подвергался критической оценке в крупных проспективных клинических исследованиях. Однако результаты популяционных обсервационных исследований свидетельствуют, что неселективные НПВС, кроме напроксена, могут служить причиной умеренного повышения риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф. Следовательно, замена ингибиторов ЦОГ-2 на неселективные НПВС (за исключением напроксена) может не только не привести к желаемому снижению риска развития

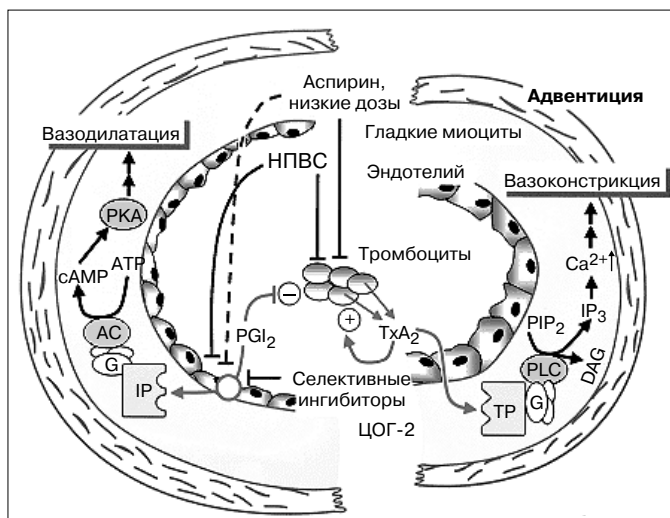


Рис. 3. Предполагаемые механизмы влияния НПВС, аспирина и селективных ингибиторов ЦОГ-2 на гемостаз и сосудистую стенку (по В. Hinz, К. Brune, 2002 [9]). PGI₂ – простаглицин, TxA₂ – тромбоксан, IP₃ – инозитолтрифосфат, G – G-белок, PLC – фосфолипаза C, DAG – диацилглицерол, AC – аденилатциклаза, PIP₂ – фосфатидилинозитолдифосфат, PKA – протеинкиназа A, ATP – аденозинтрифосфат, IP – простаглицлиновые рецепторы, AMP – аденозинмонофосфат, TP – тромбоксановые рецепторы.

заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и повысить риск возникновения осложнений в виде поражения верхних отделов ЖКТ.

Следует обратить особое внимание на комбинацию различных НПВС с аспирином. Такое сочетание может вызвать повышение частоты побочных эффектов в виде заболеваний ЖКТ и снизить кардиопротективный потенциал аспирина. Конкурирование неселективных НПВС (в первую очередь индометацина) с аспирином за сайт связывания на молекуле ЦОГ, возможно, является одним из путей развития аспириноустойчивости.

В дополнение к этому при назначении НПВС кардиологическим больным следует учитывать возможное снижение на фоне их приёма эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретиков [10], что в свою очередь может также привести к увеличению риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что селективные ингибиторы ЦОГ-2 имеют преимущество перед неселективными НПВС в отношении побочного действия на ЖКТ, негативные эффекты в виде пораже-

ния других систем, в первую очередь сердечно-сосудистой, нивелируют пользу от их применения. Результаты проспективных исследований с высокой степенью доказательности свидетельствуют о повышении риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф на фоне приёма селективных ингибиторов ЦОГ-2: инфаркта миокарда – в 2 раза, смерти от сердечно-сосудистых забо-

леваний – примерно в 1,5 раза. Следовательно, реализуя стратегию снижения риска развития гастроэнтерологической патологии у больных, которым предполагают провести терапию НПВС, необходимо провести общую оценку состояния их здоровья, учитывая риск поражения не только ЖКТ, но и сердечно-сосудистой системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bombardier C., Laine L., Reicin A., et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *New Engl J Med* 2000; 343(21): 1520-8.
2. Solomon D.H., Schneeweiss S., Glynn R.J., et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004; 109(17): 2068-73.
3. Graham D.J., Campen D., Hui R., et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005; 365(9458): 475-81.
4. Juni P., Nartey L., Reichenbach S., et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-9.
5. Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H., et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352(11): 1092-102.
6. Solomon S.D., McMurray J.J., Pfeffer M.A., et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352(11): 1071-80.
7. Nussmeier N.A., Whelton A.A., Brown M.T., et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352(11): 1081-91.
8. Schnitzer T.J., Burmester G.R., Mysler E., et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435): 675-84.
9. Hinz B., Brune K. Cyclooxygenase-2. 10 Years Later. *Pharmacology* 2002; 300(2): 367-75.
10. Zipes D., Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease*. 7ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 727p.

УДК [616-008.9-06:616-002]092

Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия

О.М. Драпкина, С.О. Чапаркина

«Мы суть того, что едим».
Китайская мудрость

Клиническая значимость метаболического синдрома определяется его «эпидемическим» распространением в популяции, значительно ускоряющим развитие и прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые, по оценке экспертов ВОЗ, занимают первое место среди причин смерти населения индустриально развитых стран. Только ясное представление о ступенях развития метаболического синдрома поможет в разработке методов профилактики и тактики лечения. В статье представлена эволюция взглядов на патогенез метаболического синдрома, его тесную связь с дисфункцией эндотелия и асептическим (макронутриентиндуцированным) воспалением.

Ключевые слова: метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, макронутриентиндуцированное воспаление, адипонектин.

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова

Драпкина
Оксана Михайловна.
Москва, ул. Погодинская,
д. 1 стр. 1
Тел.: (495) 248-3700

Interrelation of metabolic syndrome, aseptic inflammation and endothelial dysfunction

О.М. Drapkina, S.O. Chaparkina

The clinical significance of metabolic syndrome is connected to its «epidemic» spread in populations, considerably accelerating development and progression of cardio-vascular diseases which, according to WHO experts, take the leading place among the causes of death in industrial countries. Only clear concept on the stages of metabolic syndrome progression will help in development of prophylaxis and treatment tactics. Article represents evolution of comprehension of metabolic syndrome pathogenesis, its close relation to endothelial dysfunction and aseptic (macronutrient-related) inflammation.

Key words: metabolic syndrome, endothelial dysfunction, macronutrient-related inflammation, adiponectin.

Попытки объединить некоторые взаимосвязанные метаболические нарушения, развивающиеся на фоне избыточной массы тела, предпринимались уже давно. Еще в 1939 г. в одной из первых отечественных публикаций, посвященных гипертонической болезни, М.П. Кончаловский писал об «артритической триаде», включавшей в себя ожирение, подагру и диабет. G. Reaven в 1988 г. впервые объединил артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, нарушение переносимости глюкозы и ишемическую болезнь сердца (ИБС) в единый «синдром X» и предположил, что в основе его развития лежит снижение чувствительности тканей к инсулину [1]. Автор описал «синдром X» у лиц с нормальной массой тела, однако в дальнейшем было показано, что ожирение, как правило, по абдоминальному типу часто сопровождается такие нарушения. В 1989 г. N. Kaplan ввел образное понятие «смертельный квартет»: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, АГ и гипертриглицеридемия. Непосредственно термин «метаболический синдром» (МС) ввел M. Hanefeld в 1991 г., объединив факторы риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и СД 2-го типа [2].

В настоящее время МС приобретает все большую значимость. Во всех странах отмечается прогрессирующее увеличение числа больных с ожирением как среди взрослого, так и среди детского населения. Распространенность МС в общей популяции колеблется от 14 до 24%; лидируют в этом отношении США [3]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, в США МС наблюдается у 25% населения в возрасте 20–50 лет и у 45% — в возрасте больше 50 лет [4, 5].

Клиническая значимость нарушений и заболеваний, составляющих МС, заключается в том, что их сочетание ускоряет развитие и прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые, по оценке экспертов ВОЗ, занимают первое место среди причин смерти населения индустриально развитых стран. Этот комплекс взаимосвязанных факторов повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 1,5–3 раза, а СД 2-го типа в 3–5 раз [6]. Установлено, что если бы человечеству удалось решить проблему ожирения, средняя продолжительность жизни увеличилась бы на 4 года. Для сравнения отметим, если бы была решена проблема злокачественных опухолей, средняя продолжительность жизни увеличилась бы только на 1 год [7]. Современная ситуация в мире

требует от врачебного сообщества пристального внимания к ожирению и ассоциированным с ним заболеваниям.

Существуют различные дефиниции МС. По нашему мнению, наиболее правильно представлять МС как комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, а также механизмов регуляции артериального давления (АД) и функции эндотелия [2, 6]. Поиск диагностических критериев МС ведут с 1999 г.: критерии ВОЗ — 1999 г., АТР III — 2001 г. (табл. 1), ААСЕ — 2003 г., IDF — 2005 г. [8, 9].

Таблица 1. Критерии метаболического синдрома Adult Treatment Panel III (АТР III) (по М.М. Гинзбург и соавт. [7])

Компоненты МС	АТР III (2001 г.)
	Наличие 3 признаков и более
АГ	АД \geq 130/85 мм рт. ст.
АО	ОТ, см: >102 для мужчин, >89 для женщин
Дислипидемия	ТГ \geq 1,69 ммоль/л ХС ЛПВП, ммоль/л: < 1,04 у мужчин < 1,29 у женщин
Нарушения углеводного обмена	Уровень глюкозы натощак > 6,1 ммоль/л

Условные обозначения. ОТ — окружность талии; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; АО — абдоминальное ожирение.

В настоящее время обсуждается вопрос о правомерности использования тех или иных критериев для диагностики МС, что связано в первую очередь со многими нераскрытыми тайнами этой «болезни цивилизации».

Что является первопричиной МС и каково ключевое звено в его развитии? Чем объяснить возможность возникновения МС у людей с нормальной массой тела? У всех ли больных с МС имеется генетический дефект? Каким компонентом манифестирует МС? На какой этиопатогенетический фактор необходимо в первую очередь воздействовать при лечении МС? На некоторые из этих вопросов мы до сих пор не знаем ответа.

ЧТО ПЕРВИЧНО: ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ИЛИ АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ?

Известно, что любой синдром — это совокупность симптомов, объединенных общим пато-

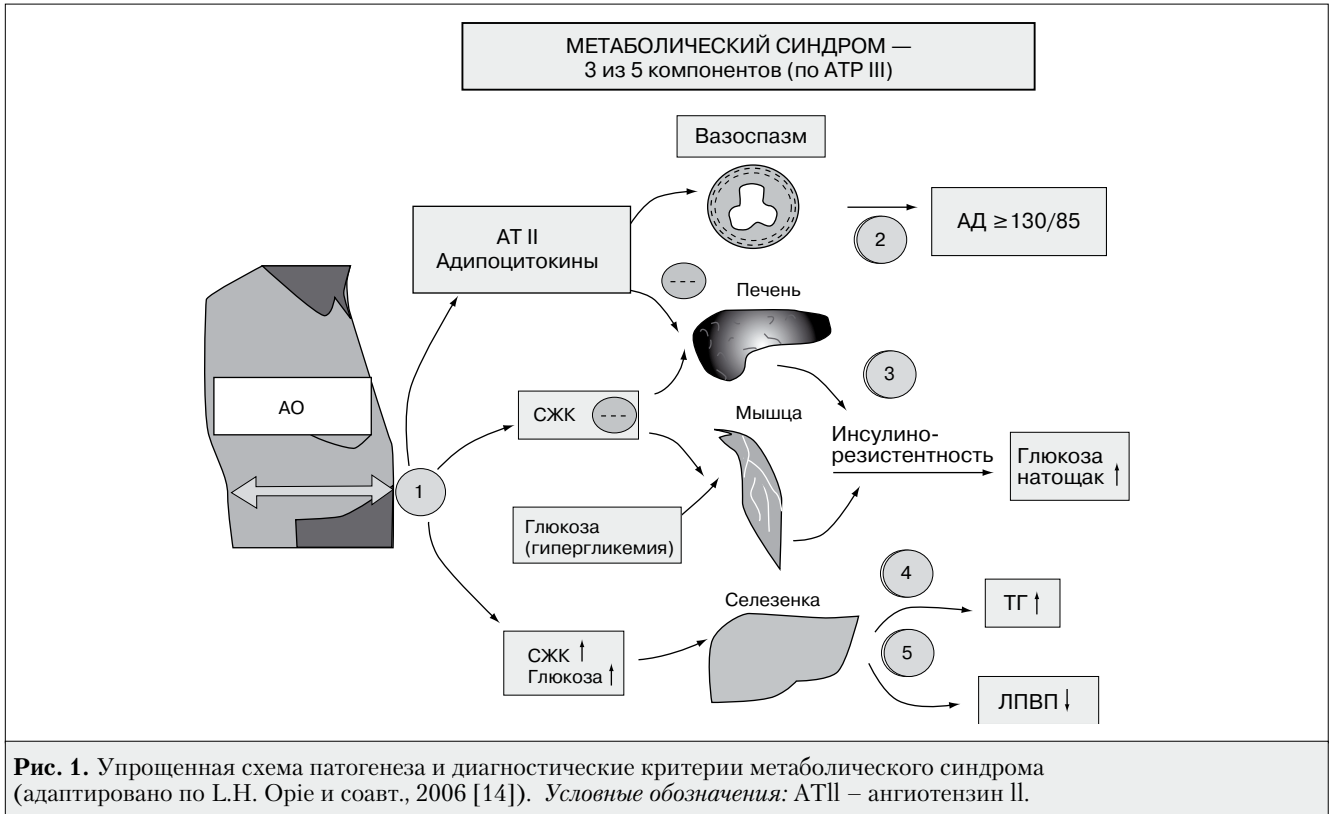


Рис. 1. Упрощенная схема патогенеза и диагностические критерии метаболического синдрома (адаптировано по L.H. Орие и соавт., 2006 [14]). Условные обозначения: АТII – ангиотензин II.

генезом. Только ясное представление об этапах развития МС поможет в разработке методов профилактики и тактики лечения.

В течение длительного периода времени существовали две точки зрения относительно ключевого звена патогенеза МС. С одной стороны, признавался феномен инсулинорезистентности (ИР), проявляющийся ареактивностью клеток-мишеней к действию инсулина, снижением биологических эффектов гормона и компенсаторной гиперинсулиемии, необходимой для преодоления порога сниженной чувствительности к инсулину [1, 2, 4], с другой стороны – наличие АО, являющегося источником синтеза и секреции ряда активных молекул – адипоцитокінов, дающих различные локальные, периферические и центральные эффекты [2, 10]. Результаты ряда исследований свидетельствовали о развитии МС вследствие длительного течения АГ, которая приводила к уменьшению периферического кровотока (главным образом в мышцах) и развитию ИР [11, 12].

Механизмы развития ИР и АО довольно сложные и до настоящего времени изучены недостаточно. Многочисленные опубликованные данные позволяют считать, что основные дефекты, определяющие первичную ИР, локализованы

на пострецепторном уровне. Они неодинаковы у разных больных, и для проявления имеющихся генетических повреждений немаловажное значение имеют приобретенные изменения, в частности ожирение. Считается, что ИР развивается постепенно, в первую очередь в мышцах и печени. ИР в жировой ткани возникает на фоне накопления в адипоцитах большого количества глюкозы и жира, поступающих с пищей, и развития гипертрофического ожирения, сопровождающегося уменьшением плотности инсулиновых рецепторов на поверхности адипоцитов [6]. Постоянная гиперинсулиемия с течением времени истощает секреторный аппарат β -клеток поджелудочной железы, что клинически проявляется сначала нарушением толерантности к глюкозе, позже СД 2-го типа (так называемая панкреатическая кривая Старлинга) [13], а секретируемые адипоцитами свободные жирные кислоты (СЖК), фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и резистин усугубляют ИР и липидный состав крови. Таким образом, ИР и АО формируют «порочный круг» МС (рис. 1) [14].

Безусловно, некоторые единичные повреждения генного аппарата представляют интерес, однако их наличием нельзя объяснить всемирный характер эпидемии МС. Особого внимания

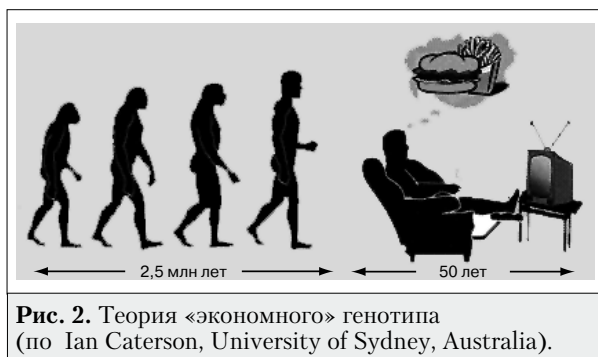


Рис. 2. Теория «экономного» генотипа (по Ian Caterson, University of Sydney, Australia).

в этом плане заслуживает теория «экономного», или «бережливого», генотипа (Thrifty genotype), выдвинутая V. Neel в 1962 г. Согласно этой теории, определенное значение в развитии ИР и АО имеет генетическая предрасположенность, закрепленная в ходе эволюции человека как биологического вида. В условиях, когда периоды изобилия чередовались с периодами голода, наличие ИР обеспечивало накопление энергии про запас в виде жира, позволявшее пережить периоды голода. В ходе эволюции как наиболее целесообразные закреплялись те гены, которые обеспечивали ИР и накопление энергии. С изменением экономических и социальных условий существования общества, развитием индустрии питания сохранившиеся до сих пор механизмы ИР, фактически исчерпав свои защитные функции, продолжают накопление запасов жира уже во вред организму человека: развиваются ожирение и связанные с ним метаболические нарушения (рис. 2) [13, 15].

Таким образом, в ходе длительного изучения патогенеза МС ученые и клиницисты пришли к выводу, что сочетание генетических факторов и стиля жизни – есть фундамент, на котором впоследствии «разворачиваются события» МС:

ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЯ ↔ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ↔ ОЖИРЕНИЕ [2]

В 1992 г. была предложена гипотеза, согласно которой ни ИР, ни АО не являются причиной развития МС [16]. К такому заключению пришли на основании изучения распространенности компонентов МС в разных этнических группах (черное, белое население США и американцы мексиканского происхождения). Анализ полученных данных позволил предположить наличие иного фактора в этиологии МС. Такой гипотетический фактор был назван «фактор Z». Взаимодействуя с инсулиночувствительными

тканями, эндотелием, системой, регулирующей АД и обмен липидов, он приводит к развитию ИР, АО, атеросклероза, АГ и дислипидемии. На современном этапе развития «фактор Z» – это хроническое асептическое воспаление.

МАКРОНУТРИЕНТИНДУЦИРОВАННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Тесные взаимоотношения между воспалением, АО и ИР были изучены совсем недавно (2000–2006 г.) [4,16]. При изучении биологических эффектов инсулина – одного из самых мощных анаболических гормонов, действие которого направлено на накопление организмом энергии и структурных материалов [13, 16], было показано, что инсулин наряду со своими основными биологическими эффектами выполняет функцию противовоспалительного гормона: подавляет несколько провоспалительных факторов транскрипции, таких как ядерный фактор (NF-κB), активирующий белок 1 (AP-1), а также соответствующие гены, регулируемые этими факторами [13, 16, 17]. Кроме того, инсулин обладает антиоксидантной активностью, что отражается в супрессии генерации свободнорадикальных молекул кислорода [17]. Установлено, что употребление пищи запускает оксидативный стресс и провоспалительную реакцию. Так, прием 75 г глюкозы является стимулом для увеличения образования супероксидных радикалов лейкоцитами на 140% выше базального уровня путем усиления экспрессии p47^{phox} (класс NADPH-оксидаз) – фермента, преобразующего молекулярный кислород в супероксидный радикал. Более того, прием глюкозы приводит к общему асептическому воспалению, что проявляется ростом многих провоспалительных факторов транскрипции (AP-1, Egr-1), увеличением количества ядерного фактора транскрипции NF-κB [18]. NF-κB регулирует активность, по меньшей мере, 125 генов, большинство из которых является провоспалительными. Эквивалентный по энергетической емкости прием жиров (крема) вызывает аналогичный оксидативный взрыв [19]. Прием смешанной пищи, особенно из сети «быстрой пищи» (fast-food), также сопровождается высокой активностью NF-κB и других медиаторов воспаления. Представляется интересным тот факт, что внутривенное введение триглицеридов с гепарином здоровым людям до достижения концентрации СЖК, характерной для лиц с МС, приводило к «яркому» воспалительному ответу

[20]. Возможно, следует ввести новый термин – «макронутриентиндуцированное воспаление».

Понимая все это, мы видим точки приложения всех эффектов инсулина (классических и противовоспалительных), секретируемого островковыми клетками поджелудочной железы во время еды. Снижение активности инсулина вследствие ИР вызывает соответственно активацию этих провоспалительных факторов транскрипции и усиление экспрессии соответствующих генов.

Более того, открыто новое свойство инсулина – антиапоптотический эффект. В исследованиях на кроликах в условиях экспериментального инфаркта миокарда (ИМ) введение инсулина приводило к уменьшению размера зоны некроза на 50% [18]. Совсем недавно схожий кардиопротективный эффект был получен у человека с острым ИМ при введении инсулина в низких дозах в сочетании с тромболитическим препаратом и гепарином [19]. И, наоборот, у пациентов с ИР и СД 2-го типа ИМ захватывает большую площадь, чем у людей без нарушений чувствительности к инсулину.

ОЖИРЕНИЕ И ВОСПАЛЕНИЕ

Жировая ткань, как известно, – источник синтеза многочисленных цитокинов, многие из которых являются провоспалительными агентами, а мощнейший из них – ФНО- α . Многие исследователи рассматривают ФНО- α как медиатор ИР при АО. Во многих публикациях отмечены положительная корреляционная зависимость между экспрессией ФНО- α и увеличением соотношения объем талии/объем бедер (ОТ/ОБ) и ИМТ, а также снижение экспрессии ФНО- α и его концентрации в крови при уменьшении массы тела [2,16]. Механизм негативного воздействия высокого уровня ФНО- α на чувствительность к инсулину заключается в следующем:

- в снижении активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и усилении фосфорилирования серина инсулинрецепторного субстрата;
- в торможении экспрессии GLUT-4 в мышечной и жировой ткани;
- в ауто- и паракринном действии: тормозит дифференцировку адипоцитов. Полагают, что этот цитокин имеет наибольшее значение для развития ИР в жировой ткани;
- в стимуляции липолиза в адипоцитах (увеличение пула СЖК) [2, 6].

Кроме того, повышение в крови concentra-

Таблица 2. Эффекты свободных жирных кислот при метаболическом синдроме (по С.А. Бутровой, 2001 [2])

Действие СЖК	Результат
Стимуляция продукции триглицеридов	Дислипидемия
Подавление распада инсулина	Гиперинсулинемия
Подавление функции инсулина	Инсулинорезистентность
Стимуляция глюконеогенеза	Гипергликемия

ций интерлейкина 6, С-реактивного белка и других медиаторов воспаления также связано с секреторной активностью адипоцитов [21]. Адипоциты висцеральной жировой ткани в условиях ИР секретируют большое количество СЖК непосредственно в воротную вену печени. Создающиеся высокие концентрации СЖК подавляют поглощение инсулина печенью, что приводит к гиперинсулинемии и относительной ИР, и таким образом замыкается порочный круг (табл. 2) [2].

Представляя жировую ткань как гормонально-активный орган, следует упомянуть о таком важном белке, как адипонектин. Этот цитокин секретируется в избытке у здоровых людей, потенциально являясь противовоспалительной и антиатерогенной субстанцией. Низкий уровень адипонектина в крови, возможно, будет признан маркером МС [22, 23, 24].

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Взаимосвязь ИР с механизмами воспаления представляет для нас большой интерес. Многие пострецепторные сигнальные механизмы действия инсулина до сих пор не изучены. Известно, однако, что главным цитоплазматическим субстратом ферментативной активности служит белок, называемый инсулинрецепторным субстратом 1 (ИРС-1). ИРС-1 имеет 22 потенциальных места фосфорилирования тирозина.

Один из возможных механизмов возникновения ИР был описан G.S. Hotamisligil и соавт. [25]. Они показали, что ФНО- α индуцирует фосфорилирование по сериновым остаткам ИРС-1, который в норме обеспечивает проведение сигнала внутрь клетки. Таким образом создается препятствие на пути передачи сигнала. Конечно,

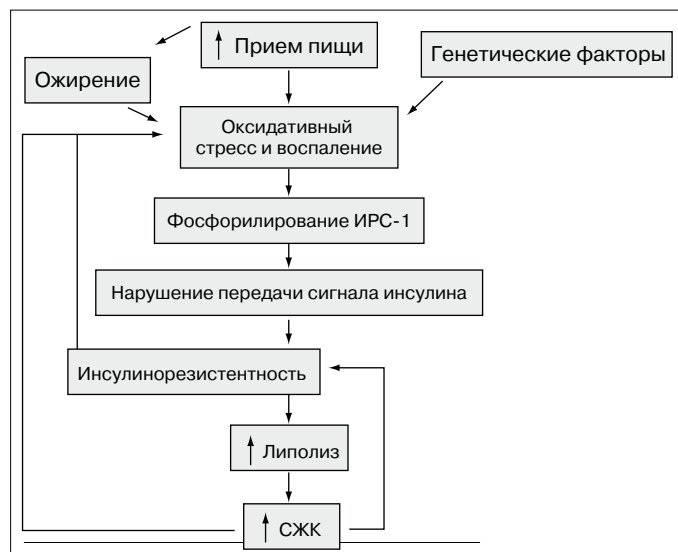


Рис. 3. Хроническое воспаление в патогенезе метаболического синдрома (адаптировано по P. Dandona и соавт., 2005 [16]).

не все еще ясно на молекулярном уровне и исследования ведутся в этой области.

Таким образом, ИР словно дорога с двусторонним движением: медиаторы воспаления служат причиной возникновения этого феномена, а ИР проявляется в повышении активности воспалительного процесса и оксидативного стресса. Согласно последним данным, ИР выявляют задолго (минимум за 15 лет) до возникновения клинических проявлений СД (рис. 3) [16].

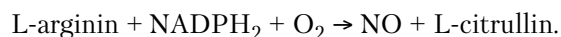
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ – СЛЕДСТВИЕ АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Одисфункции эндотелиальных клеток известно с 1990 г., когда стала ясна необычайно важная роль этого «эндокринного органа» в ауторегуляции. Известно, что главное предназначение сосудистого русла – обеспечение адекватной перфузии тканей организма; именно для этого необходим строгий контроль за малейшими изменениями тонуса, проходимости, проницаемости стенок сосудов. Эндотелиальные клетки, располагаясь на границе между тканями и кровеносным руслом, чрезвычайно уязвимы, вследствие чего все, что находится в крови (гормоны, биологически активные вещества, форменные элементы крови, липопротеины, глюкоза), прямо или опосредованно влияет на состояние «выстилки» сосудов [26].

Модератором всех функций эндотелия является оксид азота (NO). Эта ранимая, неста-

бильная молекула ($T_{1/2} = 1-2$ с) участвует в регуляции транспорта, свертывания, адгезии лейкоцитов, ремоделировании сосудов, а также эндотелийзависимой дилатации. Открытие NO стало поистине революционным шагом в изучении заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности АГ, атеросклероза, хронической сердечной недостаточности, микроваскулярной стенокардии, СД 2-го типа [27].

Радикал NO образуется в организме человека из аминокислоты аргинина в результате реакции, катализируемой ферментом NO-синтазой:



NO-синтаза является самым регулируемым ферментом в биологии. Это единственный из известных ферментов, который имеет 5 кофакторов. В результате система генерации NO представляет собой наиболее чувствительную систему, реагирующую на многие изменения, происходящие в организме. Эндотелий сосудов является одновременно мишенью и «медиатором» заболеваний сердечно-сосудистой системы [27, 28].

На современном этапе развитие практически любого сердечно-сосудистого заболевания следует рассматривать в рамках некоего сердечно-сосудистого континуума [Braunwald U., 1991] – патологического процесса, при котором отдельные нозологические формы или синдромы посредством определенных механизмов становятся первичными факторами риска развития сердечной недостаточности. И одним из ключевых звеньев сердечно-сосудистого континуума является эндотелиальная дисфункция [29].

Участие эндотелиальной дисфункции наиболее ярко проявляется в развитии и прогрессировании МС и сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время существуют две точки зрения на причину эндотелиопатии при МС. Сторонники первой гипотезы утверждают, что дисфункция эндотелия вторична по отношению к имеющейся ИР, т.е. является следствием воздействия тех факторов, которые характеризуют состояние ИР, – гипергликемии, АГ, дислипидемии [26, 28, 30]. При гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа-С, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелийзависимую релаксацию сосудов. Кроме того, гипергликемия активирует процессы перекисного окисления, продукты которого угне-

тают сосудорасширяющую функцию эндотелия. При АГ повышенное механическое давление на стенки сосудов приводит к нарушению архитектуры эндотелиальных клеток, повышению их проницаемости для альбумина, усилению секреции сосудосуживающего эндотелина 1, ремоделированию стенок сосудов [30]. Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, что дает начало формированию атеромы. Таким образом, все перечисленные состояния, повышая проницаемость эндотелия и экспрессию адгезивных молекул, снижая эндотелийзависимую релаксацию сосудов, способствуют прогрессированию атерогенеза [28].

Сторонники второй гипотезы считают, что дисфункция эндотелия является не следствием, а причиной развития ИР и связанных с ней состояний (гипергликемия, гипертония, дислипидемия). Действительно, для того чтобы соединиться со своими рецепторами, инсулин должен пройти через эндотелий и попасть в межклеточное пространство. При наличии первичного дефекта эндотелиальных клеток трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается, следовательно, может развиваться ИР. В таком случае эндотелиопатия будет первичной по отношению к ИР [28].

С учетом воспалительной теории накапливается все больше данных, позволяющих рассматривать дисфункцию эндотелия как вторичное состояние (рис. 4) [4]. «Страж» эндотелия — молекула NO — первая встречается с медиаторами воспаления и «армией» супероксидных радикалов. В таких условиях биодоступность NO резко снижается. Во-первых, в ходе свободнорадикальных реакций образуется пероксинитрат, не обладающий эффектами NO. Во-вторых, вследствие ИР и высокой концентрации ФНО- α ингибирована NO-синтаза, что также способствует развитию дисфункции эндотелия [31]. Интересно, что нарушения сосудистой реактивности у больных с МС тесно коррелируют с употреблением лишь 900 ккал в день fast food [16]. Следует также обратить внимание на то, что при МС повышены концентрации асимметричного диметиларгинина (ADMA), который ингибирует активность NO-синтазы, в результате чего уменьшаются синтез и секреция NO. Концентрация ADMA является маркером эндотелиальной дисфункции [32].

Разработка диагностических тестов для выявления ранних сосудистых изменений, возможно,

поможет в стратификации риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и создании методики ведения и лечения таких больных.

ПРОФИЛАКТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Как следует из изложенного выше, уменьшение потребления макронутриентов при ожирении (1000 ккал в день в течение 4 нед) способствует снижению уровня как оксидативного стресса, так и асептического воспаления. Теперь совершенно ясно, что прием пищи — это мощный регулятор оксидативного стресса, причем важно не только количество потребляемой пищи, но и ее качество [16, 33]. Интересно, что 900 ккал пищи, состоящей из фруктов и овощей, не вызывает выраженного оксидативного стресса или воспаления в отличие от эквивалентной по энергетической ценности fast food [16].

В настоящее время все силы ученых направлены на изучение некоторых макронутриентов, которые могли бы быть «безопасными» в отношении реакций асептического воспаления. Так, завтрак энергетической ценностью 900 ккал, включающий фрукты и продукты, содержащие большое количество растительных волокон, не индуцирует медиаторы воспаления и оксидативный стресс [16]. Прием витамина E перед употреблением глюкозы также ингибирует провоспалительный ответ и оксидативную цепь реакций

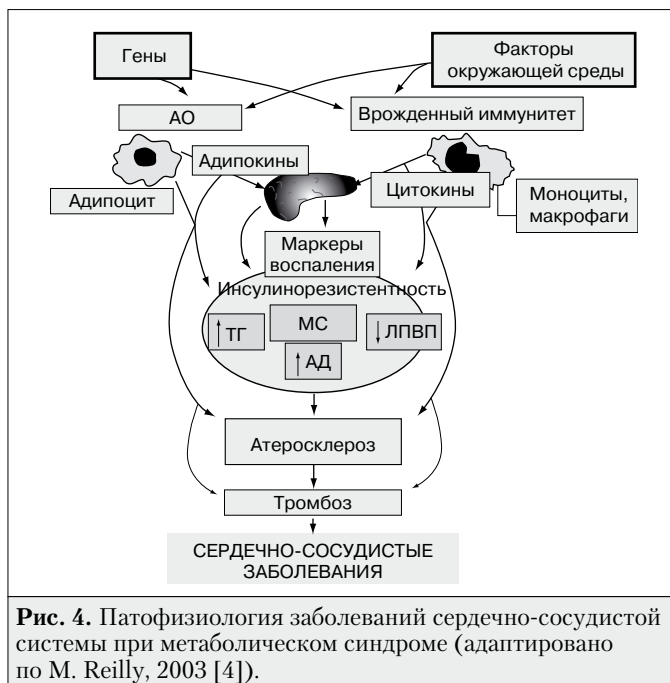


Рис. 4. Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы при метаболическом синдроме (адаптировано по M. Reilly, 2003 [4]).

[33]. Подобное действие оказывают алкоголь и апельсиновый сок в эквивалентных объемах. Известно, что апельсиновый сок содержит флавоноиды и витамин С, поэтому этот продукт способен прервать оксидативный каскад [16].

Таким образом, ожирение – не что иное, как состояние хронического воспаления. Разумеется, в развитии МС могут играть роль и генетические факторы, и другие особенности образа жизни. Так, гиподинамия приводит к снижению транслокации транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4) в мышечных клетках, способствуя тем самым раннему проявлению сопротивляемости клеток действию инсулина [2]. По данным G. Reaven, у 25% людей, ведущих малоподвижный образ жизни, имеется инсулинорезистентность независимо от массы тела [5, 6]. Вероятно, генетические факторы и факторы окружающей среды более значимы в тех этнических группах, в которых МС не сочетается с тотальным ожирением [34, 35].

Если мы говорим о макронутриентиндуцированном воспалении, то возникает вопрос, почему провоспалительный эффект пищи стал столь выраженным в жизни современного человека. Все дело в том, что изменилась культура питания. В мире, и в нашей стране в том числе, идут процессы «вестернизации» и «кока-колониализации», а современного человека по праву можно назвать homo McDonalds [6]. Исключение из рациона овощей и фруктов, ежедневное употребление fast food приводят к тому, что эндогенный инсулин не способен подавлять макронутриентиндуцированное воспаление. Кроме того, большие объемы пищи не приносят пользы человеку, снова и снова запуская порочный круг (см. рис. 3) [16].

Таким образом, МС, словно «perpetuum mobile» – вечный двигатель, складывается из большого количества порочных кругов, ведущих к возобновляющейся активации всех входящих в него компонентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reaven G.M. Banting Lecture: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *РМЖ* 2001; 2: 56 – 60.
3. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ. Факты и цифры ЕРБ ВОЗ/13/05. Копенгаген, Бухарест, 12 сентября 2005 г.
4. Reilly M.P., Rader D.J. The Metabolic Syndrome: More Than the Sum of Its Parts? *Circulation* 2003; 108:1546–51.

ПЕРСПЕКТИВЫ

Несмотря на высокую значимость проблемы, современное состояние лечения метаболического синдрома остается неудовлетворительным. Известно, что большинство нуждающихся в лечении не могут к нему приступить из-за того, что необходимо длительное время соблюдать однообразную полуголодную диету. Большинству из начавших лечение не удается достичь нормальной массы тела, а полученные результаты чаще всего оказываются значительно хуже, чем ожидаемые. У большинства больных после успешного лечения наблюдается рецидив заболевания: восстанавливается или увеличивается исходная масса тела. Установлено, что у 90–95% больных исходная масса тела восстанавливается через 6 мес после окончания курса лечения [2, 16].

Клиническая практика показывает, что снижение массы тела является единственным способом уменьшить выраженность всех компонентов МС. Снижение массы тела даже на 5% дает выраженный клинический эффект и повышает эффективность лекарственной терапии. При уменьшении массы тела на 10 кг общая смертность снижается на 20%, систолическое АД – на 10 мм рт. ст., диастолическое – на 20 мм рт. ст., улучшаются липидограмма и контроль гликемии [16].

К сожалению, в обществе, да и в сознании некоторых врачей еще сильны представления, согласно которым ожирение – это личная проблема человека, прямое следствие праздной жизни и непомерного переедания. Необходимо, чтобы определенный прогресс в наших представлениях о причинах и механизмах развития метаболического синдрома, достигнутый за последнее десятилетие, нашел отражение в профилактике заболевания и лечении больных.

5. Haffner S. Epidemic Obesity and the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2003;108:1541-51.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. - М.: МИА; 2004:45-6.
7. Гинзбург М.М., Козуница Г.С., Крюков Н.Н. Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение. Самара: Парус 1999; 160.
8. Шостак Н.А., Аничков Д.А. К вопросу о диагностических критериях метаболического синдрома. *РМЖ* 2002; 10:56-60.
9. Напалков Д.А. Новые диагностические критерии метаболического синдрома Международной

- Федерации Диабета (IDF) 2005 года. Эффективная фармакотерапия 2006; 1: 32–3.
10. Blaha M., Tom A. Elasy Clinical Use of the Metabolic Syndrome: Why the Confusion? *Clinical Diabetes* 2006; 24 (3): 125–31.
 11. Boden G. Role of fatty acid in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3–10.
 12. Unger R.H. Lipotoxic Diseases. *Annu Rev Med* 2002; 53:319-36.
 13. Гарет У., Пикап Д.К. Руководство по диабету. – М.: МЕДпресс-информ, 2003.- 248.
 14. Opie L.H., Kasuga M., Yellon D.M., eds. *Diabetes at the Limits*. Cape Town, South Africa: University of Cape Town Press; 2006:95–110.
 15. Neel J.V. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by «progress»? *Am J Hum Genet* 1962; 14:353-62.
 16. Dandona P. et al. Metabolic Syndrome: A Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation *Circulation* 2005; 111:1448-54.
 17. Dandona P., Aljada A. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates kappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J clin Endocr Metab* 2001; 86:3257-65.
 18. Aljada A., Ghanim H. Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1(Egr)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *J. clin Endocr Metab.* 2002; 87:1419-22.
 19. Jonassen A.K, Sack M.N, Mjos O.D. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling. *Circ Res.* 2001; 89:1191-8.
 20. Chaudhuri A., Janicke D. Antiinflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109:849-54.
 21. Ridker P.M., MD; Wilson P.W.F., MD; Grundy S.M. MD. Should C-Reactive Protein Be Added to Metabolic Syndrome and to Assessment of Global Cardiovascular Risk? *Circulation* 2004; 109:2818-25.
 22. Opie L.H., MD, D.Phil. Metabolic Syndrome. *Circulation* 2007; 115:32-5.
 23. Wiecek A., Adamczak V., Chudek J. Adiponectin – an adipokine with unique metabolic properties. *Nephrol Dial Transplant* (2007) Editorial Comment.
 24. Matsuzawa Y., Funahashi T. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:29-33.
 25. Hotamisligil G.S., Peraldi P., Budavari A., Ellis R., White M.F., Spiegelman B.M. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271:665- 8.
 26. Kim J., Montagnani M. Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction. *Circulation* 2006; 113:1888-904.
 27. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока.- М.: ГЭОТАР-Мед, 2001.
 28. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия - причина или следствие метаболического синдрома? *РМЖ* 2001;9(2):88.
 29. Widlansky M.E., MD, Gokce N. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1149-60.
 30. Felber J.P. Insulin and blood pressure in the obesity. *Diabetologia* 1995;1220-8.
 31. Vita J.A. Endothelial function and clinical outcome. *Heart* 2005; 91:1278-9.
 32. John P. Cooke Does ADMA Cause Endothelial Dysfunction? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000; 20:2032.
 33. Christian K. Roberts Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1657-65.
 34. Banerji M.A., Faridi N., Atluri R., Chaiken R.L., Lebovitz H.E. Body composition, visceral fat, leptin, and insulin resistance in Asian Indian men. *J clin Endocr Metab.* 1999; 84:137-44.
 35. Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes* 1999; 48:5-7.

УДК 616-008.9-085.27

Урсодезоксихолевая кислота и статины в лечении метаболического синдрома

О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина

Кафедра пропедевтики внутренних болезней
ММА им. И.М. Сеченова

Корнеева Ольга Николаевна
г. Москва,
ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Тел.: (495) 248-3588

Актуальность проблемы метаболического синдрома (МС) обусловлена тем, что он играет значимую роль в развитии и прогрессирования различных заболеваний, в первую очередь заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанных с атеросклерозом, сахарного диабета, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и др. Согласно результатам собственного исследования, представленным авторами в статье, различные формы НАЖБП выявляют у 100% больных с МС. Наличие у них множественной патологии обуславливает необходимость назначения комплексной терапии, которая должна быть одновременно безопасной и эффективной. Многим больным с МС требуются коррекция атерогенной дислипидемии и терапия НАЖБП. Совместное применение статинов и урсодезоксихолевой кислоты (урсосан) обоснованно в качестве гиполипидемической терапии и терапии, направленной на улучшение функции печени, при НАЖБП и дислипидемии у больных с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, статины, гиполипидемическая терапия, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, урсодезоксихолевая кислота (урсосан).

Ursodeoxycholic acid and statins in the treatment of metabolic syndrome

O.N. Korneyeva, O.M. Drapkina

The urgency of metabolic syndrome (MS) problem is caused by it's major role in development and progressions of various diseases, first of all the cardio-vascular diseases related to atherosclerosis, diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), etc. According to the results of original investigation, various NAFLD forms are present in 100 % of MS patients. Presence of numerous diseases causes necessity of complex therapy which should be safe and effective at the same time. Many patients with MS require correction of atherogenic dyslipidemia and NAFLD treatment. Combined application of statins and ursodeoxycholic acids (ursosan) is approved as hypolipidemic therapy and the therapy improving liver function, at NAFLD and dyslipidemia in MS patients.

Key words: metabolic syndrome, statins, hypolipidemic therapy, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, ursodeoxycholic acid (ursosan).

Врачи общей практики часто наблюдают больных с метаболическим синдромом (МС), что объясняется высокой распространенностью его в общей популяции, составляющей 14–24% [1, 2]. Актуальность проблемы МС в настоящий момент обусловлена тем, что МС играет важную роль в развитии и прогрессирования различных болезней, в первую очередь заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанных с атеросклерозом, сахарного диабета, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и др. [3, 4].

Компонентами МС являются абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), нарушение толерантности к глюкозе, ранний атеросклероз. Кроме того, при МС часто нарушается пуриновый обмен, развиваются синдром ночного апноэ, поликистоз яичников, стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [1, 5]. В связи с медико-социальной значимостью МС на Международном конгрессе по предиабету и метаболическому синдрому, проходившем в апреле 2005 г. в Берлине, были приняты новые критерии МС. С учетом важности роли абдоминального ожирения в развитии МС оно было определено как главный критерий в диагностике МС с изменением следующих параметров: окружность талии (больше 94 см для мужчин, больше 80 см для женщин), уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (меньше 0,9 ммоль/л у мужчин, меньше 1,1 ммоль/л у женщин), гипергликемия натощак (больше 5,6 ммоль/л); показатели АД (выше 130/85 мм рт. ст.) и уровня триглицеридов (выше 1,7 ммоль/л) остались прежними.

Помимо общепринятых критериев МС, одним из его компонентов может служить НАЖБП, протекающая в двух основных формах — стеатоза печени (жировая дистрофия печени) и НАСГ. Первое описание НАСГ принадлежит Ludwig и соавт. (1980), которые изучали характер поражения печени у больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, в анамнезе которых не было указаний на прием алкоголя в гепатотоксичных дозах. НАЖБП является наиболее частой причиной выявляемого при лабораторных исследованиях цитолиза у взрослого населения США, на ее долю приходится 69% от всех заболеваний печени [6]. В большинстве случаев НАЖБП ассоциируется с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и гиперлипидемией — основными компонентами МС. Стеатоз печени в 95–100% случаев

и НАСГ в 20–47% развивается у лиц с патологическим ожирением (индекс массы тела — ИМТ >30 кг/м²). Сахарный диабет 2-го типа, или нарушение толерантности к глюкозе, сочетается с НАЖБП примерно у 75% больных, при этом у 60% из них верифицируют жировую дистрофию печени, у 15% — НАСГ. Гиперлипидемию выявляют у 20–80% больных НАСГ [7].

В связи с этим можно утверждать, что пациент с МС — это больной с сочетанной патологией, у которого наряду с заболеваниями сердечно-сосудистой системы наблюдается патология печени и желчевыводящих путей. Так, нами на кафедре пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова было проведено исследование «Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом», целью которого было определение распространенности НАЖБП среди больных с МС. В исследование были включены 38 пациентов с МС в возрасте 22–65 лет, из них 20 мужчин и 18 женщин. Средняя окружность талии (ОТ) у женщин составила 109,07±21,17 см, у мужчин — 114,0±10,1 см. Средний ИМТ был равен 33,5±5,2 кг/м². Первоначальное АД составило 156,3±9,5 и 98,6±6,2 мм рт. ст. соответственно. Клиническое обследование включало выявление жалоб, сбор анамнеза, объективный осмотр с определением антропометрических показателей, ИМТ, АД. Лабораторное исследование состояло в проведении развернутого биохимического анализа крови, определении липидного спектра, уровня С-пептида и иммунореактивного инсулина, оценке индекса инсулинорезистентности НОМА; проводили УЗИ органов брюшной полости. При оценке результатов исследований НАЖБП диагностировали у 100% пациентов с МС. Наличие НАСГ в виде умеренного повышения уровней сывороточных аминотрансфераз — аспартатаминотрансферазы (АсАТ; 60,4±29,8 ед/л) и аланинаминотрансферазы (АлАТ; 50,3±22,2 ед/л) отмечено у 39,4% больных. О поражении желчевыводящих путей у больных с МС свидетельствовали наличие билиарного сладжа (у 18%), камней и холестера в желчном пузыре (у 7,8%), а также холецистэктомия в анамнезе (у 10,5%). У 92,8% обследованных на основании повышенных показателей НОМА-теста (6,7 МЕ) была выявлена инсулинорезистентность, что подтверждало ее патогенетическую роль в формировании НАЖБП. Таким образом, НАЖБП является обязательной составляющей МС [8].

Наличие множественной патологии у пациентов с МС обуславливает необходимость назначения комплексной терапии. МС у большинства больных сочетается с атерогенной дислипидемией. Повышение уровня общего ХС сопровождается возрастанием риска смертельного исхода заболеваний сердечно-сосудистой системы. Так, в исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) было установлено, что при повышении концентрации ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 1 ммоль/л риск развития ИБС увеличивается в 1,57 раза [9, 10].

При МС у пациентов, у которых отмечается сочетание нескольких факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия), особенно актуально проведение профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы. Крупнейшие многоцентровые плацебоконтролируемые исследования (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, HPS, CARDS), в которые были включены тысячи пациентов, убедительно доказали, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — статины эффективно снижают заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертность при них в ходе первичной и вторичной профилактики, в том числе у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [11].

Гиполипидемическое действие статинов обусловлено снижением уровня общего ХС за счет ХС ЛПНП. В зависимости от дозы статины снижают уровень этого липопротеида до 55%. Согласно результатам рандомизированных клинических исследований, статины могут снижать уровень триглицеридов в среднем на 20–30% в зависимости от их исходного уровня. Воздействие статинов на уровень триглицеридов вторично и происходит опосредованно через их основные эффекты по снижению уровня ХС ЛПНП [12, 13].

У больных с МС очень высок суммарный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Как известно, при суммарном риске более 20 %, уровне общего ХС выше 5 ммоль/л и ЛПНП выше 3 ммоль/л больному необходимо рекомендовать применение гиполипидемических средств [12, 14]. У пациентов из группы высокого риска с дислипидемией на фоне липидснижающей терапии следует поддерживать уровень ЛПВП выше 1,0 ммоль/л (у женщин выше 1,2 ммоль/л), ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л, общего ХС ниже 4,5 ммоль/л, триглицеридов ниже 1,7 ммоль/л. Хорошо зарекомендовавшие себя липидснижающие средства — статины целесообразно назначать пациентам с МС.

При проведении коррекции дислипидемии статинами необходимо достижение оптимальных параметров липидного обмена. Однако нередко при наличии у больного с МС дислипидемии выявляют и признаки НАСГ в виде жировой инфильтрации печени и повышения уровня сывороточных трансаминаз — АсАТ и АлАТ. Как поступить в такой ситуации? Казалось бы, проще отказаться от применения статинов, которые у некоторых больных могут повышать уровень трансаминаз. Такое мнение чрезвычайно широко распространено среди врачей. По данным Московского исследования по статинам (MSS), к причинам низкой назначаемости терапии статинами можно отнести большую занятость врачей, концентрирование внимания медицинских работников на самых острых проблемах, недостаток времени на первичную консультацию, недостаточное знание основ клинической липидологии, боязнь побочных эффектов, отсутствие компенсации от страховых компаний и т.д. В Российской Федерации статины чаще применяют в начальных дозах, частота их отмены из-за побочных эффектов редко превышает 1% [15].

При более подробном анализе конкретной клинической ситуации и дифференцированном подходе к терапии данное упрощенное решение об отказе от применения статинов при лечении больных с НАЖБП и дислипидемией оказывается неверным. Как известно, уровни аминотрансфераз при НАСГ повышаются не более чем в 1,5–2 раза, что не является противопоказанием к назначению статинов. К тому же при подключении немедикаментозных методов коррекции НАЖБП, соблюдении диеты, адекватном уровне физических нагрузок удается достичь дополнительного снижения уровней АсАТ и АлАТ.

Перспективно применение препаратов, улучшающих функцию печени, что позволяет врачам без опаски назначать статины пациентам с НАЖБП и дислипидемией. Патогенетически обоснованным при НАЖБП является назначение больным урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, урсосан) — лекарственного препарата плейотропного действия, что выражается в наличии холеретического, цитопротективного, иммуномодулирующего, антиапоптотического, гипохолестеринемического и литолитического механизмов действия. УДХК улучшает функциональное состояние печени. Это лекарственное средство с хорошим профилем безопасности, практически не дающее побочных эффектов. В случае применения при НАСГ в дозе 10–15 мг/кг в сутки в

течение 6 мес и более УДХК оказывает положительное влияние на биохимические показатели, приводит к снижению активности АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТ, уменьшению выраженности стеатоза печени и воспаления. Гипохолестеринемический эффект УДХК обусловлен уменьшением всасывания ХС в кишечнике, его синтеза в печени и экскреции в желчь. Как отмечено выше, у пациентов с МС наблюдаются не только проявления НАЖБП, но и патология желчевыводящих путей: билиарный сладж, холестеромы, камни в желчном пузыре. Литолитические свойства урсосана, а именно снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами ХС, предупреждение образования и растворение холестериновых камней, позволяют назначать его больным с МС [16].

Эффективность применения препаратов УДХК в сочетании со статинами изучена в клинических исследованиях. По данным Р.О. Bonetti и соавт. [12], снижение насыщения желчи ХС и растворение холестериновых камней параллельно с

улучшением показателей липидного спектра было отмечено у пациентов, принимавших симвастатин в сочетании с УДХК. Привлекательным является и то, что при совместном применении статинов и УДХК возможно снижение дозы статина при сохранении выраженного гипOLIпидемического эффекта у пациентов с дислипидемией на фоне стеатогепатита [17]. Таким образом, добавление УДХК к терапии статинами оправданно при НАЖБП и дислипидемии у больных с МС.

МС имеет большое клиническое значение, поскольку при его своевременном выявлении и правильном ведении пациента с использованием немедикаментозных и лекарственных средств, действующих на патогенетические механизмы, можно предотвратить развитие фатальных последствий, улучшить качество жизни больных и продлить её. Совместное применение статинов и УДХК обоснованно в качестве липидснижающей терапии и терапии, направленной на улучшение функции печени, при НАЖБП и дислипидемии у больных с МС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance. *J clin Invest* 2000; 106:473-81.
2. McFarlane S.I., Banerij M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J clin Endocr Metab* 2001; 86: 713-8.
3. Miller J., Rosenbloom A., Silverstein J. Childhood obesity. *J clin Endocr Metab* 2004; 89 (9): 4211-18.
4. Rahmouni K., Correia M.L.G., Haynes W.G., et al. Obesity-associated hypertension. New insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; 45:9-14.
5. Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabet Care* 1993; 16(4):621-9.
6. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., et al. Prevalence of Hepatic Steatosis in an Urban Population in the United States. Impact of Ethnicity. *Hepatology*; December 2004; 40(6):1387-95.
7. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. *Клин. перспективы гастроэнтерол, гепатол.* 2005; 4:24.
8. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом. *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол (приложение 29)* 2007; 1 (XVII): 65.
9. Агеев Ф.Т., Середенина Е.М. Клинический случай успешного применения розувастатина у пациента с высоким риском развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений. *Consiliummedicum* 2005; 7(11):963-5.
10. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11: 309-17.
11. Diabetes mellitus a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart Lung and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association. *Circulation* 1999; 100:1132-3.
12. Васюк Ю.А., Атрощенко Е.С., Ющук Е.Н. Плейотропные эффекты статинов — данные фундаментальных исследований. *Сердце* 2005; 5(5): 230.
13. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома. *Consiliummedicum* 2006; 8(5):54-8.
14. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. ВНОК, 2005.
15. Сусиков А.В. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы при вторичной профилактике атеросклероза: 30 лет спустя. *Consiliummedicum* 2006; 7(11).
16. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты. *Consiliummedicum* 2005; 7(6):460-3.
17. Долженко М.Н. Пациент с ишемической болезнью сердца и хроническим стеатогепатитом: как проводить гипOLIпидемическую коррекцию? *Укр мед журн* 2007; 1(57):48.

УДК 616.125.2-006.325

Миксома левого предсердия

Н.П. Балахонова, О.М. Драпкина

Клиника проработки внут-
ренних болезней, гастроэнте-
рологии и гепатологии
им. В.Х. Василенко
ММА им. И.М. Сеченова

Балахонова
Надежда Павловна.
г. Москва, ул. Погодинская,
д. 1, стр. 1
Тел.: (495) 248-3588

В статье представлено клиническое наблюдение редко встречающейся патологии – миксома левого предсердия. Особенности описанного клинического случая – внезапное начало и быстрое прогрессирование заболевания, выраженные проявления правожелудочковой недостаточности, характерная аускультативная картина сердца, значительные размеры опухоли, занимавшей всю полость левого предсердия. Своевременное установление правильного диагноза и хирургическое лечение спасли жизнь больной.

Ключевые слова: опухоли сердца, миксома.

Myxoma of the left auricle

N.P. Balakhonova, O.M. Drapkina

Article presents a clinical case of rare pathology - myxoma of the left auricle. The described case is characterized by sudden onset and rapid progression of disease, severe manifestations of right-ventricular failure, typical auscultatory presentation, significant size of the tumor occupying the whole lumen of the left auricle. The well-timed diagnosis and surgical treatment saved life of the patient.

Key words: tumors of the heart, myxoma.

Многие симптомы заболеваний характеризуются низкой специфичностью, часто одни и те же симптомы наблюдаются при различных заболеваниях, что затрудняет диагностику. Между тем от быстроты и правильности постановки диагноза часто зависит жизнь пациента.

Редко встречающиеся заболевания, такие как опухоли сердца, часто проявляются именно общеклиническими симптомами, поэтому врач-интернист нередко испытывает трудности при постановке диагноза.

Одним из таких редких заболеваний является миксома сердца — внутриполостная опухоль сердца, гистологически доброкачественная, но вовремя не диагностированная часто приводящая к внезапной смерти.

По данным разных авторов [1, 2], миксомы составляют до 50% от числа всех доброкачественных опухолей сердца. Миксома чаще локализуется в полости предсердий, до 75% всех миксом — в полости левого предсердия [3], около 20% — в правом предсердии, очень редко их обнаруживают в желудочках сердца.

Этиология миксом до конца не ясна. В.П. Захаровой [4] разработана оригинальная концепция морфогенеза миксом, согласно которой они возникают в результате опухолевой трансформации эндотелиоцитов мелких артерий коронарного русла.

Клинические проявления миксомы многообразны. По данным разных авторов [1–3], у больных отмечаются одышка при физической нагрузке (у 75%), пароксизмальная одышка в покое (у 25%), лихорадка (у 50%), уменьшение массы тела (у 25%), обмороки (у 20%), кровохарканье (у 15%), внезапная смерть (у 15%).

Объективными признаками заболевания являются: диастолический (у 75% больных) и систолический (у 50%) шум в проекции соответствующего предсердно-желудочкового клапана, интенсивность которого изменяется при изменении положения тела больного, легочная гипертензия (у 70%), правожелудочковая недостаточность (у 70%), эмболия легочной артерии (у 25%), анемия (у 33%), гиперглобулинемия (у 10%), симптом «барабанных палочек» (у 5%), синдром Рейно (у 5%), при аускультации сердца — появление III тона («шлепок» опухоли — у 33%) и фибрилляция предсердий (у 15%).

Морфогенез: предполагают, что клетки опухоли развиваются из эмбриональной мукоидной

ткани или эндотелия с последующей миксоматозной дегенерацией.

Размеры опухоли могут варьировать от горошины до опухоли диаметром 8–10 см. Размер и локализация опухоли определяют клиническую картину.

Выделяют три группы клинических признаков — эмболии, обструкция кровотока, реакция организма на опухоль.

Эмболии. Они возникают вследствие фрагментации опухоли и заноса ее фрагментов с кровотоком в тот или иной орган, что может привести к инфаркту миокарда, нарушению мозгового кровообращения, эмболии легочной артерии и т.д.

Обструкция кровотока. Располагаясь в полости сердца, опухоль создает препятствие кровотоку, часто имитируя картину стеноза левого атриовентрикулярного отверстия или другого порока сердца. В этом случае в клинической картине заболевания отмечаются симптомы недостаточности кровообращения — одышка, увеличение печени, отеки, асцит.

При аускультации над областью сердца выслушиваются расщепление I тона, что объясняется затрудненным опорожнением предсердий, систолический и диастолический шумы. Один из характерных для миксомы признаков — изменение шумов при изменении положения тела, что обусловлено смещением опухоли относительно клапана. При обструкции миксомой отверстия клапанов могут наблюдаться кратковременные потери сознания.

Реакция организма на опухоль. Основные симптомы такой реакции — лихорадка, увеличение СОЭ, уменьшение массы тела, анемия, изменение белкового состава сыворотки крови. Эти проявления могут быть обусловлены аутоиммунной реакцией организма на высвобождение в кровь белковых субстанций опухоли.

Представляем собственное клиническое наблюдение.

Больная 62 лет обратилась 24.11.06 г. в поликлиническое отделение Клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко с жалобами на слабость, утомляемость, одышку, уменьшение массы тела. В коридоре пациентка неожиданно потеряла сознание, в связи с чем была госпитализирована в кардиологическое отделение клиники.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на слабость, сердцебиение при незначительных физических нагрузках, отеки ног,

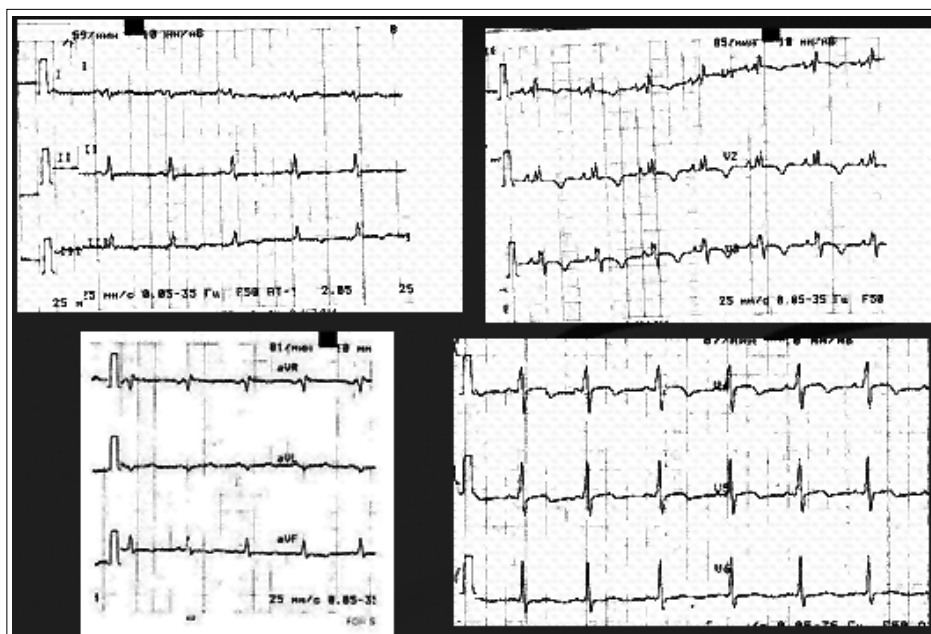


Рис. 1. ЭКГ больной с миксомой левого предсердия.

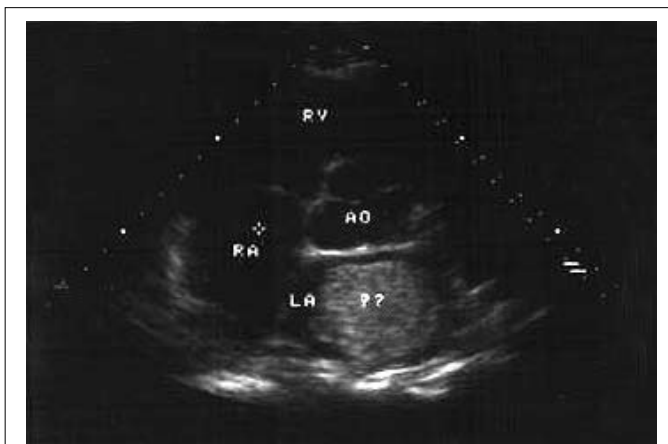


Рис. 2. Эхограмма больной в В-модальном режиме. Парастернальная позиция короткой оси аортального клапана. АО – аорта, LA – левое предсердие, RA – правое предсердие, RV – правый желудочек.

уменьшение массы тела на 4 кг за последние 3 мес, эпизоды обморочных состояний.

Анамнез болезни: с сентября 2006 г. стали беспокоить одышка, сердцебиения, появились отеки ног. Выраженность симптомов прогрессивно увеличивалась. С октября 2006 г. стал увеличиваться живот. В ноябре 2006 г. имел место эпизод кратковременного обморока. Пациентка направлена в клинику для консультации.

Анамнез жизни: росла и развивалась нормально, редко болела ОРВИ; работала юристом; контакта с профессиональными вредностями не имеет, не курит; наследственность не отягощена.

При осмотре: состояние средней тяжести, сознание ясное, положение вынужденное – сидя в кровати; температура тела 37 °С; рост 164 см, масса тела 56 кг, ИМТ 22,8 кг/м²; кожа бледная, цианоз губ, акроцианоз; выраженные отеки ног; набухание шейных вен; ЧСС 26 в минуту; при перкуссии над легкими определяются «коробочный» звук, притупление от углов лопаток; дыхание ослаблено в нижних отделах, от углов лопаток не проводится; границы относительной сердечной тупости смещены влево до передней аксиллярной линии, вверх до II ребра.

I тон на верхушке сердца громкий, акцент II тона на легочной артерии. Выслушивается диастолический шум на верхушке сердца, меняющий интенсивность при изменении положения тела, систолический шум на верхушке сердца, систолический шум вдоль левого края грудины, усиливающийся в положении сидя. Ритм сердечных сокращений правильный, пульс 100 в минуту, АД 110/80 мм рт. ст. Язык влажный, живот увеличен из-за асцита, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги по правой среднеключичной линии на 2 см. При перкуссии увеличение селезенки не выявлено. Симптом Пастернацкого отрицательный.

ЭКГ: ритм сердечных сокращений правильный, ЧСС 90 в минуту, блокада правой ножки пучка Гиса, признаки перегрузки правого желудочка (рис. 1).

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: в наружных синусах небольшое количество выпота, прозрачность легочных полей увеличена, диффузно усилен легочный рисунок; корни тяжистые, застойные; форма сердца приближается к треугольной; увеличение размеров сердца за счет всех отделов.

ЭхоКГ: аорта уплотнена; размер ЛП 4,3×5×6 см, ЛЖ 4,7 см, МЖП 1 см, ЗС 1 см, ПП 4,6×6 см, ПЖ 3,4 см; в полости ЛП образование овальной формы размером 4×7 мм, объемом 44 см³, однородной структуры, по эхогенности близкое к миокарду (рис. 2, 3); образование перемещается

в полость ЛП соответственно потоку крови — в диастолу ЛЖ перемещается в его полость, создавая препятствие движению крови; в систолу ЛЖ перемещается в полость ЛП, почти полностью заполняя его; ФВ 75%, СДЛА 52 мм рт. ст, ДДЛА 29 мм рт. ст.

Заключение — миксома левого предсердия.

УЗИ органов брюшной полости: признаки диффузного изменения печени, асцит, гидроторакс.

Клинический анализ крови: гипохромная железодефицитная анемия.

Биохимический анализ крови: гипоальбуминемия (общий белок 5,9 г/дл, альбумины 2,7 г/дл).

Анализ мочи: отклонений от нормы не выявлено.

Клинический диагноз: миксома левого предсердия.

Осложнения: нарушение проводимости — блокада правой ножки пучка Гиса; нарушение кровообращения IIБ стадии III ФК по NYHA, железодефицитная анемия.

Пациентка была срочно переведена в кардиохирургическое отделение, где ей выполнили оперативное вмешательство — иссечение миксомы из левого предсердия. Опухоль выполняла полностью левое предсердие: ее размеры составляли 7×10 см (рис. 4). При гистологическом исследовании подтверждено, что опухоль — миксома. Послеоперационный период протекал гладко. В настоящее время пациентка чувствует себя хорошо.

Таким образом, данное клиническое наблюдение демонстрирует редко встречающуюся патологию — миксому левого предсердия. Особенности этого клинического случая явились внезапное начало и быстрое прогрессирование заболевания, выраженные проявления правожелудочковой недостаточности, характерная аускультативная картина, большие размеры опухоли, занимавшей всю полость левого

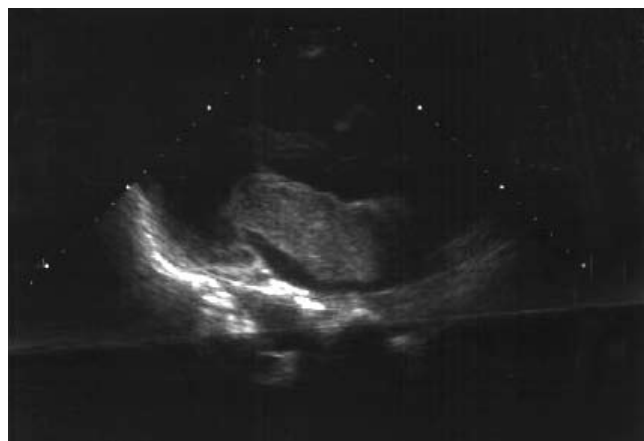


Рис. 3. Эхограмма больной в В-модальном режиме. Парастерильная позиция длинной оси левого желудочка.



Рис. 4. Макропрепарат миксомы иссеченной из левого предсердия.

предсердия. Быстрое установление диагноза, сотрудничество кардиологов-терапевтов и кардиологов-хирургов позволили вовремя провести хирургическое лечение и спасти жизнь больной.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Amoah A.G. Atrial myxoma: a case report and review of the literature. *Qest Afr J Med* 1998; 17 (1):50-4.
2. Lammers R.J., Bloor C.M. Pathology of cardiac tumors. *Cancer of the Heart*. Ed. A.S. Kapoor. - N.Y.: Springer-Verlag; 1986:688 p.

3. Tsukamoto S. Left atrial myxoma with an atrial septal defect: a case report and review of literature. *Ann thorac cardiovasc Surg* 1998; 4 (3):113-7.
4. Захарова В. П. Миксомы сердца. М.: Книга плюс, 2003.

Здоровый образ жизни

УДК 613

Здоровый образ жизни – лозунг или необходимость?

А.В. Воропай

А.В. Воропай,
заслуженный врач
Российской Федерации

В статье рассматриваются вопросы сохранения и укрепления здоровья населения, пути и средства повышения медико-гигиенических знаний, использования их в формировании здорового образа жизни. Обращается внимание на необходимость обеспечения благоприятных социально-демографических условий, активного участия самих граждан в утверждении образа жизни, соответствующего требованиям сохранения здоровья. Подчеркивается целесообразность разработки специальной Федеральной программы, предусматривающей воспитание сознательного отношения к своему здоровью, активное участие в решении рассматриваемой проблемы средств массовой информации, органов и учреждений здравоохранения.

Важное значение может иметь создание государственной или общественной структуры (Совета, Центра), которая обеспечивала бы руководство и координацию работы заинтересованных министерств и ведомств, общественных организаций и средств массовой информации.

В пропаганде здорового образа жизни важную роль должны играть ученые-медики, пользующиеся большим авторитетом и доверием населения. Полностью должны быть исключены выступления в средствах массовой информации так называемых «целителей», знахарей, колдунов, а также реклама низкокачественных лекарственных препаратов и алкогольных напитков.

В статье обращается внимание на необходимость улучшения физического воспитания, массовых занятий населения физической культурой и спортом с использованием различных форм и методов, в том числе с помощью средств массовой информации, и опыта, накопленного в нашей стране за многие десятилетия. Предложены меры, направленные на усиление пропаганды здорового образа жизни, реализация которых может обеспечить успех решения проблемы укрепления здоровья населения.

Ключевые слова: здоровый образ жизни, население, физическая культура, средства массовой информации.

To boost propagation of healthy life style

A.V. Voropay

Article surveys issues of maintenance and strengthening of health of the population, ways and a resources of raising of medical and hygienic knowledge, their application in building healthy life style. Attention is paid to necessity of favorable social and demographic situation, active participation of citizens in establishing mode of life, conforming to health maintenance requirements. Expediency of the special Federal Program providing bringing up of the aware

attitude to health, active participation of mass media, public health services and institutions in this problem is emphasized.

Creation of the state or public structure (Council, Center) which would provide management and coordination of ministries and departments activities, public organizations and mass media may be valuable.

Medical scientists, having high authority and trust of the population, should play essential role in propagation of healthy style of life. Performance of so-called "healers", sorcerers, as well as advertising of low-quality drugs and alcohol beverages in mass media should be completely excluded.

Article pays attention to necessity of improvement of physical training, broad involvement of the population in physical training and sports with various forms and methods, including support of mass media, and the experience cumulated for many decades. The dealings for intensifying healthy style of life propagation are proposed.

Key words: healthy life style, population, physical training, mass media.

В течение многих лет ученые-медики рекомендуют людям придерживаться здорового образа жизни, приобретать медицинские и гигиенические знания. Об этом неоднократно говорили и депутаты Государственной Думы при рассмотрении вопросов, касающихся развития здравоохранения.

Особого внимания заслуживает выступление Президента Российской Федерации В.В. Путина на заседании Правительства в апреле 2007 г., в котором он поставил задачу: принять меры по усилению пропаганды здорового образа жизни.

Чем же вызвано внимание Президента к этой проблеме? Почему принимаемые меры и призывы к гражданам утверждать здоровый образ жизни оказываются неэффективными?

Одна из причин в том, что многие годы, говоря о здоровом образе жизни, имели в виду борьбу со злоупотреблением спиртными напитками, курением, наркоманией и токсикоманией, другими антисоциальными явлениями. При этом редко обращали внимание на такие факторы, оказывающие определяющее влияние на здоровье, как физическая культура и спорт, организованный отдых, туризм, рациональный режим труда, питания и т.д. Однако прежде чем говорить о средствах пропаганды здорового образа жизни, следует раскрыть содержание этого понятия.

Словосочетание «здоровый образ жизни» появилось в медицинских кругах в 70-х годах прошлого столетия. Известно, что понятие «здоровье» означает психическое и физическое состояние человека, находящегося в таких условиях социального и экологического благополучия, в которых он способен длительно и эффективно участвовать в жизни своей

семьи и общества, испытывая полное удовлетворение и оценивая это состояние, как счастье.

«Здоровый образ жизни» — это осознанная необходимость систематического выполнения гигиенических правил, способствующих совершенствованию и укреплению индивидуального и общественного здоровья, в сочетании с разумным отношением к окружающей и социальной среде. Таким образом, «здоровый образ жизни» — это и система поведенческих актов индивидуума, которые группируются в подсистемы личной и общественной гигиены, экологических мер и правил индивидуальной профилактики болезней.

Говоря о здоровом образе жизни, имеют в виду не только «здоровье здоровых», но и, вкладывая в это понятие более широкий смысл, обеспечение, как минимум, удовлетворительного качества жизни и для лиц с различными заболеваниями в стадии компенсации.

Здоровый образ жизни предполагает, с одной стороны, обеспечение социально-экономических условий для полноценной жизнедеятельности людей, с другой — активность самого человека в утверждении образа жизни, соответствующего требованиям сохранения здоровья. Для реализации этих задач необходимы решения прежде всего на государственном, региональном, коллективном уровнях, а затем и на индивидуальном.

Для формирования здорового образа жизни необходимы специальные программы. Главным направлением в этих программах должно быть воспитание сознательного отношения к своему здоровью, высокой медико-гигиенической культуры как неотъемлемой части гуманитарной культуры, что обеспечивает разумный стиль жизни личности.

В современных условиях особое значение приобретает разработка эффективной, научно-обоснованной социально-экономической стратегии вообще и стратегии здравоохранения в частности.

Исследования об условленности здоровья населения свидетельствуют о преобладающем значении или влиянии на него (более половины всех факторов) непосредственно образа жизни и также состояния внешней среды (не менее 20–30% всех воздействий), а также возрастающей роли социально-профилактического направления, отличающегося от прежних представлений новым содержанием. По мнению академика Ю.П. Лисицина, основой этого направления следует считать формирование здорового образа жизни и экологически грамотное поведение.

Планомерное формирование потребностей и положительной мотивации здорового образа жизни в условиях демократизации общества предполагает привлечение к активной профилактической деятельности значительной части, если не всего, населения. Только воспитанием здоровых поколений можно медленно, но гарантированно добиться укрепления здоровья и улучшения социально-демографической структуры населения страны, снижения заболеваемости. При этом рекомендации по здоровому образу жизни необходимо составлять на основе медико-генетического паспорта здоровья с целью выявления генетических особенностей организма каждого человека. На отношении людей к своему здоровью, формировании здорового образа жизни, уровне заболеваемости и продолжительности жизни не могла не отразиться и реорганизация Министерства здравоохранения РФ.

В связи с этим полезно вспомнить возникшие в ряде стран Европы тревожные демографические ситуации, вызвавшие реакцию общественности, требовавшей ужесточения охраны окружающей среды, усиления пропаганды индивидуальной профилактики болезней и здорового образа жизни. Положительный эффект от принятых мер отмечен уже в середине 90-х годов XX века.

Как известно, демографическая ситуация в нашей стране намного хуже, чем в странах Европы, но это не вызвало тревоги и соответствующей реакции государственных структур, прежде всего Министерства здравоохранения и социального развития РФ. Как результат в настоящее время население страны не получает элементарных медицинских и гигиенических

знаний, необходимых в жизни, начиная с детского возраста. Сегодня в нашей стране в отличие от многих европейских государств отсутствует стройная система приобретения каждым гражданином знаний о здоровье.

В формировании здорового образа жизни первостепенное значение имеют нравственные ценности и ориентиры, производственная культура, рациональная организация труда, быта, использования свободного времени, культура потребления. Кроме того, важную роль играют межличностные отношения, этика семейной жизни, медико-социальная активность, культ здоровья и красоты.

Для формирования здорового образа жизни необходима научно обоснованная, убедительная, доходчивая и реалистичная пропаганда, учитывающая условия, в которых пребывает человек, а также уровень материального обеспечения его самого и его семьи. Говорить об этом нужно с учетом дефицита отдельных товаров, недоступных каждому человеку из-за невысокого жизненного уровня значительной части населения, поэтому пропагандистам здорового образа жизни необходимы знания и достаточная методическая подготовка. Одной из задач является подготовка пропагандистских кадров. Не решив этой задачи, невозможно рассчитывать на успех в решении рассматриваемой проблемы.

В середине XX века разработкой тематики пропаганды и подготовкой пропагандистов занимались Центральный научно-исследовательский институт санитарного просвещения и Всесоюзный совет санитарного просвещения Министерства здравоохранения СССР, в который входили представители многих министерств, ведомств, учреждений и общественных организаций. Их работа получала высокую оценку международной медицинской общественности. В 80-х годах они были расформированы. Трудно сказать, кому это могло принести пользу.

В прежнее время широко использовали различные формы пропаганды, в том числе университеты и факультеты здоровья, лектории Всесоюзного общества «Знание» и его филиалы на местах. Теперь их нет. Большими тиражами выпускали научно-популярную медицинскую литературу, которую сегодня днем с огнем не найдешь. Ее продолжают выпускать некоторые областные издательства и непонятно, на кого рассчитаны небольшие тиражи.

Забыта и роль кинопропаганды. Опять же, в прошлые годы перед киносеансом демонст-

рировали документальные фильмы о здоровье, профилактике болезней, оказании первой помощи при дорожно-транспортных происшествиях, авариях и катастрофах. Уже в течение многих лет киностудии и телевидение не занимаются производством таких киносюжетов.

Чем же можно объяснить создавшееся положение в обеспечении пропагандистских мероприятий? Руководители средств массовой информации объясняют это рыночными отношениями, высокой стоимостью экранного времени, а издательства — высокой стоимостью типографских работ. Таким образом, средства массовой информации, в принципе государственные структуры, забывают, что они обязаны служить народу.

В современных условиях главную роль в пропаганде здорового образа жизни играют средства массовой информации, прежде всего телевидение, радиовещание и пресса. Нет необходимости обсуждать подробно, как они справляются с этой задачей: читатели и телезрители нередко высказывают нелестное мнение о телевизионных передачах, газетных и журнальных публикациях. Граждане настойчиво требовали убрать с телеэкрана рекламу спиртных напитков, табака и пива. Эти требования частично выполнены, но продолжается реклама лекарственных средств, главным образом импортных, дорогих и не всегда качественных, не допущенных к продаже на внутреннем рынке.

Телевидение очень редко приглашает видных ученых-медиков, пользующихся авторитетом у населения, но охотно предоставляет экран всевозможным «целителям», колдунам, знахарям, объявленным вне закона во многих европейских странах.

Телезрители дают положительную оценку субботним программам первого и второго канала — «Здоровье» и «Студия здоровья». Благодаря высокой квалификации создателей и ведущих этих программ они заслуживают одобрения.

Совершенно непонятно, на какую аудиторию рассчитано 60-минутное ток-шоу «Малахов плюс». Из этой передачи можно многое узнать о пользе знахарства, лечении по бабушкиным рецептам, рекомендациях «магистров оккультных наук» и т. д. По нашему мнению, такие передачи далеки от медицинской науки и ничего, кроме вреда, людям принести не могут.

Аналогичного содержания программа ТВ-центра «Скандальная жизнь», в которой телеведущая призывает не верить врачам и прибегать к

помощи «целителей». Нам неизвестно, как формируются программы каналов телевидения, но из предлагаемых зрителям передач можно сделать вывод, что Министерство здравоохранения и социального развития РФ к этому процессу не имеет отношения. Не отличается от телевидения в освещении данной проблемы и пресса: в газетах «Аргументы и факты», «Московский комсомолец» и многих других целые полосы отданы рекламе всевозможных лекарств, непроверенных методов лечения различных заболеваний.

Говоря о роли органов массовой информации в формировании здорового образа жизни, необходимо иметь в виду вовлечение населения, начиная с дошкольного и школьного возраста, в занятия физической культурой и спортом. Дело это непростое, но многие читатели помнят, насколько активно, с интересом занимались физическими упражнениями в XX веке. Вспоминаются такие формы занятий по радио и телевидению, как утренняя гигиеническая гимнастика, производственная физкультминутка, аэробика и другие формы укрепления здоровья. Спорт действительно был массовым: миллионы людей разных возрастов занимались спортом, сдавали нормативы «Готов к труду и обороне», учились бегать, прыгать, выполнять сложные гимнастические упражнения, для того чтобы укрепить здоровье и качественно работать.

Медицинские и гигиенические знания, приобретенные через органы массовой информации, — это только теоретическая основа формирования здорового образа жизни, которая должна обязательно подкрепляться физическими действиями, оказывающими благотворное влияние на здоровье человека, на его жизнь. При этом имеются в виду предлагаемая обществом система мероприятий и усилия самого человека, решившего придерживаться здорового образа жизни.

При чтении статьи может создаться впечатление, что государственные органы не принимали мер по организации пропаганды медицинских и гигиенических знаний. В 1991 и 1993 гг. были изданы Законы Российской Федерации «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» и «Основы законодательства об охране здоровья граждан».

В 1994 г. Министерством здравоохранения РФ была предпринята попытка разработать программу действий по реализации требований указанных Законов, но она не была создана. Не дождавшись каких-либо изменений к лучшему, автор статьи в 1997 г. обратился в Администрацию

Президента Российской Федерации, представив «Краткий обзор состояния санитарного просвещения в стране и его роли в охране здоровья населения, а также некоторые предложения по его совершенствованию и усилению». В «Обзоре» обращалось внимание на необходимость формирования здорового образа жизни.

Письмо было рассмотрено Секретариатом Администрации и направлено в Министерство здравоохранения РФ. Ответ был положительным: *«Ваше письмо по вопросу о гигиеническом воспитании и образовании населения рассмотрено Департаментом Госсанэпиднадзора РФ, который полностью разделяет Ваше мнение о необходимости совершенствования этого раздела деятельности в области сохранения и укрепления здоровья населения. В настоящее время Департаментом с привлечением специалистов научно-исследовательских институтов и практического здравоохранения разработан проект концепции профилактики заболеваний, сохранения и укрепления здоровья населения методами гигиенического воспитания и образования населения, в котором некоторые Ваши предложения нашли выражение»*. Письмо подписал руководитель Департамента А.А. Монисов.

Со дня получения ответа на письмо прошло 10 лет, а концепции как не было, так и нет. Однако необходима не так называемая Концепция, а Государственная Программа действий в области пропаганды медицинских и гигиенических знаний как основа формирования здорового образа жизни, стройная система мер с обозначением конкретных государственных структур и физических лиц, ответственных за эту работу.

Приведенные выдержки из письма А.А. Монисова подтверждают наше мнение о том, что Госсанэпиднадзор РФ не должен заниматься несвойственной ему работой. Насколько нам известно, он ею и не занимается. Пропаганда медицинских и гигиенических знаний, здорового образа жизни является функцией Министерства

здравоохранения и социального развития РФ, подведомственных ему научно-исследовательских медицинских институтов и лечебно-профилактических учреждений.

По многолетнему опыту работы в данной области (около 60 лет) мы знаем, что именно от врачей основных медицинских специальностей зависят уровень пропаганды здорового образа жизни и формирование общественного мнения по рассматриваемой проблеме.

Для того чтобы добиться успеха в данной работе, представляется целесообразным:

– Министерству здравоохранения и социального развития РФ совместно с заинтересованными министерствами, ведомствами, органами массовой информации, общественными организациями разработать Концепцию и Государственную Программу усиления пропаганды медицинских и гигиенических знаний, здорового образа жизни;

– создать Федеральный Межведомственный Совет (комиссию, центр) из представителей министерств, ведомств, органов массовой информации и общественных организаций для координации работ, предусмотренных Государственной Программой;

– организовать на базе медицинских университетов (институтов) и техникумов подготовку врачей-специалистов и методистов в области пропаганды медицинских и гигиенических знаний, здорового образа жизни;

– учредить специальный фонд для финансирования работ, предусмотренных Государственной Программой, за счет средств, отчисляемых спиртоводочной и табачной промышленностью (как это практикуется во многих странах);

– разработать и издать в кратчайшие сроки методическую и научно-популярную медицинскую литературу для пропагандистов и населения, наладить производство теле- и кинофильмов на темы здорового образа жизни.

План научно-организационных мероприятий Российской академии медицинских наук на IV квартал 2007 г.

Октябрь

Конгресс

* II Конгресс онкоурологов

России
г. Москва
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24
тел. (495) 324-11-24
факс (495) 323-57-77

* VI Конгресс «Профессия и здоровье»

г. Москва
НИИ медицины труда РАМН
105275, г. Москва, просп. Буденного, 31
тел. (495) 365-02-09
факс (495) 366-05-83
e-mail: izmerov@rinet.ru; nkio@niimt.ru;
Международный центр телемедицины
115446, г. Москва, а/я 86
тел./факс (495) 780-77-81, 118-83-66,
118-61-10
e-mail: congress@telemedcare.ru

Форум

IX Всероссийский научный форум «Мать и Дитя»

г. Москва
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН
117997, г. Москва, ул. Опарина, 4
тел./факс (495) 438-40-68
e-mail: serov_v@bk.ru

Съезд

II Съезд врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока

г. Благовещенск
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22
тел. (4162) 44-12-27, 53-35-45
тел./факс: (4162) 44-12-27
e-mail: kolosov@amur.ru, CFDP@amur.ru; Департамент здравоохранения Администрации Амурской области

Конференции

* III Российская конференция «Злокачественные лимфомы»

г. Москва,
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24
тел./факс (495) 324-15-00
e-mail: www.eso.ru, www.lymphoma.ru

* Международная конференция нейрохирургов причерноморских государств

г. Краснодар
НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко РАМН
125047, г. Москва, 4-я Тверская-Ямская, 16
тел (495) 250-01-00

* С участием иностранных специалистов

факс (495) 250-93-51
e-mail: akonov@nsi.ru;
Краснодарская краевая больница

*** II Международная конференция
«Проблема безопасности в анестезиологии»**

г. Москва
Российский научный центр хирургии им.
Б.В. Петровского РАМН
119992, г. Москва, Абрикосовский пер., 2
тел. (495) 708-35-67
факс (495) 248-60-77

**Региональная конференция педиатров
Санкт-Петербурга и области
«Дискинезии кишечника у детей»**

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Санкт-
Петербургская медицинская академия последиплом-
ного образования
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41
тел. (812) 301-44-07
факс (812) 273-00-39
e-mail: admin@maps.spb.ru

**Научно-практическая конференция
«Психиатрия, психотерапия и клиническая
психология семьи и детства»
(к 5-летию кафедры детской психиатрии
и психотерапии СПб МАПО)**

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Санкт-
Петербургская медицинская академия последиплом-
ного образования
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41
тел. (812) 444-10-52
факс (812) 273-00-39
e-mail: admin@maps.spb.ru

*** VIII Научная конференция «Генетика человека
и патология» (к 25-летию института)**

г. Томск
НИИ медицинской генетики Томского научного цен-
тра Сибирского отделения РАМН
634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10
тел. (3822) 51-22-28, 51-31-46
факс (3822) 51-37-44
e-mail: valery.puzurev@medgenetics.ru

*** «Отраслевая система оплаты труда
в здравоохранении: опыт и перспективы»**

г. Москва
Национальный научно-исследовательский институт
общественного здоровья РАМН
105064, г. Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1
тел. (495) 917-48-86
факс (495) 916-03-98
e-mail: institute@niph.ru

*** Всероссийская конференция
«Роль эндокринологии в улучшении
демографической ситуации в России»**

г. Москва,
Эндокринологический научный центр РАМН
117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11
тел. (495) 124-62-03
тел./факс (495) 129-01-24

**Научно-практическая конференция
«Производственная эргономика» (в рамках
VI Конгресса «Профессия и здоровье»)**

г. Москва
НИИ медицины труда РАМН
105275, г. Москва, просп. Буденного, 31
тел. (495) 365-02-09
факс (495) 366-05-83
e-mail: izmerov@rinet.ru;
Государственный НИИ военной медицины
Минобороны России
125083, г. Москва, А-83,
Петровско-Разумовская аллея, 12а
тел. (495) 614-63-14;
Международный центр телемедицины
115446, г. Москва, а/я 86
тел./факс (495) 780-77-81, 118-83-66, 118-61-10
e-mail: congress@telemedcare.ru

*** «Клинические исследования лекарственных
средств в России»**

г. Москва
Филиал Научного центра биомедицинских техноло-
гий РАМН «Клиническая фармакология»
103240 г. Москва, ул. Яузская, 11,
ГКБ №23 им. «Медсантруд»;
тел. (495) 915-56-82
факс (495) 915-58-01

**«Критические и терминальные состояния,
постреанимационная болезнь (патогенез, клиника,
лечение)»**

г. Москва
НИИ общей реаниматологии РАМН
107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр.2
тел./факс (495) 209-96-77
e-mail: niiorramn@mediann.ru

**Научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы инфекционной патологии»**

г. Москва
НИИ морфологии человека РАМН
117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3
тел./факс (495) 120-80-65
e-mail: morfolhum@mail.ru

**«Ятрогенные состояния в хирургии: правовые
и медицинские аспекты»**

г. Москва
Российский научный центр хирургии
им. Б.В. Петровского РАМН
119992, г. Москва, Абрикосовский пер., 2
тел. (495) 248-11-94

**Всероссийская научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы психогигиены и охраны психического здоровья детей и подростков»**

г. Москва
НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков
Научного центра здоровья детей РАМН
105064, г. Москва, Малый Казенный пер., 5
тел./факс (495) 917-09-45;
Департамент медико-социальных проблем семьи,
материнства и детства Минздрава России

**Научно-практическая конференция «Актуальные
проблемы медико-социальной реабилитации
инвалидов»**

г. Москва
НИИ медицины труда РАМН
105275, г. Москва, просп. Буденного, 31
тел. (495) 365-02-09
факс (495) 366-05-83
e-mail: izmerov@rinet.ru;
Федеральное бюро медико-социальной экспертизы
127486, г. Москва, ул. И.Сусанина, 3
тел. (495) 487-57-11, 488-40-70
факс (495) 487-81-81

*** Международная конференция
по медицинским отходам**

г. Москва
НИИ экологии человека и гигиены окружающей
среды им. А.Н. Сысина РАМН
119992, г. Москва, ул. Погодинская, 10
тел. (495) 246-58-05
факс (495) 245-03-14
e-mail: sysin@comcor.ru

*** Научно-практическая конференция
«Клинико-биологические проблемы охраны
психического здоровья материнства и детства»**

г. Томск
НИИ психического здоровья Томского научного цен-
тра Сибирского отделения РАМН
634014, г. Томск, пос. Сосновый Бор
тел. (3822) 72-43-79, 72-43-97
факс (3822) 72-44-25
e-mail: redo@mail.tomsknet.ru;
НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии
Томского научного центра Сибирского отделения
РАМН

**«Актуальные вопросы генетики
мультифакториальных заболеваний»**

г. Новосибирск
НИИ терапии Сибирского отделения РАМН
6300089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1
тел. (383) 211-75-03
тел./факс (383) 264-25-16
e-mail: rootnii@online.nsk.su;
Новосибирский государственный медицинский
институт

**Региональная научно-практическая конференция
«Клинико-биологические проблемы охраны
психического здоровья материнства и детства»**

г. Томск
НИИ психического здоровья Томского научного цен-
тра Сибирского отделения РАМН
634014, г. Томск, пос. Сосновый Бор
тел. (3822) 72-43-79, 72-43-97
факс (3822) 72-44-25
e-mail: redo@mail.tomsknet.ru;
ГУ НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии
Томского научного центра Сибирского отделения
РАМН
634063, г. Томск, ул. Лаза, 5
тел. (3822) 66-16-52,
факс (3822) 67-18-20
e-mail: roddom4@mail.tomsknet.ru

**Итоговая конференция НИИ фармакологии ТНЦ
СО РАМН «Актуальные проблемы эксперименталь-
ной и клинической фармакологии»**

г. Томск
НИИ фармакологии Томского научного центра
Сибирского отделения РАМН
634028, г. Томск, пр.-т Ленина, 3
тел. (3822) 41-83-75
e-mail: mmu@pharm.tsu.ru

**V Всероссийская конференция
«Здоровый ребенок»**

г. Иркутск
Институт педиатрии и репродукции человека
Научного центра медицинской экологии Восточно-
Сибирского научного центра Сибирского отделения
РАМН
664003 г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16
тел./факс (3952) 20-76-36, 29-00-15

*** VI Международная конференция
«Восстановительная медицина и эрготерапия
в Северо-Западном регионе»**

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Санкт-
Петербургский государственный медицинский уни-
верситет им. И.И.Мечникова
195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47
тел. (812) 543-93-18
факс (812) 740-15-24
e-mail: mechnik@westcall.net

**Научно-практическая конференция
«Актуальные проблемы дерматовенерологии»**

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Военно-медицин-
ская академия им. С.М. Кирова
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6
тел. (812) 329-71-68
факс (812) 542-83-53
e-mail: a-m@inbox.ru

Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы смешанных инфекций у детей» (к 80-летию НИИ детских инфекций)

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, НИИ детских инфекций Росздрава
197022, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 9
тел. (812) 234-43-85, 234-10-38
факс (812) 234-96-91
e-mail: childinf@soros.spb.ru

*** Всероссийская конференция «Современные проблемы клинической цитоморфологии» (посвящена памяти член-корр. РАМН, з.д.н. РФ, проф. О.К. Хмельницкого и 25-летию курса цитологии кафедры патологической анатомии СПб МАПО)**

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования
193015, г. Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41
тел. (812) 275-19-24, 579-33-63
факс (812) 275-19-24
e-mail: patanatomia@hotmail.ru

Симпозиум

VI Всероссийский симпозиум по проблеме боевого стресса

г. Москва
НИИ медицины труда РАМН
105275, г. Москва, просп. Буденного, 31
тел. (495) 365-02-09
факс (495) 366-05-83
e-mail: izmerov@inet.ru;
Государственный НИИИ военной медицины Минобороны России
125083, г. Москва, А-83,
Петровско-Разумовская аллея, 12а
тел. (495) 614-63-14

Сессия

*** Отчетная сессия НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН, посвященная 100-летию О.В. Кербикова**

г. Томск
НИИ психического здоровья Томского научного центра Сибирского отделения РАМН
634014, г. Томск, пос. Сосновый Бор
тел. (3822) 72-43-79, 72-43-97
факс (3822) 72-44-25
e-mail: redo@mail.tomsknet.ru

Школа

***Школа для медицинских работников и неспециалистов «Сертификация и применение нелекарственных оздоровительных продуктов – биокорректоров» (в рамках Международной выставки «Аптека 2007»)**

г. Москва,
НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН,

125315, г. Москва, Балтийская ул., 8
тел./факс (495) 151-17-56
e-mail: niiopp@mail.ru

Школа-семинар

*** IX Всероссийская школа-семинар «Клиническая электрофизиология, интервенционная и хирургическая аритмология»**

г. Москва
Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН
121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135
тел. (495) 414-77-34, 414-77-90
факс (495) 414-76-68
e-mail: OC-Bakoulev@rambler.ru

«Актуальные вопросы цитогенетики»

г. Москва
Медико-генетический научный центр РАМН, 115478,
г. Москва, ул. Москворечье, 1
тел. (495) 111-85-66
<http://www.med-gen.ru>

Семинар

Научно-практический семинар «Проблемы социально-гигиенического мониторинга»

г. Владивосток
Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН– НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г
тел./факс (4232) 34-55-02
e-mail: imkvl_nch@mail.primo-rye.ru; dza@primorsky.ru

Региональный семинар «Актуальные вопросы морфологической диагностики и прогнозирования течения злокачественных новообразований»

г. Томск
НИИ онкологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1
тел. (3822) 41-80-71
факс (3822) 41-80-60
e-mail: nii@oncology.tomsk.ru

V Всероссийский семинар памяти профессора Н.А. Белоконь «Диагностика и лечение нарушений вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у детей и подростков»

г. Иркутск
Научный центр медицинской экологии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН
664003, г. Иркутск, ул. Дальневосточная, 67-а
тел./факс (83952)59-08-57; 24-68-21
e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru,
clinica_zam@inbox.ru, clinica@irk.ru;
Департамент здравоохранения Администрации Иркутской области

*Рабочее совещание***Межрегиональное рабочее совещание специалистов опорных баз Федерального центра по гриппу и ОРЗ «Подготовка к эпидсезону 2007–2008 гг.»**

г. Санкт-Петербург
 НИИ гриппа РАМН
 197376, г. Санкт-Петербург
 ул. проф. Попова, 15/17
 тел./факс (812) 234-04-18, 234-45-73
 e-mail: doroshenko@influenza.spb.ru

Ноябрь*Конгресс**** XI Российский онкологический конгресс**

г. Москва
 Российский онкологический научный центр
 им. Н.Н. Блохина РАМН
 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24
 тел. (495) 324-98-44
 факс (495) 324-98-34
 e-mail: cancercongress@mail.ru

*** IV Всероссийский тиреоидологический конгресс «Синдром тиротоксикоза – современные технологии диагностики и лечения»**

г. Москва
 Эндокринологический научный центр РАМН
 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11
 тел. (495) 124-62-03
 тел./факс (495) 129-01-24

Сибирский конгресс «Человек и лекарство»

г. Новосибирск
 НИИ терапии Сибирского отделения РАМН
 6300089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1
 тел. (383) 211-75-03
 тел./факс (383) 264-25-16
 e-mail: rootnii@online.nsk.su

*Форум**** Форум «Помощь социально незащищенным слоям населения», посвященный Всемирному дню больного сахарным диабетом**

г. Москва
 Эндокринологический научный центр РАМН
 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11
 тел. (495) 124-62-03
 тел./факс (495) 129-01-24

*Съезд**** XIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов**

г. Москва
 Научный центр сердечно-сосудистой хирургии
 им. А.Н. Бакулева РАМН
 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135
 тел. (495) 414-77-34
 факс (495) 414-76-68
 e-mail: OC-Bakoulev@rambler.ru

*Конференция***Научно-практическая конференция для неврологов Москвы и Московской области (в рамках школы-семинара «Актуальные вопросы неврологии»)**

г. Москва
 НИИ неврологии РАМН
 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80
 тел. (495) 490-21-04, 490-22-02
 факс (495) 490-22-10
 e-mail: institute@neurology.ru

*** III научно-практическая геронтологическая конференция, посвященная памяти Э.С. Пушкиной, – «Пушковские чтения»**

г. Санкт-Петербург
 Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН
 197110, г. Санкт-Петербург, пр-т Динамо, 3
 тел. (812) 230-00-49, 235-18-32
 факс (812) 235-18-32
 e-mail: ibg@gerontology.ru;
 Геронтологическое общество РАН, Санкт-Петербургский городской гериатрический медико-социальный центр
 198103, г. Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 148
 тел./факс (812) 251-90-27
 e-mail: geriatric@peterlink.ru

«Медицинский озон и квантовая гемотерапия в акушерско-гинекологической практике»

г. Москва
 Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН
 117815, г. Москва, ул. акад. Опарина, 4
 тел. (495) 438-14-06, 438-71-35

*** «Человек и здоровье: применение биокорректоров» (в рамках Международной выставки «Здравоохранение – 2007»)**

г. Москва,
 НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН
 125315, г. Москва, Балтийская ул., 8
 тел./факс (495) 151-17-56
 e-mail: niioip@mail.ru.

«Многообразие артритов: диагностика, лечение»

г. Москва
 Институт ревматологии РАМН,
 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А
 тел. (495) 114-44-90, 114-44-86, 114-44-76
 факс (495) 114-44-68
 e-mail: okrat@iramn.ru

«Хронические неинфекционные заболевания на Севере: проблемы и пути их решения»

г. Якутск,
 Якутский научный центр РАМН и Правительства Республики Саха (Якутия)
 677019, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4
 тел./факс (4112) 32-19-81

**Всероссийская конференция молодых ученых
«Новые технологии в эпидемиологии, диагностике
и лечении туберкулеза»**

г. Москва
Центральный НИИ туберкулеза РАМН
107564, г. Москва, Яузская аллея, 2
тел. (495) 268-49-60

**II Ежегодная научно-практическая конференция
НИИ КиЭР РАМН**

г. Волгоград
НИИ клинической и экспериментальной
ревматологии РАМН
400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76
тел. (8442) 35-56-48
факс (8442) 93-42-11

*** Всероссийская научная конференция
«Современные научные и прикладные аспекты кле-
щевое энцефалита»
(к 70-летию открытия вируса клещевого
энцефалита)**

г. Москва
НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН
123098 г. Москва, ул. Гамалеи, 16
тел. (495) 190-28-42
факс (495) 190-28-67
e-mail: info@virology.ru

*** VIII Сибирская научно-практическая конферен-
ция по актуальным вопросам кардиологии**

г. Красноярск
НИИ медицинских проблем Севера
Сибирского отделения РАМН
60022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3 г
тел. (3912) 22-01-84
тел./факс (3912) 23-19-63
e-mail: rsimpn@scn.ru, tsukanov@mail.ru

*** III научно-практическая конференция
«Компенсаторно-приспособительные процессы:
фундаментальные, экологические и клинические
аспекты»**

г. Новосибирск
Научный центр клинической и экспериментальной
медицины Сибирского отделения РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. акад. Тимакова, 2
тел./факс (383) 333-64-56
e-mail: sck@soramn.ru

*** Ежегодная (XIV) научно-практическая конферен-
ция «Актуальные вопросы кардиологии»**

г. Тюмень
Филиал НИИ кардиологии Томского научного цен-
тра Сибирского отделения РАМН
«Тюменский кардиологический центр»
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111
тел. (3452) 20-76-08, 20-96-68, 20-22-24
факс (3452) 20-53-49
e-mail: science@cardio.tmn.ru

«Современные проблемы педиатрии»

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Санкт-
Петербургская медицинская академия последиплом-
ного образования
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
тел. (812) 275-19-18
тел./факс (812) 295-68-88, 275-19-17
факс: (812) 273-00-39
e-mail: admin@maps.spb.ru

**Российская научная конференция «Психофизио-
логия профессионального здоровья человека»
(к 10-летию юбилею создания кафедры военной
психофизиологии Военно-медицинской академии)»**

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Военно-медицин-
ская академия им. С.М. Кирова
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6
тел. (812) 542-56-05
факс (812) 542-83-53
e-mail: a-m@inbox.ru

**Российская научно-практическая конференция
«Современные проблемы здоровья населения и
военнослужащих»**

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Военно-медицин-
ская академия им. С.М. Кирова
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6
тел. (812) 329-71-76
факс (812) 542-83-53
e-mail: a-m@inbox.ru

Секция

**Секция «Детской онкологии» (в рамках
XI Российского онкологического конгресса)**

г. Москва
НИИ детской онкологии и гематологии Российского
онкологического Научного центра им. Н.Н. Блохина
РАМН
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24
тел./факс (495) 324-44-88

Школа-семинар

**Международный (XI очередной) сертификационный
курс анестезиологов-реаниматологов по тематике:**

- «Патофизиология, клиника и лечение острой дыхательной недостаточности в критических состояниях»;
- «Экстракорпоральное очищение крови при критических состояниях»;
- «Интенсивная помощь в акушерстве»;
- «Питание в критических состояниях»;
- «Центральная нервная система у больных в критических и постреанимационных состояниях»
- «Кардиологические аспекты реаниматологии»

г. Москва,
НИИ общей реаниматологии РАМН
107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр.2
тел./факс (495) 209-96-77

e-mail: niioram@mediann.ru;
Московский государственный медико-стоматологический университет

Семинар

«Новые технологии терапии в неонатологии и акушерстве»

г. Москва
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН
117815, г. Москва, ул. акад. Опарина, 4
тел. (495) 438-22-66, 438-22-00
факс (495) 438-85-09

«Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии»

г. Москва
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН
117815, г. Москва, ул. акад. Опарина, 4
тел. (495) 438-24-66, 438-25-29

«Технология лечебно-реабилитационного биоуправления»

г. Новосибирск
НИИ молекулярной биологии и биофизики
Сибирского отделения РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. акад. Тимакова, 2
тел. 332-12-56
e-mail: biosystems@soramn.ru

Городской научно-практический семинар «Острые вялые параличи у детей – 2007»

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН,
НИИ детских инфекций Росздрава
197022, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 9
тел. (812) 234-43-85, 234-10-38
факс (812) 234-96-91
e-mail: childinf@soros.spb.ru

Пленум

3-й Пленум Правления Российского общества патологоанатомов

г. Москва
НИИ морфологии человека РАМН
117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3
тел./факс (495) 120-80-65
e-mail: morfolhum@mail.ru

Декабрь

Конгрессы

* I Всероссийский конгресс Национальной ассоциации диетологов и нутрициологов «Педиатрическая диетология»

г. Москва
НИИ питания РАМН
109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14
тел./факс (495) 698-53-79
e-mail: ion.ru

* XI Международный конгресс «Парентеральное и энтеральное питание»

г. Москва
Гематологический научный центр РАМН
125167, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, 4а
тел./факс (495) 612-12-69;
Главное управление здравоохранения Москвы, НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского
129010, г. Москва, Б.Сухаревская пл., 3
тел. (495) 925-54-05

Конференции

Конференция поликлинических хирургов г. Москвы и Московской области

г. Москва
Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН
115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27
тел. (495) 305-09-89
факс (495) 237-08-14

II научно-практическая конференция «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения в абдоминальной хирургии – проблемы визуализации»

г. Москва
Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН
115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27
тел. (495) 236-65-65
факс (495) 237-08-14
e-mail: berd@ixv.comcor.ru;
Общество эндоскопических хирургов России

«Новые подходы к экспертизе лекарственных средств»

г. Москва
Филиал Научного центра биомедицинских технологий РАМН «Клиническая фармакология»
103240, г. Москва, ул. Яузская, 11,
ГКБ № 23 им. «Медсантруд»
тел. (495) 915-56-82
факс (495) 915-58-01;
Научный центр экспертизы средств медицинского применения
г. Москва, ул. Фортунатовская, 1

Российская научно-практическая конференция «Современные проблемы инфекционных болезней»

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6
тел. (812) 292-34-33
факс (812) 542-83-53
e-mail: a-m@inbox.ru
Северо-Западная конференция ревматологов
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
тел. (812) 275-19-20, 273-93-98; факс (812) 273-00-39
e-mail: admin@maps.spb.ru

Сессия

Ежегодная научная сессия Новгородского научного центра СЗО РАМН

г. Великий Новгород
Новгородский научный центр Северо-Западного
отделения РАМН
173008, г. Великий Новгород,
ул. Б.Санкт-Петербургская, 41
тел. (8162) 62-83-60, 64-16-69
факс (8162) 77-24-34
e-mail: Medic@niac.ru

Семинар

Научно-практический семинар по вопросам совершенствования методов анализа бактериологических, вирусологических и паразитарных показателей

г. Москва
НИИ экологии человека и гигиены окружающей
среды им. А.Н. Сысина РАМН
119992, г. Москва, Погодинская ул., 10
тел. (495) 246-58-05
факс (495) 245-03-14
e-mail: sysin@comcor.ru

Курсы

Практические курсы по стереотаксической биопсии

г. Москва
НИИ нейрохирургии им. акад.Н.Н.Бурденко РАМН
125047, г. Москва, 4-я Тверская-Ямская, 16
тел. (495) 251-86-84, 250-01-00
тел./факс (499) 972-86-84
e-mail: Stanyashin@nsi.ru Npestovskaya@nsi.ru

Пленум

Пленум Научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и Минздравсоцразвития России

г. Москва
НИИ экологии человека и гигиены окружающей
среды им. А.Н. Сысина РАМН
119992, г. Москва, ул. Погодинская, 10
тел. (495) 246-05-18
факс (495) 245-03-14
e-mail: sysin@comcor.ru