

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

А.В. ГОВОРИН

---

# НЕКОРОНАРОГЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА

---



НОВОСИБИРСК  
«НАУКА»  
2014

УДК 616.12–07:616–092:616–08  
ББК 54.101  
Г58

**Говорин А.В.** Некоронарогенные поражения миокарда /  
А.В. Говорин. — Новосибирск: Наука, 2014. — 448 с.  
ISBN 978–5–02–019144–0.

В монографии обобщены результаты многолетних исследований, проведенных в Читинской государственной медицинской академии и посвященных изучению поражений миокарда при воздействии алкогольного фактора, остром отравлении уксусной кислотой, у женщин в постменопаузе, у пациентов с артериальной гипертензией, гиперфункцией щитовидной железы, подагрой и железodefицитной анемией. Детально изучены кардиогемодинамические нарушения, их взаимосвязь с метаболическими и электрофизиологическими показателями. Полученные результаты позволяют оптимизировать подходы к лечению указанных категорий больных.

Книга будет интересна врачам терапевтических специальностей, а также патофизиологам, реаниматологам, токсикологам.

#### Рецензенты

доктор медицинских наук,  
заведующий кафедрой терапии и кардиологии, профессор *С.Г. Куклин*,  
доктор медицинских наук *Ю.И. Гринштейн*

Утверждена к печати Ученым советом  
Читинской государственной медицинской академии

© А.В. Говорин, 2014  
© Редакционно-издательское оформление.  
«Наука». Сибирская издательская  
фирма, 2014

ISBN 978–5–02–019144–0

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> . . . . .	6
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> . . . . .	11
<b>Глава 1</b>	
<b>МЕХАНИЗМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ</b> (А.В. Говорин, Н.В. Ларева) . . . . .	16
1.1. Роль эстрогенового дефицита в формировании сердечно-сосудистых нарушений в постменопаузальном периоде . . . . .	16
1.2. Особенности течения артериальной гипертензии в постменопаузе . . . . .	19
1.3. Нарушения кардиогемодинамики у женщин в постменопаузе . . . . .	26
1.4. Метаболические и иммунологические механизмы формирования сердечно-сосудистых нарушений у женщин в постменопаузе . . . . .	35
1.5. Общие принципы коррекции климактерических расстройств . . . . .	60
Библиографический список . . . . .	65
<b>Глава 2</b>	
<b>АНЕМИЧЕСКОЕ СЕРДЦЕ: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ</b> (А.В. Говорин, Е.В. Гончарова) . . . . .	76
2.1. Механизмы развития кардиогемодинамических нарушений у больных с хронической железодефицитной анемией . . . . .	76
2.2. Содержание липидов, некоторых цитокинов и макроэргических фосфатов в крови больных с анемической кардиомиопатией . . . . .	85
2.3. Влияние сорбифера в сочетании с селенсодержащими антиоксидантами и метаболическим препаратом милдронатом на кардиогемодинамические и метаболические параметры у больных с анемической кардиомиопатией . . . . .	100
Библиографический список . . . . .	118
<b>Глава 3</b>	
<b>ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЕ СЕРДЦЕ</b> (А.В. Говорин, О.В. Серебрякова) . . . . .	123
3.1. Клинико-патогенетические особенности поражения сердца при гиперфункции щитовидной железы . . . . .	123

3.2. Особенности эхокардиографических изменений при тиреотоксическом сердце . . . . .	130
3.3. Состояние вегетативного баланса при гиперфункции щитовидной железы . . . . .	135
3.4. Изменения содержания липидов, некоторых цитокинов и макроэргических фосфатов в крови больных с тиреотоксическим сердцем . . . . .	138
Библиографический список . . . . .	156
<b>Глава 4</b>	
<b>ОСТРОЕ АЛКОГОЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ (А.В. Говорин, В.В. Горбунов) . . . . .</b>	<b>161</b>
4.1. Роль алкоголя в генезе сердечно-сосудистых нарушений . . . . .	161
4.2. Нарушения сердечного ритма и состояние кардиогемодинамики при острой алкогольной интоксикации . . . . .	167
4.3. Электрофизиологические маркеры аритмогенеза при остром алкогольном поражении сердца с учетом вегетативного статуса . . . . .	179
4.4. Жирно-кислотный состав липидов крови, состояние системы ПОЛ — антиоксиданты и уровень некоторых цитокинов при остром алкогольном поражении сердца . . . . .	195
4.5. Патогенетические основы комплексной терапии острого алкогольного поражения сердца . . . . .	210
Библиографический список . . . . .	226
<b>Глава 5</b>	
<b>ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ (А.В. Говорин, Н.А. Соколова, Ю.А. Витковский) . . . . .</b>	<b>239</b>
5.1. Патогенез поражения при остром отравлении уксусной кислотой . . . . .	240
5.2. Клиническая характеристика исследования . . . . .	247
5.3. Патоморфологические изменения сердца больных, умерших от острого отравления уксусной кислотой . . . . .	250
5.4. Кардиогемодинамические и метаболические нарушения при остром отравлении уксусной кислотой . . . . .	257
5.5. Сердечные аритмии и показатели вариабельности ритма сердца у больных с ООУК . . . . .	279
Библиографический список . . . . .	291
<b>Глава 6</b>	
<b>ГИПЕРТОНИЧЕСКОЕ СЕРДЦЕ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПРИМЕНЕНИЕ β-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ (А.В. Говорин, А.П. Филев) . . . . .</b>	<b>299</b>
6.1. Диастолическая функция левого желудочка и механизмы ее нарушения при гипертонической болезни . . . . .	299

6.2. Эхокардиография в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Тканевой доплер, принципы метода и его особенности	303
6.3. Изменение диастолической функции левого желудочка в зависимости от степени тяжести гипертонической болезни и циркадных колебаний АД . . . . .	311
6.4. Значение нарушений метаболизма миокарда в развитии диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью . . . . .	324
6.5. Влияние селективного $\beta$ -адреноблокатора метопролола на показатели суточного профиля АД, диастолические свойства миокарда ЛЖ, энергетический обмен у больных гипертонической болезнью . . . . .	342
Библиографический список . . . . .	365

## Глава 7

<b>СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПОДАГРЕ (А.В. Говорин, Н.Н. Кушнарченко) . . . . .</b>	<b>372</b>
7.1. Мочевая кислота — маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний . . . . .	372
7.2. Клинические закономерности течения артериальной гипертензии у больных подагрой. Метаболический синдром при подагре . . . . .	376
7.3. Структурно-функциональные нарушения миокарда у больных подагрой . . . . .	386
7.4. Роль воспаления в развитии сердечно-сосудистых нарушений у больных с подагрой . . . . .	393
7.5. Роль нарушений процессов липопероксидации, энергетического и субстратного метаболизма в развитии сердечно-сосудистой патологии у пациентов с подагрой . . . . .	402
7.6. Механизмы формирования эндотелиальной дисфункции у мужчин с подагрой . . . . .	421
7.7. Современные возможности коррекции гиперурикемии при подагре . . . . .	432
Библиографический список . . . . .	436

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АДГ	— алкогольдегидрогеназа
АДФ	— аденозиндифосфорная кислота
АКМП	— алкогольная кардиомиопатия
АМФ	— аденозинмонофосфорная кислота
АОА	— антиокислительная активность
АОЗ	— антиоксидантная защита
АПС	— алкогольное поражение сердца
АТФ	— аденозинтрифосфорная кислота
ВЖК	— высшие жирные кислоты
ВИ	— вегетативный индекс
ВИВР ЛЖ	— время изоволюметрического расслабления левого желудочка
ВКМ	— внутриклеточный матрикс
ВНС	— вегетативная нервная система
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВРС	— вариабельность ритма сердца
ВСД	— вегетососудистая дистония
ГБ	— гипертоническая болезнь
ГБО	— гипербарическая оксигенация
ГЛЖ	— гипертрофия левого желудочка
ГПО	— глутатионпероксидаза
ГР	— глутатионредуктаза
ДАД	— диастолическое артериальное давление
ДД	— диастолическая дисфункция
ДД ЛЖ	— диастолическая дисфункция левого желудочка
ДК	— диеновые конъюгаты
ЖДА	— железодефицитная анемия
ЗГТ	— заместительная гормональная терапия
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИВАД	— индекс времени артериального давления

ИКДО	— индекс конечного диастолического объема
ИЛ	— интерлейкин
ИММ ЛЖ	— индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	— индекс массы тела
ИОМ	— индекс объем/масса
ИОТС ЛЖ	— индекс относительной толщины стенки левого желудочка
ИФА	— иммуноферментный анализ
КАР	— коэффициент аритмического риска
КГ ЛЖ	— концентрическая гипертрофия левого желудочка
КД и СТ	— кетодиены и сопряженные триены
КДО ЛЖ	— конечный диастолический объем левого желудочка
КДР ЛЖ	— конечный диастолический размер левого желудочка
КР ЛЖ	— концентрическое ремоделирование левого желудочка
КрФ	— креатинфосфат
КСМС	— конечный систолический меридиональный стресс
КСО ЛЖ	— конечный систолический объем левого желудочка
КСР ЛЖ	— конечный систолический размер левого желудочка
КФК	— креатинфосфокиназа
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛЖ	— левый желудочек
ЛП	— левое предсердие
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
МКБ	— международная классификация болезней
ММИ	— модифицированный менопаузальный индекс
ММ ЛЖ	— масса миокарда левого желудочка
ММС	— менопаузальный метаболический синдром
МО ЛЖ	— минутный объем левого желудочка
МОК	— минутный объем крови
НАД	— окисленный никотинамидадениндинуклеотид
НАДН	— восстановленный никотинамидадениндинуклеотид
НАДНФ	— восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НГ ЛЖ	— нормальная геометрия левого желудочка

НЖК	— насыщенные жирные кислоты
НН ЖК	— ненасыщенные жирные кислоты
НЭ ЖК	— неэстерифицированные жирные кислоты
ОАИ	— острая алкогольная интоксикация
ОАПС	— острое алкогольное поражение сердца
ОЖСС	— общая железосвязывающая способность сыворотки
ОПСС	— общее периферическое сопротивление сосудов
ОТС ЛЖ	— относительная толщина стенки левого желудочка
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ОШ	— основания Шиффа
ПВК	— пировиноградная кислота
ПЖ	— правый желудочек
ПЖО	— предсердно-желудочковое отношение
ПН ЖК	— полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ППЖ	— поздние потенциалы желудочков
ППТ	— площадь поверхности тела
ПРЭ	— перекисная резистентность эритроцитов
ПЦОР	— предсказующая ценность отрицательного результата
ПЦПР	— предсказующая ценность положительного результата
РАМН	— Российская академия медицинских наук
САД	— систолическое артериальное давление
СЖК	— свободные жирные кислоты
СИ	— сердечный индекс
СМАД	— суточное мониторирование артериального давления
СН	— сердечная недостаточность
СНС АД	— степень ночного снижения артериального давления
СОД	— супероксиддисмутаза
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СР	— саркоплазматический ретикулум
СрАД	— среднее артериальное давление
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ст.	— степень
СУ	— систолическое укорочение
СУ-ЭКГ	— сигнал-усредненная ЭКГ
T <sub>3</sub>	— трийодтиронин



T <sub>4</sub>	— тироксин
ТАБ	— тонкоигольная аспирационная биопсия
ТБК	— тиобарбитуровая кислота
ТГ	— тиреоглобулин
ТД	— тканевый доплер
ТЗС ЛЖ	— толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	— толщина межжелудочковой перегородки
ТРГ	— тиреолиберин
ТСГ	— тиреоидсвязывающий глобулин
ТСПА	— тиреоидсвязывающий преальбумин
ТТГ	— тиреотропный гормон гипофиза
УИ	— ударный индекс
УО ЛЖ	— ударный объем левого желудочка
ФАДН	— восстановленный флавинадениндинуклеотид
ФВ ЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ФМН ЛЖ	— фракция медленного наполнения левого желу- дочка
Ф <sub>н</sub>	— неорганический фосфат
ФНО-α	— фактор некроза опухолей альфа
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ЦТК	— цикл трикарбоновых кислот
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЩЖ	— щитовидная железа
ЭГ ЛЖ	— эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
ЭДТА	— этилендиаминтетраацетат
ЭЗ	— энергетический заряд
ЭКГ	— электрокардиография
ЭхоКГ	— эхокардиография
А	— кровотоков во время систолы предсердий
Е	— кровотоков раннего диастолического наполнения левого желудочка
DTe	— время замедления раннего диастолического на- полнения
FS	— систолическое укорочение
HF	— мощность спектра в диапазоне высоких частот (0,15–0,40 Гц)
LF	— мощность спектра в диапазоне низких частот (0,04–0,15 Гц)
LF/HF	— коэффициент баланса симпатической и парасим- патической активности

$\ln$	— натуральный логарифм
NAD	— никотинамидадениндинуклеотид
NYHA	— Нью-Йоркская ассоциация сердца
PAS	— парааминосалицилат
pNN50	— доля последовательных интервалов N—N, время между которыми превышает 50 мс
$QT_d$	— дисперсия интервала $QT$
rMSSD	— квадратный корень из среднего квадрата разностей величин последовательных пар интервалов N—N
SDNN	— стандартное отклонение величин нормальных интервалов R—R
$T_p$	— общая мощность спектра
VLF	— мощность спектра в диапазоне очень низких частот (0,003—0,040 Гц)

## ВВЕДЕНИЕ

Повышение интереса к проблеме некоронарогенных поражений сердца в последние годы вызвано их растущей распространенностью среди населения, высокой частотой временной и стойкой утраты трудоспособности, определяющей социальную значимость этих заболеваний. В результате прогресса теоретической и практической кардиологии перечень некоронарогенных болезней сердца расширился и постоянно уточняется, а представления об их сущности в ряде случаев претерпели изменения, что потребовало разработки новых классификаций.

В последние годы пересмотрены многие патогенетические концепции, усовершенствованы диагностические технологии, появился целый ряд новых методик, которые расширяют возможности оценки не только механизмов формирования, но и выбора наиболее эффективных методов лечения, способствующих улучшению прогноза. Продолжают совершенствоваться методы профилактики и реабилитации больных.

В современной медицине объединенная группа заболеваний сердца, условно относящихся к некоронарогенным, является наименее уточненной и малоизученной, поскольку по своей этиологии эти поражения сердца весьма разнообразны. Долгое время в отечественной клинической практике эти состояния определялись термином «миокардиодистрофия», однако в 1995 г. был издан консенсус ВОЗ и Международного общества и Федерации кардиологов (ВОЗ/МОФК), рекомендующий относить все некоронарогенные поражения миокарда к категории специфических кардиомиопатий (по определению ВОЗ, «кардиомиопатии — это болезни миокарда, ассоциированные с нарушением функции сердца»). Согласно этому документу (WHO/ISFC Task Force report on the definition and classification of cardiomyopathies, 1995), все кардиомиопатии классифицируются следующим образом.

1. Дилатационная кардиомиопатия.
2. Гипертрофическая кардиомиопатия.

3. Рестриктивная кардиомиопатия.
4. Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия.
5. Неклассифицированная кардиомиопатия.
6. Специфические кардиомиопатии:
  - ишемическая;
  - клапанная;
  - гипертензивная;
  - воспалительная;
  - метаболическая;
  - кардиомиопатии при системных заболеваниях;
  - кардиомиопатии при мышечных дистрофиях;
  - кардиомиопатии при нейромышечных нарушениях;
  - кардиомиопатии при гиперчувствительности и токсических реакциях;
  - перипартальная кардиомиопатия.

Под метаболической кардиомиопатией (ранее ее определяли как дистрофию миокарда, миокардиодистрофию) понимают невоспалительное поражение миокарда различной этиологии, в основе которого лежит нарушение обмена веществ, процесса образования энергии и/или нарушение ее превращения в механическую работу, приводящее к дистрофии миокарда и недостаточности сократительной и других функций сердца.

Выделение метаболических и дегенеративных (дистрофических) поражений в группу некоронарогенных заболеваний сердца обусловлено несколькими причинами:

- во-первых, морфологические изменения миокарда не всегда объясняют происхождение наблюдаемых функциональных нарушений;
- во-вторых, при недостаточности сократительной функции сердца гистологические (морфологические) изменения миокарда часто не выявляются;
- в-третьих, в настоящее время особое внимание уделяют изучению биохимических процессов в миокарде, поскольку в нем потенциальная энергия химических связей превращается в кинетическую, механическую энергию.

Биохимические процессы являются ключом к пониманию как физиологии, так и патологии сердца, поскольку в основе любого нарушения сократительной функции миокарда лежит нарушение обмена веществ в нем. В возникновении и развитии метаболических поражений миокарда при разных заболеваниях существенное значение имеет нарушение иннервации, транспор-

та и утилизации энергии в кардиомиоцитах, т.е. их энергообеспечение. При многих заболеваниях, непосредственно не связанных с патологией кровообращения, на миокард влияют прежде всего перестройка нейроэндокринной регуляции сердца, а также изменения различных факторов внутренней среды организма. Приспособительные регуляторные изменения и гиперфункция сердца формируются, как правило, раньше, чем выраженные нарушения гомеостаза, оказывающие повреждающее действие на миокард. Если изменения гомеостаза прогрессируют, то возникает нарушение сердечной деятельности, проявляющееся изменением нервной регуляции, обмена веществ и структуры кардиомиоцитов.

В большинстве случаев изменения регуляции сердца носят приспособительный характер, обеспечивая гиперфункцию сердца и кровообращения в целом, и направлены на борьбу организма с основным заболеванием, устранение возникающих нарушений гомеостаза. Кроме того, перестройка нервных влияний обеспечивает изменение обмена веществ в соответствии с повысившейся функциональной активностью сердца. Вместе с тем напряжение регулирующих систем, функции миокарда и метаболических процессов в кардиомиоцитах ограничивает резервные возможности сердца. Длительная гиперфункция сама по себе, а особенно в неблагоприятных условиях на фоне основного заболевания, может привести к возникновению энергетического дефицита и нарушению приспособительных изменений в миокарде.

Метаболические и дегенеративные поражения сердца развиваются в результате воздействия патогенных факторов при различных заболеваниях и состояниях:

- интоксикации алкоголем;
- нарушении жирового обмена;
- нарушении белкового обмена;
- эндокринных заболеваниях (нарушения функции щитовидной железы);
- авитаминозах;
- влиянии физических факторов (радиации, вибрации, перегревания, переохлаждения, гиперинсоляции);
- влиянии химических факторов (лекарственных средств, токсического воздействия бытовых и промышленных ядов);
- физическом перенапряжении;
- инфекционных заболеваниях;
- нарушении функции печени;

- нарушении функции почек;
- анемии.

Несмотря на общие стереотипные закономерности развития, эти заболевания имеют специфические особенности, связанные с этиологией и патогенезом основного заболевания.

Современные электронно-микроскопические методы исследования изменили представление о метаболических нарушениях как о сугубо функциональных расстройствах, обусловленных первичным нарушением метаболизма в сердечной мышце. Оказалось, что морфологические изменения выявляются на ультраструктурном уровне: регенераторные процессы протекают исключительно внутри клеток миокарда и не сопровождаются увеличением их количества. Для дегенеративных изменений миокарда характерно то, что даже при выраженных нарушениях структура кардиомиоцитов изменяется мозаично: в одной и той же клетке среди набухших митохондрий с частично или полностью разрушенными внутренними перегородками могут обнаруживаться митохондрии с нормальным строением. Как правило, устранение патогенной причины приводит к постепенной нормализации ультраструктур кардиомиоцита, что обусловлено внутриклеточными регенераторными процессами. Поврежденные миофибриллы восстанавливаются в результате активной деятельности рибосом. Постепенно ликвидируется внутриклеточный отек, появляются зерна гликогена, уменьшается число жировых включений. Однако при длительном и интенсивном воздействии повреждающих факторов на миокард дистрофические изменения могут приводить к глубоким морфологическим изменениям, заканчивающимся развитием миокардиофиброза. Гибель части миокарда восполняется увеличением массы специфических структур в неповрежденных клетках, происходит гиперплазия митохондрий, саркоплазматического ретикулула, рибосом. В результате развивается гипертрофия миокарда, представляющая собой компенсаторную регенераторно-гиперпластическую реакцию, характерную для миокарда.

Таким образом, понятие метаболических поражений миокарда охватывает все стадии нарушения обмена сердечной мышцы — от сугубо функциональных расстройств до грубых структурных изменений, однако в клинической картине основного заболевания их проявления обычно занимают незначительное место и для распознавания патологических изменений миокарда необходимо тщательное обследование.

В настоящей монографии обобщены результаты многолетних исследований, проведенных в Читинской государственной медицинской академии и посвященных изучению поражений миокарда у различных категорий больных. Детально изучены кардиогемодинамические нарушения, их взаимосвязь с метаболическими и электрофизиологическими показателями. Даны рекомендации по обследованию пациентов для диагностики поражения миокарда. Полученные результаты позволяют оптимизировать подходы к лечению указанных категорий больных.

### 1.1. Роль эстрогенового дефицита в формировании сердечно-сосудистых нарушений в постменопаузальном периоде

Климактерий (климакс, климактерический период) — это переходный период в жизни женщины от репродуктивной фазы к старости. При этом возрастные изменения характеризуются постепенным снижением и «выключением» функции яичников: сначала репродуктивной, а затем и гормональной, что проявляется прекращением фертильности и менструаций [75]. В климактерии выделяют несколько фаз: пременопауза — период от появления первых менопаузальных симптомов, который заканчивается с последней самостоятельной менструацией; менопауза — последняя самостоятельная менструация, обусловленная функцией репродуктивной системы; постменопауза — начинается с менопаузы и заканчивается в 65–69 лет. Временные параметры фаз климактерия в некоторой степени условны и индивидуальны. Средний возраст наступления менопаузы у женщин европейской расы — 50–51 год [75].

В настоящее время особенно актуальна проблема хирургического климакса, поскольку число операций на органах репродуктивной системы в последние годы значительно возрастает [95]. Зачастую оперативное лечение проводится в достаточно молодом возрасте, и тогда женщина резко переходит от циклического функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в состояние тотального или парциального эстрогенового дефицита. Установлено, что даже гистерэктомия с сохранением яичников не избавляет женщину от риска быстрого развития дефицита половых гормонов, поскольку у большинства женщин, перенесших тотальную или субтотальную гистерэктомию с сохранением яичников, уже через 6 мес после операции развиваются нарушения яичникового кровотока, предрасполагающие нарушения гомеостаза и развитие климактерического синдрома [22, 64, 132].

---

\* Совместно с Н.В. Ларевой.



Эстрогеновые рецепторы локализованы в различных органах и тканях как генитальных (половые органы, молочные железы), так и экстрагенитальных (мозг, сердечно-сосудистая система, костно-мышечная система, кожа и волосы, уретра и мочевого пузыря, печень, толстый кишечник) [142]. Широкая представленность рецепторов к половым гормонам объясняет большую гамму и вариабельность клинических проявлений климактерических расстройств. Универсальным гормональным показателем постменопаузы является стойкое повышение уровня гонадотропинов и дефицит эстрогенов в сыворотке крови.

Сейчас принято выделять ранние симптомы менопаузы (вазомоторные — приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, лабильность АД, учащенное сердцебиение; психоэмоциональные — раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо), средневременные (урогенитальные расстройства — сухость во влагалище, диспареуния, уретральный синдром, цисталгия, недержание мочи; сухость кожи, ломкость ногтей, сухость и выпадение волос) и поздние (сердечно-сосудистые заболевания, постменопаузальный остеопороз, болезнь Альцгеймера) нарушения [75, 89].

В настоящее время все большее внимание уделяется развитию сердечно-сосудистых нарушений у женщин в постменопаузе [41, 54]. Это обусловлено высокой значимостью сердечно-сосудистых заболеваний в популяции и высокой смертностью от них. Известно, что распространенность ССЗ у женщин в возрастной группе от 45 до 64 лет не превышает  $\frac{1}{7}$ – $\frac{1}{9}$ , в то время как в возрасте старше 65 лет сердечно-сосудистыми заболеваниями страдают более  $\frac{1}{3}$  женщин [54, 119]. ИБС у женщин развивается на 7–15 лет позже, чем у мужчин, что, как принято считать в настоящее время, обусловлено кардиопротективным действием женских половых гормонов (преимущественно эстрогенов) [41]. Косвенным доказательством этой гипотезы является и тот факт, что у женщин, перенесших овариэктомию, в 7 раз увеличивается риск развития инфаркта миокарда и в 2 раза повышается уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [61]. В целом же, у женщин, как и у мужчин, ССЗ занимают первое место в структуре общей смертности, составляя 46 %, из которых 50 % приходится на долю ИБС [41]. По данным Фрамингемского исследования, 40 % всех коронарных событий у женщин заканчиваются фатально, причем в 67 % случаев внезапной смерти не предшествует коронарный анамнез [119].

Воздействие эстрогенов на сосудистую стенку может осуществляться как посредством быстрого негеномного мембранного компонента, который реализуется в результате изменения ионной проницаемости мембран и активации мембраносвязанных ферментов, так и через активацию эстрогеновых рецепторов с последующей экспрессией генов (классический геномный путь). Природа этих генов в сосудистой стенке и их связь с вазодилатацией и антипролиферативным эффектом эстрогенов остаются не до конца изученными [142]. Показано, что эстрогены как *in vitro*, так и *in vivo* оказывают модулирующее влияние на сосудистый тонус, в том числе и на тонус коронарных артерий, причем механизм этого воздействия зависит от концентрации эстрогена: в высоких концентрациях  $17\beta$ -эстрадиол вызывает вазодилатацию, воздействуя непосредственно на гладкие миоциты, а в физиологических — опосредованно, модулируя функцию эндотелия [156]. *In vitro* обнаружена возможность эстрогенов тормозить миграцию, пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, а также синтез коллагена и эластина в них [163]. Установлено, что эстрогены способны тормозить апоптоз эндотелиальных клеток [156]. Таким образом, супрессивное воздействие эстрогенов на гиперплазию гладких миоцитов интимы сосудов, функциональное состояние эндотелиальных клеток является одним из вероятных механизмов торможения атеросклеротического процесса у женщин в репродуктивном периоде. Утрата этого защитного воздействия в постменопаузе и приводит к быстрому прогрессированию структурных и функциональных изменений сосудов.

Хорошо известно, что наступление менопаузы сопровождается «неблагоприятными» сдвигами в липидном профиле: ростом уровня холестерина ЛПНП, триглицеридов, липопротеина (a) и снижением содержания холестерина ЛПВП [19, 125]. Наличие дислипидемии является важнейшим фактором риска развития ССЗ у женщин в постменопаузе [77]. Показано, что повышение уровня ОХС и ЛПНП сопряжено со снижением перфузии миокарда [111]. Имеется ряд работ, подтверждающих эффективность заместительной гормональной терапии в отношении восстановления баланса липопротеидов у этих пациенток [60, 164].

Однако уже в первые месяцы постменопаузального периода, еще до реализации всех факторов риска развития ИБС, у пациенток отмечаются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде кардиалгий, нарушений сердечного ритма и не-

специфических изменений на ЭКГ [45, 49]. Эти изменения принято называть дизовариальной кардиомиопатией; однако отсутствие точных диагностических критериев данной нозологической формы, не всегда яркая клиническая картина приводят к поздней диагностике заболевания и отсутствию какой-либо терапии.

Таким образом, наступление менопаузы сопровождается развитием целого комплекса гормональных, метаболических и структурно-функциональных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, способствующих формированию и быстрому прогрессированию кардиоваскулярной патологии у данной категории больных.

## **1.2. Особенности течения артериальной гипертензии в постменопаузе**

Одним из важнейших факторов кардиоваскулярного риска у женщин в постменопаузе является артериальная гипертензия. Хорошо известно, что АГ — фактор риска развития атеросклероза, ИБС и мозгового инсульта [9, 101, 130, 131]. В последние годы появились данные, что не только АГ, но даже и высокие нормальные цифры АД у женщин в постменопаузе ассоциируются с повышенным риском инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти [4, 128].

В целом ряде работ показано, что назначение эстрогенов приводит к снижению АД [15, 164], однако ряд исследователей установили, что заместительная гормональная терапия эстрогенами не нормализует повышенный уровень АД [13, 34]. Это свидетельствует о том, что эстрогеновый дефицит — важный, но не единственный механизм патогенеза АГ у женщин в постменопаузе [6, 27]. Определенное значение, вероятно, имеет избыток андрогенов у этой категории пациенток, описана также патогенетическая роль дефицита дофаминергической активности в гипоталамо-гипофизарной системе и связанных с этим фактом нарушений в системе альдостерон — прогестерон [91]. Имеются данные, что риск развития АГ у женщин связан с функциональным состоянием клеточных мембран: при обнаружении у женщин высокой скорости натриево-литиевого противотранспорта риск развития у них АГ возрастает в 2 раза по сравнению с носителями низкой скорости [70]. Возможные механизмы развития АГ в постменопаузе также включают [77]: увеличение

объема крови после менопаузы; повышение периферического сосудистого сопротивления (как следствие снижения уровня эстрогенов); более высокий базальный уровень норадреналина в плазме крови у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе, а также больший прирост концентрации норадреналина в ответ на стресс.

Известно, что эстрогены подавляют превращение ангиотензина-1 в ангиотензин-2, а также снижают чувствительность АТ<sub>2</sub>-рецепторов [80]. Сведения о состоянии ренинового звена данной системы в доступной литературе противоречивы. Одни авторы отмечают, что после наступления менопаузы у женщин повышается активность ренина плазмы; другие установили, что этот показатель у здоровых женщин в постменопаузе достоверно ниже, чем у сопоставимой группы мужчин и женщин репродуктивного возраста [77]. Есть сведения, что частоты низкорениновой формы АГ у женщин репродуктивного возраста и мужчин сопоставимого возраста достоверно не различаются, в то время как у женщин в постменопаузе этот показатель достоверно выше, чем у мужчин [48]. Ряд авторов отмечали усиление симпатической активности в период постменопаузы [153], другие исследователи обнаружили снижение экскреции катехоламинов с мочой у данной категории женщин, что, напротив, подтверждает гипотезу об уменьшении активности симпатической системы в этой группе пациенток [41].

В последние годы в литературе подробно обсуждается концепция формирования у женщин в постменопаузе менопаузального метаболического синдрома, в основе которого лежит развитие инсулинорезистентности [6, 65]. Частота выявления этого состояния у женщин в менопаузальном периоде варьирует от 38 до 49 % [8, 78]. Основным патофизиологическим механизмом ММС является увеличение массы тела после менопаузы с формированием абдоминально-висцерального ожирения [6]. Хорошо известно, что адипоциты висцеральной жировой ткани менее чувствительны к инсулину, и поэтому у таких пациенток имеет место выраженная инсулинорезистентность [159], которая, в свою очередь, является фактором риска не только артериальной гипертензии, но и атеросклероза и ИБС, а также нарушений углеводного обмена. Гиперинсулинемия, являющаяся следствием инсулинорезистентности, приводит к парадоксальной вазоконстрикции и увеличению минутного объема кровотока в результате стимуляции симпатической нервной системы. Поскольку инсу-

лин участвует в регуляции ряда механизмов трансмембранного транспорта, его избыток приводит к повышению концентрации ионов натрия и кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток артериол, что сопровождается повышением их чувствительности к прессорному влиянию норадреналина и ангиотензина. Инсулин увеличивает реабсорбцию ионов натрия в почках, способствуя задержке внеклеточной жидкости, и усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток артериол, вызывая сужения их просвета [8]. Показано, что ММС формируется не только у пациенток с естественной менопаузой, но и у больных, перенесших гистерэктомию, причем временные сроки его развития составляют 3–5 лет после оперативного вмешательства [86].

Таким образом, механизмы развития АГ у женщин в постменопаузе многообразны, сложны и еще до конца не раскрыты, как и взаимоотношения между индивидуальными характеристиками суточного профиля АД и поражениями органов-мишеней (прежде всего миокарда).

В наше исследование были включены женщины как с естественной постменопаузой (61 чел.), так и пациентки, перенесшие различные оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы (142 чел.). В качестве причин хирургического вмешательства выступали: миома матки, кисты яичников, эндометриоз, тубоовариальные опухоли.

Из 142 прооперированных женщин 35 (24,7 %) перенесли пангистерэктомию; 48 пациенток (33,8 %) — гистерэктомию в сочетании с односторонней аднексэктомией и резекцией второго яичника; 27 больных (19 %) — гистерэктомию в сочетании с односторонней аднексэктомией и сохранением второго яичника и 32 пациентки (22,5 %) — гистерэктомию без удаления придатков. У всех прооперированных женщин с полностью или частично сохраненными яичниками изучен уровень эстрадиола, тропных гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ), и в дальнейшем эти больные включались в исследование только при снижении концентрации эстрадиола и уровне ФСГ более 30 МЕ/л, что является лабораторным признаком климакса.

При лабораторном обследовании пациенток, включенных в исследование, получены следующие результаты: уровень эстрадиола составил в среднем  $72,6 \pm 6,78$  пмоль/л, уровень ФСГ —  $37,9 \pm 2,18$  МЕ/мл, соотношение ЛГ/ФСГ —  $0,9 \pm 0,08$ .

Среди женщин с естественной постменопаузой преобладали возрастные группы от 41 до 45 лет (42,6 %) и от 46 до 50 лет

(34,4 %). Среди женщин с хирургической постменопаузой доминировала возрастная группа от 41 до 45 лет (72,5 %), пациенток в возрасте старше 50 лет в исследование не включали, поскольку у них имелись клинические признаки ИБС, подтвержденные при дальнейшем инструментальном обследовании.

При анализе длительности менопаузы выявлено, что практически в равной степени представлены группы с длительностью менопаузы от 1 года до 3 лет, от 3 до 5 и от 5 до 10 лет. Количество пациенток с длительностью менопаузы менее 1 года составило 8,9 %, это были преимущественно женщины, перенесшие пангистерэктомию, у которых клиническая картина климактерического синдрома развивалась уже в первые недели и месяцы после операции. В группу пациенток с длительностью менопаузы более 10 лет (12,8 %) вошли преимущественно женщины с естественной постменопаузой, а также прооперированные на органах репродуктивной системы с сохранением одного или обоих яичников.

В нашем исследовании клиника климактерического синдрома той или иной степени выраженности представлена у 175 чел. (86,2 %), что объясняется условиями отбора — большинство пациенток обратились к врачу самостоятельно по поводу наличия тех или иных жалоб. Среди клинических симптомов климактерического синдрома наиболее часто встречались «приливы жара» (94,6 %), потливость (88,7 %), повышенная возбудимость (72,4 %), головные боли (74,9 %), утомляемость (55,2 %), непереносимость высокой температуры (53,2 %), снижение памяти (51,2 %). Несколько реже отмечались нарушения сна (44,8 %), изменения настроения (41,9 %), головокружение (41,4 %). Лишь около трети и менее пациенток отмечали сердцебиение в покое (35,5 %), мышечно-суставные боли (33,5 %) и изменения аппетита (20,7 %). Большинство пациенток расценивали вышеуказанные симптомы как проявление климакса, но практически никто из них не обращался по этому поводу ни к гинекологу, ни к терапевту. Ни одна больная, в том числе и женщины, перенесшие пангистерэктомию, не получала заместительную гормональную терапию. Сто восемь пациенток (53,2 %) эпизодически принимали различные растительные и гомеопатические препараты для купирования симптомов менопаузы, отмечая кратковременный неполный эффект от их использования.

По степени тяжести климактерического синдрома больные распределились следующим образом (рис. 1.1): практически 60 %

пациенток демонстрировали клиническую картину климактерического синдрома средней степени тяжести, у 18 % женщин сформировался легкий, а у 9 % больных — тяжелый климактерический синдром. Физиологическое течение постменопаузального периода отмечено лишь у 14 % участниц исследования.

Подавляющее большинство пациенток — 172 чел. (84,7 %) имели, согласно классификации ВОЗ, избыточную массу тела (79 чел., 38,9 %) или ожирение (93 чел., 45,8 %). Кроме того, оценивалось распределение жировой ткани путем измерения окружности талии и бедер и вычисления соотношения этих показателей. Абдоминальное ожирение (соотношение ОТ/ОБ > 0,8) диагностировано у 52,7 % пациенток (107 чел.).

Кроме того, клинически и путем проведения СМАД оценивали уровень артериального давления у каждой пациентки с целью выявления синдрома АГ. Необходимо отметить, что при сборе анамнеза уделяли особое внимание выяснению возможного наличия АГ до наступления менопаузы. В нашем исследовании ни одна пациентка не страдала гипертонической болезнью или какими-либо симптоматическими гипертензиями; первые эпизоды повышения АД зарегистрированы лишь после наступления менопаузы. Указанный факт мы трактовали в большинстве случаев как проявление климактерического синдрома. Диагноз АГ выставляли лишь тем пациенткам, у которых он был подтвержден проведением СМАД. В результате выявлено, что частота встречаемости артериальной гипертонии не отличалась в группах пациенток с естественной и хирургической постменопаузой и составила 45,0 и 42,3 % соответственно.

При анализе особенностей суточного профиля АД также не обнаружено различий между женщинами, находившимися в со-

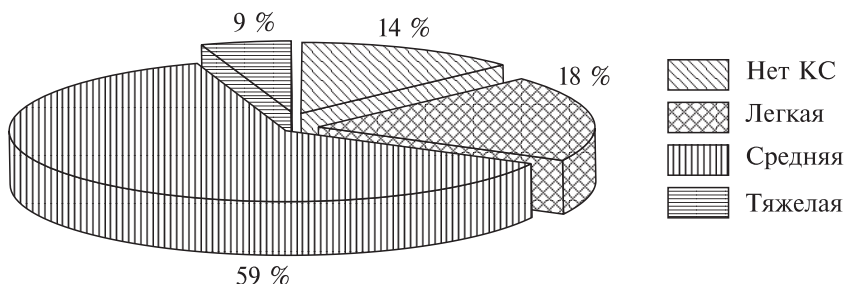


Рис. 1.1. Распределение больных в зависимости от степени тяжести климактерического синдрома.



Таблица 1.1  
Распределение больных по типу суточного профиля АД

Тип суточного профиля АД	Постменопауза		p
	естественная	хирургическая	
Дипперы	31/50,8	69/48,6	NS
Нондипперы	14/22,9	34/23,9	NS
Гипердипперы	15/24,7	36/25,4	NS
Найтпикеры	1/1,6	3/2,1	NS
Всего...	61/100	142/100	

Примечание. NS — отсутствие статистически значимых различий между группами; в числителе число больных, в знаменателе — процент.

группах пациенток с естественной и хирургической менопаузой соответственно). Необходимо отметить, что суточный профиль АД анализировался и у тех пациенток, у которых, по критериям оценки данных СМАД, диагноз артериальной гипертонии был неправомерен, поскольку более чем у половины из них при нормальных усредненных цифрах АД регистрировались патологические типы суточного профиля АД.

Проанализировав частоту встречаемости различных типов суточного профиля АД в зависимости от наличия АГ, мы получили данные, представленные в табл. 1.2.

Установлено, что частота встречаемости физиологического суточного профиля АД (дипперы) была одинаковой в группах женщин, имевших нормальные или повышенные цифры АД. Пациентки с избыточным ночным снижением АД значительно чаще встречались среди нормотоников, а больные с отсутствием ночного снижения АД — среди страдающих артериальной ги-

стоянии естественной или хирургической постменопаузы (табл. 1.1).

Таким образом, лишь около половины пациенток имели физиологический суточный профиль АД (дипперы), остальные женщины демонстрировали тот или иной тип патологического суточного профиля. Примерно в равной мере были представлены нондипперы и гипердипперы, значительно меньше было найтпикеров (1,6 и 2,1 % в

Таблица 1.2  
Распространенность типов суточного профиля АД у женщин в постменопаузе в зависимости от наличия АГ

Тип суточного профиля	Пациентки с АГ (n = 88)	Нормотоники (n = 115)	p
Дипперы	43/48,8	57/49,6	NS
Гипердипперы	15/17,1	36/31,3	0,018
Нондипперы/Найтпикеры	30/34,1	22/19,1	0,008

Примечание. NS — отсутствие статистически значимых различий между группами. В числителе — число больных, в знаменателе — процент.



пертензией. При этом ночное повышение АД отмечалось только при наличии у пациенток АГ, в группе нормотоников таких случаев не наблюдалось.

Таким образом, установлено, что даже те женщины, у которых по данным СМАД не был выставлен диагноз АГ (отмечались нормальные усредненные цифры АД), примерно в половине случаев демонстрировали тот или иной вариант патологического суточного профиля. При этом выявлено, что распространенность как самой гипертензии, так и различных типов суточного профиля АД не зависела от типа менопаузы.

При анализе антигипертензивной терапии, которую получали пациентки до включения в исследование, обнаружено, что лишь 16 женщин (18,2 % среди всех больных, у которых была выявлена АГ) получали ее регулярно. Преимущественно они использовали эналаприл (12 чел., 13,6 %) либо верапамил (4 чел., 4,6 %). На фоне проводимой терапии отмечался нестойкий эффект с периодическими эпизодами повышения АД. Остальные 72 пациентки (81,8 %), периодически регистрируя у себя повышенные цифры АД, никакого лечения не получали; часть из них вообще не подозревали о наличии АГ, хотя и предъявляли жалобы на периодически возникающие головные боли, мелькание мушек перед глазами, головокружение.

При проведении ЭКГ-обследования неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса (в виде сглаженности, изоэлектричности зубца *T* либо в виде слабоотрицательных зубцов *T* в грудных отведениях) выявлены у 75 (36,9 %) больных. При проведении суточного мониторинга ЭКГ ишемических изменений сегмента *ST* не выявлено ни у одной пациентки. Особое внимание уделяли исследованию липидного профиля, так как известно, что у женщин в постменопаузе дислипидемия развивается достаточно часто. В нашем исследовании повышение уровня общего холестерина и различные сдвиги в показателях липидного спектра (повышение уровня ЛПНП, снижение уровня ЛПВП, повышение коэффициента атерогенности, гипертриглицеридемия) выявлены у 127 больных (62,6 %), при этом в зависимости от типа менопаузы (естественная или хирургическая) различий в частоте выявляемости дислипидемии не было. Всем пациенткам были даны рекомендации по немедикаментозной терапии: расширение режима двигательной активности, соблюдение диеты с ограничением насыщенных жиров и увеличением в рационе овощей, фруктов и морской рыбы.

Некоторым пациенткам (37 чел., 18,2%), у которых через 3 мес немедикаментозной терапии 5-летний риск по таблице SCORE превышал 5%, были назначены статины в среднетерапевтических дозах.

### **1.3. Нарушения кардиогемодинамики у женщин в постменопаузе**

Хорошо известно, что при АГ поражение сердца служит одним из наиболее серьезных проявлений этого заболевания и мощным фактором риска развития ИБС, сердечно-сосудистых осложнений и смерти [28]. Многие авторы указывают, что наиболее характерным изменением сердца у пациентов с АГ является гипертрофия ЛЖ [21, 135]. Патогенетические аспекты ее формирования окончательно не установлены. Полагают, что ведущая роль в инициации развития ГЛЖ принадлежит механическим (систолическое напряжение стенок ЛЖ, увеличение объема циркулирующей крови и ее вязкости, общего периферического сопротивления и др.) и нейрогуморальным (влияние ренин-ангиотензиновой и симпатической систем) факторам [21]. Среди других нейротрофических гормонов, которые могут играть определенную роль в развитии ГЛЖ, называют инсулин и трийодтиронин, а также предсердный натрийуретический пептид [142]. Определенный вклад в формирование ГЛЖ может вносить и наличие избыточной массы тела, особенно андроидного ожирения [83].

Исследования последних лет показали, что гипертрофия ЛЖ является далеко не единственным вариантом изменения архитектоники ЛЖ при АГ [143]. С развитием эхокардиографической диагностики и более углубленным изучением данной проблемы стало очевидным, что анатомические изменения при АГ не всегда сопровождаются нарастанием массы миокарда. Оказалось, что в большом проценте случаев происходит изменение геометрии левого желудочка, в частности уменьшение размеров его полости, при нормальной массе миокарда. В настоящее время чаще используется термин «ремоделирование миокарда» как более широкое понятие, чем собственно ГЛЖ [63, 143], а ГЛЖ рассматривается как частный случай ремоделирования структуры сердца, возникающего у больных АГ [87, 144]. Большинство авторов в своих работах пользуется классификацией ремоделирования ЛЖ, предложенной А. Canau (1992), согласно которой выделяют кон-

центрическую и эксцентрическую гипертрофию, а также концентрическое ремоделирование левого желудочка [143]. Эта классификация основана на определении индекса массы миокарда левого желудочка и относительной толщины его стенки. Выделение вышеуказанных типов ремоделирования левого желудочка при АГ имеет большое клиническое значение, так как от типа ремоделирования зависят количество осложнений и прогноз пациентов. По данным ряда авторов, наличие КГ ЛЖ у больных АГ предрасполагает к развитию ИБС и желудочковых нарушений ритма, а формирование ЭГ ЛЖ — к прогрессированию сердечной недостаточности [72]. Установлено, что у пациентов с КГ ЛЖ, по сравнению с больными, имеющими ЭГ ЛЖ, чаще встречаются нарушения сердечного ритма (37,8 и 12,5 % соответственно, по данным суточного мониторирования ЭКГ) [72]. Ряд авторов [144] считают, что наихудший прогноз имеют пациенты с концентрическим ремоделированием левого желудочка.

Все вышеуказанные данные получены в исследованиях, включавших преимущественно пациентов с АГ. Данные о состоянии процессов ремоделирования сердца в постменопаузальном периоде немногочисленны и не всегда согласуются друг с другом. Как известно, АГ формируется не у всех женщин в постменопаузе, однако нарушения структуры и функции ЛЖ отмечаются в большинстве случаев. Так, Ю.Н. Медведева (2005) установила, что характер ремоделирования сердца определяется генезом климакса, выраженностью метаболического синдрома, он тесно взаимосвязан с абдоминальным ожирением и расстройствами углеводного обмена [50]. В этом исследовании показано, что у больных в хирургическом климаксе чаще развивается ЭГ ЛЖ, а у женщин с естественной менопаузой — КГ ЛЖ, при этом нарушения архитектоники ЛЖ выявлены как у пациенток с АГ, так и у нормотоников [50]. Известно, что с наступлением менопаузы при сопоставимом уровне АД ГЛЖ чаще встречается у женщин, чем у мужчин, являясь (наряду с уровнем АД) предиктором развития инсульта и сердечной недостаточности, причем предиктором более строгим у женщин, чем у мужчин [69, 98, 147]. В работе A.L. Hinderliter и соавт. (2002) показано, что у женщин в постменопаузе рано начинает формироваться не гипертрофия ЛЖ, а его концентрическое ремоделирование с увеличением относительной толщины стенки ЛЖ [105].

Проведено большое количество исследований, посвященных изучению возможности регресса ГЛЖ на фоне проводимой те-

рапии у женщин в постменопаузе. Установлено, что к уменьшению массы миокарда ЛЖ приводит назначение заместительной гормонотерапии [113, 152, 164], тиболона [18], а также ряда антигипертензивных препаратов: индапамида, мозексиприла, небиволола, амлодипина [85].

Исследования последних лет показали, что среди больных с сердечной недостаточностью значительную часть составляют пациенты с нормальной сократительной способностью миокарда. Развитие у них симптомов недостаточности кровообращения можно объяснить только нарушением диастолической функции сердца [103, 137]. Особенно это касается женщин [68, 98]. В развитии диастолической дисфункции ЛЖ при его гипертрофии играет роль ренин-ангиотензин-альдостероновая система [2, 147]. Кроме того, в развитии сердечной недостаточности принимают участие различные генетические факторы: происходит экспрессия генов, участвующих в формировании сердца в фетальный период (субъединицы креатинкиназы В,  $\alpha 3$ -субъединицы Na—K—АТФазы, изомиозина V3), и подавление соответствующих «взрослых» форм этих генов (M-субъединицы КФК, изомиозина V1 и др.) [53]. В последние годы появились данные, что нарушения диастолического наполнения не всегда развиваются на фоне наличия ГЛЖ; у части пациентов АГ ДД ЛЖ обнаруживается при неизменной массе и геометрии миокарда. М.П. Рубанова и соавт. (2006) рассматривают такой вариант ремоделирования как дезадаптивный, сопровождающийся высоким риском развития клинически выраженной сердечной недостаточности [57].

Таким образом, диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка — это следствие нарушения процесса активной релаксации и нарастания жесткости камер сердца; эти процессы находятся во взаимодействии, и у каждого конкретного пациента вклад их в формирование ДД ЛЖ различен [31].

Сведения о состоянии диастолической функции у женщин в постменопаузе в литературе немногочисленны. Так, А.И. Мартынов и соавт. (1998) установили, что у пациенток с климактерической миокардиодистрофией диастолическая дисфункция ЛЖ встречается в 70 % случаев, при этом характер нарушений диастолического наполнения определяется длительностью менопаузы [59]. В работе Ю.Л. Шевченко и соавт. (2002) показано, что при миокардиодистрофии, связанной с естественным климаксом, отмечалось тахизависимое увеличение пиковой скорости поздней-

го наполнения, а при миокардиодистрофии после двусторонней овариэктомии — повышение пиковой скорости раннего наполнения; эти изменения происходили при тенденции к нарушению реполяризации в миокарде и повышению его жесткости [92]. В.В. Скибицкий и соавт. (2005) считают, что нарушение диастолической функции ЛЖ в раннем периоде естественного климакса взаимосвязано с систолической АГ, а в хирургическом климаксе — с абдоминальным распределением жира [74]. В исследовании Д.В. Ковалева и соавт. (2002) установлено, что показатели диастолической функции у женщин в постменопаузе без нарушений сердечного ритма не отличались от показателей в группе женщин репродуктивного возраста, а вот у пациенток с аритмическим синдромом нарушения диастолического наполнения выявлялись значительно чаще [44]. Механизмы развития нарушений диастолы у женщин в постменопаузе до конца не раскрыты. Имеется предположение, что важную роль играет дефицит эстрогенов, являющихся природными антагонистами кальция, в результате чего развиваются кальциевая перегрузка и нарушение расслабления миокарда [81].

Вопрос о взаимосвязи особенностей циркадных колебаний АД, а также особенностей геометрии ЛЖ со степенью нарушения диастолической функции ЛЖ у женщин в постменопаузе в литературе практически не освещен. В небольшом количестве исследований продемонстрирован эффект проводимого лечения у женщин в постменопаузе в отношении увеличения ударного объема ЛЖ и оптимизации его диастолической функции на фоне назначения мозексиприла [75], ЗГТ клиогестом и эстрофемом [17], а также прогиновой, цикло-прогиновой и климонормом [38].

Таким образом, проблема взаимоотношений структурных изменений миокарда с его функциональными характеристиками до сих пор остается предметом дискуссии, так же как и вопрос о влиянии на структуру и функцию миокарда типа менопаузы, наличия и тяжести постменопаузальной гипертензии, ее длительности и некоторых других факторов (возраст, избыточная масса тела, избыток некоторых нейрогормонов и др.).

Эхокардиографическое исследование было проведено всем включенным в наше исследование пациенткам. При проведении эхокардиографического исследования, кроме комплекса стандартных морфометрических показателей, изучены параметры трансмитрального потока, на основании которых у каждой па-

циентки определялся тип спектра потока. В нашем исследовании встречались лишь два типа спектра: нормальный и гипертрофический. При изучении диастолической функции левого желудочка принято решение не усреднять показатели транзитрального потока в группах, поскольку усреднение лишает их физиологического смысла для каждого конкретного пациента. Диастолическая дисфункция была оценена как качественный показатель, который имеет лишь две характеристики: есть — нет. Нарушение диастолического наполнения выявлено у 117 (57,6 %) женщин в постменопаузе. Оценив частоту встречаемости диастолической дисфункции в зависимости от типа менопаузы, мы убедились, что различий по данному показателю между группами не было: у пациенток с естественной менопаузой ДД встречалась в 54 %, а при хирургическом климаксе — в 59 % случаев. Различий по указанному параметру не выявлено и при сопоставлении групп в зависимости от наличия артериальной гипертензии: 59 % у женщин с АГ и 57 % у нормотоников.

В нашей работе мы выделили группы больных, имеющих тот или иной тип геометрии левого желудочка (концентрическая гипертрофия (КГ ЛЖ) — увеличение ММ ЛЖ и ОТС ЛЖ; эксцентрическая гипертрофия (ЭГ ЛЖ) — увеличение ММ ЛЖ при нормальной ОТС ЛЖ; концентрическое ремоделирование (КР ЛЖ) — увеличение ОТС ЛЖ при нормальной массе миокарда ЛЖ; нормальная геометрия ЛЖ (НГ ЛЖ) — нормальные величины ММ ЛЖ и ОТС ЛЖ), и изучили особенности состояния кардиогемодинамики, в том числе и показателей транзитрального потока, в зависимости от структурного состояния ЛЖ. Суммарная частота встречаемости различных геометрических моделей в изученной группе больных представлена на рис. 1.2. Установлено, что лишь каждая пятая женщина не имела нарушений архитектоники ЛЖ, практически у половины пациенток была сформирована концентрическая гипертрофия ЛЖ, у 28 % больных при нормальной массе миокарда ЛЖ отмечалось изменение его полости (сформировалось концентрическое ремоделирование ЛЖ), реже всего (в 9 % случаев) определялось наличие эксцентрической гипертрофии ЛЖ.

При анализе частоты встречаемости той или иной геометрической модели архитектоники ЛЖ у пациенток с различными типами менопаузы выявлены статистически значимые различия. Так, в группе больных с хирургической менопаузой практически у половины пациенток регистрировалась концентрическая ги-

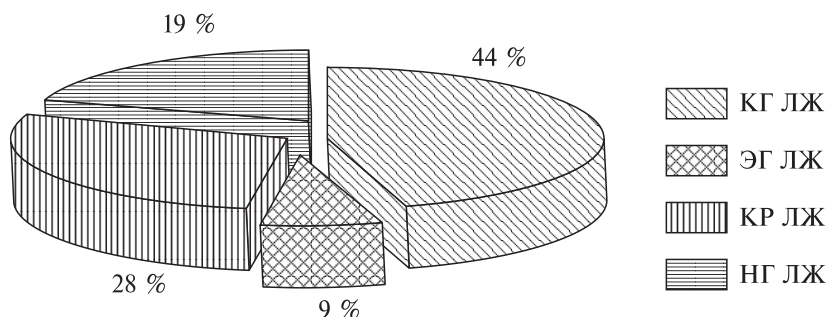


Рис. 1.2. Частота встречаемости различных моделей архитектуры ЛЖ у женщин в постменопаузе.

пертрофия ЛЖ, в то время как нормальные показатели геометрии ЛЖ выявлены лишь у 15,5 % женщин. В группе пациенток в состоянии естественной менопаузы чаще формировалась ЭГ ЛЖ, и так же чаще геометрия ЛЖ оставалась ненарушенной (табл. 1.3).

Известно, что состояние диастолической функции ЛЖ определяется рядом факторов: ригидностью и эластичностью миокарда, давлением в левом предсердии и аорте, длительностью сердечного цикла и другими [23, 31]. Гипертрофия ЛЖ приводит прежде всего к увеличению ригидности его стенок [105]. Установлено, что при гипертензии диастолическая дисфункция практически одинаково часто встречалась у пациентов, ремоделирование ЛЖ у которых протекало с увеличением массы миокарда (ЭГ и КГ ЛЖ), однако и в отсутствие нарушений геометрии ЛЖ пациенты с диастолической дисфункцией ЛЖ составляли 13 % [23]. В нашем исследовании суммарная частота встречаемости гипертрофии ЛЖ составила 54,1 % в группе больных с естественной менопаузой и 52,8 % у пациенток, перенесших оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы, что согласуется с данными ряда авторов [20, 95]. При этом преобладающим вариантом ремоделирования является концентрическая гипертрофия ЛЖ — самый не-

Таблица 1.3  
Частота встречаемости геометрических моделей ЛЖ в зависимости от типа менопаузы, %

Тип геометрии ЛЖ	Менопауза		p
	естественная n = 61	хирургическая n = 142	
КГ ЛЖ	34,4	47,9	0,049
ЭГ ЛЖ	19,7	4,9	0,0002
КР ЛЖ	19,7	31,7	0,0015
НГ ЛЖ	26,2	15,5	0,0017



Таблица 1.4  
Частота встречаемости нарушений диастолического наполнения в зависимости от геометрической модели ЛЖ, %

Тип геометрии ЛЖ	Число больных с ДД ЛЖ	Процент больных с ДД ЛЖ
КГ ЛЖ ( $n = 89$ )	75	84,3*, **, ***
ЭГ ЛЖ ( $n = 19$ )	6	31,6*, **
КР ЛЖ ( $n = 57$ )	30	52,6*
НГ ЛЖ ( $n = 38$ )	6	15,8

Примечание. \* — статистическая значимость различий по сравнению с пациентами, имевшими НГ ЛЖ ( $p < 0,001$ ); \*\* — по сравнению с пациентами, имевшими КР ЛЖ ( $p < 0,01$ ); \*\*\* — по сравнению с пациентами, имевшими ЭГ ЛЖ ( $p < 0,001$ ).

постменопаузе, и поэтому нами был предпринят подобный анализ. Выявлено, что нарушения диастолической функции встречаются у подавляющего большинства женщин с КГ ЛЖ, практически у половины больных с КР ЛЖ, достоверно отличаясь от пациенток с ЭГ ЛЖ и НГ ЛЖ (табл. 1.4).

Интересно, что фракция выброса ЛЖ ( $70,7 \pm 5,9\%$ ) и степень систолического укорочения ( $39,4 \pm 5,5\%$ ) в изученных группах не различались и ни в одном случае не выходили за пределы референтной нормы, что свидетельствует об отсутствии влияния особенностей геометрии ЛЖ на его систолическую функцию на данном этапе формирования нарушений архитектоники миокарда.

Пытаясь ответить на вопрос, является ли артериальная гипертензия основным движущим фактором в формировании нарушений кардиогемодинамики, мы предприняли попытку установить, различается ли частота встречаемости той или иной модели архитектоники ЛЖ в группах пациенток, имевших нормальные или повышенные цифры АД (табл. 1.5).

Установлено, что у больных с повышенным АД, достоверно чаще формировалась КГ ЛЖ, а у женщин с нормотонией чаще встречались КР ЛЖ и НГ ЛЖ. Обращает на себя внимание тот факт, что отсутствие нарушений геометрии ЛЖ — довольно редкое явление даже в группе больных без артериальной гипертензии (лишь 23,5%). Полученные результаты согласуются с данными Ю.Н. Медведевой (2005), установившей, что нарушения диастолического наполнения зарегистрированы у женщин как с артериальной гипертензией, так и без нее [50].

благоприятный в плане развития сердечной недостаточности тип геометрии [72]. Имеются данные, что указанный тип архитектоники ЛЖ сохраняется даже на фоне проводимой терапии и является немодифицируемым фактором кардиоваскулярного риска [105]. Нам не удалось обнаружить в литературе сведений, касающихся распространенности нарушений диастолического наполнения в зависимости от типа геометрии ЛЖ у женщин в



Таблица 1.5

Частота встречаемости различных геометрических моделей ЛЖ в зависимости от наличия артериальной гипертензии, %

Наличие АГ	НГ ЛЖ	КР ЛЖ	КГ ЛЖ	ЭГ ЛЖ
Выявлена ( $n = 88$ )	12,5	20,5	60,2	6,8
Отсутствует ( $n = 115$ )	23,5	33,9	31,3	11,3
$p$	0,034	0,042	0,005	NS

Примечание. NS — отсутствие статистически значимых различий.

Определенный интерес представляет собой также попытка обнаружить взаимосвязь между частотой встречаемости той или иной модели архитектоники ЛЖ и особенностями циркадных колебаний АД. Хорошо известно, что при гипертонической болезни тип суточного профиля АД вносит свой вклад в формирование нарушений архитектоники ЛЖ [23]. Сведений о том, как взаимосвязаны указанные характеристики у женщин в постменопаузе, в литературе практически нет. В связи с этим мы оценили частоту встречаемости различных геометрических моделей ЛЖ у женщин в постменопаузе в зависимости от типа суточного профиля АД и выявили (табл. 1.6), что геометрия ЛЖ одинаково часто остается ненарушенной у дипперов и нондипперов (22 и 23,1 % соответственно), тогда как у пациенток-гипердипперов отсутствие изменений геометрии ЛЖ — более редкое явление (лишь 7,8 %,  $p < 0,01$ ).

Неожиданным оказался тот факт, что в группе гипердипперов максимальная частота встречаемости концентрической гипертрофии ЛЖ составляла 52,9 %, при этом в группе нондипперов этот показатель был равен 28,8 % ( $p < 0,01$ ), а в группе дипперов — 47 % ( $p < 0,01$ ). Частота формирования концентрического ремоделирования была максимальной у пациенток-нондипперов и найтпикеров (48,1 %), что достоверно больше ука-

Таблица 1.6

Частота встречаемости различных типов геометрии ЛЖ в зависимости от особенностей суточного профиля АД, %

Тип суточного профиля АД	НГ ЛЖ	КР ЛЖ	КГ ЛЖ	ЭГ ЛЖ
Дипперы ( $n = 100$ )	22	15	47	16
Нондипперы/Найтпикеры ( $n = 52$ )	23,1	48,1*	28,8**	—
Гипердипперы ( $n = 51$ )	7,8*,***	33,4*,***	52,9**,***	5,9*

Примечание. \* —  $p < 0,001$  по сравнению с дипперами; \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с дипперами; \*\*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с нондипперами.

занной величины в группах дипперов (15 %,  $p < 0,01$ ) и гипердипперов (33,4 %,  $p < 0,01$ ). Пациенток с эксцентрической гипертрофией ЛЖ среди лиц с отсутствием ночного снижения АД не встречалось, распространенность указанной модели среди гипердипперов была достоверно ниже, чем среди дипперов (5,9 и 16 % соответственно,  $p < 0,001$ ). Таким образом, концентрические типы ремоделирования, наименее благоприятные в плане развития сердечной недостаточности и ИБС, чаще всего формируются у гипердипперов и нондипперов.

При проведении анализа корреляционных взаимосвязей между параметрами суточного профиля АД и структурно-функциональными характеристиками ЛЖ установлено, что с такими параметрами, как ТМЖП, ТЗС ЛЖ, ИММ ЛЖ и ДД ЛЖ, коррелировали среднесуточные, среднедневные и средненочные цифры САД, ДАД и СрАД, а также индексы времени САД, ДАД и СрАД (коэффициенты корреляции от 0,31 до 0,39,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, тип менопаузы не влияет на частоту развития артериальной гипертензии и диастолической дисфункции ЛЖ, но тесно взаимосвязан с особенностями ремоделирования ЛЖ. Наличие артериальной гипертензии обуславливает более частое формирование такой гемодинамически невыгодной геометрической модели ЛЖ, как его концентрическая гипертрофия. Особенности нарушений архитектоники ЛЖ (его геометрическая модель) патогенетически взаимосвязаны также и с особенностями циркадных колебаний АД. Нарушения архитектоники ЛЖ и его диастолической функции выявлены также у подавляющего большинства больных с нормотонией. Нарушения диастолического наполнения ЛЖ зависят не только от нарастания массы миокарда ЛЖ, но и от характеристик его полости, т.е. от геометрической модели архитектоники ЛЖ.

Безусловно, достаточно сложно объяснить механизмы формирования нарушений архитектоники ЛЖ у включенных в исследование пациенток, поскольку известно, что ведущая роль в инициации развития изменений архитектоники ЛЖ принадлежит не только механическим (систолическое напряжение стенок левого желудочка, увеличение объема циркулирующей крови и ее вязкости, общего периферического сопротивления и др.), но и нейрогуморальным (влияние ренин-ангиотензиновой и симпатической систем) факторам [21]. Определенный вклад в развитие гипертрофии ЛЖ могут вносить изменения концентрации инсулина и триглицеридов, а также предсердного натрийуретиче-

ского пептида [92]. В нашем исследовании, к сожалению, эти параметры не оценивались, хотя из данных литературы хорошо известно, что у женщин в постменопаузе имеют место и увеличение объема крови с повышением периферического сосудистого сопротивления (вследствие снижения уровня эстрогенов) [29], и увеличение концентрации медиаторов ренин-ангиотензиновой системы [124], и симпатикотония [29]. Последняя, в свою очередь, может прямо или опосредованно (через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему) инициировать и поддерживать процессы избыточного несбалансированного роста кардиомиоцитов [147]. Вероятно, в случае наличия у пациенток синдрома артериальной гипертензии основной движущей силой, вызывающей нарушения кардиогемодинамики, является именно перегрузка давлением, поэтому чаще всего формируется концентрическая гипертрофия ЛЖ. В случае же нормотонии, очевидно, большее значение имеет нейрогуморальный дисбаланс, приводящий к более частому формированию вариантов ремоделирования с изменением не только массы миокарда ЛЖ, но и характеристик его полости. Схожие результаты получены в работе A.L. Hinderliter и соавт. (2002), установивших, что у женщин в постменопаузе рано начинается формироваться не гипертрофия ЛЖ, а его концентрическое ремоделирование с увеличением относительной толщины стенки ЛЖ [105].

#### **1.4. Метаболические и иммунологические механизмы формирования сердечно-сосудистых нарушений у женщин в постменопаузе**

В последние годы опубликован ряд работ, посвященных изучению свободнорадикальных процессов в организме при различных патологических состояниях: атеросклерозе [46], ишемической болезни сердца [24], постинфарктной сердечной недостаточности [55] и многих других.

Данные литературы о состоянии процессов свободнорадикального окисления у женщин в постменопаузе немногочисленны и часто противоречивы. Большинство авторов обнаруживают повышение уровня продуктов липопероксидации в сыворотке крови при одновременном снижении общей антиокислительной активности сыворотки у женщин в постменопаузе [62, 151]. G. Bednarek-Tupicowska и соавт. (2001) выявили отрицательную корреляционную взаимосвязь уровня эстрадиола в сыворотке

крови женщин в постменопаузе с содержанием перекисей липидов и положительную — с активностью глутатионпероксидазы [151]. Вопрос о влиянии ЗГТ на состояние системы ПОЛ — антиоксиданты также до конца не решен. В ряде исследований отмечена способность проводимой ЗГТ снижать концентрацию продуктов липопероксидации в сыворотке крови [112, 151, 156], так же как и подверженность ЛПНП окислительной модификации [163], а также способствовать увеличению активности антиоксидантных систем [157]. Установлено, что *in vitro* антиоксидантная активность эстрадиола в 10–100 раз выше антиоксидантной активности токоферолов и мелатонина [155]. Обнаружено, что подобное действие присуще не только эстрадиолу, но и эстриолу [157]. Показано, что антирадикальные свойства эстрадиола усиливаются при совместном назначении статинов [149] и аскорбиновой кислоты [100]. В то же время в ряде работ установлено, что при проведении ЗГТ женщинам в постменопаузе эстрогены не оказывали благотворного влияния ни на уровень продуктов липопероксидации, ни на уязвимость ЛПНП в отношении перекисной модификации [141], сходные результаты получены и *in vitro* [146].

Таким образом, вопрос о состоянии процессов липопероксидации и антирадикальной защиты у женщин в постменопаузе, как и проблема изменений в системе ПОЛ — антиоксиданты под влиянием проводимой терапии, в настоящее время далеки от разрешения.

Малоизученным остается вопрос о взаимосвязи процессов липопероксидации и антирадикальной защиты с гипертрофией левого желудочка и/или сердечной недостаточностью. Рассмотрению этой проблемы посвящены немногочисленные работы, в основном включавшие пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. Так, А.К. Dhalla и соавт. (1996) показали, что в эксперименте в гипертрофированном миокарде отмечаются увеличение антиоксидантного резерва (увеличение активности супероксиддисмутазы) и уменьшение окислительного стресса [115]. По мере развития недостаточности гипертрофированного сердца отмечается снижение активности систем антиокислительной защиты (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза), сопровождающееся нарастанием концентрации продуктов ПОЛ. Интересно, что в вышеуказанных исследованиях активность каталазы в миокарде не изменялась ни при развитии гипертрофии миокарда, ни по мере формирования сердечной недостаточности. От-

мечено, что в эксперименте интенсификация процессов ПОЛ играет важную роль в регрессии гипертрофированного сердца [115].

Работ, посвященных роли дисбаланса в системе ПОЛ — антиоксиданты в формировании гипертрофии ЛЖ, диастолической сердечной недостаточности, а также нарушений функции эндотелия у женщин в постменопаузе, в доступной литературе обнаружить не удалось.

Таким образом, изучение патогенетической роли свободно-радикальных механизмов в развитии сердечно-сосудистых нарушений у женщин после наступления менопаузы представляет собой несомненный интерес.

При оценке состояния системы ПОЛ — антиоксиданты у включенных в наше исследование пациенток установлено (табл. 1.7), что количество диеновых конъюгатов, а также конечных продуктов ПОЛ (оснований Шиффа) как в сыворотке крови, так и в мембранах эритроцитов в группе больных с нормальной геометрией левого желудочка не отличалось от показателей здоровых женщин с сохраненной менструальной функцией. При этом уровень кетодиенов и сопряженных триенов, соотношения  $E_{232/220}$  и  $E_{278/220}$ , количество ТБК-позитивного материала в сыворотке крови и эритроцитах были умеренно повышены, а общая антиокислительная активность сыворотки, как и скорость каталазной реакции в сыворотке крови и эритроцитарных мембранах, — снижены. В результате показатель ПРЭ, свидетельствующий о снижении резистентности клеточных мембран к внешним воздействиям, в этой группе в 2 раза превышал значения контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

В группе пациенток, имевших концентрическое ремоделирование ЛЖ, изменения параметров системы ПОЛ — антиоксиданты были схожими; единственное отличие состояло в увеличении содержания оснований Шиффа в сыворотке крови на 28 % по сравнению с контрольной группой и на 19 % по сравнению с группой 1 ( $p < 0,05$ ).

Более выраженными были сдвиги в состоянии системы липопероксидации у женщин, у которых ремоделирование ЛЖ протекало с увеличением массы его миокарда. При наличии эксцентрической гипертрофии ЛЖ отмечались статистически значимые изменения не только в сравнении с контрольной группой, но и в сравнении с группами 1 и 2. Так, количество диеновых конъюгатов у этих пациенток было в среднем на 17 % выше, чем в

Таблица 1.7

Состояние системы ПОЛ — антиоксиданты в зависимости от типа геометрии ЛЖ (Ме [25-й, 75-й перцентили]) в группах 1—4

Показатель	Контроль (n = 35)	1		2		3		4	
		НГ ЛЖ (n = 38)	КР ЛЖ (n = 57)	ЭГ ЛЖ (n = 19)	КГ ЛЖ (n = 89)				
ДК ( $\Delta E_{232}$ /мг липидов)	0,70 [0,58; 0,72]	0,75 [0,71; 0,78]	0,78 [0,73; 0,81]	0,82* [0,82; 0,88]	0,83* [0,76; 0,91]				
КД и СТ ( $\Delta E_{278}$ /мг липидов)	0,49 [0,35; 0,53]	0,77* [0,71; 0,85]	0,73* [0,71; 0,77]	0,81** [0,77; 0,82]	0,92** [0,79; 1,47]				
E <sub>232/220</sub>	0,51 [0,42; 0,54]	1,18* [1,13; 1,26]	1,10* [1,08; 1,14]	1,17* [1,05; 1,18]	1,49** [1,36; 1,54]				
E <sub>278/220</sub>	0,46 [0,38; 0,50]	1,11* [1,07; 1,12]	1,05* [1,03; 1,10]	1,08* [1,04; 1,09]	1,39** [1,23; 1,51]				
ТБК-активные продукты — сыворотки, мкмоль/мг липидов	1,53 [1,42; 1,61]	1,90* [1,85; 1,93]	1,90* [1,90; 1,90]	1,90* [1,90; 2,00]	1,90* [1,90; 1,90]				
ТБК-активные продукты эритроцитов, мкмоль/мг липидов	60,88 [55,67; 64,51]	66,90* [66,00; 68,30]	67,20* [63,50; 68,50]	68,40* [65,30; 70,20]	77,90** [76,80; 79,30]				
Основания Шиффа сыворотки, УЕ/мг липидов	2,27 [1,84; 2,49]	2,44 [2,23; 3,99]	2,91* <sup>s</sup> [2,32; 2,91]	3,35** [2,99; 3,69]	3,83** [2,91; 3,94]				
Основания Шиффа эритроцитов, УЕ/мг липидов	1,34 [1,03; 1,56]	1,34 [1,33; 2,20]	1,44 [1,31; 2,02]	1,78** [1,50; 1,93]	1,97** [1,48; 1,84]				
АОА, %	28,73 [25,52; 30,09]	11,60* [10,90; 11,70]	11,30* [11,20; 11,40]	11,00* [10,90; 11,30]	11,00* [10,90; 11,70]				
Каталаза сыворотки, нмоль/с · мг белка	2,46 [2,12; 2,91]	1,90* [1,80; 1,90]	1,90* [1,80; 1,90]	1,90* [1,90; 1,90]	1,80* [1,80; 1,90]				
Каталаза эритроцитов, нмоль/с · мг белка	22,32 [20,01; 25,12]	11,00* [10,90; 11,60]	11,70* [11,00; 12,10]	10,80* [10,80; 11,60]	11,00* [10,30; 11,90]				
ПРЭ, % гемолизированных клеток	2,40 [2,10; 2,60]	5,00* [4,20; 5,80]	5,20* [4,90; 5,90]	6,90** [4,80; 6,10]	8,00** [7,40; 9,30]				

Примечание. \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); \$ — по сравнению с группой 1 ( $p < 0,05$ ); \*\* — по сравнению с группами 1 и 2 ( $p < 0,05$ ); \*\*\* — по сравнению с группой 3 ( $p < 0,05$ ).

группах 1 и 2 и в контрольной группе, уровень кетодиенов и сопряженных триенов превышал показатели здоровых женщин на 65 %, а пациенток с НГ ЛЖ и КР ЛЖ — на 9 % ( $p < 0,05$ ). Соотношения  $E_{232/220}$  и  $E_{278/220}$  были увеличены в 2,3 раза по сравнению со здоровыми женщинами ( $p < 0,05$ ), достоверно не отличаясь при этом от групп 1 и 2. Содержание ТБК-положительного материала в мембранах эритроцитов было увеличено в среднем на 12 % в сравнении с группами 1, 2 и контрольной ( $p < 0,05$ ). Концентрация конечных продуктов ПОЛ в сыворотке крови была на 48 % больше, чем в контрольной группе, и на 20 % выше, чем в группах 1 и 2, а в эритроцитарных мембранах — на 33 и 27 % больше соответственно ( $p < 0,05$  во всех случаях). По параметрам, характеризующим состояние антирадикальной защиты (общая антиокислительная активность, скорость каталазной реакции в сыворотке крови и мембранах эритроцитов), достоверной разницы между всеми группами женщин в постменопаузе не наблюдалось, хотя у всех включенных в исследование пациенток отмечалось снижение мощности этих систем. Резистентность эритроцитов к перекисному гемолизу у женщин с ЭГ ЛЖ была снижена: показатель ПРЭ превышал значения контрольной группы в 2,9 раза, будучи при этом на 35 % больше, чем аналогичный параметр в группах 1 и 2 ( $p < 0,05$ ).

В группе женщин, имевших концентрическую гипертрофию ЛЖ, активация систем липопероксидации была максимально выражена. Содержание диеновых начальных интермедиатов ПОЛ (ДК, КД и СТ) у этих пациенток было повышено в сравнении с контрольной группой и группами 1 и 2, но не отличалось достоверно от группы 3. Соотношения  $E_{232/220}$  и  $E_{278/220}$  были на 27–30 % больше, чем в группах 1, 2 и 3, достоверно отличаясь также и от контрольных параметров ( $p < 0,05$ ). Содержание ТБК-положительного материала в мембранах эритроцитов было увеличено на 16 % по сравнению с группами 1 и 2 и на 14 % по сравнению с группой 3 ( $p < 0,05$  во всех случаях). В значительной мере изменялась концентрация конечных продуктов ПОЛ: содержание оснований Шиффа в сыворотке крови было увеличено на 42 и на 14 % по сравнению с группами 1–2 и группой 3 соответственно ( $p < 0,05$ ). В эритроцитах указанный показатель составил 141 % от уровня, зафиксированного в группах 1 и 2, и 111 % от уровня, обнаруженного в группе 3 ( $p < 0,05$ ). Итогом разбалансировки процессов липопероксидации и антирадикальной защиты явилось максимальное увеличение показателя ПРЭ,



который составил 116 % по сравнению с группой 3 и был в 1,6 раза выше по сравнению с группами 1 и 2 ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, состояние системы ПОЛ — антиоксиданты взаимосвязано с особенностями геометрии ЛЖ, при этом максимально выраженные сдвиги наблюдаются при вариантах ремоделирования, протекающих с увеличением массы миокарда ЛЖ, особенно если этому процессу сопутствует и дилатация его полости (КГ ЛЖ).

Данных о взаимосвязи показателей системы ПОЛ — антиоксиданты у женщин в постменопаузе в доступной литературе обнаружить не удалось. Поэтому на следующем этапе нашего исследования мы оценили состояние систем липопероксидации и антирадикальной защиты у женщин в постменопаузе в зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции ЛЖ.

Установлено, что при наличии у пациентки нарушений диастолического наполнения ЛЖ отмечается более выраженная активация липопероксидации. Так, содержание начальных интермедиатов ПОЛ (диеновых конъюгат, кетодиенов и сопряженных триенов) в группе 2 было на 11 и 24 % выше, чем в группе женщин с нормальной диастолической функцией ЛЖ ( $p < 0,05$ ). Соотношения  $E_{232/220}$  и  $E_{278/220}$  составили 121 и 140 % от уровня, зафиксированного в группе 1 соответственно ( $p < 0,05$ ). В эритроцитах пациенток группы 2 было также увеличено содержание ТБК-позитивного материала на 18 % в сравнении с группой 1. Уровень конечных продуктов ПОЛ как в сыворотке крови, так и в эритроцитах был также выше у женщин, имевших нарушения диастолического наполнения: содержание оснований Шиффа в сыворотке крови было на 33 % больше, а в эритроцитах — на 23 % больше, чем у пациенток группы 1 соответственно ( $p < 0,05$ ).

Компоненты систем антирадикальной защиты были угнетены у всех женщин в постменопаузе в равной степени, при этом достоверных различий между группами больных с диастолической дисфункцией ЛЖ и без нее не выявлено.

Количество эритроцитов, подвергшихся перекисному гемолизу, было значительно выше в исследуемой группе 2, что свидетельствует о более выраженной разбалансировке в системе ПОЛ — антиоксиданты. Показатель ПРЭ у пациенток с диастолической дисфункцией ЛЖ составил 176 % по отношению к уровню, зафиксированному в группе 1.



Таким образом, у женщин в постменопаузе, имеющих нарушения диастолического наполнения ЛЖ, отмечается более выраженная активация процессов липопероксидации не только по сравнению со здоровыми женщинами репродуктивного возраста, но и по сравнению с пациентками с сохраненной диастолической функцией ЛЖ, что свидетельствует о патогенетической роли дисбаланса в системе ПОЛ — антиоксиданты в формировании диастолической дисфункции ЛЖ у данной категории больных.

Для уточнения характера взаимосвязей между параметрами кардиогемодинамики и состоянием процессов липопероксидации и антирадикальной защиты проведен корреляционный анализ. Между концентрацией промежуточных продуктов ПОЛ (ТБК-позитивного материала) и параметрами кардиогемодинамики корреляционных взаимосвязей не выявлено. Показатели структуры ЛЖ (ТМЖП, ТЗС, ММ ЛЖ, ИММ ЛЖ, конечные систолический и диастолический размеры и объемы ЛЖ) положительно коррелировали с уровнем начальных и конечных продуктов липопероксидации и отрицательно — с активностью систем антирадикальной защиты (модули коэффициентов корреляции от 0,30 до 0,45,  $p < 0,01$ ). Фракция выброса ЛЖ была отрицательно взаимосвязана с соотношением  $E_{278/220}$  и положительно — с общей антиокислительной активностью сыворотки крови ( $p < 0,01$ ). Наличие диастолической дисфункции ЛЖ, оцененной как качественный признак, прямо взаимосвязано с концентрацией промежуточных продуктов ПОЛ, и обратно — с активностью каталазы эритроцитов и общей антиокислительной активностью сыворотки крови (модули коэффициентов корреляции от 0,32 до 0,54,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, проведенный корреляционный анализ подтвердил роль разбалансировки процессов липопероксидации и антирадикальной защиты в формировании кардиогемодинамических нарушений у женщин в постменопаузе.

В различных клинических исследованиях установлено, что при ряде состояний (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность) развивается синдром нарушения утилизации жирных кислот [24, 55, 56, 102]. Поскольку источником НЭ ЖК являются триглицериды, при расщеплении которых под влиянием тканевых липаз образуется еще и глицерол, именно по соотношению концентраций НЭ ЖК и глицерола можно судить о темпах утилизации указанного субстрата

[56]. Уровень свободных (неэстерифицированных) жирных кислот в сыворотке крови при этом существенно возрастает. Известно, что избыток НЭ ЖК вызывает целый ряд неблагоприятных эффектов: разобщение окислительного фосфорилирования и биологического окисления в кардиомиоцитах, торможение митохондриальных ферментов, снижение скорости энергообеспечения мышечного сокращения [30]. Установлено, что повышение концентрации НЭ ЖК является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [127], способствует ухудшению продукции NO и уменьшению эндотелийзависимой вазодилатации [122, 126], повышению АД [122], а также развитию инсулинорезистентности и метаболического синдрома [104]. Повышенный уровень НЭ ЖК может способствовать повышению АД, не только вмешиваясь в метаболизм NO, но и увеличивая  $\alpha$ -адренорецептор-опосредованную сосудистую проницаемость, индуцируя миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и провоцируя оксидативный стресс [122]. Имеются единичные работы, свидетельствующие о повышении уровня НЭ ЖК у женщин после наступления менопаузы [97, 136], при этом отмечена прямая корреляция концентрации НЭ ЖК с параметрами ожирения, однако в доступной литературе нам не удалось обнаружить сведений о роли изменений содержания НЭ ЖК в формировании метаболических и сердечно-сосудистых нарушений у женщин в постменопаузальном периоде.

Определенный интерес представляет также изучение фракционного состава жирных кислот в липидах сыворотки крови и эритроцитарных мембран. Установлено, что при целом ряде заболеваний имеет место нарушение жирно-кислотного состава липидов сыворотки крови, что может быть сопряжено с ухудшением прогноза у этих пациентов [23, 25, 56, 150].

Дисбаланс жирных кислот, особенно дефицит эссенциальных ПН ЖК (арахидоновой, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой), играет важную патогенетическую роль в формировании артериальной гипертензии и атеросклероза [93]. Эссенциальные ПН ЖК являются субстратом для синтеза эйкозаноидов — простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов. В физиологических условиях клетки человека в качестве предшественника в синтезе эйкозаноидов используют  $\omega 6$  арахидоновую кислоту. При этом синтезированные эйкозаноиды имеют две двойные связи. Такие простагланцины расслабляют гладкомышечные клетки стенки артерий и проявляют гипотензивное действие в пределах

нормального интервала АД [93], тромбоксаны оказывают умеренное проагрегантное действие, а лейкотриены слабо ингибируют синдром системного воспалительного ответа. При увеличении поступления с пищей  $\omega 3$  ПН ЖК (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой) эти кислоты конкурентно вытесняют арахидонат и сами становятся субстратами для синтеза эйкозаноидов, при этом все  $\omega 3$  эйкозаноиды имеют в своей структуре три двойные связи. Такие простагланцины вызывают более выраженную дилатацию артерий, проявляя умеренное гипотензивное действие в покое,  $\omega 3$  тромбоксаны активно ингибируют агрегацию тромбоцитов, а  $\omega 3$  лейкотриены выражено ингибируют синдром системного воспалительного ответа [93]. При дефиците эссенциальных ПН ЖК клетки вынуждены синтезировать эйкозаноиды из эндогенной  $\omega 9$  дигомо- $\gamma$ -линоленовой ПН ЖК. Эти эйкозаноиды имеют только одну двойную связь. Такие  $\omega 9$  простагланцины активируют сокращение гладкомышечных клеток, тромбоксаны инициируют гиперагрегацию тромбоцитов, а лейкотриены с одной двойной связью активируют воспаление независимо от его этиологии [93]. На сегодняшний день сформировалась концепция патогенеза атеросклероза как синдрома внутриклеточного дефицита эссенциальных (в особенности  $\omega 3$ ) полиненасыщенных ЖК [84]. Показано, что основные гиполипидемические препараты — статины — способны вмешиваться в метаболизм жирных кислот, активируя ряд ферментов и таким образом ингибируя синтез афизиологичной  $\omega 9$  дигомо- $\gamma$ -линоленовой ПН ЖК, чем, возможно, и объясняются их многочисленные плеiotропные эффекты [79, 94].

Имеются сведения о том, что дисбаланс в жирно-кислотном статусе, в частности дефицит линолевой кислоты, является фактором риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка в общей популяции [118]. Ряд авторов, изучая взаимосвязь толщины комплекса интима-медиа сонной артерии (ИМСА) и уровня жирных кислот в плазме крови, отмечают, что имеется прямая корреляционная взаимосвязь толщины комплекса ИМСА с количеством насыщенных и мононенасыщенных ЖК и обратная — с концентрацией полиненасыщенных ЖК [119], что подтверждает роль дисбаланса ЖК в патогенезе атеросклеротического процесса.

К настоящему моменту в большом количестве исследований показана способность  $\omega 3$  ПН ЖК улучшать прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях [12, 126].

Таким образом, в настоящее время дисбалансу жирно-кислотного состава липидов сыворотки крови отводится важная патогенетическая роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Ряд работ посвящен изучению жирно-кислотного статуса у женщин в постменопаузе. Так, М. Maunag и соавт. (2001) выявили у таких пациенток повышение относительного содержания стеариновой и олеиновой кислот и снижение концентрации арахидоновой кислоты в липидах плазмы крови [139]. N.J. Lewis-Barned и соавт. (2000) установили, что у женщин в пременопаузе уровень дигомо- $\gamma$ -линолената в плазме крови отрицательно коррелирует с индексом чувствительности к инсулину и положительно взаимосвязан с инсулинемией и индексом массы тела [146]. М. Garaulet и соавт. (2002) обнаружили уменьшение содержания насыщенных жирных кислот в адипоцитах у женщин в постменопаузе по сравнению с пациентками репродуктивного возраста [109]. Интересно, что жирно-кислотный статус, вероятно, зависит не только от наличия или отсутствия менопаузы, но и от генетически обусловленного функционирования ряда ферментов, в частности десатураз. Подтверждение этой гипотезы получили в своей работе К.Д. Stark и соавт. (2002), выявившие значительные различия в жирно-кислотном составе фосфолипидов сыворотки крови у постменопаузальных женщин — жительниц Канады и Гренландии [123]. При этом Y.W. Liu и соавт. (2000) установлено, что в отличие от мужчин, у которых активность десатураз снижается с возрастом, у женщин активность этих ферментов остается достаточно высокой и не зависит ни от возраста, ни от сохранности менструальной функции [114].

Имеются данные о возможности ЗГТ влиять на жирно-кислотный состав липидов. В ряде исследований установлено, что под влиянием 6-недельной ЗГТ у женщин в постменопаузе в мембранах тромбоцитов уменьшается содержание линолевой, дигомо- $\gamma$ -линоленовой и арахидоновой кислот на 8,1, 14,3 и 17,8 % соответственно [113, 120].

Что касается возможностей воздействия диет, обогащенных ПН ЖК, на течение постменопаузального периода, липидный метаболизм и состояние костной ткани, данные литературы на этот счет зачастую противоречивы. Ряд авторов отмечают способность диет, содержащих повышенные количества  $\omega 3$  ПН ЖК нивелировать липидные нарушения и препятствовать потерям костной массы [99, 152], другие исследователи такой факт отри-

цают [133]. К нормализации показателей липидного обмена может привести также обогащение диеты линолевой кислотой [107] и мононенасыщенными ЖК [84], в то время как диета, содержащая повышенные количества насыщенных жиров и пальмитолеиновой кислоты, приводит к усугублению атерогенной дислипидемии [129]. При этом необходимо помнить, что увеличение потребления  $\omega 3$  ПН ЖК может приводить к активации процессов липопероксидации той или иной степени выраженности, поэтому большинство исследователей рекомендуют применять  $\omega 3$  ПН ЖК в сочетании с антиоксидантами [84].

Сведений о взаимосвязи нарушений жирно-кислотного состава липидов сыворотки крови и мембран эритроцитов с особенностями течения постменопаузального периода, структурно-функциональным состоянием левого желудочка, а также с состоянием функции эндотелия у женщин в постменопаузе в доступной литературе мы не обнаружили. Таким образом, комплексная оценка патогенетической роли нарушений жирно-кислотного статуса в формировании сердечно-сосудистых нарушений в постменопаузальном периоде представляет собой весьма актуальную задачу.

Нами установлено, что у женщин в постменопаузе развивается синдром нарушения утилизации жирных кислот с повышением концентрации в крови НЭ ЖК, снижением уровня глицерола и увеличением коэффициента НЭ ЖК/глицерол, характеризующего темпы утилизации НЭ ЖК периферическими тканями, в том числе и миокардом. Известно, что накапливающиеся в крови НЭ ЖК обладают детергентным свойством, обуславливая целый ряд неблагоприятных эффектов, таких как аритмогенное действие и угнетение энергетического метаболизма кардиомиоцитов со снижением их сократительной способности. В доступной литературе нам не удалось обнаружить сведений о взаимосвязи уровня НЭ ЖК с характеристиками внутрисердечной кардиогемодинамики. Высказав предположение, что накопление НЭ ЖК может быть связано с изменениями функционального состояния ЛЖ, и учитывая тот факт, что нарушений систолы у наших больных не выявлено, а диастола — это тоже энергозависимый процесс, мы сопоставили биохимические сдвиги с показателями трансмитрального потока. Полученные результаты представлены в табл. 1.8.

Установлено, что содержание НЭ ЖК в плазме крови в группе 1 было на 36 %, а в группе 2 — на 62 % выше, чем у

Таблица 1.8

Содержание НЭ ЖК и глицерола в плазме крови у женщин в постменопаузе в зависимости от наличия нарушений диастолического наполнения (Ме [25-й; 75-й перцентили]) (группы 1, 2)

Показатель	Контроль ( <i>n</i> = 35)	1; нормальные параметры трансмитрального потока ( <i>n</i> = 86)	2; признаки ДД ЛЖ ( <i>n</i> = 117)
НЭ ЖК, мкмоль/л	450,68 [403,01; 512,18]	611,81* [568,62; 803,00]	731,37*,** [614,66; 852,26]
Глицерол, мкг/дл	3,48 [3,12; 3,84]	3,02* [2,27; 3,30]	2,53*,** [2,12; 2,88]
НЭ ЖК/глицерол, усл. ед.	129,52 [108,42; 156,13]	202,59* [173,99; 363,85]	286,04*,** [215,99; 387,75]

Примечание. \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ); \*\* — по сравнению с группой 1 ( $p < 0,01$ ).

здоровых лиц, при этом различия между группами были статистически значимыми ( $p < 0,01$ ). Уровень глицерола у пациенток в группах 1 и 2 был снижен на 13 и 27 % по сравнению с контрольной группой соответственно ( $p < 0,01$ ), группы больных также различались между собой. Коэффициент НЭ ЖК/глицерол в группе 1 был увеличен на 56 % по сравнению с контрольной группой, а в группе 2 он был в 2,2 раза выше, чем у здоровых лиц, и на 41 % больше, чем у женщин в постменопаузе с нормальной диастолической функцией ЛЖ.

При проведении корреляционного анализа обнаружена положительная взаимосвязь уровня НЭ ЖК и коэффициента НЭ ЖК/глицерол с толщиной задней стенки ЛЖ, массой миокарда ЛЖ, индексом массы миокарда ЛЖ и диастолической дисфункцией ЛЖ, оцененной как качественный признак («тау» Кендалла составляет от 0,31 до 0,41;  $p < 0,01$ ), уровень глицерола с указанными параметрами коррелировал отрицательно (коэффициенты корреляции от  $-0,32$  до  $-0,47$ ;  $p < 0,01$ ).

Таким образом, нарушение утилизации жирных кислот миокардом, имеющееся у пациенток в состоянии постменопаузы, вносит существенный вклад в формирование нарушений диастолического наполнения ЛЖ у данной категории больных.

Учитывая имеющиеся в литературе сведения о роли нарушений жирно-кислотного статуса в развитии диастолической сердечной недостаточности при гипертоническом сердце и ИБС, мы предприняли попытку установить значение указанных изменений в формировании нарушений архитектоники ЛЖ и его

диастолического наполнения у пациенток в состоянии постменопаузы, включенных в наше исследование.

При проведении первичного статистического анализа выявлено, что различия в жирно-кислотном составе липидов плазмы крови и мембран эритроцитов у пациенток с разными геометрическими моделями архитектоники ЛЖ имеются, но при этом они обусловлены наличием или отсутствием увеличенной массы миокарда ЛЖ. Для того чтобы оценить патогенетическую роль нарушений жирно-кислотного статуса в формировании как гипертрофии ЛЖ, так и нарушений его диастолического наполнения, в дальнейшем мы разделили больных на группы в зависимости от наличия гипертрофии и/или диастолической дисфункции ЛЖ. В группу 1 вошли 57 женщин с нормальной массой миокарда ЛЖ и сохраненной диастолической функцией ЛЖ. Группу 2 составили 38 пациенток, у которых нарушения диастолического наполнения зафиксированы при неизменной массе миокарда ЛЖ. Группа 3 включала 29 женщин, у которых, несмотря на наличие гипертрофии ЛЖ, диастолическая его функция была сохранена. Группа 4 состояла из 79 больных, имевших нарушения диастолического наполнения на фоне увеличенной массы миокарда ЛЖ.

Результаты оценки жирно-кислотного состава липидов плазмы крови в указанных группах представлены в табл. 1.9. Установлено, что максимальные сдвиги в жирно-кислотном составе липидов плазмы крови зафиксированы у пациенток, имеющих нарушения диастолического наполнения на фоне увеличения массы миокарда ЛЖ. Так, в пуле насыщенных жирных кислот в группе 4 отмечалось увеличение содержания миристиновой кислоты на 35, 25, 17 и 26 % по сравнению с группой контроля, 1, 2 и 3 соответственно ( $p < 0,05$ ), при одновременном снижении концентрации стеариновой кислоты на 18, 11 и 8 % по сравнению с группами контроля, 1 и 3 соответственно ( $p < 0,05$ ); группы 4 и 2 по содержанию стеарата достоверно не различались. Содержание пальмитиновой кислоты, а также суммарное количество насыщенных жирных кислот было увеличено у всех женщин в постменопаузе, однако в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ различий не выявлено.

В пуле мононенасыщенных жирных кислот группа 4 пациенток также демонстрировала достоверные отличия не только от аналогичных показателей в контрольной группе (как осталь-



Таблица 1.9  
**Жирно-кислотный состав липидов плазмы крови у женщин в постменопаузе в зависимости от наличия гипертриглицеридемии и/или диастолической дисфункции левого желудочка (Ме [25-й; 75-й перцентили]) (группы 1–4)**

Показатель	Контрольная (n = 27)	1; без ГЛЖ и без ДД ЛЖ (n = 57)	2; без ГЛЖ, имеющие ДД ЛЖ (n = 38)	3; имеющие ГЛЖ, но без ДД ЛЖ (n = 29)	4; имеющие ГЛЖ и ДД ЛЖ (n = 79)
С <sub>14:0</sub>	1,13 [0,78; 1,49]	1,22* [1,04; 1,81]	1,30* [1,10; 1,71]	1,21* (1,04; 1,68)	1,52*, **, ***, \$ (1,10; 1,94)
С <sub>16:0</sub>	22,92 [20,83; 24,98]	28,01* [25,79; 29,52]	28,41* [25,95; 29,21]	28,12* (25,23; 29,61)	28,52* (26,84; 29,63)
С <sub>16:1</sub>	3,22 [2,78; 3,81]	3,57* [2,72; 4,84]	4,01* [3,32; 4,41]	3,52* (3,21; 4,64)	4,17*, **, \$ (3,21; 4,81)
С <sub>18:0</sub>	8,39 [7,45; 9,12]	6,87* [5,52; 7,61]	6,34* [5,56; 7,12]	6,57* (5,72; 7,53)	6,08*, **, \$ (5,36; 6,89)
С <sub>18:1</sub>	21,64 [19,89; 23,26]	24,09* [22,76; 25,12]	25,34* [23,71; 25,42]	23,86* (23,32; 25,87)	25,64*, **, \$ (23,57; 27,02)
С <sub>18:2ω6</sub>	34,10 [29,08; 39,32]	28,26* [25,13; 32,64]	27,19* [25,11; 31,02]	26,77* (25,32; 31,99)	26,68* (24,72; 31,63)
С <sub>18:3ω3</sub>	3,09 [1,98; 4,59]	0,66* [0,32; 1,19]	0,67* [0,33; 1,51]	0,66* (0,36; 1,38)	0,49*, **, ***, \$ (0,38; 0,91)
С <sub>18:3ω6</sub>	0,71 [0,44; 1,12]	0,76* [0,51; 1,11]	0,77* [0,54; 1,07]	0,73 (0,52; 1,14)	0,77* (0,51; 1,00)
С <sub>20:3ω6</sub>	0,68 [0,32; 1,07]	0,86* [0,64; 1,29]	1,15*, **, \$ [0,71; 1,42]	0,84* (0,57; 1,21)	1,21*, **, \$ (0,95; 1,41)



$C_{20:406}$	4,02 [2,89; 5,45]	3,88 [3,12; 4,89]	4,23 (3,61; 5,42)	3,85 (3,04; 5,17)	4,74*, **, ***, \$ [3,68; 5,41]
<b>Сумма:</b>					
$\Sigma$ насыщ. к-т	32,53 [30,02; 34,67]	35,56* [33,68; 37,82]	36,36* [34,32; 37,83]	35,41* (33,71; 37,94)	36,51* (33,66; 37,12)
$\Sigma$ ненасыщ. к-т	67,47 [65,36; 69,58]	64,46 [62,11; 66,31]	63,56 [62,22; 65,61]	64,68 (62,01; 66,19)	63,52 (62,63; 66,19)
$\Sigma$ моноеновых	24,87 [22,77; 26,95]	27,22* [25,64; 30,06]	28,51* [26,04; 30,09]	27,32* (25,22; 30,01)	29,83*, **, \$ (26,19; 31,42)
$\Sigma$ полиеновых	42,60 [39,08; 46,23]	35,61* [32,23; 39,44]	33,84* [31,02; 36,11]	35,84* (31,38; 39,12)	32,09*, **, \$ (30,12; 35,53)
$\Sigma_{\omega 3}$ к-т	3,09 [1,98; 4,59]	0,66* [0,32; 1,19]	0,67* [0,33; 1,51]	0,66* (0,36; 1,38)	0,49*, **, ***, \$ (0,38; 0,91)
$\Sigma_{\omega 6}$ к-т	39,51 [35,47; 43,68]	34,26* [30,82; 37,38]	33,32* [31,21; 36,62]	32,38* (30,62; 38,49)	32,97* (31,29; 37,31)
<b>Отношение, ед.: насыщ./ненас.</b>	0,48 [0,43; 0,52]	0,54* [0,49; 0,61]	0,57* [0,53; 0,66]	0,59* (0,51; 0,66)	0,58* (0,51; 0,61)
<b>поли/моно</b>	1,73 [1,58; 2,01]	1,22* [1,02; 1,49]	1,16* [1,02; 1,29]	1,21* (1,02; 1,52)	1,10*, **, \$ (1,01; 1,36)
<b><math>\omega 3/\omega 6</math></b>	0,080 [0,050; 1,010]	0,020* [0,011; 0,032]	0,020* [0,011; 0,029]	0,020* (0,009; 0,038)	0,015*, **, ***, \$ (0,008; 0,023)

Примечание.  $\Sigma$  — сумма; \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); \*\* — по сравнению с группой 1 ( $p < 0,05$ ); \*\*\* — по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ); \$ — по сравнению с группой 3 ( $p < 0,05$ ).

ные женщины в постменопаузе), но и от параметров в группах 1, 2 и 3. Так, содержание пальмитолеиновой кислоты у пациенток с гипертрофией и диастолической дисфункцией ЛЖ составило 130, 117 и 118 % по отношению к уровню, зафиксированному в контрольной группе и группах 1 и 3 соответственно, а содержание олеиновой кислоты — 119, 107 и 108 % соответственно ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Суммарное содержание мононенасыщенных ЖК было увеличено на 20 % по сравнению со здоровыми и на 10 и 9 % по сравнению с группами 1 и 3 соответственно ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что группы пациенток с диастолической дисфункцией (2 и 4) по содержанию мононенасыщенных кислот достоверно не отличались друг от друга.

При оценке содержания полиеновых кислот установлено, что уровень линолевой кислоты был снижен у всех пациенток в постменопаузе, при одновременном повышении концентрации  $\gamma$ -линоленоата, однако достоверной разницы между исследованными группами по этим параметрам не выявлено. Количество арахидоната у больных групп 1, 2 и 3 не отличалось от контрольных значений, а в группе 4 указанный показатель был достоверно изменен и составил 118 % по отношению к контрольной группе и 122, 112 и 123 % в сравнении с аналогичным показателем в группах 1, 2 и 3 соответственно ( $p < 0,05$ ). Наиболее выраженные сдвиги зафиксированы в отношении  $\omega 3$   $\alpha$ -линоленовой кислоты, а также  $\omega 6$  дигомо- $\gamma$ -линоленоата. Так, содержание  $\alpha$ -линоленоата в группах 1, 2 и 3 составило в среднем лишь 21 % от уровня, зарегистрированного в контрольной группе, а в группе 4 этот показатель составил 16 % от уровня здоровых, что составило в среднем 74 % от уровня, зафиксированного в группах 1, 2 и 3 ( $p < 0,05$  во всех случаях). Уровень дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислоты в группах 1, 2, 3 и 4 был увеличен на 26, 69, 24 и 78 % по сравнению с контрольной группой соответственно ( $p < 0,05$ ), при этом максимальные сдвиги обнаружены в группах женщин с диастолической дисфункцией ЛЖ (как на фоне увеличенной, так и на фоне нормальной массы миокарда) — в группе 3 в среднем на 35 % больше, а в группе 4 — на 42 % больше, чем в группах пациенток с сохраненной диастолической функцией ЛЖ (1 и 2) соответственно ( $p < 0,05$ ). Суммарное количество полиеновых кислот было снижено во всех группах больных, но особенно значимо — в группе 4, где данный показатель составил 75 % от уровня, зарегистрированно-

го в контрольной группе, и 89 % от уровня аналогичного параметра в группах 1 и 3 ( $p < 0,05$ ). Значительные сдвиги обнаружены и в отношении коэффициента, характеризующего баланс  $\omega 3$  и  $\omega 6$  ПН ЖК: указанный показатель в группах 1, 2 и 3 составил лишь 25 % от уровня, зафиксированного у здоровых лиц, а в группе 4 — 18,8 % от уровня контрольной группы, что было достоверно ниже всех остальных женщин в постменопаузе на 25 % ( $p < 0,05$ ).

Результаты оценки жирно-кислотного состава эритроцитарных мембран представлены в табл. 1.10. Установлено, что изменения в пулах насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот имели такую же направленность, как и изменения жирно-кислотного состава липидов плазмы крови, и были наиболее выражены в группе пациенток с сочетанием гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ.

Существенные различия выявлены при сопоставлении содержания полиненасыщенных жирных кислот, преимущественно  $\omega 3$  класса. Так, концентрация  $\alpha$ -линолената была значительно снижена у всех пациенток и составила 36, 35, 36 и 31 % от уровня, зарегистрированного в контроле, в группах 1, 2, 3 и 4 соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом в группе 4 указанный показатель был на 15, 10 и 12 % меньше, чем в группах 1, 2 и 3 соответственно ( $p < 0,05$ ). Уровень эйкозапентаеновой кислоты у женщин 1, 2, 3 и 4 групп составил 74, 68, 73 и 59 % от аналогичного параметра контрольной группы; и в этом случае пациентки с сочетанием гипертрофии ЛЖ и диастолической его дисфункции имели самые низкие показатели по сравнению с женщинами 1, 2 и 3 групп — 80, 86 и 81 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Относительное содержание докозапентаеновой кислоты было уменьшено еще в большей степени: данный параметр в группах 1, 2, 3 и 4 составил 47, 41, 46 и 33 % по отношению к уровню в группе здоровых лиц репродуктивного возраста, межгрупповые различия также были статистически значимыми. В итоге суммарное содержание  $\omega 3$  ПН ЖК у женщин в постменопаузе было снижено в среднем в 2 раза по сравнению с контрольной группой, при этом минимальное их количество отмечалось в группе 4: 77, 82 и 75 % по сравнению с группами 1, 2 и 3 соответственно ( $p < 0,05$ ).

В классе  $\omega 6$  ПН ЖК различия были менее выражены: содержание линолевой и  $\gamma$ -линоленовой кислот было снижено у всех женщин в постменопаузе, однако между группами досто-

Таблица 1.10  
**Жирно-кислотный состав липидов мембран эритроцитов у женщин в постменопаузе в зависимости от наличия гипертриглицеридемии и/или диастолической дисфункции левого желудочка (Ме [25-й; 75-й перцентили]) (группы 1–4)**

Показатель	Контроль (n = 27)	1; без ГЛЖ и без ДД ЛЖ (n = 57)	2; без ГЛЖ, имеющие ДД ЛЖ (n = 38)	3; имеющие ГЛЖ, но без ДД ЛЖ (n = 29)	4; имеющие ГЛЖ и ДД ЛЖ (n = 79)
Содержание, %:					
C <sub>14:0</sub>	1,19 [0,95; 1,43]	1,29* [1,01; 2,12]	1,27* [1,09; 1,84]	1,33* [1,12; 2,42]	1,32* [1,01; 1,78]
C <sub>15:0</sub>	0,50 [0,12; 0,86]	1,37* [1,09; 2,12]	1,39* [1,11; 2,18]	1,36* [1,10; 2,22]	1,38* [1,03; 2,14]
C <sub>15:1</sub>	0,80 [0,48; 1,13]	1,49* [1,13; 1,81]	1,43* [1,09; 1,71]	1,52* [1,13; 1,74]	1,48* [1,11; 1,72]
C <sub>16:0</sub>	24,86 [22,57; 27,04]	28,24* [26,18; 29,73]	28,22* [26,32; 31,09]	28,20* [26,19; 29,84]	28,29* [26,33; 31,21]
C <sub>16:1</sub>	2,99 [2,37; 3,44]	2,71* [1,72; 3,84]	2,61* [2,19; 3,51]	2,68* [1,64; 3,91]	2,51 <sup>*,**,\$</sup> [2,34; 4,08]
C <sub>17:0</sub>	0,34 [0,25; 0,43]	1,32* [1,19; 1,51]	1,27* [0,93; 1,41]	1,34* [1,19; 1,63]	1,35* [1,16; 1,72]
C <sub>17:1</sub>	0,86 [0,73; 0,99]	1,26* [0,68; 1,63]	1,16* [0,62; 1,28]	1,36* [0,81; 1,91]	1,04* [0,72; 1,42]
C <sub>18:0</sub>	15,20 [13,99; 16,58]	16,42* [15,32; 18,71]	17,05* [16,22; 19,89]	16,40* [15,34; 18,54]	17,80 <sup>*,**,\$</sup> [16,92; 19,98]
C <sub>18:1</sub>	16,57 [14,23; 18,92]	17,02 [15,10; 18,42]	18,53* [17,16; 19,32]	17,04 [14,86; 18,32]	19,44 <sup>*,**,\$</sup> [18,12; 20,32]
C <sub>18:2<sup>o6</sup></sub>	10,24 [9,02; 11,46]	10,21 [9,114; 11,84]	9,39* [9,01; 10,54]	10,09 [9,01; 11,32]	9,32* [8,96; 10,63]
C <sub>18:3<sup>o3</sup></sub>	4,07 [3,95; 4,24]	1,48* [1,32; 2,46]	1,43 <sup>**,*</sup> [1,19; 2,17]	1,45* [1,21; 2,19]	1,28 <sup>*,**,\$</sup> [1,10; 2,08]
C <sub>18:3<sup>o6</sup></sub>	1,05 [0,52; 1,61]	1,70* [1,13; 2,74]	1,68* [1,02; 2,48]	1,71* [1,12; 2,81]	1,69* [1,11; 2,63]

C <sub>20:3ω6</sub>	0,82 [0,52; 1,03]	1,69* [1,31; 2,78]	1,72** [1,54; 2,21]	1,70* [1,32; 2,78]	1,98***, ***, \$ [1,61; 2,23]
C <sub>20:4ω6</sub>	10,86 [8,78; 12,95]	4,78* [3,62; 5,41]	4,35** [3,18; 6,10]	4,52* [3,42; 5,27]	3,95***, ***, \$ [3,30; 6,03]
C <sub>20:5ω3</sub>	4,23 [3,45; 5,12]	3,12* [1,56; 3,49]	2,89** [1,12; 3,02]	3,09* [1,76; 3,49]	2,49***, ***, \$ [1,98; 3,61]
C <sub>22:5ω3</sub>	5,42 [4,21; 7,08]	2,54* [1,77; 3,79]	2,24*** [1,48; 2,51]	2,48* [1,72; 3,89]	1,81***, ***, \$ [1,58; 2,58]
Сумма:					
∑ насыщ. к-т	42,09 [39,94; 44,32]	48,74* [47,08; 52,36]	50,45* [44,11; 55,13]	48,72* [47,21; 52,64]	52,43***, ***, \$ [44,26; 55,21]
∑ ненасыщ. к-т	57,91 [55,78; 59,96]	51,19* [47,18; 52,61]	50,29* [45,64; 55,71]	51,22* [48,08; 52,83]	47,19***, ***, \$ [44,82; 55,98]
∑ моноеновых	21,22 [20,05; 23,38]	22,86* [21,04; 24,29]	23,19* [21,72; 24,32]	22,92* [21,11; 24,29]	23,23* [21,87; 24,52]
∑ полиеновых	36,69 [34,37; 39,24]	27,32* [24,19; 31,02]	25,21***, \$ [21,11; 31,32]	28,32* [24,31; 31,21]	24,02***, ***, \$ [21,08; 30,11]
∑ ω3 к-т	13,72 [11,84; 15,03]	7,07* [6,17; 8,21]	6,61* [4,52; 5,84]	7,17* [6,56; 8,12]	5,41***, ***, ***, \$ [4,82; 6,04]
∑ ω6 к-т	22,97 [20,72; 25,16]	18,22* [16,87; 21,02]	17,99* [15,21; 21,04]	18,26* [17,10; 21,45]	16,89***, ***, \$ [14,84; 20,68]
Отношение, ед.: насыщ./ненас.	0,64 [0,59; 0,70]	0,96* [0,87; 1,21]	1,05* [0,78; 1,19]	0,95* [0,86; 1,13]	1,07* [0,81; 1,32]
поли/моно	1,72 [1,50; 1,97]	1,18* [1,02; 1,36]	1,12* [0,88; 1,42]	1,16* [1,07; 1,42]	1,02** [0,87; 1,19]
ω3/ω6	0,59 [0,53; 0,65]	0,38* [0,31; 0,52]	0,31** [0,22; 0,41]	0,39* [0,32; 0,51]	0,29***, ***, ***, \$ [0,19; 0,39]

Примечание. ∑ — сумма; \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); \*\* — по сравнению с группой 1 ( $p < 0,05$ ); \*\*\* — по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ); \$ — по сравнению с группой 3 ( $p < 0,05$ ).

верных различий не выявлено. Концентрация же арахидоната была снижена существенно и составила в группах 1, 2, 3 и 4 44, 40, 42 и 36 % от уровня, зарегистрированного у здоровых женщин репродуктивного возраста ( $p < 0,05$ ). При этом женщины группы 4 отличались от остальных пациенток самыми низкими показателями: указанный параметр в этой группе был на 17, 10 и 13 % меньше, чем в группах 1, 2 и 3 соответственно ( $p < 0,05$ ).

Итогом вышеуказанных изменений было значительное снижение соотношения  $\omega 3/\omega 6$ , характеризующего баланс вышеназванных ПН ЖК. Данный коэффициент у пациенток групп 1, 2, 3 и 4 составил 64, 53, 66 и 49 % от уровня, зарегистрированного в контроле, при этом минимальная величина зафиксирована в группе 4: на 24, 7 и 26 % меньше, чем в группах 1, 2 и 3 соответственно ( $p < 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа установлено, что большинство показателей, характеризующих массу миокарда ЛЖ, были положительно взаимосвязаны с уровнем насыщенных жирных кислот и отрицательно — с концентрацией большинства полиненасыщенных жирных кислот (модули коэффициентов корреляции от 0,30 до 0,48;  $p < 0,01$ ). Фракция выброса ЛЖ положительно коррелировала с относительным содержанием  $\alpha$ -линоленовой и докозапентаеновой кислот, с уровнем же  $\gamma$ -линоленоата и суммарным количеством насыщенных кислот у данного параметра связь была отрицательной ( $p < 0,01$ ). Наличие диастолической дисфункции ЛЖ было положительно взаимосвязано с суммарным количеством насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот в липидах эритроцитарных мембран, уровнем дигомо- $\gamma$ -линоленоата и содержанием ряда насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот как в липидах сыворотки крови, так и в липидах эритроцитарных мембран (коэффициенты корреляции от 0,36 до 0,49;  $p < 0,01$ ). С уровнем линолевой, арахидоновой и докозапентаеновой кислот в липидах мембран эритроцитов, как и с суммарным количеством полиеновых кислот и  $\omega 6$  ПН ЖК, указанный параметр имел обратную взаимосвязь (коэффициенты корреляции от  $-0,38$  до  $-0,57$ ;  $p < 0,01$ ).

Таким образом, состояние жирно-кислотного статуса у женщин в постменопаузе существенно взаимосвязано с наличием гипертрофии ЛЖ и с нарушениями его диастолического наполнения. Наиболее неблагоприятные сдвиги, включающие значительное снижение количества ПН ЖК, особенно  $\omega 3$  класса, в

липидов плазмы крови и эритроцитарных мембранах регистрируются у пациенток, имеющих сочетание гипертрофии миокарда ЛЖ и нарушений его диастолической функции. Это свидетельствует о патогенетической роли дисбаланса в жирно-кислотном составе липидов плазмы крови и мембран эритроцитов в нарушении архитектоники левого желудочка и внутрисердечной гемодинамики у женщин в постменопаузе.

Возможно, дефицит определенных классов полиненасыщенных жирных кислот объясняется их использованием в качестве субстратов ПОЛ, которое, как нами было показано, интенсифицировано у пациенток в постменопаузе, особенно имеющих нарушения диастолического наполнения. Это подтверждается наличием обратной корреляционной взаимосвязи между концентрацией продуктов ПОЛ и содержанием большинства ПН ЖК в липидах сыворотки крови и эритроцитарных мембран (коэффициенты корреляции от  $-0,30$  до  $-0,47$ ;  $p < 0,01$ ). В наибольшей степени в качестве субстратов ПОЛ используются ПН ЖК фосфолипидов клеточных (в том числе и эритроцитарных) мембран, поэтому именно в липидах эритроцитарных мембран имеет место значительное снижение практически всех ПН ЖК (линолевой, арахидоновой,  $\alpha$ -линоленовой, эйкозапентаеновой, докозапентаеновой кислот). Нарастание концентрации арахидоната в липидах сыворотки крови возможно вследствие увеличения активности  $\Delta 5$ -десатуразы — фермента, ответственного за конверсию дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислоты в арахидоновую кислоту. Этот феномен описан у пациентов с артериальной гипертензией [84]. Кроме того, в какой-то мере возможно увеличение концентрации арахидоновой кислоты обусловлено повышенным выходом ее в плазму крови из лизированных эритроцитов, поскольку интенсивность перекисного гемолиза у пациенток в постменопаузе, как это было продемонстрировано в нашем исследовании, нарастает.

Увеличение концентрации арахидоновой кислоты в сыворотке крови весьма неблагоприятно, поскольку она является предшественником тромбоксана  $A_2$ , простагландина  $F_{2\alpha}$ , эндоперекисей простагландинов, — т.е. потенциально прогипертензивных агентов, способных инициировать развитие артериальной гипертензии и усугубить ее течение. Кроме того, указанные биологически активные вещества, вызывая усиление агрегационных свойств тромбоцитов, лейкоцитов, а также нарушения сосудистотромбоцитарного гемостаза, могут иметь важное значение в ран-

нем развитии атеросклероза у пациенток в постменопаузе. Результатом дисбаланса содержания ПН ЖК является увеличение относительного содержания дигомо- $\gamma$ -линоленовой ( $\omega 9$ ) жирной кислоты, что подтверждено в нашем исследовании. В условиях дефицита  $\omega 3$  и  $\omega 6$  кислот  $\omega 9$  ПН ЖК служат источником нефизиологичных  $\omega 9$  эйкозаноидов, имеющих только одну двойную связь. Такие  $\omega 9$  простаглицлины выражено активируют сокращение гладкомышечных клеток, тромбоксаны инициируют гипер-агрегацию тромбоцитов, а лейкотриены с одной двойной связью активируют воспаление независимо от его этиологии [122].

Весьма неблагоприятным выглядит также значительное снижение  $\alpha$ -линоленовой ( $\omega 3$ ) кислоты в липидах сыворотки крови и мембран эритроцитов. В настоящее время одной из теорий патогенеза атеросклероза является теория внутриклеточного дефицита  $\omega 3$  ПН ЖК [84]. Показано, что основной путь проникновения  $\omega 3$  ПН ЖК в клетку — это активный путь рецепторного эндоцитоза; при этом  $\omega 6$  и  $\omega 9$  ПН ЖК переходят в клетку пассивно, при контакте мембраны с липопротеидами высокой плотности, транспортирующими указанные кислоты. Основной причиной внутриклеточного дефицита  $\omega 3$  ПН ЖК считают блокаду рецептора, ответственного за эндоцитоз этих кислот. Возникший дефицит запускает длительный многостадийный процесс, приводящий в итоге к развитию атеросклероза. Очевидно, что при резко сниженном содержании  $\omega 3$  ПН ЖК в плазме крови возникновение внутриклеточного их дефицита возможно даже при условии нормального функционирования всех мембранных рецепторов. Вероятно, этим в какой-то мере объясняется раннее развитие атеросклероза у женщин после наступления менопаузы.

В последние годы накоплены многочисленные сведения об участии иммунологических механизмов в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атеросклероза, ИБС, сердечной недостаточности [25, 42, 88]. Основные медиаторы указанных иммунологических процессов — это цитокины. Цитокины определяются как низкомолекулярные белковые клеточные медиаторы, участвующие в процессах межклеточной коммуникации и регуляции нормальных биологических процессов (рост и дифференцировка гемопоэтических, лимфоидных клеток, иммунные реакции, репарация тканей, ангиогенез и воспаление) [40]. Цитокины составляют сеть взаимодействий, в рамках которой каждый цитокин обладает перекрещивающейся и синергиче-



ской активностью с другими цитокинами. Цитокиновая сеть является саморегулирующей системой, нарушение в которой приводит к избыточному или недостаточному синтезу определенных цитокинов, что, в свою очередь, может спровоцировать развитие разнообразных патологических процессов, составляющих основу широкого спектра заболеваний человека [40].

Провоспалительные цитокины — наиболее важный и хорошо изученный класс биологически активных веществ, оказывающих иммунное и/или воспалительное действие и имеющих отношение к развитию и прогрессированию сердечной недостаточности [71, 148]. К основным провоспалительным цитокинам относятся фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин 1 и интерлейкин 6. Механизм реализации их гемодинамического и клинического влияния складывается из нескольких ключевых составляющих: отрицательного инотропного действия на миокард [117], ремоделирования сердца с необратимой дилатацией полостей и гипертрофией кардиомиоцитов, нарушений эндотелийзависимой дилатации артериол, усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры [10]. Но, пожалуй, наиболее важными для формирования синдрома ХСН являются «долговременные» эффекты провоспалительных цитокинов, проявляющиеся постепенным разрушением внеклеточного коллагенового матрикса миокарда с последующей дилатацией желудочков и гипертрофией кардиомиоцитов [10, 71].

Немаловажное значение имеет цитокиновая агрессия в патогенезе эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [37, 82]. Установлено, что активированные эндотелиальные клетки способны экспрессировать различные цитокины — ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , а также хемокины (хемоаттрактант-протеин моноцитов, ИЛ-8) и факторы роста. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ ), секретируемые моноцитами или лимфоцитами, играют ключевую роль в привлечении лейкоцитов к эндотелию, увеличивают связывание эндотелиоцитов с ЛП НП, изменяют гомеостатические свойства эндотелия, в конечном итоге способствуя формированию протромботического статуса [52]. Кроме того, ФНО- $\alpha$ , обладая способностью индуцировать апоптоз, вызывает генерацию в клеточных мембранах активных форм кислорода, а также усиливает экспрессию на эндотелии молекул адгезии, секрецию простагландинов и обуславливает синтез белков острой фазы воспаления [47]. Еще один неблагоприятный эффект воздействия повышенных концентраций ФНО- $\alpha$  — его способность вы-

зывать инсулинорезистентность за счет снижения активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и торможения экспрессии внутриклеточных переносчиков глюкозы в мышечной и жировой ткани [11]. Как известно, возникающая при этом гиперинсулинемия является независимым фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза. В атерогенезе определенную роль играют также интерлейкины 4 и 10. Подавляя функцию макрофагов и секрецию ими ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, ИЛ-4 оказывают противовоспалительное действие [47]. В то же время он повышает цитокинетическую активность макрофагов, способствует миграции в очаг воспаления нейтрофилов, усиливает выработку колониестимулирующих факторов. ИЛ-10, который продуцируется активированными лимфоцитами, макрофагами и тучными клетками, является одним из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов, а также подавляет активность макрофагов [40].

Известны многочисленные клинические работы, в которых установлена роль цитокиновой агрессии в патогенезе бессимптомного атеросклероза [90], острых и хронических форм ИБС [32, 42], хронической сердечной недостаточности [88], острого алкогольного поражения сердца [25], сахарном диабете типа 2 [7] и метаболического синдрома [11]. Повышенная продукция цитокинов обнаружена при хронической ишемии головного мозга атеросклеротического генеза, гиперлипидемии, подагре, артериальной гипертонии, особенно в том случае, если у пациента с АГ имеется резистентная к терапии гипертрофия левого желудочка.

Ряд работ посвящен изучению состояния цитокинового статуса в постменопаузе (в эксперименте и клинике). Так, I.A. Agnass и соавт. (2005) в эксперименте у крыс, перенесших овариэктомию, обнаружили 7-кратное повышение уровня ФНО- $\alpha$  по сравнению с интактными животными [161]. При этом повышение концентрации данного цитокина ассоциировалось с ухудшением сосудистой функции; этот эффект был опосредован снижением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и повышением уровня НАДФ-Н-оксидазы [108]. J. Pfeilschifter и соавт. (2002) установлено, что наступление менопаузы ассоциируется со спонтанным увеличением продукции цитокинов, в особенности ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 [106]. Дефицит эстрогенов также повышает чувствительность моноцитов, остеобластов и эндотелиоцитов к цитокинам за счет увеличения экспрессии цитокиновых рецепторов [106]. Нарастание уровня провоспалительных цито-

кинов у женщин в постменопаузе отмечено в работах [73, 162]. У этих пациенток выявлены и другие маркеры иммунологической активации — повышение уровня hsCRP, фибриногена, гомоцистеина, фибронектина, адипонектина [162]. Вопрос о влиянии ЗГТ на цитокиновый статус в настоящий период однозначно не решен. Ряд исследователей описывают нормализацию уровня цитокинов при назначении ЗГТ [162], другие подобного эффекта не отмечают [134]. Более того, некоторые авторы считают, что назначение ЗГТ, напротив, может сопровождаться нарастанием выраженности цитокиновой агрессии, с чем исследователи связывают возможное повышение кардиоваскулярного риска на фоне ЗГТ [145]. Взаимосвязь цитокиновой агрессии с кардиогемодинамическими нарушениями у женщин в постменопаузе детально не исследована.

Нами установлено, что концентрации изученных цитокинов, будучи повышенными у всех женщин в постменопаузе, максимальных величин достигали в группе пациенток с нарушениями диастолического наполнения ЛЖ (табл. 1.11). Так, уровень ФНО- $\alpha$  в группе 2 был в 1,9 раза выше, уровень ИЛ-1 $\beta$  — в 1,7 раза выше, а уровень ИЛ-4 — в 1,6 раза выше, чем в группе 1. Показатели контрольной группы отличались от таковых у женщин с нарушениями диастолы — в 10,6 раза, 8,2 и 4,3 раза для ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4 соответственно ( $p < 0,0001$  во всех случаях).

При попытке сопоставить уровень изучаемых цитокинов в зависимости от геометрической модели архитектоники ЛЖ, мы не получили статистически значимых различий между группами. Вероятнее всего, это объяснялось высокой вариабельностью изучаемых показателей.

Таблица 1.11

Содержание цитокинов в сыворотке крови у женщин в постменопаузе в зависимости от наличия диастолической дисфункции ЛЖ (Ме [25-й; 75-й перцентили]) (группы 1, 2)

Показатель, пгк/мл	Контроль (n = 27)	1; нормальные параметры транзит-рального потока (n = 86)	2; признаки ДД ЛЖ (n = 117)
ФНО- $\alpha$	12,1 [4,3; 16,1]	63,4 [29,8; 178,7]*	120,5 [49,6; 195,4]*, **
ИЛ-1 $\beta$	10,3 [0,7; 19,8]	49,6 [20,3; 161,9]*	84,4 [23,6; 192,4]*, **
ИЛ-4	8,6 [0; 12,4]	23,1 [11,1; 44,6]*	36,9 [18,4; 55,2]*, **

Примечание. \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ); \*\* — по сравнению с группой 1 ( $p < 0,001$ ).

При проведении корреляционного анализа установлено, что имеется отрицательная взаимосвязь уровня ИЛ-1 $\beta$  со скоростью пика раннего наполнения ЛЖ (статистика тау Кендалла  $-0,42$ ;  $p < 0,01$ ), тогда как со скоростью пика атриального наполнения ЛЖ концентрации всех изученных цитокинов коррелировали положительно (коэффициенты корреляции от  $0,39$  до  $0,47$ ;  $p < 0,01$ ).

Таким образом, иммунологические сдвиги играют важную патогенетическую роль в развитии нарушений внутрисердечной гемодинамики у женщин в постменопаузе, причем в наибольшей степени они обуславливают изменения функционального состояния ЛЖ, а не его архитектоники.

Возможный механизм воздействия исследованных цитокинов — это индукция апоптоза кардиомиоцитов [10], отрицательные инотропные действия на миокард, ремоделирование сердца с необратимой дилатацией полостей и гипертрофией кардиомиоцитов [117], которые в конечном итоге и приводят к формированию сначала диастолической, а затем, возможно, и систолической дисфункции ЛЖ.

## **1.5. Общие принципы коррекции климактерических расстройств**

Учитывая многообразные эффекты женских половых гормонов, а также самые различные нарушения, в том числе и в сердечно-сосудистой системе, возникающие вследствие их дефицита, существуют теоретические предпосылки проведения заместительной гормональной терапии эстрогенами в постменопаузальном периоде. В течение ряда лет проводились многочисленные клинические исследования, оценивавшие эффективность ЗГТ различных позиций, в том числе и как средства первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [1, 13, 39, 67, 85]. В ряде исследований продемонстрирована способность ЗГТ оптимизировать липидный обмен [16], снижать активность сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза [3], улучшать качество жизни, уменьшая выраженность нейровегетативных, психоэмоциональных, физических и сексуальных расстройств [3], нормализовать АД и оптимизировать его суточный профиль и др. Большинство этих исследований были несравнительными, не всегда проводился плацебо-контроль, и поэтому с позиций доказательной медицины не было возможности обоснованно говорить о преимуществах ЗГТ для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Однако к настоящему моменту известны результаты нескольких крупных клинических испытаний, которые прозвучали некоторым диссонансом в сравнении с полученными ранее данными локальных работ. Так, в исследовании ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis), в котором с помощью количественной ангиографии изучалось влияние ЗГТ на прогрессирование стенозирующего процесса в коронарных артериях у женщин с подтвержденной ИБС, не выявлено значимых различий в диаметре просвета коронарных артерий между группами ЗГТ (0,625 мг конъюгированных эстрогенов + 2,5 мг медроксипрогестерона ацетата) и плацебо в течение 3-летнего периода наблюдения [158]. В исследовании HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) были включены около 3 тыс. женщин в состоянии постменопаузы с подтвержденной ИБС. ЗГТ осуществлялась конъюгированными эстрогенами (0,625 мг/сут) в сочетании с медроксипрогестерона ацетатом. После наблюдения в течение в среднем 4 лет не обнаружено разницы между группами вмешательства и плацебо по частоте инфарктов миокарда и случаев смерти от ИБС, однако на протяжении первого года таких событий было больше в группе принимавших эстрогены, к концу 2-го года эта разница стала даже статистически значимой [158]. В дальнейшем риск вновь снижался и на 5-м году наблюдения статистически значимой разницы между группами вмешательства и плацебо не обнаруживалось [158]. Исследовательской группой был сделан вывод о нецелесообразности использования ЗГТ для вторичной профилактики ССЗ [26, 33].

Бурные дебаты вызвали результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования WHI (Women's Health Initiative), в котором участвовали около 30 тыс. женщин [33]. ЗГТ проводилась по той же схеме, что и в исследовании HERS. После 5,2 лет наблюдения отмечено повышение риска ИБС, инсульта, легочной тромбоэмболии и инвазивного рака молочной железы у женщин, получавших комбинированную ЗГТ, в связи с чем исследование было прервано досрочно [160] и сделан вывод о нецелесообразности назначения комбинированной ЗГТ с целью предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний [33]. Аналогичный результат получен и в группе пациенток, включенных в это же исследование, перенесших гистерэктомию и получавших монотерапию эстрогенами [160].

Нельзя не отметить, что вышеописанные исследования имели и ряд недостатков [33]: слишком велик был возраст участниц

(66 % женщин были старше 60 лет, 21 % — старше 70 лет), дозы препаратов были одинаковыми во всех возрастных группах, что не согласуется с существующей практикой, и наконец, терапия проводилась препаратами, редко используемыми в Европе и России для проведения ЗГТ. Неизвестно, можно ли экстраполировать полученные результаты на другие схемы терапии с применением различных эстрогенных и гестагенных компонентов. Однако крупных клинических исследований с применением каких-либо альтернативных схем не проводилось, хотя в последних публикациях появились сведения, что терапия эстрогенами, начатая сразу после наступления менопаузы (в отличие от отсроченного лечения), все-таки может оказывать протективный эффект [138, 154]. Так, недавно были опубликованы результаты открытого контролируемого рандомизированного исследования, в котором приняли участие 1006 женщин, находившихся в периоде перименопаузы или ранней менопаузы, в возрасте от 45 до 58 лет, 503 из которых получали ЗГТ в различных режимах. В течение 10 лет наблюдения в группе ЗГТ отмечено снижение на 52 % первичной конечной точки, включавшей смерть, инфаркт миокарда, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности [120].

Означает ли это, что заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе не должна проводиться вообще? Безусловно, такой вывод делать нельзя [35, 36, 66, 113].

Учитывая многообразные противоречивые результаты проведенных исследований в отношении пользы и риска назначения ЗГТ, в 2003 г. в Афинах был принят «Консенсус по менопаузе», разработанный ведущими экспертами в этой области, содержащий рекомендации по проведению ЗГТ [110]. В качестве показаний и ограничений для назначения ЗГТ рассматриваются:

- наличие симптомов патологического климактерия (приливы, нарушения сна, сухость влагалища); ЗГТ проводится минимально эффективными дозами до тех пор, пока вышеуказанные симптомы персистируют;
- в случае риска остеопороза ЗГТ — единственный реальный путь его профилактики; в этом случае терапия проводится длительно, через каждые 5 лет осуществляется переоценка соотношения польза/риск и рассматриваются альтернативные пути (применение бисфосфонатов, селективных антагонистов эстрогеновых рецепторов);
- ЗГТ не должна быть предписана для первичной или вторичной профилактики ССЗ и деменции в поздней постменопаузе;

- при наличии в семейном анамнезе тромбозов в возрасте до 50 лет должно быть проведено специальное обследование, а если ЗГТ все же показана, необходимо выбирать парентеральные пути введения препаратов;
- тот же путь введения выбирается в случае наличия метаболических нарушений, например гипертриглицеридемии;
- соотношение польза/риск должно оцениваться ежегодно и обсуждаться с больной.

Кроме того, существует и ряд противопоказаний для проведения указанной терапии: кожные порфирии, рак молочной железы или подозрение на него, эстрогензависимые опухоли, тромбозы, установленная ИБС, генитальные кровотечения с неясным источником, тяжелая печеночная недостаточность [110].

Общие принципы проведения ЗГТ сформулированы в ряде отечественных руководств по неоперативной гинекологии [14, 43, 51, 61, 76]:

- для проведения ЗГТ используются только натуральные эстрогены и их аналоги (17 $\beta$ -эстрадиол, эстрадиолавалерат, конъюгированные эквин-эстрогены, эстриол);
- дозы эстрогенов низкие и должны соответствовать таковым в ранней фазе пролиферации у молодых женщин;
- сочетание эстрогенов с прогестагенами позволяет защищать эндометрий от гипертрофических процессов при интактной матке;
- женщинам с удаленной маткой показано применение монотерапии эстрогенами прерывистыми курсами или в непрерывном режиме; если показанием к гистерэктомии были эндометриоз или рак эндометрия, то используется комбинация эстрогенов с прогестагенами или с андрогенами либо монотерапия прогестагенами или андрогенами;
- существуют различные пути введения эстрогенов и гестагенов (энтеральные — пероральный, сублингвальный; парентеральные — чрескожный, вагинальный, интраназальный, инъекционный); схема лечения выбирается индивидуально с учетом показаний и противопоказаний для того или иного пути введения препарата.

Необходимо отметить, что выбор режима терапии, препарата для ее проведения и пути введения этого препарата весьма индивидуальны [43, 76, 116], однако детальное обсуждение тонкостей проведения ЗГТ выходит за рамки данной работы.



Таким образом, в настоящее время заместительная гормональная терапия не может быть рутинно рекомендована для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в постменопаузе. Коррекция факторов риска должна проводиться с помощью модификации образа жизни и медикаментозной терапии [5, 58].

Сочетание диеты и регулярных физических нагрузок приводит к улучшению или нормализации практически всех сердечно-сосудистых факторов риска, ассоциированных с менопаузой: снижению массы тела и АД, повышению чувствительности тканей к инсулину, нормализации показателей липидного и углеводного метаболизма и снижению маркеров воспаления [121]. В качестве липидснижающей терапии широко рекомендуются статины, обладающие доказанной эффективностью в отношении прогноза ССЗ как у мужчин, так и у женщин [140].

Безусловно, пациенткам с повышенным АД необходима и антигипертензивная терапия. У женщин в постменопаузе для лечения артериальной гипертензии широко используются ингибиторы АПФ (моэксиприл, лизиноприл, эналаприл, квинаприл, периндоприл),  $\beta$ -адреноблокаторы (небиволол, бетаксолол), а также агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин и рилменидин). Общие принципы антигипертензивной терапии не отличаются от правил ее проведения в общей популяции: индивидуальный подбор препарата и его дозы, достижение целевого уровня АД, в идеале — нормализация суточного профиля АД, органопротективное действие проводимой терапии [96].

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что формирование кардиогемодинамических нарушений в постменопаузе — достаточно сложный, многоступенчатый процесс, который реализуется через дисбаланс в системе ПОЛ — антиоксиданты, нарушения жирно-кислотного состава липидов сыворотки крови и клеточных мембран, а также через иммунологическую активацию. Это диктует необходимость комплексного лабораторно-инструментального обследования женщин в постменопаузе, которое позволит максимально своевременно выявить метаболические сдвиги с целью их рациональной коррекции и предотвращения развития артериальной гипертензии, нарушений циркадного ритма АД и структурно-функциональных изменений миокарда.

В комплексное лечение сердечно-сосудистых расстройств у женщин в постменопаузе в случае выявления дисбаланса в жирно-кислотном составе липидов сыворотки крови и мембран



эритроцитов необходимо включать препараты  $\omega 3$  ПН ЖК (омakor); при обнаружении эндотелиальной дисфункции — препараты, способные оказывать нормализующее влияние на функциональное состояние эндотелия ( $\beta$ -адреноблокаторы с вазодилатирующей активностью, ингибиторы АПФ), а при наличии патологического суточного профиля АД следует проводить хронотерапию антигипертензивными препаратами.

### **Библиографический список**

1. Абдулкадырова М.Н. Оптимизация лечения климактерического синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Н. Абдулкадырова. — М., 2003. — 21 с.
2. Активность ренин-альдостероновой системы и особенности структуры и функции миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией / Л.О. Минушкина [и др.] // Кардиология. — 2000. — № 9. — С. 23–26.
3. Алтухова Т.Ф. Кардиопротективные эффекты заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Ф. Алтухова. — Хабаровск, 2000. — 22 с.
4. Аникин В.В. Особенности артериальной гипертонии и суточного профиля артериального давления у женщин в климактерическом периоде / В.В. Аникин, О.А. Изварина // Рос. кардиол. журн. — 2011. — Т. 92, № 6. — С. 47–51.
5. Аничков Д.А. Менопауза и сердечно-сосудистый риск / Д.А. Аничков, Н.А. Шостак // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2005. — № 1. — С. 37–42.
6. Аничков Д.А. Менопаузальный метаболический синдром (современное состояние проблемы) / Д.А. Аничков, Н.А. Шостак // Артериальная гипертензия. — 2004. — Т. 10, № 3. — С. 323–330.
7. Антигипертензивная, кардиопротективная эффективность и возможности коррекции цитокиновой активации лозартаном у больных сахарным диабетом типа 2, ассоциированным с ишемической болезнью сердца / А.Т. Тепляков [и др.] // Тез. докл. II съезда кардиологов Сибирского федерального округа, 6–7 июня 2007 г. — Томск, 2007. — С. 130–131.
8. Баранова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром в постменопаузе / Е.И. Баранова, О.О. Большакова // Артериальная гипертензия. — 2005. — Т. 11, № 2. — С. 111–116.
9. Барт Б.Я. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе: Медико-социальная значимость и результаты терапии мозксиприлом в поликлинических условиях / Б.Я. Барт, В.Ф. Бенеvская, Г.М. Бороненков // Кардиология. — 2004. — № 9. — С. 92–96.
10. Беленков Ю.Н. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: Новая теория старого заболевания? / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.nedug.ru/lib/lit/therap/01oct/therap441/therap.html> (дата обращения 15.03.2005).

11. **Беляков Н.А.** Метаболический синдром и атеросклероз / Н.А. Беляков, С.Ю. Чубриева // Мед. акад. журн. — 2007. — № 1. — С. 45–60.
12. **Бокерия О.Л.** Роль полиненасыщенных жирных кислот в профилактике внезапной сердечной смерти / О.Л. Бокерия, М.И. Берсенева, Т.Т. Какучая // Анналы аритмологии. — 2006. — № 4. — С. 38–43.
13. **Большакова О.О.** Гипертоническая болезнь у женщин в постменопаузе. Генетические и патогенетические аспекты, антигипертензивная и заместительная гормональная терапия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.О. Большакова. — СПб., 2005. — 35 с.
14. **Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: Консенсус Российских кардиологов и гинекологов / И.Е. Чазова [и др.] // Consilium-medicum. — 2008. — Т. 10, № 6. — С. 1–19.**
15. **Влияние заместительной гормональной терапии на течение артериальной гипертензии у женщин после хирургической менопаузы / А.М. Торчинов [и др.] // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. «Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертонии». — М., 2001. — С. 70.**
16. **Влияние заместительной гормональной терапии на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и минеральную плотность костей пациенток с хирургической менопаузой / Т.В. Митрохина [и др.] // Проблемы женского здоровья. — 2012. — № 3. — С. 5–10.**
17. **Влияние заместительной гормонотерапии на сердечно-сосудистую систему / В.С. Курятникова [и др.] // Тез. докл. Рос. нац. конгресса кардиологов. — СПб., 2002. — С. 219–220.**
18. **Влияние терапии ливиалом на сердечно-сосудистую систему и липидный спектр крови в постменопаузе / А.А. Кириченко [и др.] // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 9. — С. 377–382.**
19. **Гальченко А.И.** Постовариоэктомический синдром в перименопаузальном периоде. Особенности системных метаболических изменений и их коррекция заместительной гормональной терапией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.И. Гальченко. — Барнаул, 2001. — 23 с.
20. **Геометрия левого желудочка и суточный профиль АД у женщин на фоне гипоестрогенных состояний / Е.Л. Шухардина [и др.] // Тез. докл. Рос. национального конгресса кардиологов. — СПб., 2002. — С. 473.**
21. **Гипертрофия миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии: Клиническое значение, диагностика, влияние антигипертензивных препаратов / А.И. Мартынов [и др.] // Клин. мед. — 2000. — № 10. — С. 10–17.**
22. **Гистерэктомия как звено сердечно-сосудистого континуума / В.И. Подзолков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2010. — № 9 (3). — С. 73–79.**
23. **Говорин А.В.** Гипертоническое сердце: Механизмы развития, диагностика, применение  $\beta$ -адреноблокаторов / А.В. Говорин, А.П. Филев. — Чита, 2006. — 118 с.
24. **Говорин А.В.** Нестабильная стенокардия: Вопросы патогенеза и принципы фармакотерапии с учетом психопатологических нарушений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Говорин. — М., 1991. — 35 с.

25. Горбунов В.В. Острое алкогольное поражение сердца: Механизмы развития и принципы патогенетического лечения: дис. ... д-ра мед. наук / В.В. Горбунов. — Чита, 2006. — 269 с.
26. Грацианский Н.А. Если и существуют показания для применения гормональной заместительной терапии эстрогенами, то предупреждение коронарной болезни сердца в их число пока не входит / Н.А. Грацианский // Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 23.
27. Григорян О.Р. Современные принципы коррекции метаболического синдрома у женщин в период постменопаузы / О.Р. Григорян // Consilium-medicum. — 2005. — Т. 7, № 9. — С. 734–736.
28. Гришина И.В. Особенности дисритмий у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от эхокардиографических вариантов гипертрофии левого желудочка / И.В. Гришина // Тез. докл. Рос. нац. конгресса кардиологов. — М., 2001. — С. 104.
29. Драпкина О.М. Роль антагонистов кальциевых каналов в лечении гипертонической болезни у женщин в постменопаузе / О.М. Драпкина, А.В. Клименков, В.Т. Ивашкин // Проблемы женского здоровья. — 2007. — Т. 2, № 1. — С. 3–9.
30. Егорова М.В. Разобщение окисления и фосфорилирования при постинфарктном кардиосклерозе / М.В. Егорова, С.А. Афанасьев // Сиб. мед. журн. — 2007. — № 1 (прил.). — С. 50–51.
31. Жаринов О.И. Нарушения расслабления миокарда: Патогенез и клиническое значение / О.И. Жаринов, Л.Н. Антоненко // Кардиология. — 1995. — № 4. — С. 57–60.
32. Закирова Н.Э. Прогностическая значимость про- и противовоспалительных цитокинов у больных нестабильной стенокардией при длительном проспективном наблюдении / Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова, А.Р. Яруллина // Материалы Рос. национального конгресса кардиологов. — М., 2006. — С. 150–151.
33. Заместительная гормональная терапия как средство профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: Опрометчивое «нет» или взвешенное «да»? / В.И. Подзолков [и др.] // Кардиология. — 2004. — № 9. — С. 67–72.
34. Заместительная гормонотерапия у женщин с артериальной гипертензией в пери- и постменопаузе: Гемодинамические эффекты / М.М. Быстрова [и др.] // Тер. арх. — 2001. — № 10. — С. 33–38.
35. Здоровье женщин и менопауза: пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 528 с.
36. Ильина Л.М. Влияние гормональной терапии на суррогатные маркеры сердечно-сосудистых заболеваний — уроки последних лет / Л.М. Ильина, В.П. Сметник // Климактерий. — 2009. — № 1. — С. 22–24.
37. Иммуновоспалительные аспекты атеросклероза / Н.А. Яицкий [и др.] // Мед. академ. журн. — 2007. — № 1. — С. 30–37.
38. Кардиотропная активность эстрогенов при заместительной гормонотерапии в постменопаузе / А.Н. Караченцев [и др.] // Пробл. эндокринолог. — 2000. — № 1. — С. 16–20.
39. Керимова Э.Э. Возможности заместительной гормональной терапии у больных, перенесших гистерэктомию без придатков в раннем и позд-

- нем репродуктивном возрасте [Электронный ресурс] // Мед. науки. — 2010. — № 2. — Режим доступа: <http://www.elibrary.ru>. — Загл. с экрана (дата обращения: 13.10.2011).
40. **Кетлинский С.А.** Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. — М.: Фолиант, 2008. — 552 с.
  41. **Кириченко А.А.** Сердечно-сосудистые заболевания в постменопаузе (проблемы и пути их решения) // Фарматека. — 2009. — № 1. — С. 17–21.
  42. **Клинико-иммунологические взаимосвязи при различных вариантах течения ишемической болезни сердца** / С.В. Столов [и др.] // Мед. академ. журн. — 2007. — № 1. — С. 76–85.
  43. **Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология** / под ред. В.И. Кулакова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 512 с.
  44. **Ковалев Д.В.** Диастолическая функция левого желудочка у женщин с экстрасистолией в постменопаузе / Д.В. Ковалев, В.В. Скибицкий // Тез. докл. Рос. нац. конгресса кардиологов. — СПб., 2002. — С. 187.
  45. **Кретова Н.Е.** Климактерическая миокардиодистрофия (клиника, диагностика, лечение): дис. ... д-ра мед. наук / Н.Е. Кретова. — М., 1985. — 285 с.
  46. **Ланкин В.З.** Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихадзе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. — 2000. — № 7. — С. 48–57.
  47. **Лутай М.И.** Атеросклероз: Современный взгляд на патогенез / М.И. Лутай [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://banner.kiev.ua>. (дата обращения 25.06.2005).
  48. **Маслова Н.П.** Гипертоническая болезнь у женщин / Н.П. Маслова, Е.И. Баранова. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2004. — 214 с.
  49. **Медведева Ю.Н.** Особенности нарушений ритма сердца у женщин в климаксе различного генеза / Ю.Н. Медведева, В.В. Скибицкий, Е.Л. Шухардина // Материалы II съезда кардиологов СФО. — Томск, 2007. — С. 85.
  50. **Медведева Ю.Н.** Структурно-функциональное состояние сердца при метаболическом синдроме у женщин в хирургическом климаксе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.Н. Медведева. — Краснодар, 2005. — 20 с.
  51. **Межевитинова Е.** Заместительная гормональная терапия в лечении климактерического синдрома / Е. Межевитинова, Э. Довлетханова, А. Ледина // Врач. — 2011. — № 1. — С. 21–24.
  52. **Моисеев В.** Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений / В. Моисеев, Е. Павликова, И. Меррай [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.rusvrgach.ru>. (дата обращения 12.07.2006).
  53. **Моисеев В.С.** Сердечная недостаточность и достижения генетики / В.С. Моисеев // Сердечная недостаточность. — 2000. — Т. 1, № 4. — С. 121–130.
  54. **Моисеенко С.В.** Сердечно-сосудистая система у женщин после хирургической менопаузы (результаты десятилетнего наблюдения): автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Моисеенко. — М., 2011. — 24 с.
  55. **Молчанов С.Н.** Клиническое значение изменений сывороточных липидов и процессов перекисного окисления липидов при различных мор-

- фофункциональных типах сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Н. Молчанов. — М., 1995. — 25 с.
56. **Неверов И.В.** Лабораторная диагностика инфаркта миокарда / И.В. Неверов, А.В. Говорин, В.Н. Иванов. — Чита, 1990. — С. 50–66.
  57. **Нормальная геометрия левого желудочка с выраженной диастолической дисфункцией как вариант дезадаптивного ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией** / М.П. Рубанова [и др.] // *Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов.* — М., 2006. — С. 454.
  58. **Основные принципы ведения женщин в пременопаузе** / С.Н. Толстов [и др.] // *Рос. кардиол. журн.* — 2011. — № 6 (92). — С. 98–104.
  59. **Особенности диастолической функции миокарда левого желудочка при климактерической миокардиодистрофии** / А.И. Мартынов [и др.] // *Клин. мед.* — 1998. — № 4. — С. 22–25.
  60. **Особенности липидного профиля у пациенток с двусторонней овариэктомией на фоне заместительной гормональной терапии** / Е.Ю. Майчук [и др.] // *Тез. докл. X Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство».* — М., 2003. — С. 256.
  61. **Патология климактерия** / под ред. Л.В. Аккер. — М.: МИА, 2010. — 440 с.
  62. **Писаревский Ю.Л.** Закономерности клинико-биохимических нарушений в патогенезе синдрома болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у женщин: дис. ... д-ра мед. наук / Ю.Л. Писаревский. — Чита, 2001. — С. 167–175.
  63. **Плапперт Т.** Эхокардиография. Краткое руководство / Т. Плапперт, М.Г.Ст.Дж. Саттон; пер. с англ. Ю.В. Фурменковой; под ред. М.К. Рыбаковой, В.В. Митькова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 240 с.
  64. **Поворова В.В.** Прогнозирование развития климактерического синдрома после гистерэктомии у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Поворова. — М., 2002. — 22 с.
  65. **Подзолков В.И.** Менопаузальный метаболический синдром после гистерэктомии / В.И. Подзолков, Л.Г. Можарова, Ю.В. Хомицкая // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2005. — № 6, ч. 1. — С. 76–81.
  66. **Подзолкова Н.М.** Проблема заместительной гормональной терапии с позиций доказательной медицины / Н.М. Подзолкова, Т.И. Никитина // *Фарматека.* — 2009. — № 9. — С. 32–38.
  67. **Попков С.А.** Состояние сердечно-сосудистой системы при применении заместительной гормонотерапии в комплексе с витаминами, минералами и лекарственными травами / С.А. Попков // *Гинекология.* — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 277–282.
  68. **Прокофьева Е.Б.** Диастолическая функция левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и без нее в до- и постменопаузальный периоды / Е.Б. Прокофьева, А.Г. Автандилов // *Проблемы женского здоровья.* — 2011. — № 1. — С. 16–20.
  69. **Прокофьева Е.Б.** Гипертрофия левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и без нее в до- и постменопаузальный периоды / Е.Б. Прокофьева, А.Г. Автандилов // *Проблемы женского здоровья.* — 2011. — № 2. — С. 16–21.

70. Развитие артериальной гипертензии у женщин: Случайность или фатальность? / О.В. Богдавленская [и др.] // *Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов.* — М., 2006. — С. 48.
71. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы / Ю.Б. Белоусов [и др.] [Электронный ресурс] // *Рус. мед. журн.* — 2001. — Т. 9, № 12. — <http://www.rmj.ru/main.htm/rmj/t9/n12/487.html>.
72. Роль кардиогемодинамических параметров в прогностической оценке сердечно-сосудистых осложнений артериальной гипертензии / Г.И. Киселева [и др.] // *Материалы Всерос. науч.-практ. конф. «Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии».* — М., 2001. — С. 227.
73. Самохин А.Г. Соотношение уровней интерлейкина-1, фактора Виллебранда и фибриногена в сыворотке крови у женщин с артериальной гипертензией в период менопаузы / А.Г. Самохин, А.А. Морозова // *Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов.* — М., 2006. — С. 328.
74. Скибицкий В.В. Состояние диастолической функции левого желудочка при артериальной гипертензии в раннем периоде естественного и хирургического климакса / В.В. Скибицкий, Е.Л. Шухардина, Ю.Н. Медведева // *Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов.* — М., 2005. — С. 297.
75. Сметник В.П. Климактерические расстройства и методы их коррекции / В.П. Сметник // *Consilium-medicum.* — 2003. — Т. 3, № 11. — С. 546–553.
76. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. — М.: МИА, 2003. — С. 458–498.
77. Сметник В.П. Системные изменения у женщин в климактерии / В.П. Сметник // *Рус. мед. журн.* — 2001. — Т. 9, № 9. — С. 354–357.
78. Сметник В.П. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме / В.П. Сметник, И.Г. Шестакова // *Consilium-medicum.* — 2003. — Т. 5, № 9. — С. 189–196.
79. Содержание индивидуальных жирных кислот в липопротеидах плазмы крови у больных с гиперлипидемией при приеме статинов / В.Н. Титов [и др.] // *Кардиол. вестн.* — 2006. — № 2. — С. 32–38.
80. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у женщин с артериальной гипертензией в климактерическом периоде. Особенности антигипертензивной терапии / А.Е. Брагина [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2005. — № 4 (6), ч. 2. — С. 92–97.
81. Старцева Л.Д. Клинико-инструментальная оценка функционального состояния сердца у женщин с климактерическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Д. Старцева. — Харьков, 1988. — 22 с.
82. Столов С.В. Иммунологические аспекты коронарного атеросклероза / С.В. Столов, М.И. Зарайский // *Клин. физиология кровообращения.* — 2006. — № 3. — С. 9–15.
83. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена / А.О. Конради [и др.] // *Артериальная гипертензия.* — 2002. — Т. 8, № 1. — С. 12–16.
84. Титов В.Н. Жирные кислоты: Физическая химия, биология и медицина / В.Н. Титов, Д.М. Лисицын. — М.: Фолиант, 2006. — 670 с.

85. Тихомиров А.Л. Принципы терапии климактерических расстройств / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 84–89.
86. **Формирование** метаболического синдрома после гистерэктомии и возможность его профилактики / Н.М. Подзолкова [и др.] // Гинекология. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 234–240.
87. **Функциональная** диагностика в кардиологии: Клиническая интерпретация / под ред. Ю.А. Васюка. — М.: Практическая медицина, 2009. — 312 с.
88. **Цитокиновый** профиль сыворотки крови у больных хронической сердечной недостаточностью / С.Н. Мамаев [и др.] // Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов. — М., 2005. — С. 201–202.
89. **Чеботникова Т.В.** Клинические и метаболические проявления климактерического синдрома / Т.В. Чеботникова, Г.А. Мельниченко, Е.Н. Андреева // Проблемы репродукции. — 2004. — № 2. — С. 69–76.
90. **Шаврин А.П.** Иммунный статус практически здоровых лиц с атеросклерозом / А.П. Шаврин, Б.В. Головской, В.Ф. Кузнецов // Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов. — М., 2005. — С. 15.
91. **Шевченко О.П.** Метаболический синдром у женщин в постменопаузе: влияние моксонидина и метопролола / О.П. Шевченко, Е.А. Праскурничий, В.А. Жукова // Леч. врач. — 2006. — № 3. — С. 87–89.
92. **Шевченко Ю.Л.** Диастолическая функция левого желудочка / Ю.Л. Шевченко, Л.Л. Бобров, А.Г. Обрезан. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. — С. 139–188.
93. **Эссенциальные** полиеновые жирные кислоты и артериальное давление. Механизмы физиологического влияния / В.Н. Титов [и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2006. — № 11. — С. 3–12.
94. **Этерифицированные** и неэтерифицированные индивидуальные жирные кислоты липидов сыворотки крови у пациентов с гиперлипидемией при приеме статинов / В.Н. Титов [и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2006. — № 1. — С. 3–8.
95. **Юренева С.В.** Хирургическая менопауза в репродуктивном возрасте (патогенетические механизмы, особенности клиники, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.В. Юренева. — М., 2004. — 45 с.
96. **A Single Pill to Treat Postmenopausal Hypertension? Not Yet** / L.L. Yanes [et al.] // Curr Top Med. Chem. — 2011. — N 11 (13). — P. 1736–1741.
97. **Adiposity, insulin and lipid metabolism in postmenopausal women** / J.A. Lovegrove [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2002. — N 26 (4). — P. 475–486.
98. **Agabiti-Rosei E.** Left ventricular hypertrophy and heart failure in women / E. Agabiti-Rosei, M.L. Muiesan // J. Hypertens. Suppl. — 2002. — N 20 (2). — P. S34–S38.
99. **Albertazzi P.** Polyunsaturated fatty acids. Is there a role in postmenopausal osteoporosis prevention? / P. Albertazzi, K. Coupland // Maturitas. — 2002. — N 42 (1). — P. 13–22.
100. **Ascorbic acid enhances 17 beta-estradiol-mediated inhibition of oxidized low density lipoprotein formation** / J. Hwang [et al.] // Atherosclerosis. — 2000. — N 150 (2). — P. 275–284.



101. **Association** of cardiovascular risk factors with intima-media thickness of the carotid arteries in early postmenopausal women / F.A. Tremollieres [et al.] // *Menopause*. — 2004. — N 11 (3). — P. 323–330.
102. **Barger P.M.** Fatty acid utilization in the hypertrophied and failing heart: Molecular regulatory mechanisms / P.M. Barger, D.P. Kelly // *Am. J. Med. Sci.* — 1999. — Vol. 318, N 1. — P. 36–42.
103. **Brutsaert D.L.** Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications / D.L. Brutsaert, S.U. Sys, T.C. Gillebert // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1993. — Vol. 22. — P. 318–325.
104. **Cassis L.A.** Fat cell metabolism: Insulin, fatty acids and rennin / L.A. Cassis // *Curr. Hypertens Rep.* — 2000. — N 2 (2). — P. 132–138.
105. **Changes** in hemodynamics and left ventricular structure after menopause / A.L. Hinderliter [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — N 89 (7). — P. 830–833.
106. **Changes** in proinflammatory cytokine activity after menopause / J. Pfeilschifter [et al.] // *Endocrinol. Rev.* — 2002. — N 23. — P. 90–119.
107. **Cholesterol** lowering benefits of soy and linseed enriched foods / L. Ridges [et al.] // *Asia. Pac. J. Clin. Nutr.* — 2001. — N 10 (3). — P. 204–211.
108. **Chronic** tumor necrosis factor-alpha inhibition enhances NO modulation of vascular function in estrogen-deficient rats / I.A. Arenas [et al.] // *Hypertension*. — 2005. — N 46 (1). — P. 21–22.
109. **Comparative** study of the type of obesity in pre- and postmenopausal women: Relationship with fat cell data, fatty acid composition and endocrine, metabolic, nutritional and psychological variables / M. Garaulet [et al.] // *Med. Clin. (Barc)*. — 2002. — N 118 (8). — P. 281–286.
110. **Conclusions** of the 2nd European consensus meeting on menopause, 1–4 May, 2003, Athens, Greece / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.climax.ru>.
111. **Coronary** risk factors and myocardial perfusion in asymptomatic adults: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / L. Wang [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — N 47 (3). — P. 565–572.
112. **Deng H.** Roles of sex hormones and oxygen free radical in coronary heart disease / H. Deng, H. Zhou, M. Sun // *Human Yi Ke Da Xue Xue Bao*. — 1999. — N 24 (4). — P. 343–346.
113. **Denti L.** The hormone replacement therapy (HRT) of menopause: Focus on cardiovascular implications // *Acta Biomed.* — 2010. — N 81, Suppl. 1. — P. 73–76.
114. **Desaturation** function does not decline after menopause in human females / Y.W. Liu [et al.] // *Horm. Metab. Res.* — 2000. — N 32 (1). — P. 26–32.
115. **Dhalla A.K.** Role of oxidative stress in transition of hypertrophy to heart failure / A.K. Dhalla, M.F. Hill, P.K. Singal // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1996. — Vol. 28, N 2. — P. 506–514.
116. **Discontinuation** of hormone replacement therapy after myocardial infarction and short term risk of adverse cardiovascular events: Nationwide cohort study / Ditte-Marie Bretler [et al.] // *B.M.J.* — 2012. — N 344. — P. 1802.
117. **Duncan D.J.** Negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta are ameliorated by alfentanil in rat ventricular myocytes /



- D.J. Duncan, P.M. Hopkins, S.M. Harrison // *Br. J. Pharmacol.* — 2007. — N 150 (6). — P. 720–726.
118. **Dyslipidemia** and an unfavorable fatty acid profile predict left ventricular hypertrophy 20 years later / J. Sundstorm [et al.] // *Circulation.* — 2001. — N 103 (6). — P. 836–841.
119. **Eaker E.D.** Cardiovascular disease in women / E.D. Eaker, J.H. Chesebro, F.M. Sacks // *Circulation.* — 1993. — N 88. — P. 1999–2009.
120. **Effect** of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: Randomised trial / Louise Lind Schierbeck [et al.] // *B.M.J.* — 2012. — N 345. — P. e6409.
121. **Effect** of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women / K. Esposito [et al.] // *J.A.M.A.* — 2003. — N 289. — P. 1799–1804.
122. **Egan B.M.** Nonesterified fatty acids in blood pressure control and cardiovascular complications / B.M. Egan, E.L. Greene, T.L. Goodfriend // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2001. — N 3 (2). — P. 107–116.
123. **Fatty acid** compositions of serum phospholipids of postmenopausal women: A comparison between Greenland Inuit and Canadians before and after supplementation with fish oil / K.D. Stark [et al.] // *Nutrition.* — 2002. — N 18 (7–8). — P. 627–630.
124. **Fisman E.Z.** Systemic hypertension in postmenopausal women: A clinical approach / E.Z. Fisman, A. Tenenbaum, A. Pines // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2002. — N 6. — P. 464–470.
125. **Fowlkes L.** Estrogens, blood pressure and cardiovascular diseases / L. Fowlkes, J.M. Sullivan // *Cardiol. Rev.* — 1995. — N 3. — P. 106–114.
126. **Free fatty acid** elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production / H.O. Steinberg [et al.] // *Diabetes.* — 2000. — N 49 (7). — P. 1231–1238.
127. **High** levels of nonesterified fatty acids are associated with increased familial risk of cardiovascular disease / M. Carlsson [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — N 20 (6). — P. 1588–1594.
128. **Hsia J.** High normal blood pressure and cardiovascular risk / J. Hsia // *Circulation.* — 2007. — N 115. — P. 855–860.
129. **Hydrogenated** fat consumption affects acylation-stimulating protein levels and cholesterol esterification rates in moderately hypercholesterolemic women / N.R. Matthan [et al.] // *J. Lipid. Res.* — 2001. — N 42 (11). — P. 1841–1848.
130. **Hypertension** in women: Latest findings and clinical implications / H. Gudmundsdottir [et al.] // *Ther. Adv. Chronic. Dis.* — 2012. — May 3 (3). — P. 137–146.
131. **Hypertension**, menopause, and coronary artery disease risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study / G.L. Gierach [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — N 47 (3). — P. S50–S58.
132. **Hysterectomy** and risk of cardiovascular disease: A population based cohort study / E. Ingelsson [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 2011. — N 32 (6). — P. 745–750.
133. **Lack** of effect of supplementation with essential fatty acids on bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: Two randomized cont-

- rolled trials of *Efaca* v. *calcium alone* / E.J. Bassey [et al.] // Br. J. Nutr. — 2000. — N 83 (6). — P. 629–635.
134. **Lakoski S.G.** Effects of hormone therapy on C-reactive protein and IL-6 in postmenopausal women: A review article / S.G. Lakoski, D.M. Herrington // *Climacteric*. — 2005. — N 8 (4). — P. 317–326.
135. **Levy D.** Echocardiographic left ventricular hypertrophy — clinical characteristics — the Framingham Heart Study / D. Levy, J.M. Murabito, K.M. Anderson // *Clin. Exp. Hypertens.* — 1992. — Vol. 14. — P. 85–97.
136. **Long-term** effects of oral estradiol and dyprogesterone on carbohydrate metabolism in postmenopausal women / U.J. Gaspard [et al.] // *Climacteric*. — 1999. — N 2 (2). — P. 93–100.
137. **Mechanisms**, diagnosis and treatment of diastolic heart failure / D.J. Lenihan [et al.] // *Am. Heart. J.* — 1995. — Vol. 130. — P. 153–166.
138. **Menopause** and cardiovascular disease: the evidence / G.M. Rosano [et al.] // *Climacteric*. — 2007. — N 10, Suppl. 1. — P. 19–24.
139. **Menopause-induced** changes in lipid fractions and total fatty acids in plasma / M. Maynar [et al.] // *Endocr. Res.* — 2001. — N 27 (3). — P. 357–365.
140. **Mostaghel E.** Women do benefit from lipid lowering: Latest clinical trial data / E. Mostaghel, D. Waters // *Cardiol. Rev.* — 2003. — N 11. — P. 4–12.
141. **No antioxidant** effect of combined HRT on LDL oxidizability and oxidative stress biomarkers in treated post-menopausal women / I. Bureau [et al.] // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2002. — Vol. 21, N 4. — P. 333–338.
142. **Obesity**, Insulin Resistance and Diabetes: Sex Differences and Role of Estrogen Receptors / Matthias R. Meyer [et al.] // *Acta Physiol (Oxf)*. — 2011. — Sept., Vol. 203, N 1. — P. 259–269.
143. **Patterns** of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension / A. Canau [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1992. — Vol. 19. — P. 1550–1558.
144. **Pearson A.P.** Left ventricular hypertrophy, diagnosis, prognosis, management / A.P. Pearson, T. Pasiercki, A.J. Labovits // *Am. Heart. J.* — 1991. — Vol. 121. — P. 148–157.
145. **Pilz H.** Primary and secondary prevention of cardiovascular events through hormone replacement therapy / H. Pilz // *Wien. Med. Wochenschr.* — 2005. — N 155 (17–18). — P. 397–403.
146. **Plasma** cholesteryl ester acid composition, insulin sensitivity, the menopause and hormone replacement therapy / N.J. Lewis-Barned [et al.] // *J. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 165, N 3. — P. 649–655.
147. **Postmenopausal** hypertension: Role of the renin angiotensin system / L.L. Yanes [et al.] // *Hypertension*. — 2010. — Sept., Vol. 56, N 3. — P. 359–363.
148. **Pro/Anti-Inflammatory** cytokine imbalance in postischemic left ventricular remodeling / Pasqui Anna Laura [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2010. — N 2010. — P. 674–694.
149. **Seeger H.** Additive antioxidative effect of hormone replacement therapy combined with a statin / H. Seeger, D. Wallwiener // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 27, N 3–4. — P. 179–181.

150. **Serum** free fatty acid pattern and risk of myocardial infarction: A case-control study / P. Yli-Jama [et al.] // J. Int. Med. — 2002. — Vol. 251, N 1. — P. 19–28.
151. **Serum** lipid peroxide levels and erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activity in premenopausal and postmenopausal women / G. Bednarek-Tupikowska [et al.] // Gynecol. Endocrinol. — 2001. — Vol. 15, N 4. — P. 298–303.
152. **Shook L.L.** An Update on hormone replacement therapy // Yale J. Biol. Med. — 2011. — March. — Vol. 84, N 1. — P. 39–42.
153. **Sympathetic** nervous system and insulin resistance: From obesity to diabetes / M. Esler [et al.] // Am. J. Hypertens. — 2001. — N 21. — P. 304S–309S.
154. **Teede H.** Sex hormones and the cardiovascular system: Effects on arterial function in women / H. Teede // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 2007. — Vol. 34, N 7. — P. 672–676.
155. **The effect** of 17 *beta*-estradiol and *alpha*-tocopherol on the oxidation of LDL cholesterol from postmenopausal women and the minor effect of *gamma*-tocopherol and melatonin / E. Arteaga [et al.] // Menopause. — 2000. — Vol. 7, N 2. — P. 112–116.
156. **The effects** of estrogen in the cardiovascular system / G. Finking [et al.] // Z. Kardiol. — 2000. — Vol. 85, N 5. — P. 442–453.
157. **The effects** of hormone replacement therapy on lipid peroxidation and antioxidant status / S. Ozden [et al.] // Maturitas. — 2001. — Vol. 38, N 2. — C. 165–170.
158. **The estrogen** replacement therapy and atherosclerosis (ERA) study: Study design and baseline characteristics of the cohort / D.M. Herrington [et al.] // Control. Clin. Trials. — 2000. — N 21. — P. 257–285.
159. **The European** consensus development conference 2002: Sex steroids and cardiovascular diseases. On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT // Maturitas. — 2003. — N 44. — P. 66–82.
160. **The Writing** group for the women’s health initiative investigators: risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women’s health initiative randomized controlled trial // J.A.M.A. — 2002. — N 288. — P. 321–333.
161. **Tumor** necrosis factor-*alpha* and vascular angiotensin II in estrogen-deficient rats / I.A. Arenas [et al.] // Hypertension. — 2006. — Vol. 48, N 3. — P. 497–503.
162. **Vural P.** Effects of hormone replacement therapy on plasma pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and some bone turnover markers in postmenopausal women / P. Vural, C. Akgul, M. Canbaz // Pharmacol. Res. — 2006. — Vol. 54, N 4. — P. 298–302.
163. **Wakatsuki A.** Effects of estrogen on susceptibility to oxidation of low-density and high-density lipoprotein in postmenopausal women // Maturitas. — 2002. — Vol. 28, N 3. — P. 29–234.
164. **Yang X.P.** Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease / X.P. Yang, J.F. Reckelhoff // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2011. — Vol. 20, N 2. — P. 133–138.

### 2.1. Механизмы развития кардиогемодинамических нарушений у больных с хронической железодефицитной анемией

За последнее десятилетие частота железодефицитной анемии в России увеличилась в 6,3 раза. Одним из частых осложнений данного заболевания является поражение сердечно-сосудистой системы — развитие так называемой анемической кардиомиопатии. Клинические проявления этого осложнения, такие как кардиалгии, симптомы сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца и проводимости, значительно снижают качество жизни пациентов, увеличивают сроки временной нетрудоспособности. Между тем четких специфических диагностических критериев анемической кардиомиопатии не существует. Сходство симптомов собственно анемии и кардиомиопатии при этом заболевании затрудняет диагностику анемического сердца и соответственно не проводится своевременная метаболическая терапия данного осложнения. В этой связи большое значение приобретает ранняя диагностика поражения сердца при хронической железодефицитной анемии. Настоящая глава посвящена изучению закономерностей развития анемического сердца с учетом взаимосвязей кардиогемодинамических нарушений и изменений метаболических и иммунологических параметров, в ней представлены критерии ранней диагностики анемической кардиомиопатии.

Для характеристики морфологических и функциональных изменений миокарда, возникающих вследствие развития хронической железодефицитной анемии, используется понятие «анемическое сердце», или анемическая кардиомиопатия [10, 11, 19, 57, 62]. Это понятие включает различные варианты изменения структуры миокарда, нарушение систолической и диастолической функций желудочков, в основе которых лежат нарушения обмена веществ и энергетического метаболизма миокарда [10, 11, 20, 68]. Известно, что у больных с хронической железодефицит-

---

\* Совместно с Е.В. Гончаровой.

ной анемией происходит уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина в крови, изменяются его кислородтранспортные свойства, что вызывает снижение кислородной емкости крови и развитие гемической гипоксии [18, 20, 40, 43]. Гемическая гипоксия, в свою очередь, стимулирует функцию сердца и кровообращение в целом [10]. У больных с железодефицитной анемией увеличиваются минутный и ударный объемы крови [11, 20]. Важное значение при этом имеют афферентные сигналы от хемо- и баррорецепторов [10]. Кроме того, мощным механизмом стимуляции сердечной деятельности при анемии является активация симпатико-адреналовой системы [70]. Вышеуказанные факторы приводят к гиперфункции миокарда у больных с ЖДА, что в дальнейшем способствует формированию гипертрофии левого желудочка, т.е. увеличению его мышечной массы [20, 62]. Л.Ю. Зюбина и соавт. (2000), наряду с выявлением гипертрофии ЛЖ у больных с ЖДА, определяли типы геометрии ЛЖ [20]. Так, в 20,2 % случаев были установлены эксцентрическая, реже — концентрическая гипертрофия ЛЖ и концентрическое remodelирование. Аналогичные данные получены в исследовании М.С. Matteucci et al. (2006) [61].

Для изучения структурно-функциональных параметров миокарда проведено эхокардиографическое исследование у 82 больных с хронической ЖДА различной степени тяжести. В соответствии с критериями ВОЗ пациентов разделили на три группы по степени тяжести ЖДА — 24, 31 и 27 больных соответственно. Установлено увеличение размеров левого предсердия (ЛП), КДР и КСР ПЖ в группе больных с тяжелой анемией (табл. 2.1). Толщина стенки ПЖ у больных анемией не отличалась от показателя контрольной группы. КДО ЛЖ был повышен у больных со среднетяжелой и тяжелой анемией на 4,3 и 6,3 % соответственно по сравнению с контролем.

Толщина МЖП была увеличена у пациентов групп 1, 2 и 3 на 10,8, 24,5 и 32,3 % соответственно по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ) (табл. 2.1). Толщина задней стенки ЛЖ у больных со среднетяжелой и тяжелой анемией также превышала показатель контрольной группы. Масса миокарда ЛЖ у пациентов группы 2 была достоверно больше показателя контроля и больных группы 1 — на 12,5 и 18,8 % соответственно, а группы 3 — на 29,1 и 36,4 % соответственно ( $p < 0,001$ ) (табл. 2.1). ИММ ЛЖ изменялся аналогично показателю ММ ЛЖ. Относительная толщина стенки ЛЖ у больных групп 1, 2 и 3 превышала параметр здо-

Таблица 2.1

Показатели структуры миокарда желудочков и левого предсердия у больных с хронической железодефицитной анемией ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль ( $n = 16$ )	ЖДА I ст. ( $n = 24$ )	ЖДА II ст. ( $n = 31$ )	ЖДА III ст. ( $n = 27$ )
ЛП, мм	33,10 ± 1,30	30,57 ± 2,74*	33,62 ± 1,07&	36,32 ± 1,38*, &, §
КДР ПЖ, мм	23,69 ± 1,89	23,71 ± 2,15	25,52 ± 2,16	26,47 ± 2,04**, &&
КСР ПЖ, мм	21,63 ± 2,45	21,64 ± 1,95	23,14 ± 2,52	23,79 ± 3,07**, &&
КДО ПЖ, мл	39,50 ± 4,90	32,57 ± 5,21*	38,29 ± 4,05&	36,74 ± 3,26&&
КСО ПЖ, мл	25,63 ± 6,55	19,79 ± 5,12*	24,05 ± 2,13&	22,11 ± 6,02&
ТС ПЖ, мм	4,05 ± 0,10	4,01 ± 0,04	4,16 ± 0,18	4,06 ± 0,09
КДР ЛЖ, мм	46,94 ± 2,46	42,93 ± 2,79*	47,05 ± 1,51&	46,79 ± 2,14&
КСР ЛЖ, мм	30,25 ± 2,05	26,29 ± 1,75*	30,38 ± 1,97&	29,79 ± 1,99&
КДО ЛЖ, мл	102,30 ± 19,56	103,57 ± 12,14	106,71 ± 10,59**	108,76 ± 16,06**, &&
КСО ЛЖ, мл	35,88 ± 4,03	31,79 ± 4,39*	36,52 ± 2,62&	37,68 ± 5,41&
ТМЖП <sub>д</sub> , мм	9,25 ± 0,37	10,25 ± 0,51*	11,52 ± 0,51*	12,24 ± 0,47*, &, §
ТЗС ЛЖ <sub>д</sub> , мм	9,16 ± 0,35	9,82 ± 0,36	10,10 ± 0,30**, &&	11,42 ± 0,4*, &, §§
ММ ЛЖ, г	136,44 ± 9,35	129,14 ± 9,63	153,43 ± 10,82*, &	176,11 ± 12,77*, &, §
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	74,97 ± 4,91	73,79 ± 9,75	85,24 ± 7,24*, &	97,84 ± 8,22*, &, §
ОТС ЛЖ, ед.	0,39 ± 0,01	0,47 ± 0,03*	0,46 ± 0,02*	0,51 ± 0,02*, &&, §§
ПЖО, ед.	0,65 ± 0,02	0,76 ± 0,02*	0,76 ± 0,03*	0,78 ± 0,04*

Примечание. \* —  $p < 0,001$  — достоверность различий по сравнению с контрольной группой; \*\* —  $p < 0,05$  — по сравнению с контрольной группой; & —  $p < 0,001$  — по сравнению с группой 1; && —  $p < 0,05$  — по сравнению с группой 1; § —  $p < 0,001$  — по сравнению с группой 2; §§ —  $p < 0,05$  — по сравнению с группой 2.

ровых лиц на 20,5, 17,9 и 30,8 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Предсердно-желудочковое отношение во всех группах пациентов было равно и превышало показатель контроля на 16,9 % в группах 1 и 2 и на 20 % в группе 3 ( $p < 0,001$ ) (табл. 2.1). Гипертрофия того или иного отдела ЛЖ выявлена у 34 больных (41,5 %) из 82 пациентов. При этом изолированное утолщение МЖП диагностировано у 15 пациентов (18,3 %), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) — у 14 больных (13,4 %) и сочетание гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ — у 8 (9,8 %). Пациентов с ЖДА с гипертрофией ПЖ в нашем исследовании не выявлено.

При анализе типов геометрии ЛЖ у больных с ЖДА установлено, что у 58,5 % пациентов геометрия ЛЖ не страдала, 20 % больных имели эксцентрическую гипертрофию ЛЖ (19,5 %), у 13,4 % пациентов выявлена концентрическая гипертрофия ЛЖ, а у 8,5 % больных — концентрическое ремоделирование левого желудочка.

Таким образом, у больных с ЖДА на ранних стадиях заболевания (анемия I степени) развивается гипертрофия межжелудочковой перегородки без увеличения ММ ЛЖ и расширения

полостей сердца. Далее по мере увеличения тяжести заболевания (анемия II степени) формируется гипертрофия задней стенки ЛЖ и нарастает гипертрофия МЖП с ростом ММ ЛЖ, увеличивается КДО ЛЖ. У пациентов с выраженной анемией (III степени) развивается умеренная дилатация камер сердца, преимущественно желудочков, увеличивается степень гипертрофии МЖП, задней стенки ЛЖ с дальнейшим ростом ММ ЛЖ. Начальным звеном в развитии выявленных изменений структуры миокарда, вероятно, является гемическая гипоксия, которая у больных с ЖДА через ряд компенсаторных механизмов (активация симпатико-адреналовой системы, усиление афферентных сигналов от хемо- и баррорецепторов сосудов и сердца, увеличение частоты сердечных сокращений) приводит к гиперфункции миокарда [10]. Увеличенная функция сердца активирует генетический аппарат миокардиальных клеток и развивающееся вследствие этого увеличение синтеза нуклеиновых кислот и белков, что является предпосылкой для формирования гипертрофии кардиомиоцитов [27]. Несколько позднее и параллельно с гипертрофией миокарда развивается его дилатация, возможно, это связано со снижением упругоэластических свойств сердечной мышцы, наступающей дряблостью миокарда, развивающихся вследствие выраженных дистрофических изменений кардиомиоцитов [11, 20, 46].

Вопрос о состоянии сократительной функции сердца у больных с ЖДА является дискуссионным. В исследовании В.Н. Коваленко и соавт. (1989) установлено наличие тоногенной дилатации левого желудочка у больных с выраженной и умеренно выраженной ЖДА [22]. Конечный диастолический размер левого желудочка по сравнению с таковым у здоровых лиц увеличился на 18,2 и 10,2 % соответственно. Показатели сократительной функции ЛЖ достоверно снижались, фракция выброса уменьшилась до 40,6 % у больных с выраженной ЖДА и до 48,5 % у пациентов с умеренно выраженной ЖДА.

В нашем исследовании выявлено снижение фракции выброса у пациентов с тяжелой анемией — на 12,6 % по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ) (табл. 2.2). У 7 пациентов (8,5 %) с тяжелой ЖДА ФВ была ниже 55 %.

Систолическое укорочение у больных с легкой анемией превышало показатели групп 2 и 3 в среднем на 8,2 % ( $p < 0,001$ ). Ударный объем ЛЖ практически не различался среди пациентов с разной степенью анемии и превышал контрольный пока-



Таблица 2.2

Показатели гемодинамики у больных с хронической ЖДА ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль ( $n = 16$ )	ЖДА I ст. ( $n = 24$ )	ЖДА II ст. ( $n = 31$ )	ЖДА III ст. ( $n = 27$ )
ФВ, %	67,94 ± 3,38	75,34 ± 3,24*	66,52 ± 3,74&	59,37 ± 2,18*, &, §
СУ, %	37,38 ± 2,13	40,07 ± 1,58*	37,10 ± 2,53&	36,37 ± 1,46&
УО, мл	66,56 ± 5,09	72,21 ± 7,99*	70,14 ± 4,90*	71,05 ± 6,77*
МО, л/мин	5,07 ± 0,67	6,75 ± 0,70*	5,88 ± 0,41&	5,47 ± 0,75&
УИ, мл	40,50 ± 3,52	44,07 ± 7,40*	41,52 ± 8,34&&	43,37 ± 6,00*
СИ, л(мин × м <sup>2</sup> )	3,57 ± 0,58	3,79 ± 0,67	3,56 ± 0,32	3,68 ± 0,84
ОПСС, дин · с/см <sup>5</sup>	1572,44 ± 761,13	1632,57 ± 310,77	1322,86 ± 187,53*, &	1252,90 ± 283,6*, &

Примечание. \* —  $p < 0,001$  — достоверность различий по сравнению с контрольной группой; & —  $p < 0,001$  — по сравнению с группой 1; && —  $p < 0,05$  — по сравнению с группой 1; § —  $p < 0,001$  — по сравнению со группой 2.

затель на 8,5, 5,4 и 6,7 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Минутный объем сердца был наибольшим у больных с легкой анемией, при этом у пациентов групп 2 и 3 он практически не менялся. Ударный индекс у больных групп 1 и 3 превышал показатель здоровых лиц на 8,8 и 7,1 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Сердечный индекс среди пациентов с ЖДА достоверно не различался (табл. 2.2). Общее периферическое сопротивление сосудов оказалось сниженным у больных со среднетяжелой анемией на 15,9 % по сравнению с контролем и на 19 % — по сравнению с группой 1; у больных с тяжелой анемией — на 20,3 и 23,3 % соответственно ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, показатели центральной гемодинамики у больных ЖДА изменяются в основном однонаправленно: увеличиваются у пациентов с легкой степенью анемии по сравнению с контролем и постепенно снижаются у больных со среднетяжелой и тяжелой анемией, за исключением УО, который сохраняется высоким при всех стадиях заболевания. Высокие показатели центральной гемодинамики у пациентов с легкой анемией, вероятно, связаны с тем, что в дебюте заболевания максимально выражены компенсаторно-приспособительные механизмы: высокий сердечный выброс, МО, УО, СИ, обусловленные активацией симпатико-адреналовой системы, в достаточной степени обеспечивают органы и ткани кислородом. На ранних стадиях заболевания происходит компенсация гемической и тканевой гипоксии [10, 43, 46]. У больных групп 2 и 3, имеющих большой стаж железодефицита и анемии, приспособительные механизмы исто-



щаются: в условиях возрастающего кислородного голодания тканей гемодинамические механизмы не могут обеспечить адекватное снабжение кислородом тканей и органов, в том числе и сам миокард, хотя и снижение ОПСС, благоприятно влияющее на энергозатраты сердечной мышцы, направлено на компенсацию тканевой гипоксии [20]. Развивается порочный круг: снижение оксигенации миокарда ведет к нарушению энергетического метаболизма в нем и, как следствие, уменьшению насосной и других функций, что приводит к усугублению тканевой гипоксии.

Наряду со структурными изменениями левого желудочка актуальной проблемой стало изучение механизмов развития недостаточности кровообращения у больных с ЖДА [10, 20, 24, 62, 68]. Сердечная недостаточность (СН) при анемической кардиомиопатии имеет негемодинамическое происхождение и по патогенезу и клиническим проявлениям несколько отличается от гемодинамической сердечной недостаточности, вызванной заболеваниями сердца и сосудов [10, 42]. Негемодинамическая СН первично возникает вследствие нарушения обмена веществ в миокарде, развивающегося в результате изменений нервной регуляции и гомеостаза. В дальнейшем на фоне уже возникшей сердечной недостаточности у больных с ЖДА подключаются и гемодинамические факторы, усугубляющие ее течение.

В отличие от гемодинамической СН, для недостаточности сердца у больных с ЖДА характерно медленное ее развитие в течение ряда лет. Кроме того, не наблюдается диссоциации между клиническими симптомами и структурно-функциональными параметрами сердца [10]. Вероятно, это связано с тем, что при длительно развивающейся анемической кардиомиопатии истощаются компенсаторно-приспособительные механизмы обмена веществ и соответственно не могут сформироваться функциональные адаптивные процессы в гемодинамической системе.

Известно, что в одной трети случаев клинические признаки недостаточности кровообращения наблюдаются у больных с нормальной сократительной функцией миокарда, а причиной развития кардиальной симптоматики является нарушение кровенаполнения камер сердца, т.е. возникает диастолическая дисфункция (ДД) [46]. Под термином «диастолическая дисфункция» подразумевают невозможность принимать кровь под низким давлением без компенсаторного повышения давления в предсердиях [45]. При этом наполнение желудочков замедленно,

отсрочено либо происходит не полностью, вследствие чего развиваются признаки легочного или системного застоя [45, 46].

В нашем исследовании при изучении параметров ДФ ЛЖ было установлено снижение скорости потока быстрого наполнения ( $E$ ) у больных со среднетяжелой анемией на 13,7 % по сравнению с контролем и у пациентов с тяжелой анемией — на 28,2 % ( $p < 0,001$ ). Скорость потока атриального наполнения ( $A$ ), напротив, превышала показатель здоровых лиц на 11,2 % ( $p < 0,05$ ), 14,6 % ( $p < 0,001$ ) и 25,6 % ( $p < 0,001$ ) больных групп 1, 2 и 3 соответственно. Отношение  $E/A$  у пациентов с ЖДА достоверно снижалось по мере нарастания тяжести анемии. Время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ ( $DTe$ ) у больных с тяжелой анемией было увеличено на 9,2 % по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Время изоволюметрического расслабления ЛЖ увеличивалось у пациентов групп 1, 2 и 3 на 10,4, 23 и 22 % соответственно по сравнению с контролем. Доля больных с ДД ЛЖ составила 47,6 %.

Скорость потока быстрого наполнения правого желудочка (ПЖ) была снижена у пациентов со среднетяжелой и тяжелой анемией на 7,2 и 6,7 % соответственно по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Скорость потока атриального наполнения ПЖ, напротив, была достоверно выше у больных групп 2, 3 по сравнению с контрольной и пациентами группы 1 ( $p < 0,001$ ). Отношение  $E/A$  у больных со среднетяжелой и тяжелой анемией было снижено по сравнению с контролем на 23,5 и 22,9 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Тем не менее больных с ЖДА, у которых отношение  $E/A$  правого желудочка менее 1, в нашем исследовании не выявлено. При изучении параметров трансмитрального потока у больных с ЖДА установлено наличие двух типов спектра: нормального — у 56 больных (68,3 %) и гипертрофического — у 26 (31,7 %).

В последние годы для изучения ДФ ЛЖ при различных кардиальных патологиях (ИБС, метаболический синдром, артериальная гипертензия, дилатационные, рестриктивные, гипертрофические кардиомиопатии) стал использоваться новый подход — тканевая миокардиальная доплер-эхокардиография, позволяющая выявлять диастолическую дисфункцию на уровне отдельных сегментов ЛЖ [2, 3, 8, 39, 45, 55, 57, 58, 69]. В иностранной литературе опубликованы сведения о диагностике ДД ЛЖ данным методом у пациентов с *бета*-талассемией, серповидно-клеточной анемией, анемией на фоне ХПН [66]. Однако

в зарубежных и отечественных работах практически не исследовалась сегментарная ДФ ЛЖ у пациентов с анемической кардиомиопатией на фоне железодефицитной анемии.

В нашей работе у 36 пациентов с ЖДА исследовалась сегментарная ДФ ЛЖ методом тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов кардиомиопатии, дистрофических изменений на ЭКГ и глобальной ДД ЛЖ — 17 и 19 больных соответственно (табл. 2.3; 2.4). Изучали следующие показатели: скорость движения сегментов ЛЖ в раннюю диастолу ( $V_e$ ), скорость движения сегментов ЛЖ в позднюю диастолу ( $V_a$ ), отношение скоростей  $V_e/V_a$  и время изоволюмического расслабления сегментов ЛЖ (IVRT).

Скорость движения большинства сегментов ЛЖ в раннюю диастолу у больных с ЖДА с кардиомиопатией была снижена более, чем на 25 %, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Скорость движения практически всех сегментов ЛЖ в позднюю диастолу, напротив, превышала контрольный пока-

Таблица 2.3

Отношение скоростей движения сегментов ЛЖ в раннюю и позднюю диастолу ( $V_e/V_a$ ) и время изоволюмического расслабления (IVRT) сегментов ЛЖ у больных с ЖДА с нарушением глобальной ДФ ЛЖ ( $M \pm SD$ )

№	Стенка	Сегмент	$V_e/V_a$ , ед.		IVRT, мс	
			Контроль (n = 16)	Больные с ЖДА (n = 17)	Контроль (n = 16)	Больные с ЖДА (n = 17)
1 7	Переднеперегородочная	Базальный	2,54 ± 0,36	1,08 ± 0,36	81,00 ± 5,51	94,35 ± 11,36
		Медиальный	2,37 ± 0,25	0,98 ± 0,11	87,00 ± 11,24	101,41 ± 12,45
2 8 14	Передняя	Базальный	2,20 ± 0,16	0,99 ± 0,12	76,50 ± 9,84	98,67 ± 13,57
		Медиальный	2,24 ± 0,23	0,99 ± 0,10	84,44 ± 9,59	96,50 ± 13,56
		Верхушечный	2,24 ± 0,31	0,98 ± 0,11	101,63 ± 12,0	109,90 ± 14,54
3 9 15	Боковая	Базальный	2,61 ± 0,34	0,99 ± 0,12	74,44 ± 4,29	108,36 ± 17,75
		Медиальный	2,42 ± 0,36	1,01 ± 0,21	86,44 ± 5,28	97,26 ± 15,10
		Верхушечный	2,18 ± 0,26	0,99 ± 0,11	98,50 ± 10,29	111,79 ± 14,37
4 10	Задняя	Базальный	2,52 ± 0,51	0,99 ± 0,12	83,31 ± 4,22	95,13 ± 12,84
		Медиальный	2,08 ± 0,24	0,98 ± 0,13	96,34 ± 3,30	106,14 ± 13,56
5 11	Нижняя	Базальный	2,01 ± 0,61	1,01 ± 0,34	71,81 ± 6,75	101,63 ± 11,24
		Медиальный	2,63 ± 0,59	0,97 ± 0,11	89,19 ± 7,56	107,14 ± 10,25
6 12	Нижнеперегородочная	Базальный	2,69 ± 0,60	1,01 ± 0,22	71,94 ± 10,63	98,39 ± 11,14
		Медиальный	1,99 ± 0,14	0,98 ± 0,11	80,88 ± 6,58	104,53 ± 14,67
13	Перегородочная	Верхушечный	1,99 ± 0,29	0,96 ± 0,09	95,94 ± 5,54	110,02 ± 10,34

Примечание. Все различия достоверны ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2.4

Отношение скоростей движения сегментов ЛЖ в раннюю и позднюю диастолу ( $V_e/V_a$ ) и время изоволюмического расслабления (IVRT) сегментов ЛЖ у больных с ЖДА с неизменной ДФ ЛЖ ( $M \pm SD$ )

№	Стенка	Сегмент	$V_e/V_a$ , ед.		IVRT, мс	
			Контроль ( $n = 16$ )	Больные с ЖДА ( $n = 19$ )	Контроль ( $n = 16$ )	Больные с ЖДА ( $n = 19$ )
1	Переднеперегородочная	Базальный	2,54 ± 0,36	0,98 ± 0,34	81,00 ± 5,51	90,18 ± 5,67
7		Медиальный	2,37 ± 0,25	1,22 ± 0,31	87,00 ± 11,24	108,16 ± 4,76
2	Передняя	Базальный	2,20 ± 0,16	0,97 ± 0,11	76,5 ± 9,84	94,47 ± 7,45
8		Медиальный	2,24 ± 0,23	1,40 ± 0,45	84,44 ± 9,59	97,51 ± 4,29
14		Верхушечный	2,24 ± 0,31	1,53 ± 0,88	101,63 ± 12,0	111,34 ± 4,67
3	Боковая	Базальный	2,61 ± 0,34	1,30 ± 0,56	74,44 ± 4,29	93,16 ± 6,32
9		Медиальный	2,42 ± 0,36	1,54 ± 0,34	86,44 ± 5,28	98,34 ± 5,74
15		Верхушечный	2,18 ± 0,26	0,94 ± 0,21	98,50 ± 10,29	106,70 ± 7,88
4	Задняя	Базальный	2,52 ± 0,51	1,50 ± 0,67	83,31 ± 4,22	99,30 ± 6,87
10		Медиальный	2,08 ± 0,24	1,32 ± 0,98	96,34 ± 3,30	108,15 ± 5,89
5	Нижняя	Базальный	2,01 ± 0,61	1,40 ± -,87	71,81 ± 6,75	90,95 ± 6,85
11		Медиальный	2,63 ± 0,59	1,62 ± 0,76	89,19 ± 7,56	110,46 ± 5,73
6	Нижнеперегородочная	Базальный	2,69 ± 0,60	1,58 ± 0,54	71,94 ± 10,63	93,78 ± 6,78
12		Медиальный	1,99 ± 0,14	1,32 ± 0,23	80,88 ± 6,58	98,84 ± 4,79
13	Перегородочная	Верхушечный	1,99 ± 0,29	1,43 ± 0,24	95,94 ± 5,54	106,54 ± 4,67

Примечание. Все различия достоверны ( $p < 0,001$ ).

затель в среднем на 70 % ( $p < 0,001$ ). Отношение указанных скоростей было снижено во всех сегментах более, чем в 2 раза, по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ), и практически во всех сегментах ЛЖ оказалось менее 1,0 (табл. 2.3). Время изоволюмического расслабления всех сегментов ЛЖ у больных с ЖДА, осложненной кардиомиопатией, также превышало показатель группы контроля более, чем на 17 % ( $p < 0,001$ ).

При исследовании сегментарной ДФ ЛЖ у больных с ЖДА без кардиомиопатии установлено, что в 10 из 15 сегментов ЛЖ скорость движения в раннюю диастолу была снижена более, чем на 15 %, по сравнению с контрольной группой, скорость движения в позднюю диастолу, напротив, превышала контрольный показатель более, чем на 30 %, в 11 из 15 сегментов ЛЖ ( $p < 0,001$ ). Отношение  $V_e/V_a$  было сниженным практически во всех сегментах ЛЖ в среднем на 41,8 % по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ) (табл. 2.4). При этом в базальных сегментах переднеперегородочной и передней стенок ЛЖ и верхушечном сегменте боковой стенки ЛЖ показатель  $V_e/V_a$  был менее 1,0.

Таким образом, у больных с хронической ЖДА развиваются процессы ремоделирования сердца с нарушением сегментарной ДФ ЛЖ, глобальной ДФ ЛЖ и ПЖ, а также развитием гипертрофии ЛЖ, в основном за счет МЖП, увеличением размеров полостей сердца и снижением сократительной способности миокарда на поздней стадии заболевания. Метод тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии может быть использован для ранней диагностики кардиомиопатии у больных с ЖДА, поскольку нарушения сегментарной диастолической функции ЛЖ, выявляемые этим методом, являются начальным звеном в развитии сердечной недостаточности, которая обусловлена анемической кардиомиопатией.

## **2.2. Содержание липидов, некоторых цитокинов и макроэргических фосфатов в крови больных с анемической кардиомиопатией**

В настоящее время по-прежнему представляет интерес изучение энергетического метаболизма миокарда при анемическом сердце, а также роли нарушений энергетического обмена в патогенезе сердечной недостаточности и, в частности, диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с анемической кардиомиопатией.

Известно, что в норме в сердечной мышце имеется сопряжение между метаболизмом углеводов и жирных кислот [10]. Среди утилизируемых углеводов большое значение принадлежит глюкозе и лактату, тогда как основными окисляемыми липидами являются жирные кислоты [27, 54]. Метаболизм глюкозы представляет собой важный источник энергии и осуществляется по двум основным метаболическим путям: гликолизу и окислительному декарбоксилированию образующейся ПВК [10]. За счет гликолиза образуется от 5 до 10 % общего количества АТФ. Образование АТФ в результате гликолиза играет важную роль в поддержании ионного гомеостаза в кардиомиоците. Миокард в большей степени зависит от окисления жирных кислот как источника образования АТФ. Жирные кислоты, связанные с альбуминами плазмы, извлекаются из этой связи и захватываются кардиомиоцитами. В цитоплазме под воздействием ацилКоА-синтетазы жирные кислоты превращаются в длинные цепи ацилКоА. В митохондриях длинные цепи ацилКоА подвергаются *бета*-окислению с образованием ацетилКоА, который затем включается в цикл

Кребса, где происходит его окисление для образования АТФ. В норме окисление жирных кислот покрывает 60–70 % энергетической потребности сердечной мышцы [71]. Оптимальное соотношение между окислением жирных кислот и углеводов обеспечивает нормальную сократительную способность миокарда.

В результате проведения клинических исследований установлено, что при ряде патологических состояний (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) развивается синдром нарушения утилизации жирных кислот [15, 25, 28, 29, 30]. Увеличение симпатической активности при этих состояниях приводит к выбросу катехоламинов и, как следствие этого, активации тканевых липаз, увеличению гидролиза триглицеридов и повышению концентрации освобождающихся при этом жирных кислот. Однако в условиях гипоксии нарушается процесс окисления и этерификации жирных кислот, в результате чего происходит избыточное накопление их в клетках миокарда. Это ведет к увеличению образования ацетилКоА, который, ингибируя транслокационный перенос АТФ, увеличивает его дефицит, что в дальнейшем приводит к угнетению мышечных сокращений и развитию сердечной недостаточности [29]. О темпах утилизации свободных жирных кислот (СЖК) можно судить по соотношению СЖК/глицерин. Этот коэффициент значительно возрастает у больных с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, при сердечной недостаточности [29, 30]. Установлено, что в условиях гипоксии, имеющей место у больных с ЖДА, также происходит нарушение процесса окисления и этерификации жирных кислот, служащих основным источником образования АТФ в миокарде [10]. В результате в кардиомиоцитах происходит избыточное накопление жирных кислот, обладающих выраженным кардиотоксическим и аритмогенным действием, и развивается дефицит АТФ, что в дальнейшем приводит к функциональным нарушениям в миокарде [10].

Представляет интерес и изучение фракционного состава жирных кислот в липидах крови при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Так, в ряде работ была установлена корреляционная взаимосвязь между соотношением насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, увеличением коэффициента ненасыщенности и частотой развития сердечной недостаточности у пациентов АГ, ИБС [25, 29, 30].

В клинических исследованиях и экспериментах на животных показаны выраженные изменения жирно-кислотного состава

ва липидов плазмы крови и эритроцитов при некоторых вариантах анемий, в том числе и при ЖДА. Так, при серповидно-клеточной анемии установлены следующие изменения: увеличение НЭ ЖК в сыворотке крови, уменьшение относительного содержания линолевой,  $\alpha$ -линоленовой, арахидоновой, эйкозапентаеновой, докозапентаеновой жирных кислот в эритроцитах и увеличение содержания пальмитиновой и олеиновой кислот [51, 54, 56, 65]. В работе А. Masini и соавт. [60] выявлено снижение процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях у железodefицитных крыс, уменьшение уровня карнитина и содержания АТФ, а также снижение доли полиненасыщенных жирных кислот в мембранах эритроцитов, что в конечном итоге приводило к митохондриальной дисфункции и развитию энергетического дефицита. По данным И.В. Парамоновой, Н.П. Кириленко [34], у больных с ЖДА повышается содержание СЖК в строме эритроцитов, что, вероятно, обусловлено гипоксическим состоянием, вызванным анемией, при этом указанные отклонения увеличиваются по мере нарастания тяжести заболевания. В.С. Волков и соавт. [67] обнаружили, что у лиц со скрытым дефицитом железа в организме и в еще большей мере у больных с ЖДА существенно увеличено содержание глицеридов, отдельных фракций фосфолипидов (лизофосфатидилинозиты, лизофосфатидилхолины, фосфатидилинозитдифосфаты, лизофосфатидилэтаноламины) и снижено содержание фосфатидилсеринов в эритроцитах, в результате чего происходит активация ферментов ПОЛ и возникает структурная перестройка в их мембране. Отклонения в липидном составе эритроцитов могут приводить к нарушениям их функциональной активности, проявляющимся возникновением сладж-феномена, что усугубляет гипоксию тканей у больных с ЖДА.

По данным С. Agostoni и соавт. [48], у детей, страдающих железodefицитом, на фоне приема пищевых добавок, содержащих железо, увеличилось относительное содержание  $\omega$ 3- и  $\omega$ 6-полиненасыщенных жирных кислот, в том числе линолевой и  $\alpha$ -линоленовой. Л.Ю. Зюбина [20], напротив, установила снижение относительного содержания насыщенных жирных кислот в эритроцитах больных с ЖДА и увеличение — ненасыщенных ЖК. Более других повышалось содержание арахидоновой, олеиновой и линолевой кислот, а снижалось — пальмитиновой. Таким образом, данные исследований жирно-кислотного статуса у больных с ЖДА немногочисленны, а их результаты противоре-



чивы. Возможно, это связано с различными условиями проводимых исследований. Тем не менее факт нарушения энергетического, в том числе и субстратного, метаболизма при анемических состояниях в условиях гипоксии очевиден.

В настоящее время, наряду с проблемой изучения механизмов развития сердечной недостаточности, у больных с хронической ЖДА существует также проблема ранней диагностики анемической кардиомиопатии, поскольку это осложнение вначале может протекать без каких-либо инструментальных и клинических проявлений. Возникает вопрос о поиске новых дополнительных методов ранней диагностики кардиомиопатии с целью своевременного назначения метаболической терапии.

Содержание неэстерифицированных жирных кислот (НЭ ЖК) и уровня глицерина в плазме крови изучено у 44 пациентов с ЖДА различной степени тяжести в зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов кардиомиопатии, дистрофических изменений на ЭКГ и глобальной ДД ЛЖ — 25 и 19 больных соответственно.

Установлено увеличение содержания НЭ ЖК в плазме крови больных ЖДА без кардиомиопатии на 33,7 % и пациентов с ЖДА с кардиомиопатией — на 75,7 % по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). Уровень глицерина в плазме крови в обеих группах больных ЖДА был выше, чем в контроле, на 19,0 % ( $p < 0,05$ ).

Коэффициент НЭ ЖК/глицерин, характеризующий темпы утилизации жирных кислот миокардом, превышал показатель контроля у пациентов с ЖДА, осложненной кардиомиопатией, на 49,3 %, а больных с анемией без кардиомиопатии — на 11,0 % ( $p < 0,001$ ). Таким образом, у больных с ЖДА еще без клинико-инструментальных симптомов кардиомиопатии появляются признаки синдрома нарушения утилизации жирных кислот миокардом, что может служить проявлением доклинической стадии (стадии нарушения метаболизма) кардиомиопатии. Коэффициент НЭ ЖК/глицерин, характеризующий темпы утилизации жирных кислот миокардом, может быть использован для ранней диагностики кардиомиопатии у больных ЖДА.

Наряду с исследованием НЭ ЖК и глицерина, у пациентов вышеуказанных групп и 15 практически здоровых лиц изучен фракционный состав жирных кислот липидов мембран эритроцитов крови (табл. 2.5). Определяли содержание следующих высших жирных кислот: миристиновой ( $C_{14:0}$ ), пентадекановой



Таблица 2.5

**Жирно-кислотный состав липидов мембран эритроцитов у больных с ЖДА в зависимости от наличия или отсутствия кардиомиопатии ( $M \pm SD$ )**

Шифр кислоты	Контрольная (n = 15)	ЖДА, осложненная кардиомиопатией (n = 25)	ЖДА без кардиомиопатии (n = 19)
Содержание, %:			
C <sub>14:0</sub>	1,68 ± 1,09	1,95 ± 0,75*	1,81 ± 0,65
C <sub>15:0</sub>	1,27 ± 0,74	1,56 ± 0,88*	1,43 ± 0,72
C <sub>15:1</sub>	1,31 ± 0,58	1,41 ± 0,64	1,41 ± 0,66
C <sub>16:0</sub>	24,32 ± 2,39	28,36 ± 2,34*	27,62 ± 4,13*
C <sub>16:1</sub>	2,88 ± 1,85	2,92 ± 1,04	2,84 ± 0,47
C <sub>17:0</sub>	1,20 ± 0,69	1,34 ± 0,56	1,33 ± 0,24
C <sub>17:1</sub>	1,26 ± 0,45	1,23 ± 0,82	1,25 ± 0,66
C <sub>18:0</sub>	15,88 ± 2,62	17,94 ± 3,12	16,42 ± 2,43
C <sub>18:1</sub>	16,56 ± 3,37	16,48 ± 3,67	16,90 ± 2,97
C <sub>18:2ω6</sub>	10,43 ± 2,80	10,43 ± 2,35	10,61 ± 2,86
C <sub>18:3ω3</sub>	1,15 ± 0,59	0,85 ± 0,08* §	1,38 ± 0,83
C <sub>18:3ω6</sub>	2,38 ± 1,09	2,71 ± 1,13	2,22 ± 1,15
C <sub>20:3ω6</sub>	2,30 ± 1,30	2,25 ± 1,22	2,24 ± 1,38
C <sub>20:4ω6</sub>	9,70 ± 2,93	4,36 ± 1,56*	4,48 ± 1,26*
C <sub>20:5ω3</sub>	3,18 ± 1,72	2,30 ± 1,98* §	3,65 ± 2,43
C <sub>22:5ω3</sub>	4,50 ± 3,87	3,91 ± 1,96* §	4,41 ± 1,37
Сумма:			
∑ насыщ. к-т	44,35 ± 2,14	51,15 ± 2,34*	48,61 ± 2,31*
∑ ненасыщ. к-т	55,65 ± 2,14	48,85 ± 2,34*	51,39 ± 2,31*
∑ моноеновых	22,01 ± 2,16	22,04 ± 1,98	22,40 ± 1,98
∑ полиеновых	33,64 ± 2,32	26,81 ± 1,87*	28,99 ± 2,51*
∑ ω3 к-т	8,83 ± 1,11	7,06 ± 1,78§	9,44 ± 1,13
∑ ω6 к-т	24,81 ± 2,15	19,75 ± 2,79*	19,55 ± 2,11*
Отношение, ед.:			
насыщ./ненас.	0,80 ± 0,05	1,05 ± 0,09* §	0,95 ± 0,06*
поли/моно	1,53 ± 0,24	1,22 ± 0,19*	1,29 ± 0,21*
ω3/ω6	0,36 ± 0,06	0,36 ± 0,07§	0,48 ± 0,05*

Примечание. \* —  $p < 0,001$  — по сравнению с контрольной группой; § —  $p < 0,001$  — по сравнению с группой больных ЖДА без кардиомиопатии.

(C<sub>15:0</sub>), пентадеценовой (C<sub>15:1</sub>), пальмитиновой (C<sub>16:0</sub>), пальмитоолеиновой (C<sub>16:1</sub>), гептадекановой (C<sub>17:0</sub>), гептадеценовой (C<sub>17:1</sub>), стеариновой (C<sub>18:0</sub>), олеиновой (C<sub>18:1</sub>), линолевой (C<sub>18:2ω6</sub>), α-линоленовой (C<sub>18:3ω3</sub>), γ-линоленовой (C<sub>18:3ω6</sub>), дигомо-γ-линоленовой (C<sub>20:3ω6</sub>), арахидоновой (C<sub>20:4ω6</sub>), эйкозапентаеновой (C<sub>20:5ω3</sub>) и докозапентаеновой (C<sub>22:5ω3</sub>).

Как видно из табл. 2.5, наблюдалось увеличение суммы насыщенных (НЖК) и уменьшение суммы ненасыщенных жирных

кислот (НН ЖК) в липидах мембран эритроцитов крови в обеих группах больных ЖДА. Во фракции НЖК выявлено увеличение содержания пальмитиновой кислоты, а у пациентов с анемической кардиомиопатией — еще и миристиновой и пентадекановой. Во фракции НН ЖК было снижено содержание арахидоновой кислоты в 2,2 раза по сравнению с контролем, а в группе больных анемической кардиомиопатией, наряду с уменьшением количества арахидоната, отмечено снижение содержания  $\omega$ 3-полиненасыщенных жирных кислот:  $\alpha$ -линоленовой — на 26,1 %, эйкозапентаеновой — на 27,7 % и докозапентаеновой — на 13,1 %. При этом сумма  $\omega$ 3 — ПН ЖК в указанной группе пациентов была меньше по сравнению с больными ЖДА без кардиомиопатии. Отношение суммы насыщенных ЖК к сумме ненасыщенных у пациентов с ЖДА с кардиомиопатией превышало не только показатель контроля, но и больных без кардиомиопатии (табл. 2.5). Таким образом, на доклинической стадии кардиомиопатии у больных с ЖДА вначале происходит увеличение содержания НЖК за счет фракции пальмитиновой кислоты и уменьшение содержания НН ЖК за счет арахидоната ( $\omega$ 6 — ПН ЖК). На более поздней стадии, когда появляются клиничко-инструментальные признаки кардиомиопатии, нарушения жирно-кислотного статуса выражены в большей степени: происходит нарастание других НЖК и снижается относительное содержание  $\omega$ 3-полиненасыщенных жирных кислот.

На основании вышеизложенного нами был предложен способ ранней диагностики кардиомиопатии у больных с хронической железодефицитной анемией [35]. Суть его состоит в том, что у больных с хронической железодефицитной анемией определяют фракционный состав жирных кислот липидов мембран эритроцитов крови и рассчитывают коэффициент отношения содержания пальмитиновой жирной кислоты (насыщенной) к содержанию арахидоновой кислоты (ненасыщенной)

$$K = C_{16:0}/C_{20:4\omega6},$$

где  $C_{16:0}$  — относительное содержание пальмитиновой кислоты в липидах мембран эритроцитов;  $C_{20:4\omega6}$  — относительное содержание арахидоновой кислоты в липидах мембран эритроцитов.

При значении указанного коэффициента более 4,7 усл. ед. диагностируют наличие кардиомиопатии. Чувствительность данного метода диагностики кардиомиопатии составила 87 %, специфичность — 93 %, предсказующая ценность: положительного

результата — 98 %, отрицательного результата — 70 %. Диагностическая точность метода — 88 %.

Расчет указанного коэффициента является простым и доступным в исполнении лабораторным методом ранней диагностики кардиомиопатии у больных с ЖДА на доклинической стадии развития этого осложнения, что может быть использовано с целью более раннего назначения метаболической терапии.

Увеличение количества насыщенных жирных кислот у больных с ЖДА, вероятно, связано с нарушением процессов их окисления и этерификации, о чем говорилось выше, и является проявлением синдрома нарушения утилизации жирных кислот. Кроме того, окисление пальмитата может быть снижено за счет уменьшения уровня карнитина, который является важным кофактором, принимающим участие в транспорте жирных кислот с длинной цепью [9]. Дефицит полиненасыщенных жирных кислот можно объяснить предпочтительным их использованием миокардом в процессах энергообразования, такие данные в литературе имеются [33]. Кроме того, сниженное содержание полиненасыщенных жирных кислот может быть связано в определенной мере с их использованием в качестве субстратов перекисного окисления липидов, которое, как показало наше исследование, усиливается у больных с ЖДА.

Снижение удельного веса арахидоната у больных анемической кардиомиопатией, возможно, происходит и вследствие снижения активности фермента  $\Delta 5$ -десатуразы, ответственного за конверсию дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислоты в арахидоновую [9]. Дефицит арахидоната у больных с железодефицитной анемией может усиливать дистрофические процессы в миокарде, так как эта кислота выполняет важную роль в регуляции лиганд-рецепторных взаимодействий, активности ионных каналов и активности регуляторных ферментов — гуанилатциклазы, аденилатциклазы и протеинкиназы С [9]. Дефицит  $\alpha$ -линоленовой, эйкозапентаеновой и докозапентаеновой жирных кислот, выявленный у больных с ЖДА, осложненной кардиомиопатией, также является неблагоприятным в плане развития атеросклероза [44]. В настоящее время изучается повреждающее действие железа на митохондриальную ДНК, эндотелий сосудов и его роль в процессах липопероксидации и атерогенеза у больных с ЖДА, однако исследования по изучению взаимосвязи дефицита  $\omega 3$  ПНЖК с развитием атеросклероза у пациентов с ЖДА не проводились.

При постановке многофакторного регрессионного анализа установлено, что снижение относительного содержания арахидоновой кислоты в липидах мембран эритроцитов крови является независимым фактором риска развития кардиомиопатии у больных с ЖДА.

Таким образом, нарушения жирно-кислотного состава липидов мембран эритроцитов крови у больных с ЖДА (увеличение суммы насыщенных ЖК, содержания пальмитата и уменьшение суммы ненасыщенных ЖК, содержания арахидоновой,  $\alpha$ -линоленовой, эйкозапентаеновой и докозапентаеновой кислот) имеют определенное патогенетическое значение в развитии кардиомиопатии у данной категории пациентов. Расчет коэффициента  $C_{16:0}/C_{20:4\omega6}$  у больных с ЖДА может быть использован для ранней диагностики кардиомиопатии.

Для лучшего понимания механизмов развития кардиомиопатии при железодефицитной анемии нами исследовано содержание адениловых нуклеотидов: АТФ, АДФ и АМФ в эритроцитах крови у больных с ЖДА с клиническими симптомами кардиомиопатии и больных анемией без клинико-инструментальных проявлений этого осложнения. Результаты исследования представлены в табл. 2.6.

Как видно из таблицы, уровень АТФ в эритроцитах крови был снижен в обеих группах пациентов, а уровни АДФ и АМФ, напротив, увеличены, при этом достоверных различий между группами больных с ЖДА, в том числе и по коэффициенту АТФ/АДФ, не выявлено. Коэффициент АДФ  $\times$  АМФ/АТФ превы-

Таблица 2.6

Содержание адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови и НЭ ЖК в плазме крови у больных с ЖДА в зависимости от наличия или отсутствия кардиомиопатии ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль (n = 15)	ЖДА, осложненная кардиомиопатией (n = 25)	ЖДА без кардиомиопатии (n = 19)
НЭ ЖК, мкмоль/л	484,77 $\pm$ 64,94	851,74 $\pm$ 85,32*	648,37 $\pm$ 64,18*
АТФ, ммоль/л	1,96 $\pm$ 0,28	1,02 $\pm$ 0,19*	1,28 $\pm$ 0,36*
АДФ, ммоль/л	0,95 $\pm$ 0,19	1,25 $\pm$ 0,21**	1,14 $\pm$ 0,15**
АМФ, ммоль/л	0,72 $\pm$ 0,23	1,08 $\pm$ 0,14*	0,98 $\pm$ 0,18*
АТФ/АДФ, ед.	2,06 $\pm$ 0,21	0,82 $\pm$ 0,13*	1,12 $\pm$ 0,34*
АДФ $\times$ АМФ/АТФ, ед.	0,35 $\pm$ 0,13	1,32 $\pm$ 0,18*, §	0,87 $\pm$ 0,11*
НЭ ЖК/АТФ, усл. ед.	247,33 $\pm$ 25,18	835,04 $\pm$ 71,23*, §	506,54 $\pm$ 45,37*

Примечание. \* —  $p < 0,001$  — достоверность различий по сравнению с контрольной группой; \*\* —  $p < 0,05$  — по сравнению с контрольной группой; § —  $p < 0,001$  — по сравнению с группой больных с ЖДА без кардиомиопатии.

шал контрольный показатель в 2,5 раза у больных с анемией без кардиомиопатии и в 3,8 раза — у больных с ЖДА, осложненной кардиомиопатией, при этом данный коэффициент в 1,5 раза был выше в группе пациентов с кардиомиопатией по сравнению с больными без таковой (табл. 2.6).

Коэффициент НЭ ЖК/АТФ, являющийся маркером сердечной недостаточности, был в 3,4 раза выше у пациентов с ЖДА с клиникой кардиомиопатии по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ) (табл. 2.6). У больных с анемией без кардиомиопатии указанный коэффициент также превышал контрольный показатель, но в меньшей степени — в 2 раза ( $p < 0,001$ ). Таким образом, коэффициент НЭ ЖК/АТФ значительно увеличивался у пациентов с ЖДА, еще не имевших клинико-инструментальных симптомов кардиомиопатии (на 104,8 %), и еще больше возрастал (на 237,6 %) у больных с анемией, осложненной кардиомиопатией. Известно, что по коэффициенту СЖК/АТФ можно оценивать тяжесть сердечной недостаточности при некоторых патологических состояниях миокарда [28–30]. Так, в 1987 г. И.В. Неверов впервые предложил оценивать по коэффициенту СЖК/АТФ степень тяжести сердечной недостаточности у больных с инфарктом миокарда [29]. Этот коэффициент позволяет косвенно судить о скорости окисления жирных кислот в миокарде у больных с ЖДА, а его абсолютная величина, по нашему мнению, может служить маркером кардиомиопатии на ранних этапах ее развития.

Таким образом, у больных с ЖДА, независимо от наличия или отсутствия симптомов кардиомиопатии, имеются выраженные нарушения энергетического метаболизма, проявляющиеся увеличением содержания НЭ ЖК в плазме крови, изменениями жирно-кислотного состава липидов эритроцитов, сдвигом в системе АТФ — АДФ — АМФ в сторону развития дефицита АТФ и избытка АДФ, АМФ. Расчет коэффициентов НЭ ЖК/АТФ, НЭ ЖК/глицерин и  $C_{16:0}/C_{20:4\omega6}$  может быть использован у пациентов с ЖДА для ранней диагностики кардиомиопатии с целью своевременного назначения метаболической терапии.

Для более глубокого понимания механизмов развития анемической кардиомиопатии нами исследованы показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ): содержание промежуточных интермедиатов (ТБК-активных продуктов) в сыворотке крови и конечных продуктов ПОЛ — оснований Шиффа в эритроцитах крови, а также показатели антиоксидантной защиты (АОЗ): ак-

тивность каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и супероксиддисмутазы эритроцитов крови у 240 больных с хронической ЖДА в зависимости от степени тяжести анемии и у 15 практически здоровых лиц. Пациенты были разделены на 3 группы по степени тяжести анемии: 43, 97 и 100 больных с I, II и III ст. анемии соответственно.

При анализе содержания продуктов ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов в крови у больных с ЖДА в зависимости от степени тяжести заболевания нами выявлены закономерные сдвиги (табл. 2.7).

Так, выявлено увеличение концентрации ТБК-активных продуктов в сыворотке крови у пациентов групп 1, 2 и 3 на 4,9, 6,0 и 15,8 % соответственно по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) (табл. 2.7). При этом количество ТБК-активных продуктов у пациентов с тяжелой анемией превышало указанный показатель в группах 1 и 2 ( $p < 0,05$ ). Содержание оснований Шиффа в эритроцитах крови было повышено у пациентов с легкой анемией — на 16,1 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем, а также у больных со среднетяжелой и тяжелой анемией

Таблица 2.7

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у больных с хронической железодефицитной анемией ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль ( $n = 15$ )	ЖДА I ст. ( $n = 43$ )	ЖДА II ст. ( $n = 97$ )	ЖДА III ст. ( $n = 100$ )
ТБК-активные продукты сыворотки, мкмоль/мг липидов	1,83 ± 0,07	1,92 ± 0,11*	1,94 ± 0,11*	2,12 ± 0,09*, &&
Основания Шиффа эритроцитов, усл. ед. на мг липидов	1,74 ± 0,89	2,02 ± 0,86**	2,34 ± 0,76**	2,62 ± 0,70*, &&
Активность аминокислот эритроцитов:				
каталазы, нмоль/(с · мг белка)	14,71 ± 0,29	11,14 ± 0,50**	11,06 ± 0,41**	10,85 ± 0,34*, \$\$
глутатионпероксидазы, мкмоль/(с · мг белка)	183,80 ± 44,49	64,70 ± 39,57*	72,56 ± 40,60*	72,67 ± 45,38*
глутатионредуктазы, мкмоль/(с · мг белка)	78,70 ± 16,66	38,98 ± 16,72*	39,45 ± 18,95*	42,82 ± 20,52*
супероксиддисмутазы, % активности	47,93 ± 7,56	31,79 ± 10,47*	32,60 ± 12,66*	27,11 ± 10,96*, \$\$

Примечание. \* —  $p < 0,001$  — достоверность различий по сравнению с контрольной группой; \*\* —  $p < 0,05$  — по сравнению с контрольной группой; && —  $p < 0,05$  — по сравнению с группой 1; \$\$ —  $p < 0,05$  — по сравнению с группами 1 и 2.

на 34,5 ( $p < 0,05$ ) и 50,6 % ( $p < 0,001$ ) соответственно, при этом уровень оснований Шиффа у больных с тяжелой анемией превышал показатель пациентов с легкой степенью заболелания ( $p < 0,05$ ) (табл. 2.7). При исследовании активности ферментов антиоксидантной системы крови обнаружено снижение изучаемых показателей во всех группах больных с ЖДА (табл. 2.7). Так, активность каталазы эритроцитов крови была снижена у больных групп 1, 2 и 3 на 24,3 % ( $p < 0,05$ ), 24,8 % ( $p < 0,05$ ) и 26,2 % ( $p < 0,001$ ) соответственно по сравнению с контролем. У пациентов с тяжелой анемией этот показатель оказался наименьшим ( $p < 0,05$ ). Активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы эритроцитов крови была снижена у пациентов с легкой, среднетяжелой и тяжелой анемией на 64,8; 60,5; 60,5 и 50,5; 49,9; 45,6 % соответственно по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). При этом достоверных различий показателя между группами пациентов не выявлено. Активность супероксиддисмутазы также была понижена у больных с ЖДА групп 1, 2 и 3 на 33,7; 32,0 и 43,4 % соответственно по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). При этом у пациентов с тяжелой анемией этот показатель оказался наименьшим ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов с хронической ЖДА имеются нарушения в системе ПОЛ — АОЗ, характеризующиеся увеличением содержания продуктов ПОЛ и снижением активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах крови. При этом наибольшие изменения показателей ПОЛ, а также активности ферментов каталазы и супероксиддисмутазы наблюдались у больных с тяжелой анемией. Снижение активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы эритроцитов крови в равной степени отмечалось в группах больных с различной тяжестью анемии.

Выявленные изменения в системе ПОЛ — АОЗ, вероятно, развиваются вследствие того, что у больных с ЖДА в условиях гипоксии происходит ингибирование конечного звена дыхательной цепи с накоплением восстановленных форм пиридиннуклеотидов и прежде всего НАДН [10]. В этом случае идет сбрасывание электронов на  $O_2$ , однако его полного восстановления не происходит и образуются активные формы кислорода. Особенностью радикалов  $O_2$  является их высокая способность взаимодействовать с разными субстратами клетки, особенно с широко распространенными в мембранах липидами. При свободнорадикальном окислении липидов образуются липидные гидроперекиси, среди которых наибольшее значение имеют малоновый и



глутаровой диальдегиды [6, 64]. Образующиеся в процессе ПОЛ гидроперекиси повреждают клеточные мембраны, в частности мембраны лизосом, что сопровождается освобождением в саркоплазму лизосомальных протеолитических ферментов [10, 64]. В результате действия гидроперекисей и лизосомальных ферментов реализуется повреждение мембран сарколеммы и саркоплазматического ретикулума и локализованных там ферментных систем. Вследствие этого увеличивается вхождение кальция в саркоплазму с накоплением его в клетках, что может приводить в итоге к нарушению функции, метаболизма и структуры различных органов, в том числе миокарда [20]. Вероятно, с увеличением степени тяжести анемии усиливаются процессы липопероксидации, о чем свидетельствуют наибольшие показатели ПОЛ у больных с тяжелой анемией. Возможно, это объясняет высокую частоту развития кардиомиопатии у пациентов этой категории.

Активация ПОЛ у больных с ЖДА также может быть связана с избыточным накоплением в плазме крови и в кардиомиоцитах жирных кислот, которые являются объектом действия активных форм кислорода. В нашем исследовании показано наличие положительной корреляционной взаимосвязи между относительным содержанием жирных кислот и уровнем продуктов ПОЛ. Увеличение содержания жирных кислот у пациентов с ЖДА происходит вследствие нарушения в условиях гипоксии процессов их окисления и этерификации [10, 64]. Кроме того, определенное значение в активации липопероксидации у больных с ЖДА может иметь подавление активности антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и каталазы. Как показано в нашем исследовании, активность указанных ферментов у больных была снижена в среднем в 1,6; 2,6; 1,9 и 1,3 раза соответственно по сравнению со здоровыми. В норме антиоксидантные ферменты поддерживают свободнорадикальное окисление на безопасном уровне, они восстанавливают кислород до менее активных форм, а также осуществляют обрыв цепей на этапах образования кислородных радикалов, пероксидных радикалов и гидропероксидов [9, 49]. У больных с ЖДА уменьшение активности антиоксидантных ферментов приводит к срыву защитных механизмов и, как следствие, усилению процессов ПОЛ [1, 11]. Одной из причин снижения синтеза железосодержащих белков: цитохромов, миоглобина, каталазы и пероксидазы может быть дефицит железа, имеющийся у пациентов с ЖДА [10, 17].



Проведенный многофакторный регрессионный анализ показал, что снижение активности глутатионпероксидазы эритроцитов крови является независимым фактором риска развития кардиомиопатии у больных с ЖДА.

Причиной снижения активности антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы у больных с ЖДА может быть дефицит в организме селена и снижение содержания глутатиона, в результате чего нарушается их включение в состав глутатионпероксидазы, катализирующей распад перекиси водорода или разложение гидроперекисей липидов [4, 26, 31, 59].

В нашем исследовании установлено снижение уровня общего глутатиона в крови у больных с III ст. анемии. Содержание восстановленного глутатиона оказалось достоверно сниженным во всех группах обследованных пациентов по сравнению с контролем. Кроме того, было выявлено снижение содержания селена крови у больных с ЖДА по сравнению с контрольной группой. У больных с I ст. анемии содержание селена составило 65,6 % от показателя группы контроля, у пациентов со II ст. — 45,6 % и у больных с III ст. — 34,2 %. При этом у больных групп 2 и 3 уровень селена был достоверно ниже, чем у пациентов группы 1. Содержание селена в крови у пациентов с ЖДА, осложненной кардиомиопатией, оказалось почти в 3 раза снижено по сравнению со здоровыми. У больных с анемией без кардиомиопатии указанный показатель также был снижен, но в меньшей степени — в 1,4 раза по сравнению с контролем. При этом уровень селена в крови у пациентов с ЖДА, осложненной кардиомиопатией, был ниже по сравнению с больными анемией без кардиомиопатии. Дефицит селена в организме таких больных, вероятно, связан с тем, что исследования проводились на территории Читинской области, которая является селенодефицитным регионом, и обусловлен недостаточным поступлением этого микроэлемента с пищей из-за низкого содержания его в почве, растениях и т.д. [11, 12].

Таким образом, нарушения в системе ПОЛ—АОЗ, проявляющиеся увеличением содержания продуктов ПОЛ и снижением активности антиоксидантных ферментов, дефицитом селена и восстановленного глутатиона крови, играют определенную патогенетическую роль в развитии диастолической дисфункции ЛЖ и формировании анемического сердца у пациентов с ЖДА.

С целью определения значения цитокинов в развитии анемической кардиомиопатии нами изучено содержание ряда про-

воспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительного (ИЛ-4) интерлейкинов в сыворотке крови у пациентов с ЖДА с клинико-инструментальными симптомами кардиомиопатии и пациентов с анемией без кардиомиопатии (табл. 2.8).

Как видно из табл. 2.8, содержание ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови превышало показатель контроля у больных с ЖДА, имеющих клинико-инструментальные симптомы кардиомиопатии, на 71,5 %, а у пациентов с анемией без кардиомиопатии — на 28,5 % ( $p < 0,001$ ). При этом у больных с ЖДА с кардиомиопатией уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови превышал указанный показатель пациентов без кардиомиопатии ( $p < 0,001$ ). Содержание ИЛ-4 у больных с ЖДА не изменялось по сравнению с контрольной группой. Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови у больных с ЖДА с кардиомиопатией превышал контрольный показатель на 30,3 %, у пациентов без кардиомиопатии — на 24,1 % ( $p < 0,001$ ), при этом данные параметры не различались среди групп больных с ЖДА (см. табл. 2.8). Что касается ФНО- $\alpha$ , то его содержание в сыворотке крови пациентов с ЖДА без кардиомиопатии практически не отличалось от контрольной группы (см. табл. 2.8), а у больных с анемией, осложненной кардиомиопатией, превышало на 25,4 и 19,7 % значение контрольной группы и больных с ЖДА без кардиомиопатии соответственно ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у пациентов с анемией без клинико-инструментальных симптомов кардиомиопатии происходит увеличение содержания в сыворотке крови ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, а с развитием признаков кардиомиопатии еще больше повышаются уровень ИЛ-1 $\beta$  и содержание ФНО- $\alpha$ .

Поскольку ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  выступают в роли основных факторов регуляции пролиферации и дифференцировки поли-

Таблица 2.8

Уровни интерлейкинов сыворотки крови у больных с ЖДА в зависимости от наличия или отсутствия кардиомиопатии ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль ( $n = 15$ )	ЖДА, осложненная кардиомиопатией ( $n = 18$ )	ЖДА без кардио- миопатии ( $n = 15$ )
ln ИЛ-1 $\beta$ , пкг/мл	2,84 $\pm$ 1,04	4,87 $\pm$ 0,94* §	3,65 $\pm$ 0,86*
ln ИЛ-4, пкг/мл	3,63 $\pm$ 0,85	3,91 $\pm$ 0,43	3,83 $\pm$ 0,52
ln ИЛ-6, пкг/мл	3,73 $\pm$ 1,43	4,86 $\pm$ 0,93*	4,63 $\pm$ 0,92*
ln ФНО- $\alpha$ , пкг/мл	4,02 $\pm$ 1,37	5,04 $\pm$ 1,16* §	4,21 $\pm$ 0,98

Примечание. \* —  $p < 0,001$  — достоверность различий по сравнению с контрольной группой; § —  $p < 0,001$  — по сравнению с группой больных с ЖДА без кардиомиопатии.

потентной стволовой клетки [23], то усиление продукции провоспалительных цитокинов у пациентов с ЖДА можно рассматривать как компенсаторный механизм, направленный на стимуляцию эритропоэза (компенсацию анемии). Однако, несмотря на то что создается высокая пролиферативная активность эритропоэза, нарушается дифференцировка гемоглобинсодержащих эритроидных клеток с формированием неэффективного эритропоэза и нарушением синтеза гемоглобина [41].

Известно также, что ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  подавляют экспрессию гена эритропоэтина в клетках почек и печени и соответственно содержание ЭПО в плазме крови, оказывая тем самым ингибирующее влияние на эритропоэз [23]. Вероятно, поэтому в нашем исследовании у пациентов с тяжелой анемией уровни цитокинов были наибольшими.

С другой стороны, рост провоспалительных цитокинов при неизменном уровне противовоспалительного ИЛ-4 может свидетельствовать о нарушениях в иммунной системе, которая у больных с ЖДА, как правило, претерпевает изменения [20, 41]. Известно, что у пациентов с ЖДА развивается вторичная иммунная недостаточность: депрессия Т- и В-клеточного лимфоцитарного звена иммунитета, нарушения вторичного гуморального ответа и снижение неспецифической резистентности организма [11, 20, 41]. Кроме того, учитывая рост уровня цитокинов по мере увеличения тяжести заболевания, можно предположить участие цитокинов в развитии кардиомиопатии у больных с ЖДА, выраженность которой прогрессирует с течением заболевания [20]. В этой связи нами было изучено содержание интерлейкинов в сыворотке крови у больных с ЖДА в зависимости от наличия кардиомиопатии. Так, у пациентов с анемией без клинико-инструментальных симптомов кардиомиопатии обнаружено лишь увеличение содержания в сыворотке крови ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, а с развитием признаков кардиомиопатии еще больше возрастал уровень ИЛ-1 $\beta$ , содержание ИЛ-6 оставалось повышенным, а уровень ФНО- $\alpha$  увеличивался. Возможно, повышение содержания ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у больных с ЖДА связано с увеличением миокардиальной продукции данного цитокина (гипотеза миокардиальной продукции ФНО- $\alpha$ ) [7]. Известно, что здоровое сердце не «производит» цитокинов. Однако экспериментальные исследования показывают, что кардиомиоциты способны продуцировать ФНО- $\alpha$ , причем количество «производимого» цитокина находится в прямой зависимости от сте-

пени напряжения стенки миокарда («диастолического стресса») и тем больше, чем выше уровень конечного диастолического давления в левом желудочке [36].

Увеличение содержания ФНО- $\alpha$  у пациентов с ЖДА неблагоприятно, так как данный цитокин является мощным индуктором апоптоза кардиомиоцитов [50]. На поверхности кардиомиоцитов взрослого человека экспрессируются так называемые рецепторы «смерти»; ФНО- $\alpha$  запускает процесс апоптоза, связываясь с вышеназванным типом рецепторов [52]. Кроме того, ФНО- $\alpha$  усиливает процессы оксидативного стресса кардиомиоцитов [72].

Повышение уровня ИЛ-1 в сыворотке крови у больных с ЖДА также неблагоприятно, поскольку этот цитокин вызывает клеточную гипертрофию, снижает на уровне транскрипции активность генов, вовлеченных в функционирование вольтаж-зависимых кальциевых каналов, индуцирует транскрипты тяжелых цепей миозина-*b* [53]. В недавних исследованиях также показано, что ИЛ-1 $\beta$  в физиологических концентрациях ингибирует экспрессию гена фосфоламбана — небольшого пентамерного белка, регулятора сократимости кардиомиоцитов [63].

Многофакторный регрессионный анализ подтвердил, что увеличение уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови является независимым фактором риска развития кардиомиопатии у пациентов с ЖДА.

Таким образом, повышение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с ЖДА, вероятно, имеет патогенетическое значение в формировании кардиомиопатии у данной категории пациентов.

### **2.3. Влияние сорбифера в сочетании с селенсодержащими антиоксидантами и метаболитическим препаратом милдронатом на кардиогемодинамические и метаболитические параметры у больных с анемической кардиомиопатией**

Для оценки возможной коррекции метаболитических нарушений у больных с ЖДА нами изучено влияние железосодержащего препарата сорбифер дурулес в сочетании с метаболитическим препаратом милдронатом на основные метаболитические

показатели у 12 пациентов с тяжелой ЖДА с клиническими симптомами кардиомиопатии и эхокардиографическими признаками ДД ЛЖ. Лечение сорбифером в дозе 1 таблетка 2 раза в сутки и милдронатом в дозе 2 капсулы 2 раза в сутки проводилось в течение месяца. Состав жирных кислот, уровень адениловых нуклеотидов, параметров системы ПОЛ — АОЗ у данной группы больных определялись до и после комплексной терапии сорбифером и милдронатом.

При анализе повторных измерений содержания НЭ ЖК, глицерина и адениловых нуклеотидов в крови больных с ЖДА обнаружены следующие изменения: уровень НЭ ЖК в плазме крови после комплексной терапии снизился в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ), глицерина — в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ), а отношение НЭ ЖК/глицерин — уменьшилось в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ).

Уровень АТФ у больных с ЖДА после терапии сорбифером и милдронатом увеличился в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ), концентрации АДФ и АМФ — уменьшились в 1,3 ( $p < 0,001$ ), коэффициент АТФ/АДФ — возрос в 2,4 раза, а коэффициент АДФ × АМФ/АТФ — снизился в 3,1 раза ( $p < 0,001$ ). Отношение НЭ ЖК/АТФ уменьшилось в 3,2 раза ( $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что уровень АТФ у больных с ЖДА после комплексной терапии оставался ниже, чем в контроле, на 29,6 %, АМФ — выше на 30,6 %, отношение АТФ/АДФ — ниже на 36,4 %, а коэффициент АДФ × АМФ/АТФ — больше в 2 раза. Другие изученные показатели после проведенного лечения достоверно не отличались от таковых группы контроля.

При сопоставлении содержания жирных кислот липидов мембран эритроцитов крови у больных с анемической кардиомиопатией до и после терапии сорбифером и милдронатом обнаружены следующие особенности (табл. 2.9): повышенное содержание насыщенных ЖК снизилось на 6,3 % ( $p < 0,001$ ), а пониженное содержание ненасыщенных ЖК, напротив, увеличилось на 6,3 % ( $p < 0,001$ ). При этом обе суммы достоверно не отличались от показателей группы контроля.

В пуле насыщенных ЖК претерпевала изменения лишь пальмитиновая кислота, относительное содержание которой нормализовалось на фоне лечения (табл. 2.9). Среди моноеновых ЖК отмечено повышение удельного веса пента- и гептадеценовой кислот, содержание которых вначале не было изменено.

Сумма полиеновых ЖК на фоне лечения сорбифером и милдронатом увеличилась на 8,2 % ( $p < 0,05$ ) за счет фракции

$\omega 6$ -ПНЖК. При этом суммарное содержание  $\omega 3$ -ПНЖК снизилось на 22,9 % (за счет докозапентаеновой ЖК), а содержание  $\omega 6$ -ПНЖК — увеличилось на 22,3 % (за счет арахидоновой ЖК) (см. табл. 2.9).

Коэффициент отношения насыщенных ЖК к ненасыщенным у больных с ЖДА на фоне комплексного лечения снизился на 12,2 % ( $p < 0,001$ ) и не отличался от показателя контрольной группы, отношение полиеновых ЖК к моноеновым осталось ниже, чем в группе здоровых лиц, а коэффициент  $\omega 3/\omega 6$ -ПНЖК — нормализовался (см. табл. 2.9).

Таблица 2.9

**Жирно-кислотный состав липидов мембран эритроцитов крови у больных с ЖДА до и после лечения сорбифером и милдронатом ( $M \pm SD$ )**

Показатель	Контроль ( $n = 15$ )	До лечения ( $n = 12$ )	После лечения ( $n = 12$ )
Содержание, %:			
$C_{14:0}$	1,68 ± 1,09	1,73 ± 0,89	1,87 ± 0,83
$C_{15:0}$	1,27 ± 0,74	1,37 ± 0,42	1,71 ± 0,60
$C_{15:1}$	1,31 ± 0,58	1,67 ± 0,67	1,97 ± 0,75**
$C_{16:0}$	24,32 ± 2,39	27,63 ± 3,93*	24,51 ± 1,52 <sup>s</sup>
$C_{16:1}$	2,88 ± 1,85	2,88 ± 1,42	3,09 ± 1,39
$C_{17:0}$	1,20 ± 0,69	1,32 ± 0,62	1,64 ± 0,68
$C_{17:1}$	1,26 ± 0,45	1,38 ± 0,66	1,90 ± 0,62 <sup>ss, **</sup>
$C_{18:0}$	15,88 ± 2,62	17,58 ± 2,45	16,75 ± 1,83
$C_{18:1}$	16,56 ± 3,37	16,78 ± 2,45	16,66 ± 1,83
$C_{18:2\omega 6}$	10,43 ± 2,80	10,42 ± 2,43	11,27 ± 3,23
$C_{18:3\omega 3}$	1,15 ± 0,59	1,49 ± 0,60	1,70 ± 0,90
$C_{18:3\omega 6}$	2,38 ± 1,09	1,77 ± 0,51*	2,05 ± 0,84
$C_{20:3\omega 6}$	2,30 ± 1,30	2,31 ± 0,69	1,97 ± 0,59
$C_{20:4\omega 6}$	9,70 ± 2,93	4,50 ± 1,24*	7,99 ± 1,81 <sup>s, **</sup>
$C_{20:5\omega 3}$	3,18 ± 1,72	2,54 ± 0,94	2,53 ± 0,97
$C_{22:5\omega 3}$	4,50 ± 1,87	4,59 ± 1,23	2,41 ± 0,88 <sup>s</sup>
Сумма:			
$\Sigma$ насыщ. к-т	44,35 ± 2,14	49,63 ± 2,53*	46,48 ± 2,42 <sup>s</sup>
$\Sigma$ ненасыщ. к-т	55,65 ± 2,14	50,33 ± 2,53*	53,52 ± 2,42 <sup>s</sup>
$\Sigma$ моноеновых	22,01 ± 2,16	22,71 ± 1,90	23,62 ± 2,14
$\Sigma$ полиеновых	33,64 ± 2,32	27,62 ± 2,12*	29,88 ± 2,32 <sup>ss, *</sup>
$\Sigma \omega 3$ к-т	8,83 ± 1,11	8,62 ± 1,23	6,65 ± 1,13 <sup>s, *</sup>
$\Sigma \omega 6$ к-т	24,81 ± 2,15	19,00 ± 2,11*	23,23 ± 2,35 <sup>s</sup>
Отношение, ед.:			
насыщ./ненас.	0,80 ± 0,05	0,99 ± 0,06*	0,87 ± 0,05 <sup>s</sup>
поли/моно	1,53 ± 0,24	1,22 ± 0,29*	1,27 ± 0,20*
$\omega 3/\omega 6$	0,36 ± 0,06	0,45 ± 0,06*	0,29 ± 0,05 <sup>s</sup>

Примечание. \* —  $p < 0,001$  — достоверность различий по сравнению с контрольной группой; \*\* —  $p < 0,05$  — по сравнению с контрольной группой; <sup>s</sup> —  $p < 0,001$  — по сравнению с группой больных до лечения; <sup>ss</sup> —  $p < 0,05$  — по сравнению с группой больных до лечения.

При изучении динамики показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у пациентов с анемической кардиомиопатией на фоне терапии сорбифером и милдронатом также выявлены определенные сдвиги, представленные в табл. 2.10.

Так, было обнаружено уменьшение повышенных показателей ПОЛ: ТБК-активных продуктов — на 9,2 % ( $p < 0,001$ ) и оснований Шиффа — на 31,4 % ( $p < 0,001$ ). При этом уровень оснований Шиффа после проведенного лечения был выше показателя группы контроля ( $p < 0,05$ ). Сниженная активность антиоксидантных ферментов, напротив, увеличилась: глутатионпероксидазы — в 3,9 раза, глутатионредуктазы — в 2,2, супероксиддисмутазы — в 1,6 и каталазы — в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ). При этом активность исследованных ферментов у больных с ЖДА после проведенной комплексной терапии сорбифером и милдронатом не отличалась от показателей группы контроля (табл. 2.10).

При изучении динамики уровней интерлейкинов сыворотки крови у пациентов с анемической кардиомиопатией на фоне монотерапии сорбифером установлены следующие особенности: повышенное содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  уменьшилось в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ), 1,2 ( $p < 0,05$ ) и 1,2 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно. При этом уровень ИЛ-6 после лечения был ниже показателя здоровых лиц, а уровни ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  достоверно не

Таблица 2.10

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у больных ЖДА до и после лечения сорбифером и милдронатом ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контрольная группа ( $n = 15$ )	До лечения ( $n = 12$ )	После лечения ( $n = 12$ )
ТБК-активные продукты сыворотки, мкмоль/мг липидов	1,83 $\pm$ 0,07	1,96 $\pm$ 0,13*	1,78 $\pm$ 0,08 <sup>§</sup>
Основания Шиффа эритроцитов, усл. ед. на мг липидов	1,74 $\pm$ 0,89	3,18 $\pm$ 0,68*	2,18 $\pm$ 0,51 <sup>§, **</sup>
Активность каталазы эритроцитов, нмоль/(с · мг белка)	14,71 $\pm$ 0,29	11,24 $\pm$ 0,33*	13,85 $\pm$ 0,30 <sup>§</sup>
Активность глутатионпероксидазы эритроцитов, мкмоль/(с · мг белка)	183,80 $\pm$ 44,49	43,22 $\pm$ 17,95*	169,82 $\pm$ 81,45 <sup>§</sup>
Активность глутатионредуктазы эритроцитов, мкмоль/(с · мг белка)	78,70 $\pm$ 16,66	31,58 $\pm$ 14,90*	68,23 $\pm$ 22,71 <sup>§</sup>
Активность супероксиддисмутазы эритроцитов, % активности	47,93 $\pm$ 7,56	34,71 $\pm$ 9,78*	55,82 $\pm$ 5,59 <sup>§</sup>

Примечание. \* —  $p < 0,001$  — достоверность различий по сравнению с контрольной группой; \*\* —  $p < 0,05$  — по сравнению с контрольной группой; § —  $p < 0,001$  — по сравнению с группой больных до лечения.



отличались от таковых группы контроля. Содержание ИЛ-4 в сыворотке крови не изменялось, хотя имелась тенденция к его увеличению.

При изучении динамики клинических симптомов у больных с ЖДА, осложненной кардиомиопатией, на фоне лечения сорбифером и милдронатом отмечено, что после лечения пациенты не предъявляли таких жалоб, как общая слабость, головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, перебои в работе сердца, ломкость волос и ногтей. Реже беспокоили сердцебиение, отеки на ногах и одышка при нагрузке. Практически все пациенты отмечали отсутствие болей в области сердца. Жалобы на периодически возникающее сердцебиение и одышку при физической нагрузке предъявляли 25 % больных. У 75 % пациентов уменьшился уровень сердечной недостаточности по классификации NYHA.

Наряду с уменьшением симптомов основного заболевания и его осложнений улучшились также и гематологические показатели. Так, уровень гемоглобина у пациентов с ЖДА после лечения сорбифером в сочетании с милдронатом составил  $141,5 \pm 2,46$  г/л (увеличился в 2,4 раза), железа сыворотки —  $22,1 \pm 2,36$  ммоль/л (возрос в 2,8 раза), ферритина сыворотки —  $65,3 \pm 4,49$  нг/мл (повысился в 3,2 раза) и ОЖСС —  $49,9 \pm 3,14$  ммоль/л (уменьшилась в 1,8 раза).

Таким образом, у больных с ЖДА, осложненной кардиомиопатией, комплексная терапия сорбифером и милдронатом, наряду с уменьшением таких симптомов, как кардиалгии, перебои в работе сердца, одышка при нагрузке и отеки на ногах, приводит к улучшению метаболических показателей системы ПОЛ — АОЗ, жирно-кислотного состава и адениловых нуклеотидов. На фоне лечения сорбифером и милдронатом происходит нормализация уровней НЭ ЖК, глицерина, АДФ, ТБК-активных продуктов, антиоксидантных ферментов, суммарного содержания насыщенных и ненасыщенных ЖК, увеличивается содержание АТФ, полиеновых ЖК (за счет арахидоновой), моноеновых ЖК (пентадеценовой, гептадеценовой), уменьшается содержание пальмитиновой и докозапентаеновой кислот, оснований Шиффа.

Для оценки возможной коррекции изменений метаболических показателей у пациентов с ЖДА нами изучено влияние сорбифера в сочетании с селенсодержащим препаратом неоселен на основные показатели обмена миокарда у 12 пациентов с тя-



желой ЖДА, осложненной кардиомиопатией. Лечение сорбифером в дозе 1 таблетка 2 раза в сутки и неоселеном в дозе 300 мкг/сутки *per os* проводилось в течение месяца. Метаболические показатели исследовали до начала и после комплексной терапии сорбифером и неоселеном.

Установлено, что комплексная терапия сорбифером и неоселеном у пациентов с анемической кардиомиопатией по эффективности влияния на показатели обмена липидов и адениловых нуклеотидов была сравнима с лечением сорбифером и милдронатом. Уровень селена крови у больных с ЖДА, осложненной кардиомиопатией, на фоне указанной терапии увеличился в 2,9 раза и не отличался от показателя группы контроля.

Для оценки возможной коррекции изменений кардиогемодинамических параметров у больных с ЖДА нами исследовано влияние сорбифера в сочетании с триовитом на показатели структуры, центральной гемодинамики и систоло-диастолической функции миокарда у 14 пациентов с ЖДА I–III степени тяжести, осложненной кардиомиопатией. Изучение параметров эхокардиографического исследования с проведением доплерографии и тканевой миокардиальной доплерографии выполняли до и после проведения в течение 2 мес комплексной терапии сорбифером в дозе 1 таблетка 2 раза в сутки (в течение месяца) и триовитом в дозе 1 капсула 2 раза в день. Результаты исследования показателей структуры миокарда представлены в табл. 2.11. Установлено уменьшение изначально повышенных показателей: ЛП — на 5,6 %, КДР ПЖ — на 8,6, КСР ПЖ — на 5,1, а также КДО ПЖ — на 7,8 и КСО ПЖ — на 12,9 %, размеры которых вначале не были изменены ( $p < 0,05$ ). При этом КДО и КСО ПЖ оказались даже ниже, чем показатели здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). Толщина стенки ПЖ на фоне лечения не изменялась.

Параметры ЛЖ у больных анемической кардиомиопатией на фоне терапии сорбифером и триовитом также претерпели изменения: уменьшились нормальные размеры КДР ЛЖ — на 4,4 %, КСР ЛЖ — 8,7 % ( $p < 0,05$ ), увеличенные размеры КДО ЛЖ — на 13,8 %, КСО ЛЖ — 12,8 %, ТМЖП<sub>д</sub> — 21,8 % и ТЗС ЛЖ<sub>д</sub> — на 17,8 % ( $p < 0,001$ ). Снизились также повышенные показатели: ММ ЛЖ — на 29,1 %, ИММ ЛЖ — 22,2 %, ОТС ЛЖ — 60,8 % и ПЖО — на 10,3 % ( $p < 0,001$ ). При этом такие параметры, как КДР, КСР, КДО и КСО ЛЖ, а также ОТС ЛЖ, оказались ниже показателей группы контроля (см. табл. 2.11). Кроме того, необ-

Таблица 2.11

Показатели структуры миокарда желудочков и левого предсердия у больных с ЖДА до и после лечения сорбифером и триовитом ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль ( $n = 16$ )	До лечения ( $n = 14$ )	После лечения ( $n = 14$ )
ЛП, мм	33,10 ± 1,30	36,32 ± 1,38**	34,29 ± 1,14 <sup>SS</sup>
КДР ПЖ, мм	23,69 ± 1,89	26,47 ± 2,04**	24,20 ± 2,41 <sup>SS</sup>
КСР ПЖ, мм	21,63 ± 2,45	23,79 ± 3,07**	22,59 ± 2,97 <sup>SS</sup>
КДО ПЖ, мл	39,50 ± 4,90	38,74 ± 3,26	35,71 ± 1,68 <sup>SS, **</sup>
КСО ПЖ, мл	25,63 ± 6,55	24,11 ± 6,02	21,00 ± 6,43 <sup>SS, **</sup>
ТСПЖ, мм	4,05 ± 0,10	4,06 ± 0,09	4,05 ± 0,11
КДР ЛЖ, мм	46,94 ± 2,46	46,79 ± 2,14	44,73 ± 2,16 <sup>SS, **</sup>
КСР ЛЖ, мм	30,25 ± 2,05	29,79 ± 1,99	27,21 ± 2,15 <sup>SS, *</sup>
КДО ЛЖ, мл	102,30 ± 19,56	108,76 ± 16,06*	93,79 ± 3,21 <sup>S, *</sup>
КСО ЛЖ, мл	35,88 ± 4,03	37,68 ± 5,41**	32,86 ± 5,65 <sup>S, **</sup>
ТМЖП <sub>д</sub> , мм	9,25 ± 0,37	12,24 ± 0,47*	9,57 ± 0,51 <sup>S</sup>
ТЗС ЛЖ <sub>д</sub> , мм	9,16 ± 0,35	11,42 ± 0,4*	9,39 ± 0,49 <sup>S</sup>
ММ ЛЖ, г	136,44 ± 9,35	176,11 ± 12,77*	124,93 ± 32,60 <sup>S</sup>
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	74,97 ± 4,91	97,84 ± 8,22*	76,14 ± 4,67 <sup>S</sup>
ОТС ЛЖ, ед.	0,39 ± 0,01	0,51 ± 0,02*	0,20 ± 0,02 <sup>S, **</sup>
ПЖО, ед.	0,65 ± 0,02	0,78 ± 0,04*	0,70 ± 0,04 <sup>S</sup>

Примечание. \* —  $p < 0,001$  — достоверность различий по сравнению с контрольной группой; \*\* —  $p < 0,05$  — по сравнению с контрольной группой; \$ —  $p < 0,001$  — по сравнению с группой больных до лечения; \$\$ —  $p < 0,05$  — по сравнению с группой больных до лечения.

ходимо отметить, что на фоне лечения сорбифером и триовитом у 8 из 11 пациентов с ЖДА (72,7 %), имеющих КГ ЛЖ, либо ЭГ ЛЖ, геометрия ЛЖ стала нормальной.

При анализе показателей гемодинамики у пациентов с ЖДА на фоне терапии сорбифером и триовитом выявлены следующие особенности (табл. 2.12): такие неизменные параметры, как ФВ и СУ, увеличились на 10,0 и 8,4 % соответственно ( $p < 0,001$ ), УО и МО — уменьшились на 4,0 ( $p < 0,05$ ) и 13,7 % ( $p < 0,001$ ) соответственно, УИ и СИ — не изменились, а ОПСС осталось сниженным, хотя и имелась тенденция к его увеличению.

При оценке параметров диастолической функции желудочков миокарда у больных с ЖДА, осложненной кардиомиопатией, на фоне лечения сорбифером и триовитом также установлены определенные сдвиги, представленные в табл. 2.13. Так, выявлены увеличение скорости потока быстрого наполнения ЛЖ и ПЖ на 32,2 % ( $p < 0,001$ ) и 8,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, снижение скорости потока атриального наполнения ЛЖ и ПЖ на 19,6 и 15,7 % ( $p < 0,001$ ) соответственно и рост отношения

Таблица 2.12

Показатели центральной гемодинамики у больных с ЖДА до и после лечения сорбифером и триовитом ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль (n = 16)	До лечения (n = 14)	После лечения (n = 14)
ФВ, %	67,94 ± 3,38	66,52 ± 3,74	73,14 ± 1,96 <sup>s, *</sup>
СУ, %	37,38 ± 2,13	37,10 ± 2,53	40,21 ± 2,19 <sup>s, *</sup>
УО, мл	66,56 ± 5,09	70,14 ± 4,90**	67,36 ± 6,48 <sup>ss</sup>
МО, л/мин	5,07 ± 0,67	6,05 ± 0,41*	5,22 ± 0,71 <sup>s</sup>
УИ, мл	40,50 ± 3,52	41,52 ± 8,34	42,93 ± 5,65
СИ, л/(мин · м <sup>2</sup> )	3,57 ± 0,58	3,56 ± 0,32	3,44 ± 0,77
ОПСС, дин · с/см <sup>5</sup>	1572,44 ± 761,13	1322,86 ± 187,53**	1390,56 ± 303,39**

Примечание. \* —  $p < 0,001$  — достоверность различий по сравнению с контрольной группой; \*\* —  $p < 0,05$  — по сравнению с контрольной группой; <sup>s</sup> —  $p < 0,001$  — по сравнению с группой больных до лечения; <sup>ss</sup> —  $p < 0,05$  — по сравнению с группой больных до лечения.

Е/А ЛЖ и ПЖ на 61,5 и 28,2 % соответственно ( $p < 0,001$ ) (табл. 2.13). Показатель DTe у больных с ЖДА на фоне проводимой терапии снизился на 7,8 ( $p < 0,05$ ), IVRT уменьшилось на 23,6 % ( $p < 0,001$ ). При этом все изучаемые параметры после проведенного лечения сорбифером и триовитом практически не отличались от показателей здоровых лиц (табл. 2.13).

Кроме того, необходимо отметить, что у 12 из 14 пациентов с ЖДА (85,7 %) гипертрофический тип спектра трансмитрально-

Таблица 2.13

Показатели диастолической функции правого и левого желудочков миокарда у больных с ЖДА до и после лечения сорбифером и триовитом ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль (n = 16)	До лечения (n = 14)	После лечения (n = 14)
Левый желудочек			
Е, см/с	100,75 ± 5,99	73,46 ± 12,41*	97,14 ± 11,33 <sup>s</sup>
А, см/с	61,25 ± 7,10	77,81 ± 10,14*	62,57 ± 7,84 <sup>s</sup>
Е/А, ед.	1,66 ± 1,15	0,96 ± 0,21*	1,55 ± 0,16 <sup>s</sup>
DT <sub>E</sub> , мс	156,44 ± 8,18	170,84 ± 6,58**	157,57 ± 8,80 <sup>ss</sup>
IVRT, мс	78,19 ± 3,04	96,41 ± 5,71*	73,64 ± 5,33 <sup>s</sup>
Правый желудочек			
Е, см/с	67,94 ± 6,40	62,73 ± 4,82**	67,93 ± 5,28 <sup>ss</sup>
А, см/с	37,94 ± 2,38	47,88 ± 5,34*	40,36 ± 3,88 <sup>s</sup>
Е/А, ед.	1,79 ± 0,15	1,31 ± 0,11*	1,68 ± 0,18 <sup>s</sup>

Примечание. \* —  $p < 0,001$  — достоверность различий по сравнению с контрольной группой; \*\* —  $p < 0,05$  — по сравнению с контрольной группой; <sup>s</sup> —  $p < 0,001$  — по сравнению с группой больных до лечения; <sup>ss</sup> —  $p < 0,05$  — по сравнению с группой больных до лечения.

го потока на фоне лечения сорбифером и триовитом трансформировался в нормальный.

При анализе показателей тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии у пациентов с ЖДА, осложненной кардиомиопатией, на фоне комплексной терапии сорбифером и триовитом выявлено увеличение изначально сниженного показателя  $V_e$  в обоих сегментах задней и нижней стенок ЛЖ, медиальном и верхушечном сегментах передней и боковой стенок ЛЖ, а также медиальном сегменте передне-перегородочной стенки ЛЖ. При этом наибольшее увеличение установлено в верхушечных сегментах передней (на 40,7 %) и боковой (на 49,8 %) стенок ЛЖ ( $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что в большинстве сегментов ЛЖ скорость движения в раннюю диастолу после лечения практически не отличалась от таковой в группе контроля, за исключением базального сегмента задней стенки и обоих сегментов нижней стенки ЛЖ, в которых показатель  $V_e$  оставался ниже, чем у здоровых лиц. Кроме того, скорость движения сегментов ЛЖ в раннюю диастолу после проведенной терапии повысилась в тех сегментах, в которых изначально не была снижена — в базальном сегменте передне-перегородочной стенки ЛЖ (на 18,4 %), медиальном сегменте ниже-перегородочной (на 25 %) и верхушечном сегменте перегородочной стенки ЛЖ (на 29,2 %) ( $p < 0,001$ ).

При изучении динамики показателя  $V_a$  у больных с ЖДА после проведенной терапии сорбифером и триовитом установлено его снижение в базальных сегментах всех стенок ЛЖ (в среднем на 36,4 %) и медиальных сегментах передней, боковой, задней и нижней стенок ЛЖ (в среднем на 18,2 %). При этом в базальных сегментах задней и нижней стенок ЛЖ указанный показатель оказался даже ниже, чем в контроле ( $p < 0,001$ ). Скорость движения медиального сегмента передне-перегородочной стенки и верхушечного сегмента передней стенки ЛЖ в позднюю диастолу на фоне проводимой терапии оставалась повышенной.

Отношение скоростей движения сегментов ЛЖ в раннюю и позднюю диастолу ( $V_e/V_a$ ) у больных с ЖДА на фоне терапии сорбифером в сочетании с триовитом увеличилось во всех 15 сегментах ЛЖ в среднем на 53,6 % ( $p < 0,001$ ) (табл. 2.14). При этом показатели  $V_e/V_a$  после проведенного лечения практически не отличались от таковых группы контроля, за исключением медиального сегмента нижней стенки ЛЖ, в котором отношение  $V_e/V_a$  оставалось ниже, чем у здоровых лиц.

Таблица 2.14

Отношение скоростей движения сегментов ЛЖ в раннюю и позднюю диастолу у больных с ЖДА до и после лечения сорбифером и триовитом (Ve/Va, ед.) ( $M \pm SD$ )

№	Стенка	Сегмент	Контроль (n = 16)	До лечения (n = 14)	После лечения (n = 14)
1 7	Передне-перегородочная	Базальный	2,54 ± 0,36	1,24 ± 0,18*	2,04 ± 0,37 <sup>§</sup>
		Медиальный	2,37 ± 0,25	1,33 ± 0,25*	1,96 ± 0,35 <sup>§</sup>
2 8 14	Передняя	Базальный	2,20 ± 0,16	1,15 ± 0,21*	1,97 ± 0,32 <sup>§</sup>
		Медиальный	2,24 ± 0,23	1,23 ± 0,26*	1,96 ± 0,35 <sup>§</sup>
		Верхушечный	2,24 ± 0,31	1,37 ± 0,36*	2,11 ± 0,40 <sup>§</sup>
3 9 15	Боковая	Базальный	2,61 ± 0,34	1,47 ± 0,37*	2,20 ± 0,45 <sup>§</sup>
		Медиальный	2,42 ± 0,36	1,54 ± 0,27*	2,26 ± 0,46 <sup>§</sup>
		Верхушечный	2,18 ± 0,26	1,38 ± 0,24*	2,30 ± 0,48 <sup>§</sup>
4 10	Задняя	Базальный	2,52 ± 0,51	1,44 ± 0,28*	2,39 ± 0,57 <sup>§</sup>
		Медиальный	2,08 ± 0,24	1,39 ± 0,32*	2,11 ± 0,48 <sup>§</sup>
5 11	Нижняя	Базальный	2,01 ± 0,61	1,41 ± 0,28*	2,16 ± 0,74 <sup>§</sup>
		Медиальный	2,63 ± 0,59	1,32 ± 0,34*	2,02 ± 0,61 <sup>** §</sup>
6 12	Нижне-перегородочная	Базальный	2,69 ± 0,60	1,43 ± 0,34*	2,22 ± 0,43 <sup>§</sup>
		Медиальный	1,99 ± 0,14	1,61 ± 0,24*	2,04 ± 0,36 <sup>§</sup>
13	Перегородочная	Верхушечный	1,99 ± 0,29	1,52 ± 0,18*	2,10 ± 0,45 <sup>§</sup>

Примечание. \* —  $p < 0,001$  — достоверность различий по сравнению с контрольной группой; \*\* —  $p < 0,05$  — по сравнению с контрольной группой; § —  $p < 0,001$  — по сравнению с группой больных до лечения.

При оценке динамики показателя IVRT у больных с ЖДА на фоне лечения сорбифером и триовитом выявлено снижение указанного параметра во всех 15 сегментах ЛЖ в среднем на 18,1 % ( $p < 0,001$ ) (табл. 2.15). При этом время изоволюмического расслабления сегментов ЛЖ после проведенной терапии практически не отличалось от показателей группы контроля.

При изучении динамики клинических симптомов у больных с ЖДА на фоне лечения сорбифером и неоселеном либо триовитом отмечено уменьшение таких симптомов, как общая слабость, головокружения, головная боль, повышенная утомляемость, перебои в работе сердца, ломкость волос и ногтей. Редко беспокоили сердцебиение, отеки на ногах и одышка при нагрузке. Около 90 % пациентов отмечали отсутствие боли в области сердца. Жалобы на периодически возникающее сердцебиение и одышку при физической нагрузке предъявляли 28,6 % больных. У 76,7 % пациентов уменьшился класс сердечной недостаточности по классификации NYHA.

Таким образом, можно сделать вывод, что комплексная терапия сорбифером в сочетании с метаболическим препаратом

Таблица 2.15

Время изоволюмического расслабления сегментов ЛЖ у больных с ЖДА до и после лечения сорбифером и триовитом (IVRT, мс) ( $M \pm SD$ )

№	Стенка	Сегмент	Контроль (n = 16)	До лечения (n = 14)	После лечения (n = 14)
1 7	Передне-перегородочная	Базальный	81,00 ± 5,51	94,35 ± 11,36*	77,21 ± 12,07 <sup>§</sup>
		Медиальный	87,0 ± 11,24	101,41 ± 12,45*	86,64 ± 11,37 <sup>§</sup>
2 8 14	Передняя	Базальный	76,5 ± 9,84	98,67 ± 13,57*	78,36 ± 12,98 <sup>§</sup>
		Медиальный	84,44 ± 9,59	96,50 ± 13,56*	84,64 ± 10,38 <sup>§</sup>
		Верхушечный	101,63 ± 12,0	109,90 ± 14,54**	96,14 ± 13,48 <sup>§</sup>
3 9 15	Боковая	Базальный	74,44 ± 4,29	108,36 ± 17,75*	81,36 ± 9,68 <sup>§</sup>
		Медиальный	86,44 ± 5,28	97,26 ± 15,10*	83,21 ± 14,36 <sup>§</sup>
		Верхушечный	98,5 ± 10,29	111,79 ± 14,37*	92,36 ± 14,94 <sup>§</sup>
4 10	Задняя	Базальный	83,31 ± 4,22	95,13 ± 12,84*	83,64 ± 10,59 <sup>§</sup>
		Медиальный	96,34 ± 3,30	106,14 ± 13,56*	86,93 ± 12,42 <sup>§</sup>
5 11	Нижняя	Базальный	71,81 ± 6,75	101,63 ± 11,24*	80,43 ± 11,42 <sup>§</sup>
		Медиальный	89,19 ± 7,56	107,14 ± 10,25*	80,14 ± 10,04 <sup>§</sup>
6 12	Нижне-перегородочная	Базальный	71,94 ± 10,63	98,39 ± 11,14*	76,86 ± 12,48 <sup>§</sup>
		Медиальный	80,88 ± 6,58	104,53 ± 14,67*	84,86 ± 11,35 <sup>§</sup>
13	Перегородочная	Верхушечный	95,94 ± 5,54	110,02 ± 10,34*	87,79 ± 15,13 <sup>§</sup>

Примечание. \* —  $p < 0,001$  — достоверность различий по сравнению с контрольной группой; \*\* —  $p < 0,05$  — по сравнению с контрольной группой; § —  $p < 0,001$  — по сравнению с группой больных до лечения.

милдронатом либо селенсодержащими препаратами (неоселеном, триовитом) у больных с ЖДА, осложненной кардиомиопатией, оказывает благоприятное влияние на метаболические показатели и симптомы кардиомиопатии.

Применение у больных с ЖДА, осложненной кардиомиопатией, современного препарата железа — сорбифер с длительным и равномерным высвобождением железа, вероятно, привело к быстрому насыщению организма железом, устранению гемической гипоксии, повышению кислородтранспортной функции эритроцитов и, как следствие, к улучшению процессов окисления и этерификации жирных кислот в миокарде. Это, по-видимому, способствовало снижению уровня НЭ ЖК, глицерина, улучшению жирно-кислотного состава эритроцитов, увеличению образования АТФ в кардиомиоцитах и уменьшению количества АДФ, АМФ.

Кроме того, насыщение железом у больных с анемической кардиомиопатией, вероятно, способствовало восстановлению процессов тканевого дыхания за счет снижения гипоксии, вследствие чего уменьшилась выработка активных форм кислорода.

Возможно, это и есть основной путь снижения процессов ПОЛ у пациентов с ЖДА. Уменьшение количества жирных кислот в кардиомиоцитах, эритроцитах и плазме крови также может приводить к снижению активности ПОЛ за счет уменьшения их окисления свободными радикалами. Восполнение дефицита железа у пациентов с ЖДА, вероятно, способствовало увеличению синтеза железосодержащих белков: каталазы и пероксидазы, что могло иметь значение в повышении активности антиоксидантной защиты крови у данной категории больных.

Применение сорбифера у пациентов с ЖДА приводит к увеличению сывороточного железа, повышению кислородтранспортной функции эритроцитов, что, в свою очередь, способствует эффективному эритропоэзу и нормализации гемоглобина крови [5, 12, 18, 37, 38, 47]. В результате этого, вероятно, отпадает необходимость повышенного синтеза основных факторов регуляции пролиферации и дифференцировки полипотентной стволовой клетки (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и их содержание в сыворотке крови больных с ЖДА снижается. Нормализация уровней провоспалительных цитокинов на фоне терапии сорбифером, вероятно, приводит к улучшению состояния иммунной системы у больных с ЖДА, повышению устойчивости к инфекционным заболеваниям [20]. Кроме того, снижение уровня ФНО- $\alpha$ , возможно, связано с тем, что улучшение диастолической функции ЛЖ (уменьшение «диастолического стресса») приводит к снижению миокардиальной продукции данного цитокина.

Уменьшение содержания ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови пациентов с ЖДА благоприятно, поскольку этот цитокин вызывает клеточную гипертрофию [53], снижение его уровня может иметь значение в обратном развитии гипертрофии ЛЖ у данной категории больных.

На фоне комплексной терапии сорбифером и милдронатом наряду с уменьшением симптомов основного заболевания и его осложнения, исчезновением кардиалгий, коррекцией гематологических показателей, улучшились и метаболические параметры системы ПОЛ — АОЗ, жирно-кислотного состава и адениловых нуклеотидов. Применение такого сочетания препаратов у больных с ЖДА позволило нормализовать в крови уровни НЭ ЖК, глицерина, АДФ, ТБК-активных продуктов, антиоксидантных ферментов, суммарного содержания насыщенных и ненасыщенных ЖК, увеличить содержание АТФ, полиеновых ЖК (за счет арахидоновой), моноеновых ЖК (пента- и гептадеценовой),



уменьшить содержание пальмитиновой и докозапентаеновой кислот, оснований Шиффа.

Добавление к лечению сорбифером метаболического препарата милдроната у больных с анемической кардиомиопатией, возможно, позволило усилить антигипоксическое действие сорбифера за счет способности милдроната в условиях тканевой гипоксии активировать альтернативные механизмы образования, транспорта и утилизации энергии за счет гликолиза и предотвращать нарушения транспорта АТФ от митохондрий к местам его утилизации [21]. Кроме того, сочетание сорбифера с милдронатом, вероятно, привело к уменьшению поступления жирных кислот в цитозоль и митохондрии кардиомиоцитов, в результате чего уменьшалась концентрация сильных детергентов — ацил-КоА и ацилкарнитина в клетках [21]. Возможно, поэтому в нашем исследовании комплексная терапия сорбифером и милдронатом благоприятно влияла на купирование синдрома кардиалгий и нарушений ритма сердца и проводимости. Антигипоксическое действие милдроната, вероятно, также способствовало восстановлению процессов тканевого дыхания и вследствие этого — уменьшению выработки активных форм кислорода, что, в свою очередь, привело к снижению процессов ПОЛ у пациентов с ЖДА.

На основании полученных результатов больным с анемической кардиомиопатией может быть рекомендована комплексная терапия сорбифером и милдронатом для коррекции метаболических нарушений и симптомов кардиомиопатии.

В нашем исследовании сочетание сорбифера с неоселеном оказалось наиболее эффективным в плане коррекции нарушений в системе ПОЛ — АОЗ. Восполнение дефицита селена у пациентов с ЖДА так же, как и увеличение уровня глутатиона крови, вероятно, способствовало включению этого микроэлемента и глутатиона в состав фермента глутатионпероксидазы [26, 31, 32], что, в свою очередь, привело к увеличению антиоксидантной защиты и снижению содержания продуктов ПОЛ у данной категории больных. Кроме того, неоселен, как антиоксидант, за счет снижения интенсивности процессов липопероксидации в клетках миокарда у больных с ЖДА, вероятно, уменьшал детергентное действие продуктов ПОЛ на мембраны митохондрий и увеличивал образование АТФ в кардиомиоцитах.

Комплексное лечение сорбифером в сочетании с триовитом позволило значительно улучшить кардиогемодинамические параметры у пациентов с анемической кардиомиопатией: умень-



шить размеры полостей сердца, снизить массу миокарда и толщину стенки ЛЖ, увеличить фракцию выброса, снизить ударный и минутный объемы сердца, улучшить показатели глобальной и сегментарной диастолической функции миокарда.

Применение у больных с ЖДА, осложненной кардиомиопатией, сорбифера и триовита, вероятно, способствовало насыщению организма железом, усилению кислородтранспортной функции эритроцитов, уменьшению гипоксии и, как следствие, улучшению процессов окисления и этерификации жирных кислот миокардом, увеличению продукции макроэргических фосфатов, а также нормализации процессов тканевого дыхания с уменьшением образования свободных радикалов и снижением процессов перекисного окисления липидов в кардиомиоцитах [10, 17]. Возможно, что комплексный препарат триовит оказывал антиоксидантное действие на клетки миокарда, сдерживая избыточную липопероксидацию, способствовал защите мембранных структур и локализованных в них ферментных систем [32]. Улучшение метаболических процессов у больных с анемической кардиомиопатией привело к снижению гиперфункции сердца с нормализацией параметров центральной гемодинамики, уменьшению гипертрофии ЛЖ, размеров полостей сердца, восстановлению диастолических свойств миокарда как на уровне желудочков сердца, так и на уровне отдельных сегментов ЛЖ.

Таким образом, на основании полученных результатов больным с железодефицитной анемией, осложненной кардиомиопатией, может быть рекомендована комплексная терапия сорбифером в сочетании с милдронатом либо селенсодержащими препаратами (неоселеном или триовитом) для коррекции метаболических нарушений и симптомов кардиомиопатии.

Суммируя все вышеизложенное, необходимо сделать вывод, что патогенетические механизмы формирования кардиомиопатии у больных с хронической железодефицитной анемией весьма разнообразны. Нами предпринята попытка составления концептуальной схемы развития кардиомиопатии у пациентов с ЖДА (см. рисунок).

Ключевыми механизмами, запускающими каскад метаболических и морфофункциональных изменений в сердце у больных с ЖДА, являются гемическая гипоксия и возникающая вследствие этого активация симпатико-адреналовой системы (САС), которая приводит к усилению липолиза с увеличением уровня НЭЖК сыворотки крови и нарушению жирно-кислотного состава

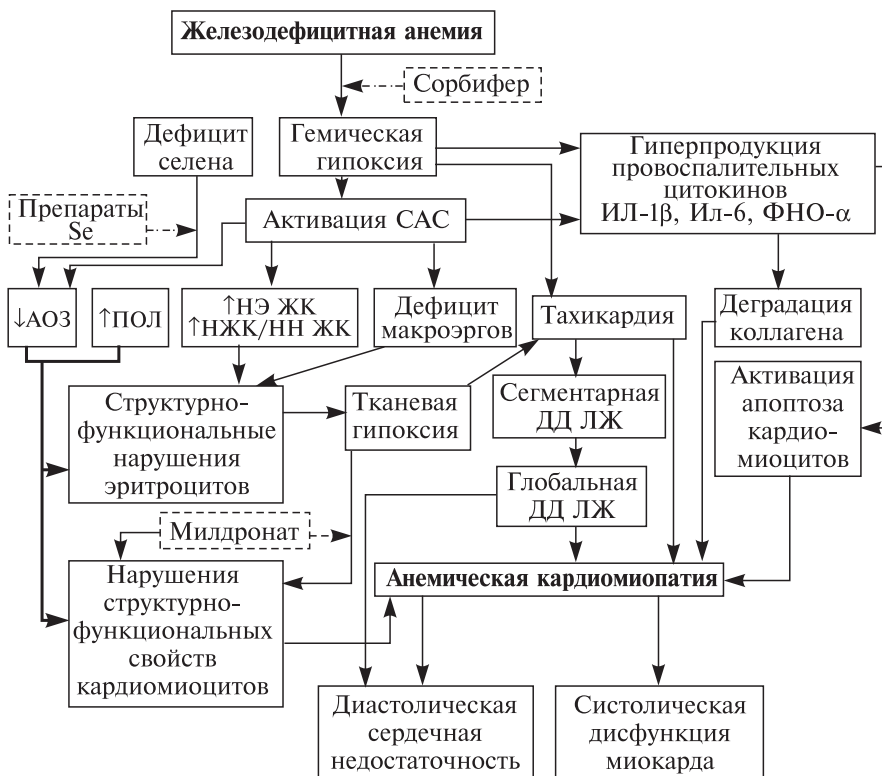


Рис. 2.1. Концептуальная схема последовательности включения некоторых патогенетических механизмов при анемической кардиомиопатии и точки приложения лекарственных препаратов.

эритроцитов, активации процессов ПОЛ, снижению АОЗ и развитию дефицита макроэргов. Кроме того, уменьшению АОЗ крови у больных с АКМП способствует дефицит селена, который, вероятно, приводит к снижению активности фермента глутатионпероксидазы. Указанные изменения вызывают структурно-функциональные нарушения эритроцитов, что стимулирует развитие тканевой гипоксии и опосредованно влияет на структурно-функциональные нарушения кардиомиоцитов. Изменения структурно-функциональных свойств кардиомиоцитов, в свою очередь, приводят к развитию анемической кардиомиопатии. В условиях гипоксии и активации САС увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, играющих роль в деградации фибриллярного коллагена и усилении апоптоза кардиомиоцитов,

что также приводит к формированию кардиомиопатии. Кроме того, гипоксия у больных с ЖДА способствует развитию тахикардии (гиперкинетического типа кровообращения), что ведет к нарушению сегментарной диастолической функции ЛЖ в начальной стадии заболевания, а позднее — и к глобальной диастолической функции обоих желудочков сердца с развитием диастолической сердечной недостаточности, являющейся, наряду с систолической дисфункцией ЛЖ, основным проявлением анемической кардиомиопатии.

Для диагностики кардиомиопатии у больных с хронической ЖДА нами сформулированы следующие критерии:

а) клинические: кардиалгии, симптомы сердечной недостаточности (одышка, отеки нижних конечностей, гепатомегалия), перебои в работе сердца;

б) инструментальные: нарушения сегментарной диастолической функции левого желудочка (снижение показателя  $V_e/V_a < 1,0$  в нескольких сегментах ЛЖ, увеличение  $IVRT > 80$  мс в большинстве сегментов ЛЖ), доплер-эхокардиографические признаки диастолической дисфункции левого и/или правого желудочка ( $E/A < 1,0$ ;  $IVRT > 80$  мс;  $DTe > 220$  мс), признаки ремоделирования миокарда ЛЖ (формирование эксцентрической или концентрической гипертрофии либо концентрического ремоделирования), дистрофические изменения на ЭКГ (отрицательный зубец  $T$  в грудных отведениях), нарушения ритма сердца и проводимости;

в) лабораторные: увеличение коэффициентов  $NЭ ЖК/АТФ > 600$  усл. ед.,  $NЭ ЖК/глицерин > 1700$  усл. ед.,  $АДФ \times АМФ/АТФ > 1,0$  ед. и  $C_{16:0}/C_{20:4\omega6} > 4,7$  усл. ед.

Из перечисленных критериев нами отдельно выделены критерии для ранней диагностики кардиомиопатии у пациентов с хронической ЖДА, еще не имеющих глобальной диастолической дисфункции миокарда и клинических проявлений кардиомиопатии (табл. 2.16). Как видно из табл. 2.16, инструментальный (снижение показателя  $V_e/V_a < 1,0$  в нескольких сегментах ЛЖ, увеличение  $IVRT > 80$  мс в большинстве сегментов ЛЖ) и дополнительные лабораторные критерии (повышение коэффициентов  $NЭ ЖК/АТФ$ ,  $NЭ ЖК/глицерин$ ,  $АДФ \times АМФ/АТФ$  и  $C_{16:0}/C_{20:4\omega6}$ ) обладают высокой диагностической точностью, чувствительностью, специфичностью, предсказующей ценностью положительного и отрицательного результатов (ПЦПР, ПЦОР). Предложенные критерии могут использоваться у больных с ЖДА не толь-

Таблица 2.16

Критерии ранней диагностики кардиомиопатии у больных с хронической железодефицитной анемией, %

Критерий	Диагностическая точность	Чувствительность	Специфичность	Предсказуемая ценность результата	
				положительного	отрицательного
Сегментарная ДД ЛЖ ( $V_e/V_a < 1,0$ ; $IVRT > 80$ мс)	88,2	97,4	84,7	97,4	85,3
Увеличение коэффициента НЭ ЖК/АТФ более 600 усл. ед.	91,0	90,9	67,0	98,3	74,6
Увеличение коэффициента НЭ ЖК/глицерин более 1700 усл. ед.	89,0	84,9	65,4	89,3	73,4
Увеличение коэффициента АДФ × АМФ/АТФ более 1,0 ед.	87,9	85,6	76,2	98,8	65,4
Увеличение коэффициента $C_{16:0}/C_{20:4\omega6}$ более 4,7 усл. ед.	88,0	87,0	93,0	98,0	70,0

ко для ранней диагностики кардиомиопатии с целью своевременного назначения патогенетической терапии препаратами железа, метаболическими средствами и селенсодержащими антиоксидантами, но также и для контроля за эффективностью проводимой терапии анемической кардиомиопатии. Необходимо также отметить, что такой критерий диагностики АКМП, как изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ, в том числе выявление отрицательного зубца *T*, обладает диагностической точностью 41,3 %, чувствительностью — 29,9, специфичностью — 81,1, ПЦПР — 84,8 и ПЦОР — 24,7 %, и следовательно, не может использоваться у больных с хронической ЖДА для ранней диагностики кардиомиопатии, уступая место современным более точным и чувствительным методам.

Таким образом, распространенность железодефицитной анемии и высокая частота кардиомиопатии при данной патологии обуславливают необходимость проведения комплексного исследования по изучению механизмов поражения сердца и ранней диагностики анемической кардиомиопатии. В основе развития этого осложнения лежат сложные патогенетически взаимосвязанные нарушения обмена веществ в организме и энергетического метаболизма миокарда. Уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина в крови у больных с хронической ЖДА приводит к снижению кислородной емкости крови и развитию гемической гипоксии, которая, в свою очередь, способствует активации сим-

патино-адреналовой системы. В результате развивается каскад метаболических нарушений: усиление процессов липолиза с увеличением уровня неэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови, количественные и качественные изменения состава жирных кислот мембран эритроцитов крови, дисбаланс макроэргических фосфатов, активация процессов перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты крови. У пациентов с ЖДА достаточно часто имеется сопутствующий дефицит селена крови, который также играет определенную роль в снижении активности ключевого фермента антиоксидантной системы — глутатионпероксидазы. Наступающие метаболические сдвиги способствуют структурно-функциональным нарушениям эритроцитов, усугубляющим тканевую гипоксию, а также опосредованно приводят к морфофункциональной перестройке кардиомиоцитов. У больных с ЖДА в условиях гипоксии развивается тахикардия, приводящая к нарушению сегментарной и глобальной диастолической дисфункции миокарда с последующим формированием ремоделирования ЛЖ. Структурно-функциональные изменения кардиомиоцитов и ремоделирование сердца способствуют развитию диастолической сердечной недостаточности у пациентов с ЖДА, а на более поздней стадии заболевания — и систолической дисфункции миокарда, являющейся проявлением кардиомиопатии. В условиях гипоксии и активации САС увеличивается также продукция провоспалительных цитокинов, играющих роль в деградации фибриллярного коллагена, усилении апоптоза кардиомиоцитов, что также способствует формированию анемической кардиомиопатии.

Для ранней диагностики анемического сердца важным является не только использование современных инструментальных методов исследования (эхокардиография, ЭКГ), но и изучение биохимических и иммунологических показателей (обмена липидов, адениловых нуклеотидов, некоторых цитокинов и селена крови), которые могут быть использованы как дополнительные маркеры поражения сердца у этой категории больных.

Применение в комплексной терапии анемической кардиомиопатии селенсодержащих антиоксидантов и метаболических препаратов позволяет, наряду с купированием симптомов данного осложнения, улучшить показатели системы ПОЛ — антиоксиданты, макроэргических фосфатов, провоспалительных цитокинов, а также нормализовать содержание селена крови и, как следствие, снизить вероятность прогрессирования анемической кардиомиопатии.

**Библиографический список**

1. **Абдулина Л.Р.** Динамика клинико-гематологических показателей, обмена железа и свободнорадикального окисления липидов у больных с железodefицитной анемией на фоне комплексного лечения / Л.Р. Абдулина [и др.] // *Клин. лаб. диагностика.* — 2007. — № 8. — С. 41–43.
2. **Алехин М.Н.** Тканевый доплер в клинической эхокардиографии / М.Н. Алехин. — М., 2006. — 112 с.
3. **Андреева А.Е.** Современный уровень анализа локальной функции миокарда при выполнении стресс-эхокардиографии: Тканевые доплеровские методики и двумерный режим тканевого следа / А.Е. Андреева [и др.] // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* — 2010. — № 3. — С. 88.
4. **Аникина Л.В.** Селен. Экология, патология, коррекция / Л.В. Аникина, Л.П. Никитина. — Чита, 2002. — 400 с.
5. **Бабанов С.А.** Клиническая фармакология современных препаратов железа и их место в терапии железodefицитных анемий / С.А. Бабанов, И.А. Агаркова // *РМЖ.* — 2012. — № 20. — С. 990–996.
6. **Балабина Н.М.** Содержание продуктов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной защиты крови у больных с железodefицитными состояниями / Н.М. Балабина [и др.] // *Человек и здоровье: материалы всероссийского конгресса.* — М., 2004. — С. 54–55.
7. **Беленков Ю.Н.** Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: Новая теория старого заболевания? / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // *Сердечная недостаточность.* — 2000. — Т. 1, № 4. — С. 15–21.
8. **Бурдули Т.В.** Тканевая миокардиальная доплер-эхокардиография / Т.В. Бурдули // *Клин. физиология кровообращения.* — 2009. — № 1. — С. 56–60.
9. **Бышевский А.Ш.** Биохимия для врача / А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов. — Екатеринбург, 1994. — 384 с.
10. **Василенко В.Х.** Миокардиодистрофия / В.Х. Василенко, С.Б. Фельдман, Н.К. Хитров. — М.: Медицина, 1989. — 272 с.
11. **Величко Л.Г.** Патогенетические основы нарушения сердечной деятельности у больных с железodefицитными анемиями / Л.Г. Величко, О.В. Мячина // *Естествознание и гуманизм.* — 2010. — Т. 6, № 1. — С. 34–35.
12. **Верткин А.Л.** Железodefицитная анемия и выбор препарата для ее коррекции / А.Л. Верткин, О.В. Годулян, В.В. Городецкий [и др.] // *РМЖ.* — 2010. — № 5. — С. 260–265.
13. **Вощенко А.В.** Алиментарная селенodefицитная эндемическая дилатационная кардиомиопатия (кешанская болезнь) / А.В. Вощенко, Г.А. Дремина. — Чита, 1999. — 117 с.
14. **Вощенко А.В.** Неоселен, здоровье, человек: метод. рекомендации / А.В. Вощенко, Г.А. Дремина. — Чита, 2002. — 15 с.
15. **Говорин А.В.** Нестабильная стенокардия: вопросы патогенеза и принципы фармакотерапии с учетом психопатологических нарушений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Говорин. — М., 1991. — 35 с.

16. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии / Л.И. Дворецкий. — М.: Ньюдиамед-АО, 1998. — 37 с.
17. Дворецкий Л.И. Свободнорадикальные процессы у больных с железодефицитной анемией на фоне лечения препаратами железа / Л.И. Дворецкий [и др.] // Тер. арх. — 2006. — № 1. — С. 52–57.
18. Ершова А.К. Этиология, патогенез и лечение железодефицитной анемии / А.К. Ершова // РМЖ. — 2011. — № 12. — С. 790–794.
19. Зюбина Л.Ю. Клинико-функциональная характеристика сердца при железодефицитной анемии / Л.Ю. Зюбина [и др.] // Тер. арх. — 2002. — № 6. — С. 66–69.
20. Зюбина Л.Ю. Патогенез, клиника, диагностика и лечение висцеральных поражений при железодефицитных состояниях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.Ю. Зюбина. — Новосибирск, 2000. — 57 с.
21. Калвиныш И.Я. Применение милдроната в гериатрии у пациентов с сердечной недостаточностью / И.Я. Калвиныш [и др.] // Тер. арх. — 2006. — № 9. — С. 75–77.
22. Коваленко В.Н. Функциональное состояние миокарда и реологические свойства крови у больных с железодефицитной анемией / В.Н. Коваленко, А.П. Кузьмина // Врачеб. дело. — 1989. — № 5. — С. 37–38.
23. Козлов В.А. Иммуномодулирующая и другие неэритроидные функции эритропоэтина / В.А. Козлов // Иммунология. — 2003. — № 1. — С. 54–58.
24. Копылов Ф.Ю. Анемии при хронической сердечной недостаточности / Ф.Ю. Копылов, Д.Ю. Щекочихин // РМЖ. — 2011. — № 7. — С. 440–444.
25. Ларева Н.В. Некоторые патогенетические механизмы развития сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Ларева. — Чита, 2002. — 21 с.
26. Мартышин И.А. Влияние неоселена в сочетании с препаратами железа на течение железодефицитной анемии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Мартышин. — Улан-Удэ, 2003. — 21 с.
27. Меерсон Ф.З. Компенсаторная гиперфункция, гипертрофия и недостаточность сердца / Ф.З. Меерсон // Руководство по кардиологии: в 4 т. / под ред. Е.И. Чазова. — М., 1982. — Т. 1. — С. 306–329.
28. Молчанов С.Н. Клиническое значение изменений сывороточных липидов и процессов перекисного окисления липидов при различных морфофункциональных типах сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Н. Молчанов. — М., 1995. — 25 с.
29. Неверов И.В. Динамика лабораторных показателей при инфаркте миокарда / И.В. Неверов, А.В. Говорин, Т.М. Преображенская // Сов. медицина. — 1987. — № 5. — С. 65–68.
30. Неверов И.В. Лабораторная диагностика инфаркта миокарда / И.В. Неверов, А.В. Говорин, В.Н. Иванов. — Чита, 1990. — С. 50–66.
31. Никитина Л.П. Селен и экология в Забайкалье / Л.П. Никитина, Л.В. Аникина // Заб. мед. вестн. — 2004. — № 4. — С. 71–76.
32. Одинаева Н.Д. Селен и здоровье детей / Н.Д. Одинаева, Г.В. Яздык // Детская гастроэнтерология: Настоящее и будущее: материалы 7-го Конгресса педиатров России. — М., 2002. — С. 203.



33. **Опи Л.Х.** Обмен веществ и энергии в миокарде / Л.Х.Опи // Физиология и патофизиология сердца: в 2 т. / под ред. Н. Сперелакиса. — М.: Медицина, 1990. — Т. 2. — С. 7–63.
34. **Парамонова И.В.** Липиды стромы эритроцитов периферической крови и дистрофия миокарда у больных с железодефицитной анемией / И.В.Парамонова, Н.П.Кириленко // Гематол. и трансфузиол. — 1993. — № 7. — С. 28–31.
35. Пат. № **2328743**, Российская Федерация, МПК G01N33/50. Способ диагностики миокардиодистрофии у больных с хронической железодефицитной анемией / Е.В.Гончарова, А.В.Говорин; Заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО ЧГМА. — № 2006145219; заявл. 19.12.2006; опубл. 10.07.2008, Бюл. № 19. — 9 с.
36. **Поскребышева А.С.** Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в патогенезе хронической сердечной недостаточности / А.С.Поскребышева [и др.] // Усп. физиол. наук. — 2003. — Т. 34, № 3. — С. 3–20.
37. **Постникова С.Л.** Клинические рекомендации по коррекции железодефицита у различных групп пациентов / С.Л.Постникова, Н.В.Малышева, Т.Б.Касатова // РМЖ. — 2010. — № 30. — С. 1843–1848.
38. **Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек** // Анемия. — 2006. — № 3. — С. 3–18.
39. **Рыбакова М.К.** Эхокардиография: Практическое руководство по ультразвуковой диагностике / М.К.Рыбакова, М.Н.Алехин, В.В.Митьков. — М., 2008. — 458 с.
40. **Садовникова И.И.** Железодефицитная анемия: Патогенез, диагностический алгоритм и лечение / И.И.Садовникова // РМЖ. — 2010. — № 9. — С. 540–544.
41. **Сафуанова Г.Ш.** Результаты исследования рецепторов активации иммунитета (HLA-DR, CD 25, CD 71), апоптоза (CD 95) и стволовых клеток (CD 34) у больных с железодефицитной анемией / Г.Ш.Сафуанова, А.Н.Чепурная, А.Б.Бакиров // Клин. лаб. диагностика. — 2002. — № 10. — С. 15.
42. **Сидоренко Б.А.** Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности / Б.А.Сидоренко, Д.В.Преображенский. — М., 2004. — 352 с.
43. **Снегоцкая М.Н.** Железодефицитная анемия / М.Н.Снегоцкая, О.Ю.Копонелько // Практика педиатра. — 2011. — Октябрь. — С. 34–38.
44. **Титов В.Н.** Жирные кислоты, физическая химия, биология и медицина / В.Н.Титов. — М.: Триада, 2006. — 672 с.
45. **Филев А.П.** Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных гипертонической болезнью: механизмы формирования, ранняя диагностика, патогенетическое обоснование применения  $\beta$ -адреноблокаторов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.П.Филев. — Чита, 2006. — 35 с.
46. **Шевченко Ю.Л.** Диастолическая функция левого желудочка / Ю.Л.Шевченко, Л.Л.Бобров, А.Г.Обрезан. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 240 с.
47. **Шилов А.М.** Ишемическая болезнь сердца, желудочно-кишечные кровотечения и железодефицитная анемия: Принципы диагностики и лечения / А.М.Шилов, А.О.Осия // Леч. врач. — 2012. — № 5. — С. 44–48.



48. **Agostoni C.** Double-blind, placebo-controlled trial comparing effects of supplementation of two micronutrient sprinkles on fatty acid status in Cambodian infants / C. Agostoni [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2007. — Vol. 44 (1). — P. 136–142.
49. **Beard J.** Iron status and exercise / J. Beard, B. Tobin // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 72, N 2. — P. 1254–59.
50. **Bozkurt B.** Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-*alfa* promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats / B. Bozkurt, S.B. Kribbs, F.J. Clubb // *Circulation.* — 1998. — Vol. 97. — P. 1382–1391.
51. **Buchowski M.S.** Defects in postabsorptive plasma homeostasis of fatty acids in sickle cell disease / M.S. Buchowski [et al.] // *J.P.E.N.* — 2007. — Vol. 31, N 4. — P. 263–268.
52. **Colucci W.S.** Apoptosis in the heart / W.S. Colucci // *New. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1224–1226.
53. **Dinarello C.** Biologic basis for interleukin-1 in disease / C. Dinarello // *Blood.* — 1996. — Vol. 87. — P. 2095–2147.
54. **Eritsland J.** Safety considerations of polyunsaturated fatty acids / J. Eritsland // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 71, Suppl. 1. — P. 197–201.
55. **Flachskampf F.A.** Diagnostic value of tissue Doppler parameters in the early diagnosis of cardiomyopathies / F.A. Flachskampf, O.A. Breithardt, W.G. Daniel // *Herz.* — 2007. — Vol. 32, N 2. — P. 89–96.
56. **Glew R.H.** Correlation of the fatty acids composition and fluid property of the cholesteryl esters in the serum of Nigerian children with sickle cell disease and healthy controls / R.H. Glew [et al.] // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty acids.* — 2003. — Vol. 68, N 1. — P. 61–68.
57. **Hegde N.** The cardiomyopathy of iron deficiency / N. Hegde, M.W. Rich, C. Gayamali // *Tex. Heart. Inst. J.* — 2006. — Vol. 33, N 3. — P. 340–344.
58. **Karatasakis G.** Transthoracic Doppler Echocardiography assessment of left anterior descending artery flow in patients with previous anterior myocardial infarction / G. Karatasakis [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* — 2007. — Vol. 28. — P. 128–132.
59. **Kurtoglu E.** Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia / E. Kurtoglu [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2003. — Vol. 96, N 1–3. — P. 117–123.
60. **Masini A.** Dietary iron deficiency in the rat. I. Abnormalities in energy metabolism of the hepatic tissue / A. Masini [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1994. — Vol. 1188, N 1–2. — P. 46–52.
61. **Matteucci M.C.** Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency / M.C. Matteucci, E. Wuhl, S. Ricca et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17, N 1. — P. 218–226.
62. **McBride B.F.** Anemia management in heart failure: A thick review of thin data / B.F. McBride, C.M. White // *Pharmacotherapy.* — 2004. — Vol 24, N 6. — P. 757–767.
63. **McTiernan C.F.** Interleukin-1-*beta* inhibits phospholamban gene expression in cultered cardiomyocytes / C.F. McTiernan, B.H. Lemster, C. Frye // *Circ. Res.* — 1997. — Vol. 81. — P. 493–503.

64. **Mozuraityte R.** The role of iron in peroxidation of polyunsaturated fatty acids in liposomes / R. Mozuraityte, D. Rustat, I. Storro // J. Agric. Food Chem. — 2008. — Vol. 23, N 56 (2). — P. 537–543.
65. **Ren H.** Abnormality of erythrocyte membrane *n*-3 long chain polyunsaturated fatty acids in sickle cell hemoglobin C (Hb SC) disease is not as remarkable as sickle cell anaemia (Hb SS) / H. Ren [et al.] // Prostaglandins Leukot Essent Fatty acids. — 2006. — Vol. 74, N 1. — P. 1–6.
66. **Sachdev V.** Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease / V. Sachdev [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — Vol. 30, N 49 (4). — P. 472–479.
67. **Volkov V.S.** The lipids of the erythrocyte stroma and myocardial ischemia in patients with iron-deficiency anemia / V.S. Volkov, N.P. Kirilenko, I.V. Paramonova // Klin. Lab. Diagn. — 1995. — Vol. 2. — P. 32–34.
68. **Weinberg E.D.** Iron out of balance: A risk factor for acute and chronic diseases / E.D. Weinberg // Haemoglobin. — 2008. — Vol. 32, N 1–2. — P. 117–122.
69. **Yildirim A.** Correlation between Doppler derived dP/dt and left ventricular asynchrony in patients with dilated cardiomyopathy: A combined study using strain rate imaging and conventional Doppler echocardiography / A. Yildirim [et al.] // Echocardiography. — 2007. — Vol. 24, N 5. — P. 508–514.
70. **Yokusoglu M.** The altered autonomic nervous system activity in iron deficiency anemia / M. Yokusoglu [et al.] // Tonocu J. Exp. Med. — 2007. — Vol. 212, N 4. — P. 397–402.
71. **Zahabi A.** Long-chain fatty acids modify hypertrophic responses of cultured primary neonatal cardiomyocytes / A. Zahabi, C.F. Deschepper // J. Lipid. Res. — 2001. — Vol. 42, N 8. — P. 1325–1330.
72. **Zhou Z.** A critical involvement of oxidative stress in acute alcohol-induced hepatic TNF-*alpha* production / Z. Zhou [et al.] // Am. J. Pathol. — 2003. — N 163. — P. 1137–1146.

### 3.1. Клинико-патогенетические особенности поражения сердца при гиперфункции щитовидной железы

Тиреотоксикоз (гипертиреоз) — синдром, наличие которого связано с повышенным содержанием тиреоидных гормонов в крови, что встречается при различных заболеваниях или экзогенном избыточном поступлении этих гормонов.

Тиреотоксикоз — одно из самых распространенных эндокринных заболеваний, его частота составляет 19 на 1 тыс. женщин и 1,6 на 1 тыс. мужчин [1, 11, 37]. Гипертиреоз наблюдается при различных заболеваниях: диффузном токсическом зобе (базедова болезнь, грейвса болезнь); многоузловом токсическом зобе (синдроме Марине — Леонарта); тиреотоксической аденоме (болезнь Пламмера); подостром, послеродовом (немом) и хроническом аутоиммунном (гипертиреоидная фаза) тиреоидите, а также тиреоидите, развившемся после экспозиции ионизирующей радиации; в период беременности (гестационный тиреотоксикоз); аутосомно-доминантном неиммуногенном тиреотоксикозе; тиреотропином; синдроме нерегулируемой секреции ТТГ; фолликулярном раке щитовидной железы и его метастазах; эктопированном зобе (струме яичника); избыточном приеме йода (йод-базедова болезнь); трофобластических опухолях, секретирующих хорионический гонадотропин; ятрогенном и «искусственном или условном» тиреотоксикозе.

Согласно современной классификации, выделяют следующие формы тиреотоксикоза:

- субклинический (легкое течение) — диагностируется преимущественно на основании данных гормонального исследования при стертой клинической картине. При этом выявляется сниженный или подавленный уровень ТТГ при нормальных уровнях  $T_3$  и  $T_4$ ;
- манифестный (средней тяжести) — отмечаются развернутая клиническая картина заболевания и типичные лабораторные сдвиги;

\* Совместно с О.В. Серебряковой.

- осложненный (тяжелое течение) — к осложнениям тиреотоксикоза относятся: мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, тиреогенная относительная надпочечниковая недостаточность, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, резкий дефицит массы тела.

Основные жалобы пациентов обусловлены повышенной секрецией тиреоидных гормонов и в значительно меньшей степени — увеличением объема щитовидной железы. Избыток тироксина и трийодтиронина увеличивает скорость обмена веществ в организме с усилением катаболизма жиров и белков. Обычно больные жалуются на плаксивость, раздражительность, частую смену настроений, нарушение сна, потливость, чувство жара, похудание и мышечную слабость, дрожь в конечностях и в теле. Их беспокоят слезотечение, светобоязнь, постепенно развивается экзофтальм, который, как правило, бывает двусторонним. Экзофтальм сопровождается повышенным блеском глаз (симптом Крауса), довольно часто встречаются и другие глазные симптомы: Штельвага — редкое мигание, Дельримпля — широкое раскрытие глазных щелей, Мебиуса — нарушение конвергенции, Еллинека — гиперпигментация век.

Серьезным осложнением тиреотоксикоза нередко является поражение сердечно-сосудистой системы, поэтому данная проблема считается не только эндокринологической, но и кардиологической. Патология сердца при тиреотоксикозе зачастую приводит к утрате трудоспособности.

Основными клиническими характеристиками со стороны сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе являются синусовая тахикардия, мерцание предсердий, сердечная недостаточность и метаболическая форма стенокардии [4, 23, 59]. По данным различных авторов, синусовая тахикардия встречается у 42–76 % больных. Основная особенность ее состоит в том, что она не исчезает во время сна и незначительная физическая нагрузка резко увеличивает частоту сердечных сокращений. Причиной возникновения синусовой тахикардии служат как повышенная активность симпатико-адреналовой системы, так и прямое хронотропное действие избытка тиреоидных гормонов на проводящую систему сердца. В редких случаях встречается синусовая брадикардия. Это может быть связано с врожденными изменениями либо с истощением функции синусового узла и развитием синдрома его слабости. При осмотре больных часто видна разлитая прекардиальная пульсация. Иногда больные

ощущают биение пульса в области шеи, головы, живота. Верхушечный толчок может быть усилен за счет похудания и утончения грудной клетки, граница сердца иногда смещается влево. При развитии сердечной недостаточности границы сердца смещаются в обе стороны. Тоны сердца громкие, нередко первый тон на верхушке усилен. Может прослушиваться систолический шум над верхушкой, в точке Боткина и над легочной артерией. Наличие систолического шума связывают с усилением кровотока либо с относительным сужением легочной артерии вследствие дилатации правого желудочка. При тяжелом тиреотоксикозе отмечаются увеличение *conus pulmonalis*, застойные явления в легких. Данные ЭКГ зависят от тяжести и длительности заболевания. Характерными являются изменения зубца *P* — он слабо выражен, расщеплен, но могут встречаться и высокие, заостренные зубцы *P*, признаки гипертрофии левого желудочка (высокий *R-V<sub>5, 6</sub>*), деформация *ST* и *T* в левых грудных отведениях. Нередко у больных молодого возраста отмечаются коронароподобные зубцы (глубокие отрицательные *T*), удлинение *QT*, снижение *ST*, появление которых связано с метаболическими нарушениями в миокарде.

Из нарушений ритма при тиреотоксикозе довольно часто регистрируется мерцание предсердий (МП) — оно встречается в 10–22 % случаев, частота увеличивается с возрастом и после 60 лет достигает 25–57 %. Существует прямая зависимость МП от степени тяжести и длительности заболевания. Если в начале заболевания мерцание носит пароксизмальный характер, то с прогрессированием тиреотоксикоза может перейти в постоянную форму. У больных молодого возраста без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии после субтотальной резекции щитовидной железы или успешной тиреостатической терапии происходит восстановление синусового ритма. В патогенезе МП важную роль играет нарушение электролитного баланса (снижение уровня внутриклеточного калия и магния в кардиомиоцитах), а также истощение номотропной функции синусового узла, что и обуславливает переход на патологический ритм. При проведении суточного мониторирования ЭКГ выяснилось, что для тиреотоксикоза более характерны предсердные нарушения ритма, а появление желудочковых аритмий встречается лишь при тяжелой степени. Это может быть связано с более высокой чувствительностью предсердий к аритмогенному действию тиреоидных гормонов по сравнению с желудочками, так как плотность

$\beta$ -адренорецепторов в ткани предсердий преобладает. Как правило, желудочковые аритмии наблюдаются при сочетании тиреотоксикоза с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Трепетание предсердий отмечается довольно редко — в 1,2–2,3 % случаев, экстрасистолия — в 5–7 случаев, пароксизмальная тахикардия — в 0,2–33 % случаев [4, 17, 34].

Одно из проявлений поражения сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе — артериальная гипертензия, которая вносит свой вклад в развитие гипертрофии миокарда. Трийодтиронин снижает системное сосудистое сопротивление за счет релаксации сосудистых гладкомышечных клеток и дилатации артериол. При снижении сосудистого сопротивления активируются системы ангиотензин-альдостерон, реабсорбируется натрий в почках и увеличивается объем циркулирующей плазмы. Одновременно тиреоидные гормоны оказывают стимулирующее влияние на эритропоэз с увеличением объема эритроцитарной массы. Благодаря этим механизмам происходит повышение преднагрузки на сердце, что способствует повышению сердечного выброса. В результате увеличения минутного объема и массы циркулирующей крови, с одной стороны, и снижения периферического сопротивления — с другой, увеличиваются пульсовое давление и нагрузка на сердце в диастолу. Повышенная активность ангиотензина II ведет к гипертрофии кардиомиоцитов и усиленному синтезу коллагена фибробластами. Альдостерон является одним из основных параметров, определяющих синтез коллагена, степень фиброза миокарда и структурное ремоделирование левого желудочка. Одновременно определенную роль в развитии гипертрофии левого желудочка могут играть инсулин и предсердный натрийуретический пептид, содержание которых положительно коррелирует с уровнем гормонов щитовидной железы [4, 19].

В 1899 г. R. Kraus ввел термин «тиреотоксическое сердце», под которым понимается симптомокомплекс нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, вызванных токсическим действием избытка тиреоидных гормонов, характеризующийся развитием гиперфункции, гипертрофии, дистрофии, кардиосклероза и сердечной недостаточности [4, 11].

Развитие «тиреотоксического сердца» подразделяют на три стадии:

1) гиперкинетическая, характеризующаяся повышением сократительной функции миокарда, началом развития гипертрофии миокарда;

2) нормокинетическая, ей свойственна умеренная гипертрофия, захватывающая весь миокард желудочков, присоединяется дилатация полостей сердца, прогрессирует миокардиодистрофия. Эта стадия, в отличие от первой, обратима уже лишь частично;

3) гипокинетическая — возникает при длительном тяжелом течении тиреотоксикоза с частыми рецидивами; для нее характерны формирование миодистрофического кардиосклероза, резкое падение сократительной функции миокарда и развитие сердечной недостаточности. Эта стадия необратима.

В гиперкинетическую стадию основной гиперфункции сердца является увеличение сократимости миокарда. Это обусловлено двумя причинами. Первая заключается в том, что происходит повышение активности симпатической нервной системы, при котором возрастает число  $\beta$ -адренорецепторов в миокарде и повышается их чувствительность к воздействию адренергических веществ. Вторая причина связана с непосредственным действием тиреоидных гормонов на миокард. Однако остается дискуссионным вопрос, действуют ли тиреоидные гормоны на миокард непосредственно или опосредованно через катехоламины. На внутренней поверхности мембран миокардиальных клеток обнаружены отдельные рецепторы для тироксина и катехоламинов. Поскольку катехоламины и тиреоидные гормоны являются аналогами тирозина, они подвергаются действию одних и тех же ферментов. Исходя из этого, можно предположить, что аналоги адреналина и норадреналина, образовавшиеся из тиреоидных гормонов, могут функционировать как псевдокатехоламины, взаимодействуя с  $\beta$ -адренорецепторами [47, 48, 50].

На ранних стадиях выявить кардиомиопатию при тиреотоксикозе достаточно сложно. Так, при проведении сцинтиграфии с хлоридом таллия-201, позволяющей определить метаболическую активность кардиомиоцитов на ранних стадиях диффузного токсического зоба, через 24 ч после введения радиофармакологического препарата выявлено диффузное снижение накопления таллия, что выражалось в увеличении доли «сниженного» захвата таллия. При исследовании отмечался «пестрый» вид миокарда с чередованием участков с высоким и низким накоплением хлорида таллия. Полученные данные позволяют сделать вывод о неоднородности поражения сердечной мышцы уже в ранние сроки заболевания. Однако проведение сцинтиграфии не всегда возможно по техническим причинам, и диагностика тиреотоксического сердца успешна только при развернутой клини-



ческой картине. В связи с этим большое значение приобретает выявление метаболических маркеров тиреотоксической кардиомиопатии.

В последние годы стало известно, что среди больных с сердечной недостаточностью большой процент составляют лица с нормальной сократительной способностью миокарда. Появление у этой категории лиц симптомов сердечной недостаточности можно объяснить только нарушением диастолической функции сердца. Под термином «диастолическая дисфункция» подразумевают невозможность принимать кровь под низким давлением без компенсаторного повышения давления в предсердиях [49]. Установлено, что диастолическая дисфункция зависит от двух основных факторов — активного расслабления и пассивных диастолических свойств желудочка. При этом происходит замедление наполнения желудочков либо оно осуществляется не полностью. Как следствие, развиваются признаки легочного или системного застоя. Расслабление миокарда является активным процессом, на который приходится около 15 % всех энергозатрат сердечной мышцы. Следовательно, при состояниях, сопровождающихся нарушением образования энергии в кардиомиоцитах, эта функция миокарда страдает прежде всего. Начальным этапом в развитии недостаточности является снижение мощности расслабляющей системы саркоплазматического ретикулума, перегрузка кардиомиоцитов кальцием с развитием синдрома незавершенной диастолы. В развитии диастолической дисфункции важная роль принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой системам [19, 32]. Так, под влиянием избытка ангиотензина II и альдостерона развивается фиброз миокарда, а норадреналин опосредованно активирует продукцию пептидных факторов роста, что приводит к гипертрофии кардиомиоцитов и стимулирует выработку ренина с последующей активацией ангиотензина II, который, в свою очередь, стимулирует выработку норадреналина.

Устранение тиреотоксикоза является первым условием успешного лечения тиреотоксического сердца. Медикаментозное лечение больных с синдромом тиреотоксикоза проводится тиреостатическими препаратами, уменьшающими синтез и поступление тиреоидных гормонов в кровь. К таким препаратам относятся тиамазол (мерказолил) и пропилтиоурацил. Тиреостатические препараты применяют как самостоятельный вид лечения, так и в качестве подготовки к терапии радиоактивным йодом

или к хирургическому методу [36, 47]. Механизм тиреостатического действия этих препаратов заключается в подавлении биосинтеза тиреоидных гормонов на стадиях органификации и комплексирования. Пропилтиоурацил, кроме того, частично подавляет превращение  $T_4$  и  $T_3$ , что обеспечивает более быстрый терапевтический эффект. Начальная доза мерказолила составляет 30–40 мг в день, затем дозу постепенно снижают до 5 мг в день или через день, и в течение нескольких месяцев (12–18) проводится поддерживающая терапия. Пропилтиоурацил назначают по 100–150 мг 4 раза в день, а затем, в течение 4–8 нед, уменьшают суточную дозу до 50–200 мг. Побочный эффект от применения тиреостатических препаратов выражается в появлении сыпи (у 5 % больных) и развитии агранулоцитоза (у 0,05 %). При аллергических проявлениях возможно применение антигистаминных препаратов и преднизолона, а при агранулоцитозе необходимо немедленное прекращение лечения тиреостатиками. Прекратить лечение следует также при холестатическом гепатите и острой артралгии, которые считаются очень редкими проявлениями побочного действия тиреостатических препаратов.

В качестве дополнительного метода лечения тиреотоксикоза рекомендуется применение  $\beta$ -адреноблокаторов, которые подавляют тканевое превращение —  $T_4$  и  $T_3$ ; например, метопролол (корвитол) по 25–50 мг два раза в день. Добавление барбитуратов способствует ускорению метаболизма  $T_4$  и оказывает седативный эффект.

Применение сердечных гликозидов у больных с тиреотоксикозом даже при выраженной одышке является грубой ошибкой. Известно, что сердечные гликозиды оказывают кардиотоническое действие, вызывают усиление систолы сердца, удлинение диастолы, ваготропный эффект, замедление проводимости, в частности атриовентрикулярной. При тиреотоксикозе развивается гиперкинетический тип гемодинамики с замедлением атриовентрикулярной проводимости, поэтому применение сердечных гликозидов бессмысленно. Давно отмечена резистентность к этим препаратам при тиреотоксическом сердце. Изменения сердца при тиреотоксикозе обратимы на первых двух стадиях развития, если коррекция тиреоидной функции начата своевременно. При декомпенсации тиреотоксической кардиомиопатии дополнительно назначают диуретики и препараты калия, магния.

Лечение радиоактивным йодом показано больным тиреотоксикозом при отсутствии стойкой ремиссии на фоне лечения

тиреостатическими препаратами. Перед назначением  $^{131}\text{I}$  большого необходимо компенсировать до состояния эутиреоза тиреостатическими препаратами в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами для профилактики развития тиреотоксического криза. Хирургическое лечение показано при большом размере зоба, отсутствии стойкой ремиссии тиреотоксикоза при лечении тиреостатическими препаратами, наличии изменений со стороны крови (агранулоцитоз, тромбоцитопения), развитии аллергических реакций. До операции необходимо достичь эутиреоза. Оперативное лечение щитовидной железы проводится по методике, предложенной О.В. Николаевым, так называемой субтотальной субфасциальной резекции щитовидной железы с оставлением ткани щитовидной железы массой не более 4–6 г, хотя, по данным различных авторов, при проведении экономной струмэктомии возрастает риск развития рецидива тиреотоксикоза. В связи с этим в последние годы среди эндокринологов-хирургов все чаще практикуется проведение тиреоидэктомии, особенно в случаях диагностики хронического аутоиммунного тиреоидита, его гипертрофической формы с явлениями рецидивирующего тиреотоксикоза. В предоперационной подготовке используют препараты йода — раствор Люголя по 20–30 капель 3 раза в день для уменьшения кровенаполнения щитовидной железы.

### **3.2. Особенности эхокардиографических изменений при тиреотоксическом сердце**

Из инструментальных методов исследования наиболее информативным в оценке стадий тиреотоксического сердца является ЭхоКГ [5]. В первой, гиперкинетической, стадии отмечается выраженная гиперкинезия миокарда, о чем свидетельствуют увеличение амплитуды сокращений задней стенки ЛЖ (АЗС ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (АМ ЖП), увеличение фракции выброса (ФВ) до 65 %, а также повышение других показателей, характеризующих сократительную функцию миокарда (AS, Vcf). Дилатация полости левого желудочка и его гипертрофия отсутствуют, КДО и ММ ЛЖ не отличаются от нормы. УО и КСО левого желудочка имеют тенденцию к снижению. Механизм компенсации вследствие укорочения диастолы, по мнению Г.Ф. Ланга и А.А. Кедрова, менее экономичен для сердца и способствует истощению его резервных возможностей [6].

Во второй, нормокинетической, стадии определяется дилатация полости левого желудочка, о чем свидетельствует увеличение КДО. Признаки гиперкинезии не выражены, так как ФВ, АЗС ЛЖ, АМ ЖП, AS, Vcf не отличаются от нормы. Отмечается увеличение ММ ЛЖ и индекса ММ ЛЖ. Особенно значительные изменения определяются у лиц старшей возрастной группы и при длительном течении заболевания. Так, увеличение толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки отмечается с частотой 50–67 % при средней и тяжелой степени заболевания и в 77 % при многолетнем течении болезни [6].

Третья, гипокинетическая, стадия отмечается у больных с тяжелым длительно текущим тиреотоксикозом. Все показатели, характеризующие сократительную функцию миокарда, значительно снижены. При этом имеют место выраженная дилатация полости левого желудочка и увеличение его массы [6].

Нами были исследованы ЭхоКГ-показатели у 70 больных с тиреотоксикозом, из них 19 с тиреотоксическим сердцем в разных стадиях развития. Средний возраст больных составил  $37,87 \pm 11,46$  лет, из них женщин — 52 (74 %), мужчин — 18 (26 %).

По результатам исследования (табл. 3.1) выявлено, что у больных с осложненной формой заболевания (группа 2) регистрируется увеличение размеров левого предсердия и конечного диастолического размера левого желудочка по сравнению с показателями больных с манифестной формой (группа 1), что составило 123,7 ( $p < 0,001$ ) и 112 % ( $p < 0,005$ ) соответственно. Размеры правого желудочка у больных группы 2 также превышали результаты как контроля на 18,7 % ( $p < 0,001$ ), так и пациентов с манифестным течением заболевания на 11,4 % ( $p < 0,001$ ).

При анализе показателей КДО ЛЖ, КСР ЛЖ, КСО ЛЖ значительных изменений не выявлено, однако отмечалась тенденция к увеличению конечного диастолического объема левого желудочка у больных группы 2. Установлено, что при осложненном тиреотоксикозе достоверно увеличивался ударный объем левого желудочка на 44,9 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с манифестной формой заболевания.

Минутный объем у больных с осложненным тиреотоксикозом значительно превышал контрольные показатели — на 100,9 ( $p < 0,001$ ) и на 58,9 % ( $p < 0,001$ ) таковые группы 1. При оценке ТМЖП существенных отклонений от нормы не было, а ТЗС

Таблица 3.1

Кардиогемодинамические показатели больных с тиреотоксикозом ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль ( $n = 30$ )	Манифестный тиреотоксикоз группа 1 ( $n = 51$ )	Осложненный тиреотоксикоз группа 2 ( $n = 19$ )
ЛП, мм	30,9±0,23	29,57±4,75	36,56±4,85 <sup>&amp;</sup>
ПЖ, мм	23,06±1,29	24,57±2,88	27,38±2,43 <sup>*&amp;</sup>
КДР ЛЖ, мм	46±4,42	45,88±5,38	51,30±5,74 <sup>&amp;</sup>
КДО ЛЖ, мл	98,44±21,23	99,41±27,28	127,61±31,57
КСР ЛЖ, мм	31,13±1,61	30,19±1,16	30,84±1,48
КСО ЛЖ, мл	38,21±5,29	36,60±2,60	37,85±3,99
УО ЛЖ, мл	66,34±18,79	62,80±27,20	91,08±26,85 <sup>&amp;</sup>
МО, мл	4579±1195,4	5788,6±2866,7	9199,5±2713,7 <sup>*&amp;</sup>
ТМЖП, мм	9,05±0,76	9,29±1,65	10,61±1,67
ТЗС ЛЖ, мм	9,1±0,99	8,92±1,37	10,17±1,02 <sup>&amp;</sup>
ИОТС ЛЖ	0,39±0,03	0,4±0,06	0,4±0,05
ММ ЛЖ, гр	163,45±38,85	165±62,03	240,9±70,6 <sup>*&amp;</sup>
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	95,06±11,28	104,46±37,36	147,86±39,16 <sup>*&amp;</sup>
ФВ, %	72,9±3,24	67,64±6,51	67,31±7,83 <sup>*</sup>
СУ, %	41,9±2,55	37,41±6,13	36,71±5,85
УИ, мл/м <sup>2</sup>	39,39±12,46	39,68±16,72	56,11±16,32 <sup>*&amp;</sup>
СИ, (л·мин)/м <sup>2</sup>	2722,2±790,9	3671,81±1829,1	5693,3±1790,5 <sup>*&amp;</sup>

Примечание. \* — достоверность по сравнению с контролем; & — между группами 1 и 2 заболевания.

ЛЖ при осложненном тиреотоксикозе превышала значения группы 1 на 14 % ( $p < 0,005$ ).

Как видно из данных, представленных в табл. 3.1, показатели ММ ЛЖ, ИММ ЛЖ, УИ, СИ возрастали и достигали достоверных различий по сравнению с контрольной группой и пациентами с манифестной формой заболевания только при осложненной форме. Так, ММ ЛЖ в группе 2 превышала контрольные параметры на 47,4 % ( $p < 0,005$ ), а результаты группы 1 на 46 % ( $p < 0,001$ ). Индекс ММ ЛЖ при осложненной форме составлял 155,5 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой и 141,5 % ( $p < 0,001$ ) — с манифестной формой заболевания. Показатели ударного и сердечного индексов были более высокими в группе 2 и превышали контрольные показатели на 42,4 % ( $p < 0,05$ ) и 109,1 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. Параметры УИ и СИ у пациентов с осложненным тиреотоксикозом имели более высокие значения; так, ударный индекс превышал аналогичный показатель группы 1 на 41,4 % ( $p < 0,005$ ), а сердечный индекс на 55 % ( $p < 0,001$ ).

При анализе параметров, характеризующих систолическую функцию левого желудочка, в группе манифестного тиреотокси-

коза достоверных различий с контрольной группой не получено. У больных с осложненным течением тиреотоксикоза отмечалось снижение фракции выброса до уровня, составляющего 67,3 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе.

Таким образом, у пациентов с синдромом тиреотоксикоза, особенно в случае развития тиреотоксической кардиомиопатии, отмечалось увеличение камер сердца, толщины задней стенки и массы миокарда левого желудочка, возрастание ударного и минутного объемов, а также ударного и сердечного индексов при умеренном снижении фракции выброса.

При проведении ЭхоКГ оценивалась и диастолическая функция левого желудочка — путем доплеровского исследования митрального кровотока. Исследовались следующие показатели: максимальная скорость пика  $E$ , максимальная скорость предсердной систолы  $A$ , соотношение  $E/A$ , время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ, время изоволюметрического расслабления ЛЖ, фаза медленного наполнения ЛЖ. На основании полученных данных определяли тип спектра потока:

- нормальный:  $E/A = 1,0-2,0$ ; ВИВР ЛЖ = 50–60 мс; ФМН ЛЖ > 170 мс;
- гипертрофический:  $E/A < 1,0$ ; ВИВР ЛЖ > 60 мс; ФМН ЛЖ < 170 мс;
- псевдонормальный:  $E/A = 1,0-2,0$ ; ВИВР ЛЖ < 50 мс; ФМН ЛЖ  $\rightarrow 0$  мс;
- декомпенсированный:  $E/A > 2,0$ ; ВИВР ЛЖ < 50 мс; ФМН ЛЖ  $\rightarrow 0$  мс.

В случае невозможности доплеровской оценки митрального кровотока (мерцательная аритмия, митральная регургитация степени 3 и выше) диастолическая дисфункция определялась на основании следующих критериев: ТМЖП + ТЗС ЛЖ/2 > 1,3 см и/или ТЗС ЛЖ > 1,2 см.

Выявлено, что у пациентов с синдромом тиреотоксикоза встречается 2-й типа спектра: нормальный и гипертрофический. Нарушение диастолической функции отмечено у 18,5 % пациентов с тиреотоксикозом.

Поскольку в основе диастолических расстройств лежит структурно-геометрическая перестройка миокарда, или ремоделирование [39], мы проанализировали типы геометрии ЛЖ у больных с дисфункцией щитовидной железы.

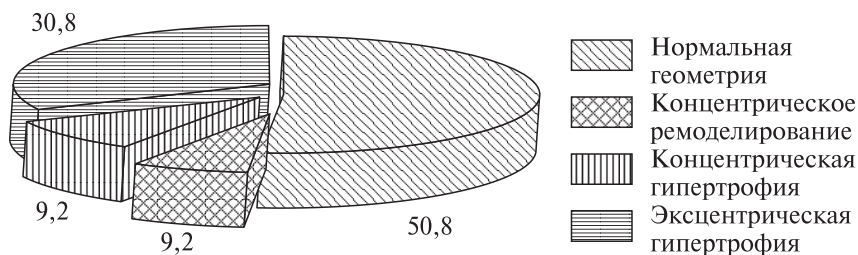


Рис. 3.1. Типы ремоделирования ЛЖ у больных тиреотоксикозом.

При синдроме тиреотоксикоза (рис. 3.1) у 50,8 % больных определена нормальная геометрия ЛЖ, у 30,8 — выявлена эксцентрическая гипертрофия, 9,2 — имели концентрическое ремоделирование и такое же количество больных (9,2 %) — концентрическую гипертрофию.

Выявление достаточно большого процента больных с эксцентрической гипертрофией может быть связано с различной степенью изменений миокарда при гипертиреозе, а также существенной ролью в ремоделировании миокарда перегрузки не только давлением, но и объемом.

Учитывая типы геометрии левого желудочка, мы проанализировали частоту встречаемости их в зависимости от клинического течения заболевания (табл. 3.2).

Из представленных данных следует, что наибольшее количество больных с манифестной формой тиреотоксикоза имели нормальную геометрию, при осложненном заболевании у 50 % пациентов отмечалась эксцентрическая гипертрофия. При диастолической дисфункции выявлены следующие закономерности изменений архитектоники левого желудочка (табл. 3.3).

Таблица 3.2

Распределение типов архитектоники левого желудочка в зависимости от течения заболевания, %

Тип архитектоники	Тиреотоксикоз	
	Манифестный (n = 51)	Осложненный (n = 19)
Нормальная геометрия	56,9	28,6
Концентрическое ремоделирование	9,8	7,1
Концентрическая гипертрофия	7,8	14,3
Эксцентрическая гипертрофия	25,5	50
Всего...	100	100



Таблица 3.3

**Типы архитектоники левого желудочка у больных с синдромом тиреотоксикоза**

Тип архитектоники ЛЖ	Число больных с ДД ЛЖ	Больные с ДД ЛЖ, %
Нормальная геометрия	1	8,33
Концентрическая гипертрофия	2	16,7
Эксцентрическая гипертрофия	9	75
Всего...	12	18,46

Нормальная геометрия у больных с гипертиреозом и ДД ЛЖ встречалась в 8,3 % случаев, в то время как эксцентрическая гипертрофия выявлялась у 75 % пациентов. Концентрического ремоделирования у больных с тиреотоксикозом и диастолической дисфункцией левого желудочка в нашем исследовании не отмечено, а концентрическая гипертрофия была диагностирована у 16,7 % больных.

Таким образом, у больных с гиперфункцией щитовидной железы довольно часто регистрируются морфофункциональные изменения, особенно при развитии осложненной формы заболевания. При тиреотоксической кардиомиопатии более чем в 70 % случаев отмечаются различные типы ремоделирования миокарда. Диастолическая дисфункция встречается у 18,5 % больных тиреотоксикозом.

### 3.3. Состояние вегетативного баланса при гиперфункции щитовидной железы

В последние годы активно изучаются возможности нового метода оценки состояния вегетативного баланса по анализу вариабельности ритма сердца [5, 7, 8, 12, 13, 15]. Впервые значение ВРС было оценено в 1965 г., когда Нон и Лее заметили, что тяжелым нарушениям сердечного ритма плода предшествуют изменения в структуре ритма сердца матери.

Клиническая важность оценки ВРС стала очевидной, так как установлено, что патологическое изменение ВРС является важнейшим предиктором фатальных исходов инфаркта миокарда, не зависимым от других показателей, в том числе и от степени недостаточности кровообращения, тяжелых желудочковых нарушений ритма [21, 22]. Анализ вариабельности ритма сердца является перспективным методом неинвазивной диагностики

функционального состояния сердечно-сосудистой системы [7, 8, 11, 13, 60].

Установлена высокая прогностическая значимость ВРС в определении риска сердечно-сосудистых осложнений. Этот показатель подчиняется различным закономерностям, которые могут проявляться по-разному на промежутках времени различной длительности (от нескольких секунд до суток и более) и при различных условиях (в покое, при физической нагрузке). Поэтому для исследования ВРС применяются методы, ориентированные как на анализ на коротких интервалах (2–10 мин), так и на оценку многочасовых промежутков времени. Наибольший пик ВРС у взрослых людей наблюдается в утренние часы [21].

О взаимном влиянии тиреоидных гормонов и вегетативной нервной системы известно давно. Однако в литературе встречаются малочисленные и достаточно противоречивые данные о состоянии вегетативного баланса у больных с дисфункцией щитовидной железы. Ряд исследователей указывают на преимущественное преобладание симпатического отдела, но есть и данные, свидетельствующие о наличии парасимпатикотонии при гипер- и гипотиреозе [20, 45]. При изучении вегетативного баланса у больных эндемическим зобом выявлено, что страдает не только вегетативный тонус, но и вегетативное обеспечение. Вегетативная реактивность становится гиперсимпатикотонической и состояние компенсаторно-адаптационных резервов у больных можно расценивать как переходное от напряжения к истощению [20, 21]. При исследовании временных показателей ВРС отмечено повышение тонуса симпатической нервной системы у больных как с гипотиреозом, так и с тиреотоксикозом. При многоузловом нетоксическом зобе в состоянии эутиреоза также отмечалось смещение вегетативного баланса в сторону симпатического отдела вегетативной нервной системы [20].

Учитывая разноречивость данных, интересно оценить состояние вегетативного баланса у больных с дисфункцией щитовидной железы не только по временным, но и по спектральным показателям; при наличии или отсутствии метаболической кардиомиопатии. ВРС была исследована у 39 больных с тиреотоксикозом. Всех пациентов разделили на 2 группы — по наличию или отсутствию диастолической дисфункции левого желудочка для установления возможной патогенетической роли дисбаланса вегетативной нервной системы в развитии сердечной недостаточности у данной категории больных. При осложненной форме

тиреотоксикоза проанализировать вариабельность ритма сердца не представляется возможным из-за сложных нарушений ритма сердца — наличия тахисистолической формы мерцания предсердий. Исходя из этого изучена ВРС у больных с тиреотоксикозом с нормальным типом трансмитрального потока и у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка.

Полученные результаты исследования спектральных показателей носили разнонаправленный характер. Общая мощность спектра у пациентов без диастолической дисфункции левого желудочка составила 90,2 % ( $p < 0,05$ ), в группе с ДД ЛЖ — 89,4 % ( $p < 0,05$ ) от показателя здоровых лиц. Показатель VLF у больных с тиреотоксикозом без ДД ЛЖ не отличался от контроля, у пациентов с нарушенной диастолой этот параметр был меньше на 12,1 % ( $p < 0,05$ ). Показатель LF, характеризующий симпатическое влияние вегетативной нервной системы на ВРС, у больных с нарушенной диастолой был ниже контрольного на 11,8 % ( $p < 0,001$ ). Показатель парасимпатической активности (HF) у пациентов с нормальным типом трансмитрального потока достиг 82 % ( $p < 0,05$ ), у больных с ДД ЛЖ — 75 % ( $p < 0,001$ ). Показатель баланса парасимпатического и симпатического влияния на сердечный ритм в группах больных свидетельствовал о симпатикотонии: умеренной — 137,1 % ( $p < 0,05$ ) в группе с нормальным типом трансмитрального потока и выраженной — 160 % ( $p < 0,001$ ) у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка по сравнению с контрольной группой.

Временные параметры ВРС у больных с тиреотоксикозом имели однонаправленную динамику в виде снижения значений всех исследуемых характеристик. Так, показатель SDNN у пациентов без диастолической дисфункции левого желудочка составил 90,9 %, в группе с ДД ЛЖ — 84,8 % от контроля.

Показатель рNN50 у больных с ДД ЛЖ был ниже не только результата контрольной группы на 35,4 % ( $p < 0,05$ ), но и показателя у пациентов с нормальной диастолической функцией на 13,6 % ( $p < 0,005$ ); rMSSD достоверно ( $p < 0,05$ ) отличался в обеих группах от показателя у здоровых лиц.

Таким образом, у больных с тиреотоксикозом по результатам исследования ВРС отмечено явное преобладание тонуса симпатической нервной системы. Наиболее существенные изменения ВРС отмечены у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ.

Состояние гиперсимпатикотонии у больных с тиреотоксикозом связано, вероятно, с повышением в крови содержания но-

радреналина — медиатора симпатической нервной системы. Одновременно происходит снижение содержания  $\beta$ -адренорецепторов, их десинситизация. Отмечаются нарушения парасимпатического контроля над работой сердца и снижение вариабельности ритма сердца. Возможно и непосредственное действие тиреоидных гормонов на миокард [13, 45, 59] за счет действия аналогов адреналина и норадреналина, образовавшихся из тиреоидных гормонов, которые могут функционировать как псевдокатехоламины, взаимодействуя с  $\beta$ -адренорецепторами [53].

### **3.4. Изменения содержания липидов, некоторых цитокинов и макроэргических фосфатов в крови больных с тиреотоксическим сердцем**

Изучена роль процессов перекисного окисления липидов в развитии диффузного токсического зоба [2, 18, 24, 60]. Отмечено, что при тиреотоксикозе в связи с преобладанием катаболических процессов повышается активность ПОЛ [14, 24, 30, 40]. Однако известно, что тироксин обладает антиоксидантным действием и ингибирует процесс ПОЛ, следовательно, при гипертиреозе необходимо ожидать подавления этого процесса в тканях. По данным В.В. Янголенко, активность процессов липопероксидации в эритроцитах повышалась до начала антитиреоидной терапии; при достижении эутиреоза показатели ПОЛ оставались повышенными по сравнению с контролем. У больных с тяжелой формой заболевания содержание МДА в крови повышено по сравнению с пациентами с легкой формой тиреотоксикоза. Аналогичные данные получены и другими исследователями. Так, Р.С. Тишенина и соавт. [35] установили повышенное содержание ацилгидроперекисей липидов в эритроцитах больных ДТЗ по сравнению с плазмой. Изучение уровня продуктов ПОЛ важно сопоставлять с состоянием показателей антиоксидантной системы [3, 14, 24, 27, 29]. Имеются отдельные работы по определению уровня антиоксидантов при заболеваниях щитовидной железы. В экспериментах на животных с гипертиреозом отмечено увеличение в миокарде уровня митохондриальной СОД и оксидативных маркеров, снижение уровня глутатионпероксидазы [18, 30].

Нами были изучены показатели системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных с тирео-

токсическим сердцем. В исследование вошли 102 пациента с клиникой тиреотоксикоза, из них у 19 больных диагностирована тиреотоксическая кардиомиопатия (согласно рекомендациям Эндокринологического центра РАМН 1998 г.). Диагноз кардиомиопатии при тиреотоксикозе устанавливали в случае выявления постоянной формы нарушения ритма сердца, а также при наличии признаков хронической сердечной недостаточности.

Отмечено повышение уровня ТБК-положительных продуктов как в сыворотке крови, так и в эритроцитах в обеих группах больных (табл. 3.4).

Если при манифестной форме уровень ТБК-положительных продуктов сыворотки превышал контрольное значение на треть ( $p < 0,05$ ), то в группе больных с тиреотоксической кардиомио-

Таблица 3.4

Динамика начальных и промежуточных продуктов ПОЛ у больных с синдромом тиреотоксикоза

Показатель	Контроль (n = 30)	Манифестная форма группа 1		Тиреотоксическая кардиомиопатия группа 2	
		до лечения (n = 83)	на 20–21-й день лечения (n = 80)	до лечения (n = 19)	на 20–21-й день лечения (n = 19)
Начальная фаза					
ТБК сыворотки, мкмоль/мг липи- дов	2,06 ± 0,4	2,79 ± 1,15*	2,23 ± 0,63#	4,13 ± 1,6* <sup>&amp;</sup>	2,8 ± 0,94* <sup>§</sup>
ТБК эритроцитов, мкмоль/л	56,69 ± 4,14	63,6 ± 6,96*	63,21 ± 6,44*	68,2 ± 4,3* <sup>&amp;</sup>	64,57 ± 7,2*
Гептановая фаза					
ДК, ΔE <sub>232</sub> /мг липи- дов	0,10 ± 0,03	0,16 ± 0,07*	0,11 ± 0,04#	0,20 ± 0,07*	0,11 ± 0,07#
КД и СТ, ΔE <sub>278</sub> /мг липидов	0,05 ± 0,01	0,12 ± 0,09*	0,09 ± 0,02*	0,14 ± 0,08*	0,10 ± 0,05*
E <sub>232</sub> /E <sub>220</sub>	0,86 ± 0,41	1,87 ± 0,74*	1,44 ± 0,51* <sup>#</sup>	1,81 ± 0,92*	1,72 ± 0,89*
E <sub>278</sub> /E <sub>220</sub>	0,92 ± 0,03	1,44 ± 0,42*	1,2 ± 0,59 <sup>#</sup>	1,49 ± 0,92*	1,10 ± 0,44
Изопропанольная фаза					
ДК, ΔE <sub>232</sub> /мг липи- дов	0,50 ± 0,02	0,71 ± 0,13*	0,77 ± 0,14* <sup>#</sup>	0,69 ± 0,18*	0,66 ± 0,13 <sup>§</sup>
КД и СТ, ΔE <sub>278</sub> /мг липидов	0,44 ± 0,01	0,67 ± 0,18*	0,73 ± 0,11*	0,60 ± 0,18*	0,57 ± 0,34 <sup>§</sup>
E <sub>232</sub> /E <sub>220</sub>	1,13 ± 0,06	1,36 ± 0,71	1,18 ± 0,31	1,43 ± 0,36*	1,23 ± 0,22
E <sub>278</sub> /E <sub>220</sub>	0,76 ± 0,02	1,15 ± 0,22*	1,05 ± 0,33*	1,17 ± 0,11*	0,9 ± 0,27

Примечание. \* — достоверность различий по сравнению с контролем; # — до и после лечения в группе; & — между группами больных до лечения; § — между группами больных после лечения.

патией данный показатель увеличивался в 2 раза и оставался повышенным на фоне лечения. Содержание ТБК-положительных продуктов в эритроцитах крови больных тиреотоксикозом с поражением сердца превышало показатели здоровых лиц как до лечения, так и на фоне терапии.

Уровень в крови начальных продуктов ПОЛ в гептановую фазу (диеновых конъюгатов) у пациентов с осложненной формой было увеличено в 2 раза, при манифесте заболевания в 1,6 раза. На фоне проводимой терапии содержание диеновых конъюгатов практически приходило к норме.

Содержание кетодиенов и сопряженных триенов при тиреотоксической кардиомиопатии было выше контрольного значения на 180 % ( $p < 0,001$ ) до начала лечения и сохранялось повышенным на фоне терапии. Отношение между первичными, вторичными продуктами ПОЛ и субстратом для этих реакций наглядно демонстрирует преобладание первичных и вторичных продуктов липопероксидации. Отношение  $E_{278}/E_{220}$  до начала терапии превышало показатели контроля на 62 % ( $p < 0,05$ ) при тяжелом тиреотоксикозе. На фоне проводимой тиреостатической терапии данный коэффициент снижался в обеих группах и не отличался от контроля.

В изопропанольную фазу уровень ДК в крови больных с тиреотоксической кардиомиопатией превышал контроль на 38 % ( $p = 0,001$ ), после лечения содержание ДК снижалось и статистически не отличалось от нормы. Аналогичные изменения прослеживались в содержании в крови КД и СТ. Так, в группе 1 эти показатели превышали контрольные значения как до лечения, так и после него и составили 152 ( $p < 0,001$ ) и 166 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. В группе 2 до начала терапии содержание КД и СТ превышало показатели здоровых лиц на 36,4 % ( $p < 0,05$ ), а после трехнедельной терапии не отличалось от контрольных цифр.

Коэффициент  $E_{232}/E_{220}$  у больных с манифестной формой заболевания практически не отличался от контроля и только в группе больных с осложненным течением до начала лечения был выше на 26,5 % ( $p = 0,005$ ). Отношение  $E_{278}/E_{220}$  в обеих группах превышало контроль в 2 раза как до лечения ( $p < 0,001$ ), так и на фоне терапии ( $p < 0,005$ ).

Для более полного представления о процессах ПОЛ при тиреотоксическом сердце нами было изучено состояние антиоксидантной системы у этих больных. Установлено, что у пациен-

тов с тиреотоксической кардиомиопатией отмечалось повышение активности каталазы в сыворотке крови на 8,5 % ( $p < 0,05$ ) на фоне проводимой терапии. Показатель активности каталазы эритроцитов имел четкую тенденцию к снижению в обеих группах больных. У пациентов с осложненным тиреотоксикозом этот показатель падал на 29,5 % ( $p < 0,005$ ) по сравнению со здоровыми. Проводимая терапия не оказала значительного влияния на активность каталазы эритроцитов. Общая антиокислительная активность сыворотки снижалась в обеих группах больных и составила 90 % ( $p < 0,005$ ) в манифесте заболевания и 81,1 % в группе осложненного тиреотоксикоза ( $p < 0,05$ ) по отношению к здоровым лицам.

Таким образом, у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией отмечаются выраженная активация процессов ПОЛ и снижение антиоксидантной защиты эритроцитов. При гипертиреозе увеличивается чувствительность сердца к изменению уровня ПОЛ [30, 35], при этом облегчаются процессы липопероксидации в кардиомиоцитах через измененную регуляцию сердечной карнитинпальмитоилтрансферазы [35, 40, 56]. Следовательно, можно предполагать участие перекисного окисления липидов в формировании кардиомиопатии с развитием сердечной недостаточности у больных с гиперфункцией щитовидной железы.

Полученные результаты, возможно, являются следствием воздействия нескольких факторов. Во-первых, тиреоидные гормоны — один из основных регуляторов окислительно-восстановительных процессов в клетках и определяют отчасти стимуляцию натриевого насоса за счет индукции мембранного фермента — натрий — калий-зависимой АТФазы [47]. В механизмах реализации этого процесса возможна продукция свободных форм кислорода, что может привести к перекисному стрессу [27, 31, 40, 49, 50, 58]. Ускоренный митохондриальный транспорт при гипертиреозе приводит к увеличенной генерации супероксидных радикалов, которые служат предшественниками других активных форм кислорода [53, 58]. Во-вторых, при гиперфункции щитовидной железы отмечается активация симпатико-адреналовой системы. Катехоламины вызывают увеличение концентрации продуктов ПОЛ в миокарде [2–4, 14, 24]. Механизм этого явления изучен недостаточно. Существуют различные гипотезы: увеличивается образование продуктов ферментативного и неферментативного окисления адреналина, в частности  $O_2$ , адренохрома,  $H_2O_2$ ,  $OH^\cdot$ , которые, в свою очередь, обуславлива-



ют активацию ПОЛ. Накопление адреналина в сердце совпадает со снижением активности антиоксидантных систем [19, 35, 45].

Сократительная функция сердца устойчиво поддерживается в течение всей жизни человека. Это происходит благодаря тесному сопряжению процесса сокращения с энергетическим обменом. При этом скорость расхода энергии тесно связана со скоростью синтеза аденозинтрифосфата. Основными источниками энергии миокарда служат жирные кислоты, обеспечивающие 75–80 % энергозатрат миокарда, и глюкоза. Источником свободных жирных кислот являются триглицериды, под влиянием липопротеиновой липазы триглицериды расщепляются на СЖК и глицерол [15, 16, 31, 55, 61].

Высокий уровень СЖК обладает иммуносупрессивными свойствами и ингибирует цитотоксичность лимфоцитов. Такое действие свободных жирных кислот формирует состояние, называемое метаболическим стресс-синдромом. Отмечено, что стресс-синдром развивается при метаболическом ацидозе, при гипертиреозе [44]. Установлено, что при гиперфункции щитовидной железы отмечается увеличение концентрации СЖК в сыворотке крови, особенно стеариновой и арахидоновой [44].

Рядом автором установлено развитие в остром периоде инфаркта миокарда синдрома нарушения утилизации жирных кислот [15, 16, 29, 31]. В пораженных участках миокарда, по сравнению с непораженными, наблюдалось уменьшение уровня адениннуклеотидов. Синдром нарушения утилизации жирных кислот включает в себя и нарушения соотношения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот [31]. В острый период инфаркта миокарда отмечается снижение относительного содержания насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот. Противоположные изменения отмечаются в пуле полиненасыщенных жирных кислот. Следовательно, синдром нарушения утилизации жирных кислот в сочетании с индексом ненасыщенности может быть дополнительным критерием не только диагностики сердечной недостаточности, но и степени тяжести заболевания [31].

Таким образом, убедительно доказана роль нарушений качественного и количественного состава жирных кислот сыворотки крови и эритроцитов в механизмах формирования сердечной недостаточности. В литературе практически не освещены вопросы роли субстратного метаболизма в развитии тиреотоксической кардиомиопатии. Встречаются редкие экспериментальные работы, посвященные состоянию энергетического метаболизма при

тиреотоксикозе. Данных, касающихся взаимосвязи развития поражения сердца при тиреотоксикозе и изменений в жирно-кислотном составе и балансе макроэргов, в литературе нет. В связи с этим выявление закономерностей изменений жирно-кислотного состава сыворотки крови и уровня макроэргов при взаимосвязи со структурными и функциональными изменениями сердца у больных с нарушенной функцией щитовидной железы представляет большой интерес.

Нами изучены как общее содержание НЭ ЖК и глицерола в сыворотке крови, так и фракционный состав жирных кислот в липидах сыворотки крови и мембран эритроцитов с последующим анализом уровня макроэргических фосфатов. Изучение метаболизма кардиомиоцитов технически затруднено, поэтому в качестве модели исследованы эритроциты крови, отражающие функциональное состояние кардиомиоцитов [10].

Установлено, что у пациентов с синдромом тиреотоксикоза с осложненным течением наблюдалось повышение содержания НЭ ЖК до лечения на 46,5 % ( $p < 0,001$ ). На фоне проводимой терапии отмечено значительное снижение содержания НЭ ЖК, которое составило 75,9 % ( $p < 0,05$ ) от контрольного результата (табл. 3.5).

Уровень глицерола в крови у пациентов с осложненной формой гипертиреоза был ниже контроля —  $0,26 \pm 0,02$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), а через 20 дней применения тиреостатической терапии его содержание нарастало, однако не достигало показателей здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

Коэффициент, характеризующий степень утилизации жирных кислот миокардом, у больных с тиреотоксикозом составил 208,4 % от контроля. На фоне проводимой терапии тиреостати-

Таблица 3.5  
Динамика НЭ ЖК и глицерола в крови у больных с осложненной формой тиреотоксикоза

Показатель	Контроль $n = 30$	Осложненный тиреотоксикоз	
		до лечения	на 20–21-е сутки
		$n = 19$	
НЭ ЖК, мкмоль/л	$560,59 \pm 96,75$	$821,07 \pm 112,5^*$	$425,4 \pm 124,4^{* \# \$}$
Глицерол, ммоль/л	$0,37 \pm 0,04$	$0,26 \pm 0,02^*$	$0,30 \pm 0,05^{* \# \$}$
НЭ ЖК/глицерол, усл. ед.	$1515,18 \pm 247,3$	$3157,96 \pm 538,8^*$	$1417,9 \pm 683,21^{\#}$

Примечание. \* — достоверность различий по сравнению с контролем; # — до и после лечения; \$ — между группами манифестного и осложненного гипертиреоза на фоне лечения.

ками и  $\beta$ -адреноблокаторами показатель НЭ ЖК/глицерол у больных с тиреотоксической кардиомиопатией практически возвращался к норме.

Таким образом, у больных с тиреотоксической кардиомиопатией установлено значительное повышение содержания в крови НЭ ЖК при снижении уровня глицерола. Под влиянием гиперфункции щитовидной железы (и соответственно симпатотонии) происходит активация синусового узла с повышением частоты сердечных сокращений. При длительно текущей тахикардии наступает дисбаланс между возрастающей потребностью миокарда в кислороде и снижением его поступления, что может вызывать транзиторную ишемию миокарда. Избыток катехоламинов приводит к гиперактивации гидролиза триглицеридов с увеличением освобождающихся при этом жирных кислот. В условиях гемической и тканевой гипоксии, развивающейся на фоне гипертиреоза, нарушается процесс окисления и эстерификации жирных кислот, происходит их накопление в клетках миокарда и сосудистом русле. Учитывая вышеизложенное, можно предполагать, что у пациентов с тиреотоксическим сердцем развивается синдром нарушения утилизации жирных кислот миокардом.

Следующим этапом нашего исследования был анализ жирно-кислотного состава липидов сыворотки крови и мембран эритроцитов. Определены концентрации следующих ВЖК: миристиновой ( $C_{14:0}$ ), пальмитиновой ( $C_{16:0}$ ), пальмитолеиновой ( $C_{16:1}$ ), стеариновой ( $C_{18:0}$ ), олеиновой ( $C_{18:1}$ ), линолевой ( $C_{18:2\omega6}$ ),  $\alpha$ -линоленовой ( $C_{18:3\omega3}$ ),  $\gamma$ -линоленовой ( $C_{18:3\omega6}$ ), дигомо- $\gamma$ -линоленовой ( $C_{20:3\omega6}$ ) и арахидоновой ( $C_{20:4\omega6}$ ). В липидах мембран эритроцитов, кроме всех вышеперечисленных кислот, определяли уровни и таких жирных кислот, как пентадекановой ( $C_{15:0}$ ), пентадеценовой ( $C_{15:1}$ ), гептадекановой ( $C_{17:0}$ ), гептадеценовой ( $C_{17:1}$ ), эйкозапентаеновой ( $C_{20:5\omega3}$ ) и докозапентаеновой ( $C_{22:5\omega3}$ ).

Как видно из данных, представленных в табл. 3.6, у больных с осложненной формой тиреотоксикоза до начала лечения выявлено повышение содержания насыщенных жирных кислот в липидах сыворотки крови на 33 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем и на 17 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с манифестной формой заболевания. При анализе относительного содержания отдельных жирных кислот у больных с осложненным тиреотоксикозом установлено, что до лечения уровень миристиновой кислоты увеличивался на 39,2 % ( $p < 0,05$ ), пальмитиновой на 25,8 % ( $p < 0,001$ ).

У всех пациентов с гиперфункцией щитовидной железы выявлено снижение содержания в липидах сыворотки крови ненасыщенных жирных кислот за счет уменьшения суммарного содержания полиеновых кислот.

Содержание полиеновых кислот у больных с осложненным тиреотоксикозом было на треть ниже контроля до лечения. Это снижение осуществлялось частично за счет уменьшения содержания линолевой и  $\alpha$ -линоленовой кислот, но в большей степени, из-за низкого уровня арахидоната.

Коэффициент, характеризующий отношение полиеновых кислот к моноеновым, в этой группе больных уменьшался на 25,2% ( $p < 0,05$ ) и практически не изменялся на фоне корригирующей терапии.

Таблица 3.6

Жирно-кислотный состав сыворотки крови больных тиреотоксикозом ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль $n = 30$	Манифестный тиреотоксикоз		Осложненный тиреотоксикоз	
		до лечения $n = 48$	20–21-й день лечения $n = 30$	до лечения	20–21-й день
					лечения
		$n = 19$			
Содержание, %:					
$C_{14:0}$	$1,02 \pm 0,50$	$1,55 \pm 0,68^*$	$1,61 \pm 0,22^*$	$1,42 \pm 0,33^*$	$1,63 \pm 0,37^*$
$C_{16:0}$	$25,84 \pm 2,83$	$29,4 \pm 3,04^*$	$27,8 \pm 2,6^{*\#}$	$32,5 \pm 3,7^{*\&}$	$29,66 \pm 4,3^*$
$C_{16:1}$	$3,90 \pm 1,5$	$4,02 \pm 1,11$	$4,17 \pm 1,17$	$4,06 \pm 0,76$	$4,49 \pm 1,05$
$C_{18:0}$	$6,7 \pm 1,31$	$7,13 \pm 1,76$	$6,92 \pm 1,71$	$6,68 \pm 1,10$	$7,7 \pm 1,30^{*\$}$
$C_{18:1}$	$23,72 \pm 2,72$	$24,38 \pm 2,68$	$24,86 \pm 2,52$	$25,07 \pm 3,81$	$23,07 \pm 2,64$
$C_{18:2\omega6}$	$30,29 \pm 3,62$	$25,9 \pm 3,54^*$	$26,6 \pm 3,23^*$	$25,9 \pm 3,85^*$	$30,7 \pm 3,57^{\$}$
$C_{18:3\omega3}$	$1,25 \pm 0,75$	$0,99 \pm 0,21$	$1,58 \pm 0,24^{\#}$	$0,7 \pm 0,1^{*\&}$	$0,79 \pm 0,19^{\$}$
$C_{18:3\omega6}$	$0,58 \pm 0,33$	$1,49 \pm 0,48^*$	$1,01 \pm 0,11^{\#}$	$1,09 \pm 0,22^*$	$0,86 \pm 0,05^{\$}$
$C_{20:3\omega6}$	$1,11 \pm 0,36$	$1,92 \pm 0,42^*$	$1,47 \pm 0,49$	$1,72 \pm 0,31^*$	$1,07 \pm 0,25^{\$}$
$C_{20:4\omega6}$	$5,9 \pm 2,06$	$3,19 \pm 1,05^*$	$3,9 \pm 0,98^{*\#}$	$3,44 \pm 0,96^*$	$3,94 \pm 1,12^*$
Сумма:					
$\Sigma$ насыщ. кислот	$33,57 \pm 3,05$	$38,1 \pm 3,68^*$	$36,4 \pm 3,1^{*\#}$	$44,6 \pm 3,5^{*\&}$	$43,0 \pm 3,7^{*\$}$
$\Sigma$ ненасыщ. кислот	$66,79 \pm 2,91$	$61,84 \pm 3,8^*$	$63,6 \pm 3,0^{*\#}$	$60,36 \pm 3,8^*$	$62,96 \pm 3,7^*$
$\Sigma$ моноеновых	$27,63 \pm 3,42$	$28,32 \pm 3,25$	$29,03 \pm 2,78$	$29,13 \pm 4,19$	$27,56 \pm 3,93$
$\Sigma$ полиеновых	$39,15 \pm 4,05$	$33,52 \pm 3,7^*$	$34,54 \pm 3,1^*$	$30,2 \pm 6,7^{*\&}$	$33,4 \pm 7,57^*$
$\Sigma \omega3$ кислот	$1,25 \pm 0,75$	$0,99 \pm 0,21$	$1,58 \pm 0,94^{\#}$	$0,69 \pm 0,1^{\&}$	$0,79 \pm 0,19^{\$}$
$\Sigma \omega6$ кислот	$37,9 \pm 4,36$	$32,52 \pm 3,5^*$	$32,96 \pm 2,9^*$	$29,4 \pm 6,1^{\&}$	$31,4 \pm 7,57^*$
Отношение, ед.:					
насыщ./ненас.	$0,50 \pm 0,07$	$0,62 \pm 0,10^*$	$0,60 \pm 0,08^{*\#}$	$0,64 \pm 0,08^*$	$0,58 \pm 0,08^*$
поли/моно	$1,44 \pm 0,31$	$1,20 \pm 0,23^*$	$1,20 \pm 0,19^*$	$1,15 \pm 0,25^*$	$1,16 \pm 0,17^*$
$\omega3/\omega6$	$0,034 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,02$	$0,04 \pm 0,02^{\#}$	$0,02 \pm 0,02$	$0,02 \pm 0,01^{\$}$

Примечание. \* — достоверность различий по сравнению с контролем; # — до и после лечения в группе; & — между группами больных до лечения; \$ — между группами больных после лечения.

Содержание общего пула ω<sub>6</sub>-жирных кислот снижалось на 28,9 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой, но одновременно отмечалось и повышение уровня таких кислот, как γ-линоленовая и дигомо-γ-линоленовая на 87,9 % ( $p < 0,05$ ) и на 54,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Через 3 нед проводимой терапии у больных с осложненным течением тиреотоксикоза уровень миристиновой кислоты в липидах сыворотки крови увеличивался на 60 % ( $p < 0,05$ ), а содержание пальмитиновой несколько снизилось и составило 114,8 % по сравнению с контролем. Содержание полиеновых кислот незначительно увеличивалось на фоне терапии. Уровень арахидоновой кислоты повышался во время лечения всего на 21 % ( $p < 0,05$ ).

Для уточнения патогенетической роли изменений жирнокислотного состава в механизме развития тиреотоксического сердца нами проанализирован жирно-кислотный состав липидов мембран эритроцитов больных с тиреотоксикозом на ранних стадиях поражения миокарда — при диастолической дисфункции левого желудочка (табл. 3.7). У больных с тиреотоксикозом выявлено повышение общего содержания насыщенных жирных кислот в обеих группах пациентов с более выраженными изменениями у пациентов с ДД ЛЖ.

При нормальной диастолической функции левого желудочка их концентрация по сравнению с соответствующим показателем контрольной группы составила 115,5 % ( $p < 0,001$ ) до лечения. При ДД ЛЖ содержание НЖК было выше результатов контроля на 22,2 % ( $p < 0,001$ ) и на 6 % ( $p < 0,05$ ) превышало уровень, зафиксированный у пациентов без сердечной недостаточности. При анализе фракционного состава насыщенных жирных кислот выявлено повышение содержания всех исследуемых компонентов, при этом наибольшее увеличение наблюдалось в группе больных с ДД ЛЖ.

Уровень миристиновой кислоты у больных с нормальной диастолической функцией левого желудочка составил 163 % ( $p < 0,05$ ), а при наличии ДД ЛЖ — 169,7 % ( $p < 0,005$ ) от показателя контрольной группы. Значительно возрос уровень пентадекановой кислоты, он превышал показатель здоровых лиц на 190 % ( $p < 0,001$ ) в группе 1 больных и на 284 % ( $p < 0,001$ ) в группе 2. Содержание пальмитиновой кислоты составило при диастолической дисфункции 113,6 % ( $p = 0,001$ ) от показателя здоровых лиц. Выявлен и высокий уровень гептадекановой кислоты у этих пациентов: повышение ее содержания до начала

Таблица 3.7

Жирно-кислотный состав эритроцитов крови больных тиреотоксикозом с диастолической дисфункцией левого желудочка ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль $n = 30$	Тиреотоксикоз без ДД		Тиреотоксикоз с ДД	
		до лечения	на 20–21-й день лечения	до лечения	на 20–21-й день лечения
		$n = 26$		$n = 14$	
Соотношение, %:					
$C_{14:0}$	1,19 ± 0,24	1,94 ± 0,91*	1,61 ± 0,7	2,02 ± 0,81*	1,3 ± 0,16#
$C_{15:0}$	0,50 ± 0,41	1,45 ± 0,48*	1,73 ± 0,58*	1,92 ± 0,46*&	1,99 ± 0,55*
$C_{15:1}$	0,80 ± 0,33	1,26 ± 0,48*	1,7 ± 0,48*#	1,67 ± 0,53*&	1,29 ± 0,6*
$C_{16:0}$	24,86 ± 2,39	27,77 ± 2,8*	25,1 ± 2,12#	28,25 ± 1,59*	25,5 ± 0,84#
$C_{16:1}$	2,99 ± 0,62	2,94 ± 1,60	3,36 ± 1,57	3,0 ± 0,77	2,69 ± 0,84
$C_{17:0}$	0,34 ± 0,09	1,48 ± 0,67*	1,44 ± 0,52*	1,54 ± 0,46*	1,33 ± 0,2*
$C_{17:1}$	0,86 ± 0,13	1,07 ± 0,38	1,15 ± 0,63	1,25 ± 0,49*	1,53 ± 0,69*
$C_{18:0}$	15,20 ± 1,39	15,94 ± 1,67	16,13 ± 2,13	17,7 ± 2,02*&	16,65 ± 2,31
$C_{18:1}$	16,57 ± 2,35	15,43 ± 2,5	16,97 ± 2,3*	14,62 ± 3,06	15,95 ± 1,72
$C_{18:2\omega6}$	10,24 ± 1,22	9,18 ± 1,35*	11,6 ± 2,0**	8,59 ± 2,01*	11,9 ± 3,46#
$C_{18:3\omega3}$	3,07 ± 0,17	1,33 ± 0,76*	2,28 ± 0,8**	1,13 ± 0,29*	1,2 ± 0,73**§
$C_{18:3\omega6}$	1,05 ± 0,76	2,63 ± 1,03*	1,7 ± 0,52**	2,90 ± 0,38*	1,9 ± 0,91**
$C_{20:3\omega6}$	0,82 ± 0,48	2,58 ± 0,89*	2,36 ± 0,85*	3,12 ± 0,64*	2,2 ± 0,83**
$C_{20:4\omega6}$	13,86 ± 2,07	3,99 ± 1,41*	5,99 ± 1,2**	3,43 ± 1,05*	5,6 ± 2,3**
$C_{20:5\omega3}$	3,23 ± 0,91	5,05 ± 1,59*	3,07 ± 1,11#	5,29 ± 1,23*	4,05 ± 1,76
$C_{22:5\omega3}$	4,42 ± 1,78	5,39 ± 1,67*	4,59 ± 1,08#	5,45 ± 2,26	4,89 ± 1,01
Сумма:					
$\Sigma$ насыщ к-т	42,09 ± 2,14	48,6 ± 3,62*	47,02 ± 2,7*	51,44 ± 1,9*&	46,7 ± 2,6**
$\Sigma$ ненасыщ. к-т	57,91 ± 2,14	51,4 ± 3,62*	52,92 ± 2,6*	50,5 ± 2,03*	53,3 ± 2,6**
$\Sigma$ моноеновых	21,22 ± 2,16	20,71 ± 3,45	23,1 ± 2,8**	20,55 ± 3,07	21,47 ± 0,91
$\Sigma$ полиеновых	36,69 ± 2,32	30,7 ± 3,01*	29,55 ± 2,3	29,94 ± 1,19*	31,8 ± 2,1**§
$\Sigma\omega3$ к-т	10,72 ± 1,16	12,28 ± 2,25*	9,89 ± 1,72*	11,88 ± 2,1	10,13 ± 4,43
$\Sigma\omega6$ к-т	25,97 ± 2,15	15,76 ± 2,26*	21,7 ± 2,5**	18,1 ± 2,43*&	21,66 ± 5,3*
Отношение, ед.:					
насыщ./ненасыщ.	0,73 ± 0,05	0,95 ± 0,13*	0,89 ± 0,09*	0,98 ± 0,07*	0,88 ± 0,08**
поли/моно	1,73 ± 0,25	1,52 ± 0,32	1,3 ± 0,24**	1,49 ± 0,30	1,48 ± 0,09**§
$\omega3/\omega6$	0,41 ± 0,06	0,79 ± 0,16*	0,37 ± 0,10#	0,68 ± 0,22*	0,51 ± 0,29

Примечание. \* — достоверность различий по сравнению с контролем; # — до и после лечения; & — между группами 1 и 2 до лечения; § — между группами 1 и 2 после лечения.

терапии превышало параметр здоровых лиц в 4,5 раза ( $p < 0,001$ ), а через 3 нед терапии — в 3,9 раза ( $p < 0,001$ ). Уровень стеариновой кислоты повышался только у пациентов с ДД ЛЖ и составил 116,4 % ( $p < 0,005$ ). На фоне лечения содержание ее уменьшилось и практически не отличалось от контроля.

Суммарное содержание ненасыщенных жирных кислот снижалось в обеих группах больных и составило 88,7 % ( $p < 0,001$ )

по сравнению со здоровыми у пациентов без ДД ЛЖ и 87,2 % ( $p < 0,001$ ) при выявлении диастолической дисфункции.

Индекс насыщенности у больных с тиреотоксикозом превышал контрольный показатель на 34,2 % ( $p < 0,001$ ) в группе с тиреотоксической кардиомиопатией. Традиционное лечение тиреотоксикоза не способствовало нормализации данного показателя.

Проводимая терапия не вызывала значительного улучшения исследуемых показателей. Так, у пациентов с тиреотоксикозом содержание насыщенных жирных кислот составило 111 % ( $p < 0,001$ ) от уровня, зафиксированного в группе здоровых. Уровень миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот после лечения в обеих группах больных не отличался от контрольных показателей. Содержание пентадекановой кислоты через 3 нед терапии превышало контроль в 3 раза в группе пациентов с нормальной диастолической функцией и почти в 4 раза ( $p < 0,001$ ) у больных с нарушенной диастолической функцией левого желудочка.

Суммарное содержание ненасыщенных жирных кислот до начала терапии составило 91,4 % ( $p < 0,001$ ) у больных группы 1 и 92 % ( $p < 0,001$ ) — у пациентов группы 2. Общее содержание моноеновых кислот у больных с гиперфункцией щитовидной железы практически не изменялось.

При анализе концентраций отдельных моноеновых жирных кислот выявлено повышение уровня пентадеценовой кислоты в обеих группах больных. Содержание пентадеценовой кислоты у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка превышало контроль на 108,7 % ( $p < 0,001$ ). Уровень гептадеценовой кислоты повышался только при наличии диастолической дисфункции левого желудочка и составлял 145,3 % ( $p < 0,05$ ) до начала терапии.

При синдроме тиреотоксикоза у всех больных отмечено снижение суммарного содержания полиеновых жирных кислот, более выраженное при диастолической дисфункции левого желудочка.

При анализе уровня  $\alpha$ -линоленовой кислоты в обеих группах наблюдалось снижение показателя: у больных с нормальной диастолической функцией левого желудочка концентрация  $\alpha$ -линолената уменьшилась до 43,3 % ( $p < 0,001$ ), при наличии ДД ЛЖ — до 36,8 % ( $p < 0,001$ ) от уровня, зарегистрированного в контрольной группе. Содержание эйкозопентаеновой кислоты, напротив, увеличивалось на 63,8 % ( $p < 0,001$ ). Общее содержание



$\omega$ 6-кислот снижалось у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка до 69,5 % ( $p < 0,001$ ) от соответствующего показателя здоровых лиц. Наиболее высокие показатели  $\gamma$ -линоленовой и дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислот зарегистрированы у пациентов с ДД ЛЖ — 276,2 % ( $p < 0,001$ ) и 380 % ( $p < 0,001$ ) соответственно от уровня контрольной группы. Уровень арахидоната, напротив, значительно снижался и не восстанавливался на фоне коррекции тиреотоксического статуса. У больных с нормальной функцией диастолы до лечения его уровень составил всего 28,8 % ( $p < 0,001$ ). Минимальное содержание арахидоновой кислоты выявлено у больных с ДД ЛЖ: 24,7 % ( $p < 0,001$ ) от показателя здоровых лиц до лечения и 40,7 % ( $p < 0,001$ ) на фоне терапии.

Итак, жирно-кислотный состав липидов сыворотки крови и мембран эритроцитов у больных с синдромом тиреотоксикоза существенно отличается от показателей здоровых лиц. Максимальные отличия выявлены у больных при развитии тиреотоксического сердца. Наиболее существенно увеличивалось суммарное содержание насыщенных жирных кислот и снижалось общее количество ненасыщенных жирных кислот, преимущественно за счет пула полиненасыщенных, в частности выраженного уменьшения уровня  $\omega$ 6-кислот. Полученные результаты обосновывают возможность применения в комплексной терапии тиреотоксического сердца препаратов  $\omega$ -жирных кислот.

Таким образом, при синдроме тиреотоксикоза отмечено повышение содержания насыщенных жирных кислот крови как у больных с манифестной формой тиреотоксикоза, так и более значительное у пациентов с осложненным течением заболевания. Содержание ненасыщенных жирных кислот, напротив, снижалось, что практически соответствует картине жирно-кислотного состава сыворотки крови больных со стабильной стенокардией [10, 15]. Применение тиреостатической терапии не позволяет добиться нормализации показателей жирно-кислотного состава липидов сыворотки крови и мембран эритроцитов у больных с тиреотоксикозом. Наиболее выраженные изменения прослеживались у пациентов с осложненной формой тиреотоксикоза — повышение насыщенных жирных кислот происходило в основном за счет миристиновой и пальмитиновой кислот. Данный факт крайне неблагоприятен, поскольку миристиновая кислота способна нарушать структуры мембран кардиомиоцитов. Коэффициенты отношений насыщенных жирных кислот к ненасыщенным и насыщенных жирных кислот к полиеновым свиде-

тельствовали о явном преобладании насыщенных кислот. При анализе фракционного состава ненасыщенных жирных кислот наиболее значительные изменения также выявлены в группе больных с тиреотоксической кардиомиопатией. Данное снижение происходило за счет уменьшения концентрации линолевой кислоты,  $\alpha$ -линоленовой и в большой степени арахидоновой кислоты. Такой дисбаланс, вероятнее всего, связан с преимущественным использованием данных жирных кислот для получения энергии кардиомиоцитами и, в определенной мере, с их использованием в качестве субстратов перекисного окисления липидов, которое, как доказывает проведенное нами исследование, усиливается у больных с гипертиреозом. Отмечена и разнонаправленность изменений в составе ненасыщенных жирных кислот: установлено повышение содержания таких кислот, как  $\gamma$ -линоленовой и дигомо- $\gamma$ -линоленовой, на 88 и 55 % соответственно. Данные изменения объясняются тем, что общим источником образования арахидоновой и  $\gamma$ -линоленовой кислот являются линолевая и  $\alpha$ -линоленовая кислоты. Вероятнее всего, под влиянием различных факторов (действие катехоламинов, повышение активности перекисного окисления, дисбаланс в миокарде между потребностью в кислороде и его доставкой) синтез арахидоновой кислоты снижается, а образование  $\gamma$ -линоленовой кислоты усиливается. В свою очередь, преимущественный синтез  $\gamma$ -линоленовой кислоты, а затем эйкозопентаеновой и докозогексаеновой кислот, возможно, носит адаптивный характер, так как эти кислоты являются конкурентами с  $\omega$ 6 ПН ЖК за циклооксигеназу, что обуславливает синтез простагландинов с измененными свойствами, приводящими к снижению агрегационной способности тромбоцитов и снижению риска тромбообразования при возникших неблагоприятных условиях [28].

Снижение содержания  $\alpha$ -линоленовой кислоты рядом авторов считается прогностически неблагоприятным, так как, согласно одной из теорий патогенеза атеросклероза, одним из возможных звеньев развития атеросклероза является дефицит  $\omega$ 3 ПН ЖК. Возникший дефицит запускает длительный многостадийный процесс, приводящий в итоге к развитию атеросклероза [41, 46]. Для получения полной информации о метаболических процессах, происходящих в кардиомиоцитах при тиреотоксической кардиомиопатии, изучены содержание и фракционный состав в липидах мембран эритроцитов с учетом наличия или отсутствия диастолической дисфункции левого желудочка. Об-

наружено повышение содержание насыщенных жирных кислот у всех больных с тиреотоксикозом, но более значительное — в группе с ДД ЛЖ — 122,2 % по сравнению с контролем и 105,8 % по сравнению с пациентами без нарушения диастолической функции ЛЖ. Во фракционном составе обращало на себя внимание выраженное повышение концентрации пента- и гептадекановой кислот. При этом содержание пентадекановой и стеариновой кислот было достоверно выше у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка.

Содержание ненасыщенных жирных кислот в липидах мембран эритроцитов у больных с тиреотоксикозом имело такую же тенденцию, как и в липидах сыворотки крови. При исследовании концентрации отдельных жирных кислот обращало на себя внимание повышение уровня пента- и гептадеценевой кислот, причем наиболее значительное — у пациентов с ДД ЛЖ. Разнонаправленные изменения прослеживались в пуле  $\omega$ 3-жирных кислот. Содержание  $\alpha$ -линоленовой кислоты было ниже контроля у всех пациентов как до, так и на фоне терапии. Содержание эйкозопентаеновой и докозопентаеновой кислот превышало показатель здоровых лиц до лечения в группе без нарушения диастолической функции и на фоне лечения не отличалось от контроля. У больных с ДД ЛЖ повышение было только в показателях эйкозопентаеновой кислоты на 63,8 % ( $p < 0,001$ ).

Общее содержание  $\omega$ 6-кислот снижалось наиболее значительно у больных с тиреотоксикозом при диастолической дисфункции левого желудочка до 69,5 %. Изменения в пуле  $\omega$ 6-кислот носили разнонаправленный и схожий с изменениями в липидах сыворотки крови характер. Так, вновь регистрировались низкий уровень арахидоновой кислоты, особенно у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка, и повышение  $\gamma$ -линоленовой и догомо- $\gamma$ -линоленовой кислот во все периоды исследования. Наиболее высокие значения этих кислот зарегистрированы у больных с ДД ЛЖ. Учитывая повышение концентрации дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислоты, которая является предшественником арахидоната, можно предположить снижение активности фермента  $\Delta$ 5-десатуразы, ответственного за конверсию дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислоты в арахидоновую [46, 58].

Нарушения уровня и состава жирных кислот в крови у больных с тиреотоксическим сердцем не могут не оказывать влияния на возникновение нарушений энергетического метаболизма миокарда у этой категории пациентов. Нами изучено

содержание макроэргических фосфатов в эритроцитах крови больных с тиреотоксикозом. Исследование АТФ, АДФ и АМФ было проведено в 1-е сутки и на 20–21-й день лечения основного заболевания. Полученные данные свидетельствуют о значительном нарушении показателей макроэргических фосфатов при тиреотоксической кардиомиопатии (табл. 3.8).

Содержание АТФ в эритроцитах больных как с манифестным тиреотоксикозом, так и с осложненным существенно снижалось и не достигало показателей здоровых лиц, несмотря на проводимую терапию. Напротив, уровень и АДФ и АМФ значительно возрастал в обеих группах больных и на фоне терапии не снижался.

Информативным интегральным показателем нарушения в уровне и составе адениловых нуклеотидов является коэффициент  $\text{АДФ} \times \text{АМФ} / \text{АТФ}$ , который увеличивался у больных с тиреотоксикозом более, чем в 10 раз, и оставался высоким после лечения (см. табл. 3.8).

Показателем тяжести сердечной недостаточности может быть также и коэффициент  $\text{НЭ ЖК} / \text{АТФ}$  [31], который существенно увеличивался (более, чем в 3,5 раза) у больных с манифестным и осложненным тиреотоксикозом.

Таким образом, у больных с гиперфункцией щитовидной железы с поражением сердца возникает значительный дефицит макроэргических фосфатов, являющийся одним из возможных факторов, приводящих к развитию диастолической сердечной недостаточности.

Таблица 3.8

Содержание адениловых нуклеотидов у больных с синдромом тиреотоксикоза в зависимости от степени тяжести заболевания ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль ( <i>n</i> = 30)	Манифестный тиреотоксикоз		Осложненный тиреотоксикоз	
		до лечения	на 20–21-е сутки лечения	до лечения	на 20–21-е сутки лечения
		( <i>n</i> = 43)		( <i>n</i> = 19)	
АТФ, ммоль/л	2,31 ± 0,58	0,83 ± 0,29*	1,8 ± 0,4**	0,9 ± 0,12*	1,7 ± 0,2**
АДФ, ммоль/л	0,92 ± 0,24	1,34 ± 0,25*	1,1 ± 0,2**	1,34 ± 0,2*	1,2 ± 0,18*
АМФ, ммоль/л	0,58 ± 0,20	1,19 ± 0,27*	0,9 ± 0,2**	1,24 ± 0,1*	0,9 ± 0,2**
АДФ × АМФ/АТФ	0,19 ± 0,04	2,17 ± 1,2*	0,6 ± 0,04**	1,93 ± 0,1*	0,6 ± 0,1**
НЭ ЖК/АТФ, усл. ед.	259,3 ± 39	927,6 ± 328*	322,7 ± 114#	954,7 ± 98*	250,2 ± 76#

Примечание. \* — достоверность различий по сравнению с контролем; # — до и после лечения.

В последние годы развитие и прогрессирование сердечной недостаточности связывают с иммунной теорией патогенеза, при этом особая роль отводится некоторым цитокинам.

Исследования иммунного статуса у больных с заболеваниями щитовидной железы, такими как диффузный токсический зоб и тиреоидит Хашимото, выявили важную роль цитокинов в стимуляции аутоиммунного процесса в щитовидной железе [11, 26, 38, 52, 57]. Так,  $\gamma$ -IFN индуцирует экспрессию II класса HLA на мембранах тиреоцитов с наличием собственных антигенов тиреоцита и активацией внутритиреоидных CD4+ T- и B-лимфоцитов с последующей выработкой антител к представленным антигенам [43]. Интерлейкин-1 активирует внутритиреоидальные T-лимфоциты и индуцирует развитие лимфоидной инфильтрации щитовидной железы [57]. ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  влияют на тиреоидный метаболизм, ингибируя его [11]. ФНО- $\alpha$  участвует в индукции аутоиммунного процесса, и клетки, продуцирующие этот цитокин, существенно активированы как при диффузном токсическом зобе, так и при аутоиммунном тиреоидите [57]. Есть данные, что при нормальном содержании тиреоидных гормонов в крови ФНО- $\alpha$  выступает стимулятором тироксина, а при развитии гипертиреоза отмечается супрессия ФНО- $\alpha$ , тем более выраженная, чем выше уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови [43]. При диффузном токсическом зобе легкой и средней степени тяжести уровень ИЛ-8 превышает показатели здоровых людей в 3–4 раза, а при тяжелом течении тиреотоксикоза содержание  $\gamma$ -IFN существенно превышает его уровень у здоровых лиц [26]. Сведения о динамике ИЛ-1 при диффузном токсическом зобе и аутоиммунном тиреоидите крайне противоречивы. Так, некоторые исследователи отмечали отсутствие динамики ИЛ-1 при заболеваниях щитовидной железы, по другим данным — прослеживалась четкая взаимосвязь между повышением уровня ИЛ-1 $\beta$  и увеличением титра антител к тканям щитовидной железы [38, 43]. Содержание противовоспалительного ИЛ-10 при диффузном токсическом зобе также значительно возрастает, достигая максимальных цифр при тяжелом течении заболевания [26, 38]. Таким образом, данные о динамике уровня цитокинов при заболеваниях щитовидной железы разноречивы. Сведений об изменениях в содержании цитокинов при гиперфункции щитовидной железы и их влиянии на развитие кардиомиопатии в литературе нет.

Мы проанализировали содержание некоторых интерлейкинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$ , их динамику на фоне проводимой

терапии при тиреотоксической кардиомиопатии. У пациентов обеих групп выявлено повышение уровня всех изучаемых цитокинов как до лечения, так и на фоне него. При манифестной форме заболевания до начала лечения содержание ИЛ-4 превышало контроль на 45,2 % ( $p < 0,005$ ), ИЛ-1 $\beta$  на 53 ( $p < 0,001$ ) и TNF- $\alpha$  на 55,5 % ( $p < 0,005$ ). Через 20 дней традиционного лечения уровень цитокинов в крови не только не снижался, но даже отмечалась тенденция к их повышению. Так, содержание ИЛ-4 в крови составило 145,2 % ( $p < 0,001$ ), ИЛ-1 $\beta$  — 157,2 % ( $p < 0,001$ ), TNF- $\alpha$  — 143,9 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с результатами контрольной группы. При осложненной форме тиреотоксикоза выявлена однонаправленность изменений изучаемых цитокинов: содержание ИЛ-4 до лечения составило 169,2 % ( $p < 0,001$ ) и 157,4 % ( $p < 0,001$ ) на фоне терапии по сравнению с показателями у здоровых лиц.

Первоначальный уровень ИЛ-1 $\beta$  был 179,4 % ( $p < 0,001$ ), а через 20 дней лечения повысился до 174 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем. Наибольшие изменения отмечены в динамике TNF- $\alpha$ : его содержание — 261,5 % ( $p < 0,001$ ) до лечения и 241,5 % ( $p < 0,001$ ) на фоне проводимой терапии, а также 167,9 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с результатами больных с манифестной формой заболевания до лечения.

Таким образом, установлено значительное повышение содержания как провоспалительных, так и противовоспалительного цитокинов у больных с тиреотоксикозом, при этом наибольшие изменения обнаружены у больных с тиреотоксической кардиомиопатией. Высокое содержание в крови цитокинов может быть объяснено рядом причин. Во-первых, при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы отмечается нарушение центральной гемодинамики. Вследствие этого возникают изменения тканевой микроциркуляции, развивается гипоксия, провоцирующая активацию и накопление свободных радикалов [9]. В результате активируются циркулирующие макрофаги и моноциты с повышением синтеза провоспалительных цитокинов («цитокиновый взрыв») [9, 32]. Цитокины усугубляют повреждение сердца, возникает эндотелиальная сосудистая дисфункция, что еще больше способствует усилению тканевой гипоксии и нарушению окислительных процессов [9].

Вторым фактором активации цитокинов при ХСН является активация симпатико-адреналовой системы. Кроме того, вследствие венозного застоя в стенке кишечника и ее повышенной проницаемости при ХСН в кровь поступают бактериальные эн-

дотоксины, которые запускают синтез ФНО- $\alpha$  и других цитокинов [9, 32].

Последним возможным источником синтеза цитокинов при сердечной недостаточности могут быть «перенапряженные» кардиомиоциты. Экспериментальные исследования показали, что кардиомиоциты способны продуцировать ФНО- $\alpha$ , при этом количество цитокина находится в прямой зависимости от степени напряжения миокарда и тем больше, чем выше уровень конечного диастолического давления в левом желудочке [9, 32]. Одним из важных механизмов повреждающего действия ФНО- $\alpha$  является запрограммированная гибель клеток — апоптоз [33, 42, 51, 53]. Гибель кардиомиоцитов является основой ремоделирования миокарда со снижением насосной функции и возникновением аритмий.

Повышение содержания ИЛ-4 может быть связано с его регулирующим воздействием на выработку провоспалительных цитокинов. Данный интерлейкин ингибирует функцию моноцитов, макрофагов и НК-лимфоцитов, блокируя спонтанную и стимулированную продукцию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  и  $\gamma$ -IFN.

Таким образом, у больных с тиреотоксикозом выявлены изменения в системе ПОЛ — антиоксиданты, в уровне и составе жирных кислот липидов сыворотки крови и мембран эритроцитов, показателях адениловых нуклеотидов, содержании некоторых цитокинов в крови (ИЛ-4, ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ). Наиболее существенные изменения отмечены у больных с тиреотоксикозом, осложненным поражением миокарда (тиреотоксической кардиомиопатией). Полученные результаты исследования, а также литературные данные позволяют предполагать патогенетическую роль в развитии тиреотоксической кардиомиопатии процессов липопероксидации, изменений жирно-кислотного состава липидов крови и мембран эритроцитов, нарушений энергетического метаболизма и активации некоторых цитокинов крови.

В заключение хотелось бы отметить, что в основе патогенеза развития тиреотоксической кардиомиопатии лежит ряд факторов, таких как активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, нарушение микроциркуляции и непосредственное влияние избытка тиреоидных гормонов на миокард. При синдроме тиреотоксикоза отмечаются нарушения ритма сердца с повышением частоты сердечных сокращений. При длительно текущей тахикардии наступает дисбаланс между возрастающей потребностью миокарда в кислороде и снижением его поступле-



ния с постепенным развитием тканевой гипоксии. Гипоксия способствует хеморецепторной гиперактивации симпатико-адреналовой системы и активации цитокинов. Возникновение повышенной активности симпатико-адреналовой системы приводит к избыточной концентрации продуктов ПОЛ в миокарде. Одновременно развивается синдром нарушения утилизации жирных кислот миокардом с преобладание пула насыщенных жирных кислот и значительным снижением уровня глицерола. Развивающийся дисбаланс субстратов приводит к нарушению энергетического обеспечения миокарда с развитием выраженного энергодефицита. Гиперпродукция таких цитокинов, как ФНО- $\alpha$  и ИЛ- $1\beta$ , индуцирует процессы апоптоза кардиомиоцитов, приводящих к структурным нарушениям в миокарде. Следствием всех вышеперечисленных механизмов является возникновение диастолической дисфункции левого желудочка с развитием тиреотоксического сердца.

Для ранней диагностики кардиомиопатии при тиреотоксикозе важным является не только использование современных инструментальных методов исследования (ЭхоКГ, холтеровское мониторирование, ВРС), но и изучение биохимических показателей (системы ПОЛ — антиоксиданты, уровня и спектра ВЖК в липидах сыворотки крови и мембранах эритроцитов, адениловых нуклеотидов, некоторых цитокинов), которые могут быть использованы как дополнительные маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у этой категории больных.

Применение в комплексной терапии тиреотоксикоза антиоксидантов позволяет в более короткие сроки нормализовать показатели системы ПОЛ — антиоксиданты и, как следствие, снизить вероятность прогрессирования тиреотоксической кардиомиопатии [14, 25, 27]. Положительный эффект предполагается при более активном использовании  $\beta$ -адреноблокаторов и препаратов  $\omega 3$ -жирных кислот [58].

### Библиографический список

1. **Абрамова Н.А.** Консервативное лечение болезни Грейвса: Принципы, маркеры рецидива и ремиссии / Н.А. Абрамова, В.В. Фадеев // Пробл. эндокринол. — 2005. — № 6. — С. 44–50.
2. **Активность** глутатионовой антиоксидантной системы при гипертиреозе и при действии мелатонина / С.С. Попов [и др.] // Пробл. эндокринол. — 2008. — № 3. — С. 47–51.
3. **Алексеев С.А.** Патогенетическое значение изменений процессов перекисного окисления липидов и уровня цитокинов в формировании

- острого алкогольного поражения сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Алексеев. — Чита, 2004. — 22 с.
4. **Аметов А.С.** Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе / А.С. Аметов, М.Ю. Кониева, И.В. Лукьянова // *Consilium Medicum*. — 2003. — № 11. — С. 660–663.
  5. **Антиаритмическая терапия:** Диагностические возможности сигнал-усредненной ЭКГ и variability ритма сердца / И.П. Татарченко [и др.] // *Кардиология*. — 2003. — № 2. — С. 65–68.
  6. **Бабенко А.Ю.** ЭхоКГ изменения при субклиническом тиреотоксикозе / А.Ю. Бабенко, Н.В. Вахрамеева, Е.Н. Гринева // *Материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов*. — М., 2006. — С. 279.
  7. **Бабунц И.В.** Азбука анализа variability сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Мириджанян, Ю.А. Машаех. — Ставрополь: Принт-мастер, 2002. — 112 с.
  8. **Баевский Р.М.** Variability сердечного ритма: Теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // *Ультразвуковая функциональная диагностика*. — 2001. — № 3. — С. 108–127.
  9. **Беленков Ю.Н.** Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: Новая теория старого заболевания? / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // *Сердечная недостаточность*. — 2000. — Т. 1, № 4. — С. 135–138.
  10. **Бокерия Л.А.** Механизм восстановления пула адениловых нуклеотидов и кислородтранспортной функции эритроцитов при реваскуляризации миокарда под воздействием «Энергостима» / Л.А. Бокерия, В.Е. Машков, А.С. Юсупов // *Клин. физиол. кровообращения и метаболизма*. — 2001. — № 1. — С. 55–59.
  11. **Браверман Л.И.** Болезни щитовидной железы / под ред. Л.И. Бравермана. — М.: Медицина, 2000. — 417 с.
  12. **Вариability сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности (по материалам XIX–XXII конгрессов Европейского общества кардиологов) / О.Б. Степура [и др.] // *Рос. кардиол. журн.* — 2001. — № 2 (28). — С. 59–61.**
  13. **Вариability сердечного ритма.** Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии (рекомендации) // *Вестн. аритмол.* — 1999. — № 11. — С. 55–78.
  14. **Влияние комбинированной терапии с мелаксеном на содержание дневных конъюгатов в сыворотке крови больных с синдромом тиреотоксикоза / О.А. Душечкина [и др.] // *Пробл. эндокринологии*. — 2012. — № 4. — С. 18–19.**
  15. **Говорин А.В.** Аритмогенное действие свободных жирных кислот при алкогольном поражении сердца / А.В. Говорин, А.П. Филев // *Тез. докл. I конгресса Ассоциации кардиологов стран СНГ*. — М., 1996. — С. 125–126.
  16. **Говорин А.В.** Нестабильная стенокардия: Вопросы патогенеза и принципы фармакотерапии с учетом психопатологических нарушений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Говорин. — М., 1991. — 35 с.

17. Гома Т.В. Некоторые особенности эхокардиографических изменений у больных диффузным токсическим зобом с фибрилляцией предсердий / Т.В. Гома, Л.Ю. Хамнуева, Г.М. Орлова // Пробл. эндокринологии. — 2012. — № 4. — С. 13–14.
18. Действие изомеров тироксина на процессы свободнорадикального окисления в субклеточных фракциях коры головного мозга крыс / О.В. Галкина [и др.] // Пробл. эндокринологии. — 2000. — № 5. — С. 32–34.
19. Джанашия П.Х. Артериальная гипертензия при тиреотоксикозе: Вопросы нейрогуморальной активации, гемодинамических и метаболических изменений / П.Х. Джанашия, Г.Б. Селиванова // Рос. кардиол. журн. — 2004. — № 1 (45). — С. 73–79.
20. Дическул М.Л. Вегетативная регуляция сердечного ритма при тиреопатиях: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Л. Дическул. — Барнаул, 2002. — 22 с.
21. Использование показателей variability сердечного ритма при количественной оценке структурных и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы / И.В. Бабунц [и др.] // Рос. кардиол. журн. — 2004. — № 4 (48). — С. 23–26.
22. Использование показателей чувствительности и устойчивости низкочастотной компоненты спектра variability сердечного ритма в клинической практике / А.Р. Киселев [и др.] // Рос. кардиол. журн. — 2004. — № 4 (48). — С. 18–22.
23. Калинин А.П. Клинические аспекты тиреотоксикоза (лекция) / А.П. Калинин, В.С. Лукьянчиков, Нгуен Кхань (Вьет.) // Пробл. эндокринологии. — 2000. — № 4. — С. 23–26.
24. Коган А.Х. Фагоцитозозависимые кислородные свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней / А.Х. Коган // Вестн. Рос. АМН. — 1999. — № 2. — С. 3–10.
25. Коррекция электрической нестабильности миокарда препаратами с антиоксидантной активностью / А.Э. Радзевич [и др.] // Рос. кардиол. журн. — 2004. — № 1 (45). — С. 54–59.
26. Лазанович В.В. Исследование про- и противовоспалительных цитокинов при диффузном токсическом зобе / В.В. Лазанович, Е.В. Маркелова // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 97–98.
27. Ланкин В.З. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra / В.З. Ланкин, А.К. Тихадзе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. — 2004. — № 2. — С. 72–79.
28. Методы многомерной статистики и диагностическое значение жирных кислот эритроцитов при сердечно-сосудистых заболеваниях / Т.П. Новгородцева [и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2001. — № 3. — С. 13–16.
29. Молчанов С.Н. Клиническое значение изменений сывороточных липидов и процессов перекисного окисления липидов при различных морфофункциональных типах сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Н. Молчанов. — Чита, 1995. — 25 с.
30. Надольник Л.И. Состояние тироцитов крыс при окислительном стрессе / Л.И. Надольник // Пробл. эндокринологии. — 2005. — № 4. — С. 38–41.

31. **Неверов И.В.** Лабораторная диагностика инфаркта миокарда / И.В. Неверов, А.В. Говорин, В.Н. Иванов. — Чита, 1990. — С. 50–66.
32. **Нейроиммуноэндокринные** взаимодействия в патогенезе хронической сердечной недостаточности / А.С. Поскребышева [и др.] // Усп. физиол. наук. — 2003. — Т. 34, № 3. — С. 3–20.
33. **Ольбинская Л.И.** Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных с хронической сердечной недостаточностью / Л.И. Ольбинская, С.Б. Игнатенко // Сердечная недостаточность. — 2001. — Т. 2, № 3. — С. 27–34.
34. **Особенности** течения тяжелого тиреотоксикоза у молодых пациентов / А.Ю. Герус [и др.] // Пробл. эндокринологии. — 2012. — № 4. — С. 12–13.
35. **Перекисное** окисление липидов и  $\alpha$ -токоферол у больных с диффузно-токсическим зобом / Р.С. Тишенина [и др.] // Пробл. эндокринологии. — 2000. — № 6. — С. 26–28.
36. **Петунина Н.А.** Особенности диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы у пожилых пациентов / Н.А. Петунина // Пробл. эндокринологии. — 2008. — № 3. — С. 36–42.
37. **Петунина Н.А.** Сердечно-сосудистая система при заболеваниях щитовидной железы / Н.А. Петунина // Сердце. — 2003. — № 6. — С. 272–274.
38. **Продукция** некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / Т.В. Глазанова [и др.] // Пробл. эндокринологии. — 2004. — Т. 50, № 3. — С. 29–32.
39. **Ремоделирование** левого желудочка у больных с тиреотоксикозом / М.А. Арипов [и др.] // Пробл. эндокринологии. — 2009. — № 4. — С. 11–15.
40. **Родионова Т.И.** Изменения перекисного окисления липидов и антиокислительной активности плазмы у больных с тяжелой формой диффузно-токсического зоба / Т.И. Родионова, М.А. Костенко // Пробл. эндокринологии. — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 42–45.
41. **Сазонтова Т.Г.** Механизмы кардиопротекторного действия полиненасыщенных жирных кислот класса  $n-3$  / Т.Г. Сазонтова, Ю.В. Архипенко // Пат. физиол. и эксперим. терапия. — 1997. — № 2. — С. 41–46.
42. **Симоненко В.Б.** Апоптоз и патология миокарда / В.Б. Симоненко, С.А. Бойцов, А.А. Глухов // Клин. мед. — 2000. — № 8. — С. 12–16.
43. **Содержание** фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина-1 в сыворотке крови пациентов при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы / Я.Б. Благосклонная [и др.] // Пробл. эндокринологии. — 1998. — № 4. — С. 22–24.
44. **Телкова И.Л.** Роль тиреоидных гормонов в регуляции сердечной деятельности / И.Л. Телкова, Р.С. Карпов // Клин. мед. — 2004. — № 1. — С. 12–17.
45. **Терещенко И.В.** Вегетативные нарушения при эндемическом зобе / И.В. Терещенко, Т.П. Голдырева, Е.А. Сандакова // Клин. мед. — 2003. — № 3. — С. 52–57.
46. **Титов В.Н.** Внутриклеточный дефицит полиеновых жирных кислот в патогенезе атеросклероза / В.Н. Титов // Кардиология. — 1998. — № 1. — С. 43–49.
47. **Шульгина В.Ю.** Поражение миокарда при тиреотоксикозе: Особенности течения, исходы, отдаленный прогноз / В.Ю. Шульгина, В.В. Фадеев,

- Г.А. Мельниченко // Клини. и эксперим. тиреология. — 2006. — № 4. — С. 21–30.
48. Шульгина В.Ю. Факторы риска тиреотоксической кардиомиопатии / В.Ю. Шульгина, В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко // Пробл. эндокринологии. — 2007. — № 4. — С. 22–26.
  49. Шустов С.Б. Особенности гемодинамики при нарушениях функции щитовидной железы / С.Б. Шустов, В.А. Яковлев, В.В. Яковлев // Клини. мед. — 2000. — № 8. — С. 61–65.
  50. Asayama K. Oxidative muscular injury and its relevance to hyperthyroidism / K. Asayama, K. Kato // Free Radical Biology and Medicine. — 1990. — Vol. 8. — P. 293–303.
  51. Bozcurt B. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$  promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats / B. Bozcurt, S.B. Kribbs, F.J. Clubb // Circulation. — 1998. — Vol. 97. — P. 1382–1391.
  52. Brent G.A. The molecular basis of thyroid hormone action / G.A. Brent // New Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331 (13). — P. 847–854.
  53. Colucci W.S. Apoptosis in the heart / W.S. Colucci // New Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 1224–1226.
  54. Derangement of Kurffer cell functioning and hepatotoxicity in hyperthyroid rats subjected to acute iron overload / X. Boisier [et al.] // Redox Rep. — 1999. — Vol. 4, N 5. — P. 243–250.
  55. Di Meo S. Effect of thyroid state on the morphofunctional properties of heart mitochondria / S. Di Meo, P. de Martino Rosaroll, T. De Leo // Cellular Physiology and Biochemistry. — 1992. — Vol. 2. — P. 283–292.
  56. Drugărin Doina. TH1 Cytokines in autoimmune thyroiditis / Drugărin Doina, S. Negru, A. Koreck // Rom. Arch. Microbiol. and Immunol. — 1998. — Vol. 57, N 3 (4). — P. 309–319.
  57. Fernandez V. Thyroid hormone, active oxygen, and lipid peroxidation / V. Fernandez, L.A. Videla // Handbook of free radicals and antioxidants in biomedicine. — 1989. — P. 105–115.
  58. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements and ambulatory blood pressure monitoring parameters in patients with mild essential hypertension / C. Russo [et al.] // J. Hypertens. — 1995. — Vol. 13, N 2. — P. 1823–1826.
  59. Policar R. The thyroid and the heart / R. Policar [et al.] // Circulation. — 1993. — Vol. 87. — P. 1435–1441.
  60. Task Force of the European Society of Cardiology and of the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement. Physiological Interpretation and Clinical Use // Circulation. — 1996. — Vol. 93, N 5. — P. 1043–1065.
  61. Turrens J.F. Ubisemiquinone is the electron donor for superoxide formation by complex III of heart mitochondria / J.F. Turrens, A. Alexandre, A.L. Lehninger // Arch. Biochem. and Biophys. — 1985. — Vol. 237. — P. 415–424.

#### 4.1. Роль алкоголя в генезе сердечно-сосудистых нарушений

В последнее десятилетие в Российской Федерации наблюдается неуклонный рост заболеваемости алкоголизмом и связанной с ним негативной динамики демографических и экономических показателей, что определяет несомненную актуальность данной медико-социальной проблемы [17, 28, 53, 78, 84, 94, 95]. Сердечно-сосудистая система, от состояния которой зависит лечебно-диагностическая тактика и прогноз заболевания [24, 28, 42, 46, 53, 63, 73, 74, 112, 176], является обязательной мишенью, поражающейся при алкогольной болезни. Известно, что более 15 % больных алкоголизмом умирают от сердечно-сосудистых расстройств, причем у большинства из них смерть наступает скоропостижно [7, 28, 43, 46, 47, 112]. Алкогольное поражение сердца более чем в 35 % случаев служит причиной внезапной смерти, при этом у данной категории больных на секции находят морфологические признаки, свидетельствующие о том, что непосредственной причиной их смерти могла быть фибрилляция желудочков [28, 43, 46, 93, 102, 116]. Представляется важным тот факт, что внезапная аритмическая смерть может развиваться не только у пациентов с тяжелым хроническим алкоголизмом, но и у лиц с острой алкогольной интоксикацией на этапе бытового пьянства [48, 85, 86, 94, 100, 101, 113]. Клинические и патогенетические аспекты классической алкогольной кардиомиопатии, протекающей с явлениями тяжелой сердечной недостаточности, устойчивыми нарушениями ритма и проводимости, изучены достаточно хорошо [78, 102]. Вместе с тем механизмы развития поражения сердца при острой алкогольной интоксикации однозначно не определены.

Впервые патогенное действие алкоголя на деятельность сердца отметил Wood в 1885 г. [176], а уже в 1902 г. MacKenzie предложил термин «алкогольное поражение сердца» (АПС) [162].

---

\* Совместно с В.В. Горбуновым.

Позже в 1957 г. W. Brigden ввел понятие «алкогольная кардиомиопатия», подчеркивая, что поражение сердца имеет не воспалительное и не коронарное происхождение. В настоящий период в отечественной литературе алкогольное поражение определяется как некоронарогенное заболевание сердца у больных алкоголизмом или злоупотребляющих алкоголем, связанное с поражением миокарда, характеризующееся клинически болевым синдромом, нарушениями ритма, увеличением сердца, лево- и правожелудочковой недостаточностью, низким или высоким сердечным выбросом, а морфологически — дистрофическими и атрофическими изменениями кардиомиоцитов, жировой инфильтрацией интерстиция, лизосом, миофибрилл, микроангиопатией, периваскулярным фиброзом и миокардиосклерозом, а при развитии алкогольного токсического инфаркта и зонами некроза [25, 28, 43, 45, 50]. Данное определение характеризует все возможные варианты АПС: классическую, квазиишемическую и аритмическую форму [110]. Однако в клинической практике поражение сердца с выраженными морфологическими изменениями встречается редко, а наиболее частой формой АПС (более 90 %) является аритмическая [24, 33, 36, 46]. По классификации ВОЗ, различные варианты поражения сердца алкогольной природы отнесены к группе специфических заболеваний миокарда и названы «заболеваниями миокарда при злоупотреблении алкоголем». Учитывая некоторую громоздкость этого термина, эксперты ВОЗ предложили термин «алкогольное поражение сердца» (АПС) [48, 100]. Ряд исследователей предлагают выделить такое понятие, как АПС, у больных с острым отравлением этанолом в связи с тем, что у этих пациентов имеются существенные различия патогенеза, особенности диагностики и лечения [28, 47, 48, 100, 101, 140]. Показано, что при остром АПС, несмотря на отсутствие грубых морфологических изменений сердца, транзиторные нарушения ритма сердца нередко носят фатальный характер [28, 113].

Наркологи и токсикологи крайне редко (менее 2 %) выявляют признаки алкогольного поражения сердца у больных с алкогольной болезнью, тогда как при тщательном кардиологическом обследовании примерно у 50 % из этих пациентов диагностируются клинически значимые кардиальные нарушения [7, 43, 44, 79]. Трудности диагностики АПС связаны с тем, что в абсолютном большинстве случаев единственным проявлением заболевания служат скрытые жизнеопасные преходящие нарушения рит-



ма сердца [28, 42, 43, 113]. Гемодинамически значимое снижение сократительной способности миокарда при АПС встречается нечасто, а диастолическую дисфункцию и структурные изменения сердца можно диагностировать только при эхокардиографии, которая крайне редко проводится данной категории больных. Необходимо отметить, что имеющиеся немногочисленные литературные данные о кардиогемодинамических расстройствах при алкогольной болезни весьма противоречивы. Одни авторы указывают на доминирование процессов дилатации полостей сердца и снижение насосной функции миокарда, другие, напротив, отмечают гипертрофию кардиомиоцитов как ведущий вариант ремоделирования с сохраненной или даже повышенной систолической функцией [4, 18, 46, 79, 102, 105, 128, 148, 173, 175].

Сложность постановки диагноза АПС связана и с отсутствием четких морфологических критериев данного заболевания. Так, ряд исследователей не нашли существенных различий между биоптатами сердца больных АПС и идиопатической дилатационной кардиомиопатией [79]. Более того, патологоморфологическое исследование позволяет выявлять лишь поздние стадии алкогольной кардиомиопатии, когда уже имеются: гипертрофия желудочков сердца, закругление его верхушки, скопление жировой ткани под эпикардом, расширение полостей, особенно левого желудочка, рост размеров и массы сердца до 300–500 г за счет увеличения массы жира, немногочисленные очаги склероза [50]. Имеются некоторые неспецифичные общие признаки патогистологических изменений миокарда при остром и хроническом воздействии этанола, характеризующиеся белковой и жировой дистрофией кардиомиоцитов, носящей очаговый характер [79], возможно наличие очагов гипертрофии и атрофии мышечных волокон, при этом ядра кардиомиоцитов пикнотичные, различной формы: прямоугольные, вытянутые или неправильной формы [211]. Стромальные изменения при этой патологии характеризуются разрастанием и склерозом межучасточной соединительной ткани, особенно периваскулярно, принимающими очаговый или диффузный характер [182, 183]. Вместе с тем, как показывают результаты экспериментальных исследований, выделяется ряд существенных различий патоморфологических изменений миокарда при острой и хронической интоксикации этанолом. Установлено, что однократное введение токсической дозы этанола вызывает в миокарде метаболические изменения и повреждения его структур уже через 30 мин, особенно в микро-

циркуляторном русле, а через 3 ч отмечается распространенная фрагментация мышечных волокон, появление фуксинофильных вставочных дисков; через 24–48 ч возникают очаги коагуляционного некроза с накоплением в саркоплазме кардиомиоцитов PAS-положительного материала, отмечаются образование круглоклеточных перифокальных инфильтратов, увеличение ширины вставочных дисков, асинхронное сокращение кардиомиоцитов во всех слоях миокарда. При электронно-микроскопическом исследовании характерным признаком острого воздействия этанола являются изменения в митохондриях с нарушением целостности их наружной мембраны, расширение канальцев саркоплазматического ретикулула и T-системы [108].

При хронической алкогольной интоксикации вместе с малоизмененными кардиомиоцитами встречаются и кардиомиоциты с участками пересокращения миофибрилл, вокруг которых митохондрии образуют компактные скопления; имеется также гипертрофия и атрофия мышечных волокон с большим числом липидных включений [65].

Представленные данные свидетельствуют о сложных многообразных механизмах, лежащих в основе формирования АПС. Этанол является низкомолекулярным, высоко гидрофильным и липофильным соединением, легко проникающим в ткани [144]. Метаболизируется этанол преимущественно в печени при помощи ферментных систем: алкогольдегидрогеназной (до 80 %), митохондриальной этанол-окисляющей системы (10–20 %) и каталазной (менее 5 %) [50, 78, 140, 141, 174, 175]. Основной метаболит алкоголя — ацетальдегид, который обладает выраженной токсичностью [19, 25, 172, 174, 175]. При длительной алкогольной интоксикации происходит истощение возможностей вышеуказанных ферментных систем, что приводит к резкому увеличению концентрации в крови этанола и ацетальдегида, оказывающих кардиотоксичное действие. В связи с этим чувствительность миокарда к повреждающему действию этанола во многом зависит от количественных и качественных характеристик расщепляющих его энзимов, запас которых, вероятно, генетически детерминирован [79, 90].

Пусковым звеном в развитии АПС является прямое кардиотоксическое действие этанола и ацетальдегида на структурные компоненты кардиомиоцитов и метаболические процессы в миокарде. Так, под воздействием ацетальдегида усиливается перекисное окисление липидов (ПОЛ) биомембран, приводящее к

изменению их липидного состава, нарушению функции мембранных ферментов и прямому разрушению мембран [6, 19, 34, 53, 55, 85, 113]. Возникающие при этом нарушения ионной проницаемости, с одной стороны, приводят к утечке ионов калия, магния, фосфора; с другой — к перегрузке кардиомиоцитов кальцием, обладающим повреждающим действием [6, 55, 100, 129, 147].

Этанол, в свою очередь, оказывает прямое повреждающее действие на систему окислительного фосфорилирования в митохондриях вследствие образования этиловых эфиров жирных кислот, что в конечном итоге приводит к энергетическому дефициту и повышенной потребности миокарда в кислороде [8, 24, 25, 34, 109]. При снижении аэробных окислительных процессов компенсаторно индуцируется анаэробный гликолиз, что ведет к снижению запасов гликогена и накоплению недоокисленных продуктов распада [160]. Таким образом, ослабление дыхательной активности митохондрий, увеличение притока кальция и усиление выработки лактата и пирувата обуславливают появление зон гипоксии и очагов некроза, что клинически проявляется сердечной недостаточностью и различными аритмиями [47, 89, 169].

В норме основным источником энергии для миокарда служат жирные кислоты, при алкогольной интоксикации продукты метаболизма этанола (ацетат) являются легко утилизируемым энергетическим субстратом, вследствие чего избыток неиспользованных в  $\beta$ -окислении жирных кислот, с одной стороны, этерифицируется до нейтральных липидов, способствуя развитию миокардиодистрофии, с другой — оказывает детергентное действие [8, 24, 25, 116].

Важное значение в развитии АПС имеют диспротеинемия и нарушение обмена аминокислот в миокарде. В частности, дизаминацидемия в виде снижения концентрации аминокислот с разветвленной цепью и увеличения содержания ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина и триптофана) оказывает существенное влияние на формирование алкогольного поражения миокарда [98, 99].

В последнее время большое значение в патогенезе алкогольных поражений сердца придают нарушениям микроциркуляции. По современным представлениям, прежде чем алкоголь проникнет в кардиомиоциты, он должен преодолеть гистогематический барьер (ГГБ) сердца — сложную систему структурно-функцио-

нального взаимодействия микроциркуляторного русла и кардиомиоцитов [108]. В состав ГГБ миокарда входят сосуды капиллярного русла, периваскулярная соединительная ткань и саркоплазма кардиомиоцитов.

При остром воздействии этанола, когда концентрация его в крови высока, он оказывает прямое токсическое действие как на сосудистую стенку, так и на форменные элементы крови, особенно эритроциты; при этом нарушается реология крови, расширяются капилляры, снижается скорость кровотока, возрастает агрегация эритроцитов в виде стазов и слайдж-феномена [102]. Кроме того, острая алкогольная интоксикация приводит к набуханию эндотелия сосудов, разрушению их базальной мембраны с плазморрагией и фибриноидным некрозом стенок артериол [116]. В совокупности это ведет к гипоксии, которая в сочетании с этанолом вызывает дистрофические изменения эндотелиоцитов. Представленные изменения способствуют нарастанию сосудистой проницаемости и выходу этанола из кровотока в окружающую ткань, где он легко растворяется в липидах клеточных мембран, вызывая нарушения их структуры [145]. При хронической алкогольной интоксикации в эндотелии мелких сосудов отмечаются не только дистрофические, но и атрофические изменения [50, 100, 128, 140].

Другим важнейшим звеном патогенеза острого алкогольного поражения сердца являются нарушения адекватного функционирования вегетативной нервной системы, возникающие у данной категории больных [26, 99, 100]. Наиболее выраженные вегетативные расстройства, проявляющиеся пансимпатикотонией, наблюдаются при алкогольном абстинентном синдроме. У этих пациентов гиперкатехоламинемия вызывает увеличение потребности миокарда в кислороде и может быть причиной некоронарогенных некрозов [27, 87, 89]. При длительном употреблении алкоголя в сердце разрушаются симпатические нейроны и снижается запас в них норадреналина. Вследствие этого повышается чувствительность кардиомиоцитов к периферическим катехоламинам, что обуславливает уязвимость миокарда к любым стрессовым ситуациям [170].

Немаловажная роль отводится катехоламинам в регуляции метаболических реакций, в частности процессов липопероксидации. При этаноловой интоксикации, в условиях повышенного содержания адреналина и норадреналина, увеличивается образование продуктов ферментативного и неферментативного окис-

ления —  $O_2$ ,  $H_2O_2$ , адренохрома, что приводит к активации процессов ПОЛ [6, 19, 130]. Наряду с этим под влиянием высоких концентраций катехоламинов происходит истощение антиокислительных ресурсов [6, 34, 74, 86, 113].

Необходимо отметить, что представленные выше обобщенные литературные данные во многом раскрывают понимание процессов формирования алкогольного поражения сердца, однако целый ряд метаболических и электрофизиологических механизмов кардиотоксического действия этанола (особенно при острой алкогольной интоксикации) остаются неизученными, многие результаты, полученные в эксперименте, не совпадают с данными *in vivo*, а группы исследованных больных в большинстве случаев несопоставимы по клинико-инструментальным критериям.

#### **4.2. Нарушения сердечного ритма и состояние кардиогемодинамики при острой алкогольной интоксикации**

В наше исследование были включены пациенты с тяжелым отравлением алкоголем в возрасте до 35 лет, поступающие в стационар с клиникой алкогольной комы и концентрацией алкоголя в крови более 3,5‰, не имеющие тяжелых поражений внутренних органов вследствие алкогольной висцеропатии и другой сопутствующей патологии. Большинство обследованных пациентов «находились на этапе бытового пьянства»; в случае же диагностики хронического алкоголизма в исследование включались лишь лица с запойной формой пьянства, у которых развитие алкогольного эксцесса происходило после длительного периода воздержания. Представленные контингенты пациентов были сопоставимы по клиническим и лабораторно-инструментальным данным, поэтому их объединили в одну основную группу — больные с острой алкогольной интоксикацией. Все клинические и параклинические исследования проводились в период алкогольного абстинентного синдрома — на 2–4-е сутки от момента последнего употребления алкоголя.

Критериями исключения из исследования явились: возраст старше 35 лет, гипертоническая болезнь и симптоматические артериальные гипертензии, различные заболевания сердца (ИБС во всех ее проявлениях, некоронарогенные поражения миокарда, гипертрофия миокарда и т.д.), нарушения липидного обмена,

нарушения функции щитовидной железы, злокачественные новообразования, болезни крови, анемия, хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, хроническая почечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность, воспалительные заболевания любой локализации (острые, хронические в стадии обострения).

Стандартизация показателей проводилась на группе из 34 здоровых человек, у которых при клиническом, лабораторном и инструментальном обследованиях не выявлено патологических отклонений от принятых нормативов.

Среди включенных в исследование пациентов практически в равной степени были представлены возрастные группы от 21 года до 30 лет и от 31 года до 35 лет (50,0 и 46,1 % соответственно). Значительно меньше пациентов было в возрастной группе менее 20 лет (3,9 %), что не определялось условиями отбора. Возможно, указанные различия объясняются большей распространенностью алкогольной болезни среди старших возрастных групп.

Алкогольный абстинентный синдром был представлен вегетосоматическими проявлениями в виде головной боли, ощущения «разбитости», мышечной дрожи, зябкости, отсутствия аппетита, сухости во рту, тревожного сна, раздражительности, возникающих на второй день после отмены этанола и продолжающихся до 4–5 дней. При тщательном изучении клинической картины заболевания выявлено, что довольно часто пациенты предъявляли жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы: боли и тяжесть в области сердца, сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца, чувство нехватки воздуха, страх смерти и т.д. Более половины больных предъявляли жалобы психического характера: на напряжение, тревогу, беспокойство, страх, кошмарные сновидения, непереносимость громких звуков, агрессивность. Также встречались жалобы со стороны центральной нервной системы: головокружение, потемнение в глазах, мелькание мушек перед глазами, пульсация в висках, головные боли с позывами на тошноту. Следует отметить, что сердечно-сосудистые жалобы, как правило, выявлялись только при направленном опросе, что свидетельствует об их субъективно-второстепенной роли. Даже при наличии объективных проявлений они остаются на втором плане, и больные фиксированы на плохом общем самочувствии, снижении настроения, отсутствия сна и аппетита, влечении к спиртному. Только при купировании

психовегетативных нарушений сердечно-сосудистые жалобы актуализируются и выходят на первый план, нередко снижая качество жизни пациента в период становления ремиссии.

Основным клиническим критерием острого АПС является появление различных транзиторных нарушений ритма сердца и проводимости, имеющих четкую связь с алкогольным эксцесом, при отсутствии дилатации камер и застойной сердечной недостаточности.

По результатам проведенного нами исследования у 61 пациента диагностировано острое АПС. Учитывая тот факт, что нечастые желудочковая и наджелудочковая экстрасистолии могут наблюдаться у здоровых людей [70], для разграничения нарушений ритма сердца, обусловленных острым АПС, в нашем исследовании мы принимали во внимание лишь потенциально жизнеопасные аритмии, такие как пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия; пароксизмы фибрилляции и трепетания предсердий; желудочковые экстрасистолы 3–5-го класса по Lowy; пароксизмальная желудочковая тахикардия. При этом учитывалась четкая связь с приемом алкоголя и транзиторность выявляемых аритмий (после выхода из алкогольного абстинентного синдрома нарушений ритма сердца, по результатам суточного холтеровского мониторирования ЭКГ, не зафиксировано).

Группа больных с ОАПС и с острой алкогольной интоксикацией без аритмий были сопоставимыми по общеклиническим лабораторно-инструментальным показателям.

Всем пациентам проводилась стандартная дезинтоксикационная терапия (зондовое промывание желудка и проведение форсированного диуреза), введение витаминов группы В, С, тиосульфата натрия, унитиола. С целью купирования психических нарушений большинству пациентов вводили транквилизаторы, при необходимости добавляли нейролептики. Кроме того, в комплексной терапии некоторые пациенты принимали ноотропные препараты.

При регистрации стандартной ЭКГ у 71,2 % больных выявлена синусовая тахикардия различной степени выраженности, а у 19,2 % пациентов была зарегистрирована синусовая аритмия. Более серьезные нарушения ритма в виде пароксизмов наджелудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий выявлялись в 0,5 и 1,0 % случаев соответственно. Помимо этого, у 9,6 % обследованных отмечалось появление желудочковых экстрасистол, которые у 1,5 % пациентов были групповыми, у 1,0 политопны-



ми, у 0,5 % носили характер *R* на *T*. У 13,1 % больных отмечались единичные наджелудочковые экстрасистолы.

У 32,3 % больных с острой алкогольной интоксикацией отмечались изменения конечной части желудочкового комплекса, проявляющиеся нарушениями процессов реполяризации, снижением амплитуды или незначительной инверсией зубца *T*.

При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ нарушения сердечного ритма обнаруживались значительно чаще (табл. 4.1).

Так, синусовая тахикардия регистрировалась у большинства больных, носила выраженный характер с периодами усиления в момент выполнения даже незначительных физических нагрузок (хождение по палате, прием пищи и т.д.). Отмечалось отсутствие адекватного снижения частоты сердечных сокращений в ночные часы. У 16,7 % пациентов регистрировали различные пароксизмальные нарушения ритма: у 6,1 % — пробежки наджелудочковой тахикардии с частотой сердечных сокращений от 160 до 200 уд./мин; у 7,6 % — пароксизмы тахисистолической формы фибрилляции предсердий с частотой сердечных сокращений от 130 до 180 уд./мин и у 3,0 % больных выявлялись пробежки па-

Таблица 4.1

Результаты ХМ ЭКГ у больных с острой алкогольной интоксикацией

Электрокардиографические симптомы	Число больных	Процент больных
Нарушения ритма		
Синусовая тахикардия	185	93,4
Синусовая аритмия	51	25,7
Пароксизмы наджелудочковой тахикардии	12	6,1
Пароксизмы фибрилляции предсердий	15	7,6
Пароксизмы желудочковой тахикардии	6	3,0
Нарушения возбудимости		
Наджелудочковая экстрасистолия	105	53,0
Желудочковая экстрасистолия	39	19,7
Мономорфные	19	9,6
Политопные	11	5,5
Ритмированные	12	6,1
Ранние ( <i>R</i> на <i>T</i> )	9	4,5
Сочетание разных видов аритмий	11	5,5
Изменения конечной части желудочкового комплекса		
Нарушения процессов реполяризации	69	34,8
Снижение амплитуды зубца <i>T</i>	54	27,3
Инверсия зубца <i>T</i>	16	8,0

роксимальной желудочковой тахикардии. Более чем у половины больных с тяжелым отравлением этанолом была зафиксирована наджелудочковая экстрасистолия и у 19,7 % — желудочковая экстрасистолия различных градаций по Lown. У 5,5 % пациентов зафиксировано сочетание различных видов аритмий.

Изолированные наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы считались неопасными [70, 71]; однако суммарно в 30,8 % случаев выявлены жизнеугрожающие нарушения ритма (пароксизмальные наджелудочковые тахикардии и желудочковые аритмии высоких классов по Lown), которые и послужили основным диагностическим критерием острого АПС [113].

Следует отметить тот факт, что у большого количества пациентов указанные нарушения ритма не сопровождались какими-либо субъективными ощущениями и проявлениями.

Помимо этого, у одной трети больных с острой алкогольной интоксикацией отмечалось изменение конечной части желудочкового комплекса, проявляющееся нарушением процессов реполяризации, уплощением и инверсией зубца *T*. Данные изменения, вероятнее всего, связаны с тяжелым вегетативным дисбалансом, электролитными сдвигами, тяжелыми дистрофическими нарушениями в сердечной мышце.

Таким образом, в нашем исследовании лишь у 8 (4,0 %) пациентов диагноз острого АПС был выставлен по стандартной ЭКГ. Проведение же суточного мониторинга ЭКГ увеличивало выявляемость скрытых жизнеопасных аритмий на 86,9 % и позволило у 61 пациента (30,8 %) диагностировать ОАПС.

Отмечается возможность различных вариантов ремоделирования миокарда при алкогольной болезни, проявляющаяся гипертрофией стенок либо дилатацией полостей сердца [4, 18, 46, 79, 102, 104, 105, 173, 175]. Достаточно полно изучено состояние сократительной способности миокарда при алкогольном поражении сердца [76, 79, 104]. Имеются единичные исследования изменений диастолической функции ЛЖ при алкоголизме [14, 18, 30]. Однако многие вопросы взаимоотношений структурно-функциональных показателей с процессами аритмогенеза при остром алкогольном поражении сердца остаются неразрешенными.

С учетом вышеизложенного нами изучены основные морфофункциональные параметры сердца, включая аритмии. Эхокардиографическое исследование проведено у 198 пациентов, находившихся в состоянии абстиненции. В зависимости от наличия или отсутствия транзиторных нарушений ритма сердца, как уже

говорилось выше, все больные были разделены на две группы: 61 пациент с ОАПС и 137 больных с абстинентным синдромом, у которых при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ жизнеопасные нарушения ритма и проводимости отсутствовали.

По возрасту, длительности последнего злоупотребления алкоголем, концентрации алкоголя в крови, значениям общеклинических лабораторных тестов (общий анализ крови, уровень сывороточных трансаминаз и т.д.) различий между обследуемыми группами больных не выявлено. Результаты эхокардиографического исследования больных с острой алкогольной интоксикацией в зависимости от наличия острого АПС приведены в табл. 4.2.

Как видно из данных, представленных в указанной таблице, у больных с острой алкогольной интоксикацией отмечалось достоверное увеличение ЧСС по сравнению с контрольной группой, причем наиболее выраженная тахикардия наблюдалась у пациентов с острым АПС (увеличение ЧСС более чем на 50 % по сравнению с контролем и на 14 % по сравнению с пациентами без нарушений сердечного ритма), что, вероятно, является

Таблица 4.2

**Эхокардиографические показатели больных с острой алкогольной интоксикацией ( $M \pm SD$ )**

Показатель	Контроль ( $n = 34$ )	Больные без АПС ( $n = 137$ )	Больные с АПС ( $n = 61$ )
Возраст, лет	29,0±4,6	30±3,6	31±4,1
Длительность последнего злоупотребления алкоголем, дней	—	10,4±1,3	11,2±3,4
Концентрация этанола в крови	—	3,4±0,3	3,5±0,5
ЧСС, уд./мин	68,5±8,5	84,7±11,1*	96,9±7,5*, #
Аорта, мм	30,3±3,2	32,6±2,8*	32,3±2,1*
ЛП, мм	31,3±2,6	32,2±3,6	34,6±3,1*, #
ПЖ, мм	17,7±1,6	20,1±3,2*	21,4±3,8*
КСР, см	3,4±0,3	3,2±0,4	3,3±0,3
КДР, см	4,9±0,4	4,9±0,4	5,0±0,4
КДР/S, см/м <sup>2</sup>	2,68±0,1	2,7±0,2	2,8±0,1*
ln Fs, усл. ед.	3,5±0,6	3,5±0,3	3,5±0,2
ln ТЗС, усл. ед.	1,9±0,1	2,2±0,1*	2,3±0,1*
ln МЖП, усл. ед.	2,0±0,1	2,1±0,1*	2,1±0,2*
ММ ЛЖ, г	119,4±20,4	139,5±18,7*	152,1±14,4*
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	64,4±6,2	79,1±15,5*	82,9±17,1*
ИОМ	0,7±0,04	0,6±0,2*	0,7±0,1
КСМС, × 10 <sup>3</sup> дин/см <sup>2</sup>	49,9±4,3	51,9±4,2	51,9±3,4

Примечание. \* — достоверность различий показателей с контрольной группой; # — между группами больных ( $p < 0,05$ ).

следствием как непосредственно токсического влияния этанола, так и проявлением тяжелого вегетативного дисбаланса с преобладанием симпатических влияний на сердце. При анализе эхокардиографических показателей выявлено, что у больных с тяжелым отравлением алкоголем происходило некоторое увеличение размеров камер сердца по сравнению с контрольной группой: правого желудочка (ПЖ) на 17,3 %, а левого предсердия (ЛП) на 9,5 % соответственно. Указанные изменения носили более выраженный характер у пациентов, имеющих преходящие аритмии, однако статистической значимости достигли только различия размеров левого предсердия ( $p < 0,05$ ).

В изучаемых группах отмечалось достоверное симметричное увеличение толщины задней стенки левого желудочка (ТЗС) и утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП) по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Масса миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) и ее индексированная величина к поверхности тела (ИММ ЛЖ) у больных 1-й и 2-й группы были выше, чем в контроле, однако между собой достоверно не различались. Расчет индекса объем/масса (ИОМ) у пациентов с ОАПС не обнаружил статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об участии в ремоделировании миокарда у этих больных как процессов гипертрофии стенок, так и дилатации камер сердца. И наоборот, у пациентов с острой алкогольной интоксикацией, не имеющих аритмии, процессы утолщения стенок превалировали над приростом объема полости, что приводило к достоверному снижению ИОМ по сравнению с контрольной группой. Необходимо отметить, что все вышеперечисленные морфометрические изменения у обследованных больных, хотя и носили достоверные межгрупповые различия, однако не достигали патологических значений.

В процессе ремоделирования левого желудочка, согласно законам гидродинамики, происходит компенсация возрастающей нагрузки на миокард в фазу систолы. У пациентов с ОАИ не наблюдалось достоверных изменений такого функционального показателя, как конечный систолический меридиональный стресс (КСМС), отражающего напряжение в стенке миокарда в фазу систолы. Данный факт свидетельствует о том, что вышеперечисленные варианты ремоделирования левого желудочка являются оптимальными, так как в этом случае отмечается наименьшее нарушение других кардиогемодинамических параметров [75].

Таким образом, у пациентов с ОАПС морфометрические параметры сердца в целом не отличаются от нормальных значений, хотя надо отметить, что у этих больных уже фиксируются начальные этапы ремоделирования, носящие компенсаторный характер, при этом тенденция к дилатации камер сердца является потенциально более неблагоприятной, чем утолщение стенок.

Есть данные, согласно которым нарушения диастолической функции служат наиболее ранними признаками заболеваний сердца, предшествуя развитию нарушений систолической функции [22, 30, 42]. Однако большинство отечественных и зарубежных авторов [15, 21, 43] отмечают при хронической алкогольной интоксикации нарушения глобальной сократимости; диастолические же нарушения при алкоголизме стали изучаться не так давно.

При анализе кардиогемодинамических показателей, характеризующих функцию левого желудочка, выявлены наиболее существенные изменения (табл. 4.3).

Так, у пациентов с ОАПС зарегистрировано увеличение ударного объема (УО), ударного индекса (УИ), минутного объема (МО) и сердечного индекса (СИ) по сравнению как с контролем, так и с больными группы 2. Напротив, у пациентов группы 2 отмечалось достоверное снижение ударного объема и ударного индекса ( $p < 0,05$ ). При этом у больных группы 1 указанные изменения происходили на фоне значительно возрастающего КСО и менее значимого увеличение КДО, что приводило к достоверному снижению такого расчетного показателя, как фракция выброса ( $p < 0,05$ ); у пациентов же 2-й группы увели-

Таблица 4.3

Эхокардиографические показатели больных с острой алкогольной интоксикацией ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль ( $n = 34$ )	Больные без АПС ( $n = 137$ )	Больные с АПС ( $n = 61$ )
ln КСО, усл. ед.	$3,4 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,2^*, \#$
ln КДО, усл. ед.	$4,4 \pm 0,1$	$4,4 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,2^*, \#$
ln иКДО, усл. ед.	$3,8 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,1$	$4,1 \pm 0,2^*, \#$
ln УО, усл. ед.	$3,9 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,2^*$	$4,1 \pm 0,3^*, \#$
ln УИ, усл. ед.	$3,3 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,1^*$	$3,6 \pm 0,2^*, \#$
ln МО, усл. ед.	$1,2 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,2^*$	$1,8 \pm 0,2^*, \#$
ln СИ, усл. ед.	$0,6 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,2^*$	$1,1 \pm 0,3^*, \#$
ФВ, %	$63,3 \pm 6,4$	$59,5 \pm 7,4$	$57,7 \pm 6,3^*$

Примечание. \* — достоверность различий показателей с контрольной группой; # — между группами больных ( $p < 0,05$ ).

чение указанных объемов носило равномерный характер и не приводило к значимому снижению фракции выброса.

Необходимо отметить, что среди всех больных с тяжелой этаноловой интоксикацией у 59 пациентов (29,8 %) зарегистрировано снижение фракции выброса ниже нормы. Учитывая этот факт, было решено провести разделение пациентов с острой интоксикацией алкоголем по данному признаку. Кардиогемодинамические параметры у лиц с тяжелым отравлением этанолом в зависимости от значения фракции выброса левого желудочка представлены в табл. 4.4.

Установлено, что у пациентов со сниженной фракцией выброса отмечалась достоверно более высокая частота сердечных сокращений по сравнению с больными, у которых сократимость левого желудочка не страдала.

Таблица 4.4

Эхокардиографические показатели больных с острой алкогольной интоксикацией с нормальной и сниженной фракцией выброса ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль (n = 34)	Больные с ОАИ	
		с нормальной фракцией выброса (n = 139)	со сниженной фракцией выброса (n = 59)
ЧСС, уд./мин	68,5±8,5	82,4±10,9*	90,1±12,1*.#
Аорта, мм	30,3±3,2	32,5±2,8*	32,3±2,4
ЛП, мм	31,3±2,6	32,2±3,8	33,1±3,1
ПЖ, мм	17,7±1,6	20,4±3,5*	20,8±3,1*
КСР, см	3,4±0,3	3,2±0,3	3,2±0,5
КДР, см	4,9±0,4	5,1±0,4	4,7±0,5
КДР/S, см/м <sup>2</sup>	2,68±0,1	2,8±0,3*	2,6±0,3
In Fs, усл. ед.	3,5±0,6	3,5±0,2	3,5±0,3
In ТЗС, усл. ед.	1,9±0,1	2,1±0,1*	2,1±0,1*
In МЖП, усл. ед.	2,0±0,1	2,2±0,12*	2,2±0,15*
In КСО, усл. ед.	3,4±0,3	3,4±0,3	3,9±0,2*.#
In КДО, усл. ед.	4,4±0,1	4,4±0,3	4,4±0,2
In иКДО, усл. ед.	3,8±0,1	3,9±0,2	3,9±0,2
In УО, усл. ед.	3,9±0,2	4,1±0,3	3,6±0,2*.#
In УИ, усл. ед.	3,3±0,1	3,4±0,2	3,0±0,2*.#
In МО, усл. ед.	1,2±0,1	1,6±0,4	1,1±0,3#
In СИ, усл. ед.	0,6±0,1	1,0±0,3*	0,6±0,2#
ФВ, %	63,5±6,5	63,8±8,9	43,5±4,9*.#
ММ ЛЖ, г	119,4±20,4	146,6±14,1*	134,2±16,4*
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	64,4±6,2	82,9±15,1*	73,5±9,4*.#
ИОМ	0,7±0,04	0,6±0,2	0,7±0,3
КСМС, × 10 <sup>3</sup> дин/см <sup>2</sup>	49,9±4,3	52,1±4,1	51,6±3,7

Примечание. \* — достоверность различий показателей с контрольной группой; # — достоверность отличий между группами больных ( $p < 0,05$ ).

У пациентов группы 1 происходило увеличение КСО в среднем на 12,8 % по сравнению как с контрольной, так и с группой 2. Это приводило к закономерному снижению УО ЛЖ (на 13,9 % по сравнению с группой 2), ударного индекса (на 13,3 %), минутного объема (на 45,5 %) и сердечного индекса (на 66,7 %), данные изменения статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В изучаемых группах выявлялось достоверное увеличение ИММ ЛЖ по сравнению с контролем (на 12,4 % для группы 1 и на 22,3 % для группы 2). При этом у больных с систолической дисфункцией отмечался более низкий индекс массы миокарда по сравнению с группой 2 (на 12,8 %), что связано с меньшей степенью утолщения стенок левого желудочка и тенденцией к дилатации камер сердца у этих больных.

Для изучения диастолической функции левого желудочка были изучены показатели трансмитрального потока, оцененные при эхокардиографическом исследовании. В нашем исследовании встречались лишь два типа спектра потока: нормальный и гипертрофический. Динамика изменений показателей трансмитрального потока представлена в табл. 4.5.

Из представленных в таблице данных видно, что у пациентов с острой алкогольной интоксикацией в различной степени нарушались активная релаксация ЛЖ и характер его диастолического наполнения. Так, у этой категории больных происходило снижение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (снижение пика  $E$ ), увеличение кровотока во время предсердной систолы (увеличение пика  $A$ ), уменьшение отношения  $E/A$  и некоторое увеличение времени изоволюметрического расслабле-

Таблица 4.5

Показатели диастолической функции левого желудочка у пациентов острой алкогольной интоксикацией с учетом наличия ОАПС ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль ( $n = 34$ )	Больные с ОАИ	
		без АПС ( $n = 137$ )	с АПС ( $n = 61$ )
$E$ , см/с	$89,3 \pm 15,8$	$60,6 \pm 11,5^*$	$51,9 \pm 9,8^* \#$
$A$ , см/с	$46,8 \pm 8,1$	$62,3 \pm 10,4^*$	$62,1 \pm 12,8^*$
$E/A$ , усл. ед.	$1,91 \pm 0,2$	$0,98 \pm 0,2^*$	$0,84 \pm 0,2^* \#$
ФМН, мс	$171,1 \pm 5,1$	$157,9 \pm 20,8^*$	$150,4 \pm 18,9^*$
ВИВР, мс	$57,1 \pm 9,4$	$66,8 \pm 4,7^*$	$64,6 \pm 19,1^*$

Примечание. \* — достоверность различий показателей с контрольной группой; # — достоверность отличий между группами больных ( $p < 0,05$ ).



ния, указанные изменения были достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Наиболее выражено диастолическая функция страдала у больных, имеющих транзиторные жизнеопасные нарушения ритма сердца (ОАПС).

При оценке диастолической функции в виде качественного признака (есть — нет), выявлено, что при острой алкогольной интоксикации более чем у половины пациентов (54 %) диагностируется диастолическая дисфункция ЛЖ.

Изменения основных кардиогемодинамических показателей в зависимости от наличия диастолической функции представлены в табл. 4.6.

Согласно полученным данным, более выраженное утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ наблюдалось в группе пациентов с острым отравлением алкоголем, имеющих нарушение диастолической функции ( $p < 0,05$ ), что

Таблица 4.6

Изменения кардиогемодинамических показателей в зависимости от состояния диастолической функции левого желудочка ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль ( $n = 34$ )	Больные без диастолической дисфункции ( $n = 91$ )	Больные с диастолической дисфункцией ( $n = 107$ )
ЧСС, уд./мин	68,5±8,5	81,4±8,7*	91,9±14,4*.#
Аорта, мм	30,3±3,2	32,3±2,6	32,5±2,5
ЛП, мм	31,3±2,6	32,5±3,5	33,3±4,1
ПЖ, мм	17,7±1,6	20,1±2,6*	20,9±3,5
КСР, см	3,4±0,3	3,2±0,4	3,3±0,3
КДР, см	4,9±0,4	4,9±0,4	5,1±0,4
КДР/S, см/м <sup>2</sup>	2,7±0,1	2,8±0,3	2,8±0,3
ln Fs, усл. ед.	3,5±0,6	3,5±0,3	3,5±0,2
ln ТЗС, усл. ед.	1,9±0,1	2,0±0,1*	2,1±0,1*.#
ln МЖП, усл. ед.	2,0±0,1	2,1±0,1*	2,2±0,1*.#
ln КСО, усл. ед.	3,4±0,3	3,5±0,4	3,5±0,3
ln КДО, усл. ед.	4,4±0,1	4,4±0,2	4,5±0,2
ln иКДО, усл. ед.	3,8±0,1	3,9±0,2	3,9±0,1
ln УО, усл. ед.	3,9±0,2	3,9±0,2	3,9±0,3
ln УИ, усл. ед.	3,3±0,1	3,3±0,3	3,4±0,1
ln МО, усл. ед.	1,2±0,1	1,3±0,1*	1,5±0,2*.#
ln СИ, усл. ед.	0,6±0,1	0,8±0,2*	1,1±0,2*.#
ФВ, %	63,5±6,5	58,1±6,7*	59,1±5,6*
ММ ЛЖ, г	119,4±20,4	135,6±21,9*	149,8±19,7*.#
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	64,4±6,2	75,9±8,4*	83,8±9,7*.#
ИОМ	0,7±0,04	0,7±0,3	0,6±0,2*
КСМС, × 10 <sup>3</sup> дин/см <sup>2</sup>	49,9±4,3	51,5±4,1	53,1±3,4*

Примечание. \* — достоверность отличий с контрольной группой; # — достоверность отличий между группами больных ( $p < 0,05$ ).

свидетельствует о влиянии патологических механизмов на процессы расслабления ЛЖ. В этой же группе пациентов регистрировалось симметричное увеличение толщины стенок ЛЖ (относительная толщина задней стенки и межжелудочковой перегородки были равны), превосходящее аналогичные параметры контрольной группы, однако не превышающее границы нормы. Размеры же ЛЖ, левого предсердия, объемы ЛЖ у пациентов с нарушенной диастолической функцией во всех группах сравнения достоверно не менялись.

Обращает на себя внимание, что у больных с диастолической дисфункцией, с одной стороны, регистрировалась наибольшая масса миокарда ЛЖ (она составила 110,5 % по сравнению с больными без диастолической дисфункции и 125,5 % по сравнению с контрольной группой) и ее индексированная к поверхности тела величина (на 10,4 % по сравнению с группой 2 и на 30,1 % по сравнению с контролем), с другой стороны, наблюдалось достоверное снижение индекса объем/масса на 16,6 % ( $p < 0,05$ ). Указанные изменения свидетельствуют о преобладании тенденций к гипертрофии у этих больных, что, вероятно, и лежит в основе нарушения процессов расслабления [14, 15, 30].

Выявленное у пациентов с диастолической дисфункцией значимое возрастание минутного объема (он составил 107,7 % по сравнению со группой 2 и 116,7 % по сравнению с контролем) и сердечного индекса (составил 112,5 и 150,0 % соответственно), очевидно, обусловлено увеличением ЧСС у этих больных.

При анализе частоты регистрации фатальных аритмий у больных с различными вариантами кардиогемодинамических расстройств установлено, что в группе больных с острой алкогольной интоксикацией, имеющих систолическую дисфункцию ЛЖ, жизнеопасные нарушения ритма были зарегистрированы в 57,62 % случаев (у 34 пациентов), а у пациентов с нарушенной диастолической функцией транзиторные фатальные аритмии выявлялись на 35 % реже (у 24 больных — 22,42 %).

Таким образом, при острой алкогольной интоксикации наряду с фатальными нарушения ритма сердца (в 30,8 % случаев) регистрируются кардиогемодинамические расстройства, которые преимущественно представлены диастолической (54 %) и систолической (29,8 %) дисфункцией. Морфометрические параметры сердца при данном заболевании не достигают патологических значений, хотя надо отметить начальные процессы ремоделирования с тенденцией к утолщению стенок и увеличению полос-

тей сердца. Более неблагоприятными в плане развития жизнеопасных аритмий являются процессы дилатации и нарушение сократительной функции сердца.

### **4.3. Электрофизиологические маркеры аритмогенеза при остром алкогольном поражении сердца с учетом вегетативного статуса**

Известно, что абсолютно все органы и системы нашего организма находятся под постоянным нейрогуморальным контролем. Тесный симбиоз симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и гуморальных влияний обеспечивает достижение оптимальных результатов в плане адаптации к изменяющимся условиям внутренней и внешней среды. Отклонения, возникающие в регулирующих системах (в том числе и в вегетативной нервной системе), предшествуют гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям, и следовательно, являются наиболее ранними прогностическими признаками неблагоприятного исхода пациента [27]. Вегетативной дисфункции придается огромное значение в процессах аритмогенеза при разнообразной кардиологической патологии [26, 41, 50, 81, 119, 135, 148, 152]. На сегодняшний день известен неинвазивный, высокоинформативный инструментальный метод — анализ вариабельности ритма сердца, который позволяет количественно оценить уровень регулирующего влияния вегетативной нервной системы на сердечный ритм [10, 27, 51, 126, 156]. Вариабельность сердечного ритма (BPC) (в зарубежной литературе HRV — heart rate variability) представляет изменения ЧСС во времени или их колебания относительно среднего значения при наличии синусового ритма. Изменение ритма сердца — это универсальная реакция целостного организма в ответ на воздействия внешней и внутренней среды, отражающая результат многочисленных регуляторных влияний (главным образом вегетативных) на сердечно-сосудистую систему [9]. У здорового человека в состоянии покоя симпатические и парасимпатические воздействия на сердце уравновешены; при физических нагрузках, стрессовых ситуациях резко возрастает вклад симпатических влияний и снижается — вагальных; пищеварение, сон сопровождаются доминированием парасимпатического отдела

вегетативной нервной системы [27]. Таким образом, в соответствии с изменяющимися внешними и внутренними условиями среды вегетативная нервная система поддерживает оптимальный уровень сердечно-сосудистой деятельности в каждой конкретной ситуации.

Область клинического применения анализа вариабельности сердечного ритма довольно большая: этот метод используется для ранней диагностики вегетативной нейропатии, возникающей при диабетическом или алкогольном поражении мелких нервных волокон, для оценки сохранности вегетативной реактивности сердца при хронической сердечной недостаточности, гипертрофии ЛЖ и при состояниях после трансплантации сердца [21, 33], при исследовании воздействия лекарственных средств и ряда других вмешательств на автономную активность [1, 27, 91, 156]. Однако приоритетным направлением использования в клинической практике анализа вариабельности ритма сердца является выявление нарушений автономной регуляции синусового ритма у больных с различными вариантами поражения сердца для стратификации риска фатальных аритмических осложнений [18, 22, 50, 124, 125, 156].

В исследованиях О.Н. Миллера и З.Г. Бондаревой (2002) установлено, что при алкогольном поражении сердца у лиц с хроническим алкоголизмом более чем в 60 % случаев регистрируются желудочковые аритмии различных градаций по Lown (при холтеровском мониторировании ЭКГ и проведении провокационной ВЭМ). В данной категории больных наличие жизнеопасных желудочковых аритмий было связано со снижением абсолютных значений большинства временных показателей (SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50) и лишь одного спектрального маркера (HF-компонента) вариабельности ритма сердца, оцененных при 24-часовой записи ЭКГ [76]. Изменения спектральных показателей вариабельности ритма сердца у больных с АПС характеризовались увеличением значений коэффициента LF/HF за счет достоверного увеличения мощности в диапазоне низких частот (LF) и снижения высокочастотной компоненты спектра (HF). При этом наибольшими возможностями в оценке риска развития желудочковых тахикардий среди временных показателей ВРС обладал маркер SDNN (при его значении менее 50 мс в 70,8 % случаев прогнозировалось развитие фатальных аритмий), а из частотных модуляций данные свойства были присущи низкочастотной компоненте (HF).

Как показывают результаты многих исследований клинических и лабораторных критериев вегетативной дисфункции при алкогольной интоксикации, симпатикотония, обуславливающая уязвимость миокарда к аритмиям, в большей степени выражена в абстинентный период. В этом плане представляются важными данные, полученные В.А. Руженковым и Т.Г. Дроновой (2001), которые изучали динамику кардиоритмограммы у больных хроническим алкоголизмом в состоянии алкогольного абстинентного синдрома [96]. Установлено, что у большинства исследуемых преобладают симпатические влияния на синусовый ритм, причем выраженность данного воздействия зависит от тяжести абстинентного синдрома.

Следует отметить, что в настоящее время отсутствует единый подход к патофизиологической и клинической интерпретации изменений показателей ВРС при алкогольной интоксикации. Это связано, во-первых, с немногочисленностью соответствующих исследований, а во-вторых, с низкой воспроизводимостью результатов ВРС, оцененных при суточной записи ЭКГ у больных с АПС, за счет большого количества факторов, влияющих на данные параметры. В связи с этим представляется актуальным сопоставлять результаты анализа ВРС суточной записи с данными, полученными в стандартных (воспроизводимых) условиях по коротким участкам ЭКГ, а также с клиническими проявлениями вегетативной дисфункции.

В нашем исследовании проводился анализ следующих спектральных показателей вариабельности ритма сердца:

— LF,  $\text{мс}^2$  — мощность в диапазоне низких частот (0,04–0,15 Гц) — маркер симпатических механизмов регуляции;

— HF,  $\text{мс}^2$  — мощность в диапазоне высоких частот (0,15–0,4 Гц) — маркер вагусных влияний;

— LF/HF — показатель баланса симпатической и парасимпатической активности;

— VLF,  $\text{мс}^2$  — мощность в диапазоне очень низких частот (0,003–0,04 Гц) — маркер церебральной симпатико-адреналовой активности;

— Tr,  $\text{мс}^2$  — общая мощность колебаний длительности интервалов R—R — интегральный показатель, характеризующий ВРС в целом, отражает воздействие как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Временной анализ ВРС основан на статистическом анализе изменений длительности последовательных интервалов R—R

между синусовыми сокращениями. Во временной области оценивались следующие параметры:

- Mean RR, мс — средняя длительность интервалов R—R;
- SDNN, мс — стандартное отклонение величин нормальных интервалов R—R — интегральный показатель баланса двух частей вегетативной нервной системы;

- SDANN, мс — стандартное отклонение от средних длительностей синусовых интервалов R—R, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ;

- SDNN index, мс — средняя для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов R—R на всех 5-минутных участках записи ЭКГ;

- pNN50, % — доля последовательных интервалов N—N, различие между которыми превышает 50 мс;

- rMSSD, мс — квадратный корень из среднего квадрата разностей величин последовательных пар интервалов N—N. Значения двух последних показателей определяются преимущественно влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Сущность геометрического метода заключается в изучении закона распределения кардиоинтервалов как случайных величин. При этом строится вариационная кривая и определяются ее основные характеристики:  $M_0$  (Мода),  $A_{M_0}$  (амплитуда моды),  $M \times DM_n$  (вариационный размах), после чего вычисляются следующие показатели:

- TINN, мс — индекс триангулярной интерполяции гистограммы интервалов R—R.

С целью изучения направленности и степени выраженности вегетативных влияний у больных тяжелым отравлением алкоголем проводилась оценка объективного статуса, анкетирование с помощью опросника Вейна и расчет вегетативных показателей: индекса Кердо и минутного объема крови непрямым способом Лиле — Штрандера и Цандера.

По результатам объективного осмотра, тестирования и холтеровского мониторирования ЭКГ были выделены 2 группы пациентов. В группу 1 вошли 22 больных, у которых при объективном осмотре не выявлено клинически значимых признаков вегетативной дисфункции. В этой группе пациентов, по результатам суточного мониторирования ЭКГ, средняя ЧСС составила  $85,8 \pm 11,4$ ; у одного пациента зарегистрированы частые наджелудочковые экстрасистолы, пробежки наджелудочковой тахикардии.

По результатам анкетирования число баллов по шкале Вейна у пациентов данной группы не превышало 15, индекс Кердо был в пределах  $7,1 \pm 0,6$ , а минутный объем крови  $4,9 \pm 0,7$  л, что свидетельствует об относительном преобладании регулирующего влияния симпатического отдела автономной нервной системы.

Группу 2 составили 176 больных с синдромом вегетативной дисфункции. Пациенты группы 2 были разделены на 3 подгруппы: 2А и 2Б подгруппу составили больные с повышенным тонусом симпатической нервной системы. При объективном осмотре симпатическая направленность вегетативных расстройств у этих больных проявлялась в виде эмоциональной неустойчивости, раздражительности, склонности к сухости и бледности кожных покровов, тахикардии, онемения губ, языка, конечностей, чувство жара, дрожь в теле, ощущение сухости во рту, отсутствие аппетита, головная боль, приступы сердцебиения, замедления в работе сердца.

У 60 пациентов с симпатикотонией регистрировались жизнеопасные аритмии (2А подгруппа). Так, у 28,3 % больных зафиксированы пробежки наджелудочковой тахикардии (28,3 %) и желудочковой тахикардии (10 %); у 25,0 % — пароксизмы мерцательной аритмии, у 38,3 % — желудочковая экстрасистолия высоких градаций по Lown и у 15,0 % пациентов отмечалось сочетание различных видов аритмий. Средняя ЧСС у данной категории больных равнялась  $103,5 \pm 11,4$  уд./мин. При тестировании по шкале Вейна количество баллов у этих больных составило  $44 \pm 5,4$ , индекс Кердо  $36,3 \pm 4,5$ , а минутный объем крови  $5,8 \pm 0,7$  л, что свидетельствует о высоком уровне симпатотонии у пациентов этой группы.

Подгруппу 2Б составили 105 пациентов с повышенным тонусом симпатической нервной системы без жизнеопасных аритмий. В данной категории пациентов при суточной записи ЭКГ регистрировались изменения в виде синусовой тахикардии, синусовой аритмии, частых наджелудочковых экстрасистол (до 2000 за сутки), единичных желудочковых экстрасистол (не более 20 в час), при этом жизнеопасных нарушений ритма не выявлено; средняя ЧСС составила  $89,8 \pm 11,9$ . По результатам анкетирования количество баллов по шкале Вейна у этих пациентов составило  $31,9 \pm 5,1$ , индекс Кердо  $26,5 \pm 8,4$ , минутный объем крови  $4,6 \pm 0,6$  л.

Подгруппу 2В составили 11 больных с гипертонусом парасимпатической нервной системы (ваготоники). При холтеров-



ском мониторинговании ЭКГ у этих больных нарушений ритма не зафиксировано, ЧСС =  $76,5 \pm 8,4$ . При объективном осмотре данных обращали на себя внимание пониженное артериальное давление, потливость, наличие стойкого красного дермографизма. По результатам анкетирования количество баллов по шкале Вейна составило  $28,6 \pm 3,3$ , индекс Кердо —  $17 \pm 7,5$ , минутный объем крови —  $2,8 \pm 0,3$  л.

Таким образом, при острой алкогольной интоксикации в большинстве случаев регистрировались явные клинические проявления вегетативной дисфункции (89%), характеризующиеся доминированием симпатических влияний и подавлением тонуса вагуса. Максимальный уровень симпатикотонии выявлялся в группе больных с жизнеопасными аритмиями ( $p < 0,05$ ). Представленные данные свидетельствует о важном значении симпатической активации в процессах аритмогенеза при данной патологии и возможности использования общедоступных клинических маркеров вегетативной дисфункции для диагностики и прогнозирования острого алкогольного поражения сердца.

Временные, спектральные и геометрические показатели ВРС рассчитывались на коротких участках ЭКГ (10-минутных) и при суточной записи. При изучении ВРС по коротким участкам ЭКГ выявлено, что в группе пациентов с острым АПС происходит существенное снижение абсолютного большинства показателей ВРС (табл. 4.7).

При этом среди спектральных показателей достоверно был снижен уровень мощности в диапазоне низких (LF) и высоких (HF) частот (на 32 и 51% соответственно) по сравнению с аналогичными показателями у пациентов без нарушений ритма сердца ( $p < 0,05$ ). Мощность в диапазоне сверхнизких частот (VLF) и суммарная мощность спектра (Tr) достоверно отличалась только лишь от контроля.

В изучаемых группах показатель LF/HF был максимальным у пациентов с острым АПС, свидетельствуя о преобладании симпатикотонии у больных с аритмиями, однако его значения достигли достоверных различий только по сравнению с контрольной группой.

Во временной области зарегистрировано достоверное снижение всех изучаемых показателей в группе пациентов с острым АПС. При этом наиболее выраженное снижение абсолютных значений ВРС произошло со стороны показателей, характеризующих вагусную активность. Так, значения  $pNN50$  и  $rMSSD$  у

Таблица 4.7

Спектральные, временные и геометрические показатели variability ритма сердца у больных с АПС, оцененные по коротким участкам ЭКГ

Показатель	Контроль (n = 34)	Больные без нарушений ритма (n = 137)	Больные с острым АПС и нарушениями ритма (n = 61)
ln (Tp, мс <sup>2</sup> )	7,7±0,5	7,5±1,1	6,7±0,9 <sup>#</sup>
ln (VLF, мс <sup>2</sup> )	6,7±0,6	6,2±1,1	5,6±0,6 <sup>#</sup>
ln (LF, мс <sup>2</sup> )	6,2±0,3	6,0±0,9	4,1±0,6 <sup>*, #</sup>
ln (HF, мс <sup>2</sup> )	5,1±0,5	4,5±1,3 <sup>#</sup>	2,2±0,3 <sup>*, #</sup>
ln (LF/HF)	0,9±0,5	1,6±0,8 <sup>#</sup>	1,9±0,7 <sup>#</sup>
MeanRR, мс	815±195,5	748±151,5	565,7±45,9 <sup>*, #</sup>
SDNN, мс	74,1±11,5	49,8±34,4	40,1±12,9 <sup>#</sup>
SDANN, мс	56,4±41,1	42,54±18,8 <sup>#</sup>	36,1±9,8 <sup>*, #</sup>
SDNN I, мс	84,5±34,4	47,7±33,5 <sup>#</sup>	19,4±1,1 <sup>*, #</sup>
pNN50, %	10,4±0,5	9,7±8,9 <sup>#</sup>	0,5±0,3 <sup>*, #</sup>
rMSSD, мс	94,56±10,8	26,7±23,9 <sup>#</sup>	6,5±2,4 <sup>*, #</sup>
TINN, мс	354±28,7	265,5±95,9	158,9±64,5 <sup>*, #</sup>

Примечание. \* — достоверность различий показателей по сравнению с больными без нарушений ритма; # — по сравнению с лицами контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

пациентов с острым АПС были на 95 и 75 % соответственно ниже аналогичных показателей у больных без сердечных аритмий. Геометрический показатель TINN составил  $158,9 \pm 64,5$  мс, что достоверно ниже соответствующего параметра пациентов без нарушений ритма и лиц контрольной группы.

При анализе показателей variability ритма сердца, оцененных на суточной записи ЭКГ (табл. 4.8), выявлено снижение абсолютных значений всех изучаемых параметров у больных с острым АПС.

Среди частотных характеристик ВРС значения HF, LF, VLF — компонентов и общей мощности спектра (Tp) в группе пациентов с острым АПС были ниже аналогичных показателей у больных без аритмий на 20, 9, 10 и 12 % соответственно. Значения коэффициента LF/HF, характеризующего баланс вегетативной регуляции сердечного ритма, оцененные при суточном мониторинговании ЭКГ, в группе пациентов с нарушениями ритма сердца достигли достоверной разницы по сравнению с пациентами без ОАПС ( $1,8 \pm 0,4$  против  $1,3 \pm 0,4$  соответственно).

Параметры геометрических и временных маркеров ВРС у больных с острым АПС демонстрировали угнетение регулирующих вегетативных влияний на сердечный ритм, что проявля-

Таблица 4.8

Спектральные, временные и геометрические показатели variability ритма сердца у больных с АПС, оцененные при суточной записи ЭКГ

Показатель	Контроль (n = 34)	Больные без нарушений ритма (n = 137)	Больные с острым АПС и нарушениями ритма (n = 61)
ln (Tp, мс <sup>2</sup> )	10,5±0,4	9,3±0,8 <sup>#</sup>	8,2±1,1 <sup>*,#</sup>
ln (VLF, мс <sup>2</sup> )	7,7±0,3	6,8±0,9 <sup>#</sup>	6,1±1,0 <sup>#</sup>
ln (LF, мс <sup>2</sup> )	7,5±0,4	6,1±1,1 <sup>#</sup>	5,5±1,3 <sup>#</sup>
ln (HF, мс <sup>2</sup> )	6,9±0,4	4,5±1,3 <sup>#</sup>	3,6±1,1 <sup>*,#</sup>
ln (LF/HF)	0,7±0,5	1,3±0,4 <sup>#</sup>	1,8±0,4 <sup>*,#</sup>
MeanRR, мс	825,5±125	790±185	705±115
SDNN, мс	185,1±24,5	104,5±38,2 <sup>#</sup>	85,1±32,4 <sup>*,#</sup>
SDANN, мс	171,4±16,5	118,1±37,9 <sup>#</sup>	75,6±31,6 <sup>*,#</sup>
SDNNi, мс	72,2±2,4	41,9±18,8 <sup>#</sup>	30,7±11,5 <sup>*,#</sup>
pNN50, %	21,5±6,1	6,1±5,1 <sup>#</sup>	0,6±0,5 <sup>*,#</sup>
rMSSD, мс	58,4±8,9	22,3±14,4 <sup>#</sup>	14,8±9,6 <sup>*,#</sup>
TINN, мс	805,5±158,8	421,3±176,5 <sup>#</sup>	301,7±136,5 <sup>*,#</sup>

Примечание. \* — достоверность различий показателей по сравнению с больными без нарушений ритма; # — по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

лось равномерным снижением показателей, характеризующих как симпатическую, так и вагусную активность.

Нами была предпринята попытка проанализировать значения ВРС у больных с острой алкогольной интоксикацией, имеющих изолированные наджелудочковые экстрасистолы, однако у этих больных ВРС не изменялась по сравнению с таковой у больных без аритмий. В свою очередь, у больных с транзиторными пароксизмальными наджелудочковыми тахиаритмиями ВРС была сопоставима с аналогичными показателями у больных с желудочковыми аритмиями и значимо ниже, чем у пациентов, не имеющих нарушений ритма. В связи с этим больные с наджелудочковыми тахиаритмиями и пациенты, имеющие желудочковые нарушения сердечного ритма, были объединены в общую группу — острого алкогольного поражения сердца, хотя надо отметить, что у больных с отравлением этанолом с жизнеопасными желудочковыми аритмиями ВРС в целом была наиболее низкой (достоверные различия по сравнению с ОАПС только по общему спектру Tp).

Итак, в целом, у больных с тяжелым отравлением этанолом был зарегистрирован высокий уровень симпатикотонии и, как следствие, снижение variability ритма сердца, причем наи-

худшие изменения со стороны указанных параметров выявлялись при остром АПС. Учитывая тот факт, что у больных с острым АПС более выраженное снижение значений ВРС произошло среди показателей, характеризующих парасимпатическую активность (во временной области rMSSD и pNN50, в частотной HF-компонент), можно предположить, что наряду с высоким уровнем симпатикотонии уязвимость миокарда к фатальным аритмиям обусловлена и значительным снижением защитного вагусного контроля сердечной деятельности у этих пациентов.

При анализе признаков, отражающих направленность вегетативных влияний, выявлено, что у больных с тяжелым отравлением этанолом имеется некоторое несоответствие между клиническими (анкетирование, индекс Кердо и прочее) и инструментальными (по коэффициенту LF/HF) показателями, характеризующими данные процессы. Так, у пациентов подгруппы 2с, несмотря на четкое преобладание вагусной активности (по клиническим данным), показатель соотношения LF/HF превышал единицу, что указывало на симпатическую направленность вегетативной регуляции сердечной деятельности. Возможно, указанные изменения обусловлены разобщением сегментарных и надсегментарных механизмов вегетативной регуляции у пациентов с острым алкогольным отравлением. Вместе с тем корреляционный анализ показал, что в целом между показателями, характеризующими вегетативный статус пациентов с острым АПС (индекс Кердо и МОК), и большинством параметров ВРС существуют достоверные связи (табл. 4.9).

Как видно из таблицы, между большинством параметров ВРС и показателями вегетативного баланса выявлялась сильная обратная корреляционная связь, причем необходимо отметить значительное увеличение корреляции до  $-0,97$  по отношению к общей мощности спектра — Тр. В свою очередь значения коэффициента LF/HF изменялись однонаправленно с индексом Кердо и МОК. Представленные данные свидетельствует о выражен-

Таблица 4.9

Корреляционные взаимосвязи между вегетативным статусом и показателями ВРС у больных с острым АПС

Показатель	Тр	VLF	LF	HF	LF/HF	SDNN	pNN50	rMSSD	TINN
Индекс Кердо	-0,97	-0,93	-0,91	-0,91	0,7	-0,93	-0,86	-0,89	-0,88
Минутный объем крови	-0,94	-0,8	-0,91	-0,87	0,63	-0,9	-0,91	-0,84	-0,83

ных нарушениях центральных и периферических механизмов автономной регуляции сердечной деятельности у больных с острым АПС.

Таким образом, в механизмах формирования острого АПС важное значение принадлежит вегетативной дисфункции, проявляющейся чрезмерной активацией симпатического и угнетением парасимпатического отдела автономной нервной системы. Вариабельность ритма сердца адекватно отражает степень и характер указанных нарушений и в комплексе с клиническими данными может эффективно использоваться для прогнозирования жизнеугрожающих аритмий.

Первые данные о связи неинвазивно измеренной дисперсии электрической систолы желудочков с желудочковыми аритмиями были получены у больных с синдромом удлинённого интервала  $QT$ , тогда же был предложен термин «дисперсия интервала  $QT$ » ( $QT_{cd}$ ) для обозначения показателя негомогенности реполяризации желудочков. В дальнейшем был проведен ряд исследований, показавших прогностическую значимость  $QT_{cd}$  у больных как с идиопатическим, так и с приобретенным синдромом удлинённого интервала  $QT$  [150]. Имеется большое количество разнородных причин, приводящих к приобретенному синдрому удлинённого интервала  $QT$ : это ИБС, миокардиты, перикардиты, кардиомиопатии, миокардиодистрофии, цереброваскулярная недостаточность, черепно-мозговые травмы, опухоли головного мозга, электролитные нарушения (гипокалиемия, гипокальциемия, гипомagneзиемия), передозировка некоторых лекарственных средств (хинидин, новокаинамид, производные фенотиазина и др.) [70]. В связи с этим острое алкогольное поражение сердца также может являться причиной такого ЭКГ-феномена.

Наиболее изучено значение  $QT_d$  у больных с ИБС. Так, в работе S. Hohnloser и соавт. (1993) показано, что высокие значения дисперсии интервала  $QT$  на ранних стадиях ИБС весьма динамичны, не соответствуют таковым в постинфарктном периоде и не обладают высокой прогностической ценностью в отношении отдаленных аритмических событий [157]. В то же время в раннем периоде инфаркта миокарда отмечается высокая информативность дисперсии интервала  $QT$  в отношении предсказания аритмических событий [70, 72]. L. Oikarinen и соавт. (1998) выявили, что у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом увеличение дисперсии связано с развитием спонтанной устойчивой желудочковой тахикардии, но не фибрилляции желудочков [169].

Другие исследователи отмечали, что дисперсия  $QT$  предсказывает фатальные желудочковые аритмии и зависит от локализации инфаркта миокарда, размера постинфарктного рубца, характера кардиогемодинамических нарушений [134, 166]. Н.А. Соколовой и соавт. (2004) установлено значение дисперсии  $QT$  в прогнозе желудочковых аритмий при нестабильной стенокардии [106].

Более скудны литературные данные о дисперсии  $QT$  при некоронарогенных поражениях миокарда. М. Galinier (1998), W. Grimm (1996) и др. исследователи показали достоверную связь увеличения дисперсии с общей и внезапной смертью, аритмическими эпизодами у больных с дилатационной кардиомиопатией [150, 154]. Аналогичные результаты были получены G. Vuja и N. Mezilis (1998) у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [139, 165]. Имеются единичные сведения о предсказующей значимости дисперсии  $QT$  при алкогольном поражении сердца. В частности, О.Н. Миллер и З.Г. Бондарева (2001), изучая механизмы электрической нестабильности миокарда у больных с хроническим алкоголизмом 2-й стадии, установили, что значения дисперсии  $QT$  в пределах  $115,2 \pm 6,3$  мс в 45,8 % случаев прогнозируют риск развития желудочковой тахикардии [76]. Однако литературных данных относительно изменений дисперсии интервала  $QT$  при остром алкогольном поражении сердца нам не встретилось.

Для изучения интервала  $QT$  регистрация ЭКГ осуществлялась на аппарате с возможностью одновременной записи 12 отведений со скоростью 50 мм/с. Интервал  $QT$  измерялся от начала комплекса  $QRS$  до окончания зубца  $T$ . В каждом отведении величина интервала  $QT$  рассчитывалась как среднее из измерений в трех последовательных циклах. Дисперсия интервала  $QT$  определялась как разница между наибольшим и наименьшим значениями интервала  $QT$  в любом из 12 отведений. Учитывая тот факт, что дисперсия  $QT$  в значительной степени зависит от частоты сердечных сокращений, проводилась коррекция по формуле Базетта.

При анализе представленных данных установлено, что у больных с острым АПС, имеющих транзиторные аритмии, дисперсия интервала  $QT$  составила  $36,7 \pm 12,7$  мс, что достоверно ( $p < 0,001$ ) выше по сравнению с пациентами без нарушений ритма ( $29,6 \pm 6,7$  мс) и контролем ( $28,6 \pm 5,8$  мс).

Литературные данные свидетельствуют о том, что дисперсия интервала  $QT$  в большей степени оценивает риск фатальных

желудочковых аритмий [92, 166], чем внезапную смерть. Учитывая это, группу больных с острым АПС разделили на пациентов с острым отравлением этанолом, имеющих желудочковые аритмии (высоких градаций по Lown), и больных с пароксизмальными наджелудочковыми тахиаритмиями.

При сравнении значений дисперсии интервала  $QT$  в сформированных группах больных установлены следующие изменения. У больных с острой алкогольной интоксикацией, имеющих желудочковые нарушения ритма, значения дисперсии интервала  $QT$  достигли максимальных значений ( $40,7 \pm 14,1$  мс), достоверно отличаясь ( $p < 0,01$ ) от уровня аналогичного показателя в группе пациентов с транзиторными наджелудочковыми тахиаритмиями ( $30,5 \pm 6,8$  мс) и от дисперсии  $QT$  в контроле ( $28,6 \pm 5,8$  мс). В свою очередь, у больных с пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями ритма, у пациентов с острой алкогольной интоксикацией без аритмий и в контрольной группе достоверных различий со стороны значений дисперсии интервала  $QT$  между группами не выявлено. Указанные особенности свидетельствуют о том, что увеличение дисперсии  $QT$  в группе больных с острым АПС (все жизнеопасные аритмии) обусловлено именно желудочковыми нарушениями сердечного ритма у этих пациентов.

Таким образом, у больных с острым отравлением алкоголем, имеющих фатальные желудочковые аритмии, регистрируется увеличение дисперсии скорректированного интервала  $QT$ , что свидетельствует о негомогенности реполяризации желудочков у этих пациентов.

Сигнал-усредненная ЭКГ также является перспективным неинвазивным методом выявления больных с высоким риском внезапной сердечной смерти [20, 30, 66, 92]. Поздние потенциалы желудочков (ППЖ), регистрируемые с помощью этого метода, представляют собой низкоамплитудные, высокочастотные сигналы, возникающие в конце комплекса  $QRS$  и продолжающиеся на сегменте  $ST$ . Установлено, что поздние потенциалы отражают наличие в миокарде зон с замедленным проведением электрического импульса, которые при определенных условиях (например, при появлении очагов гипоксии любого генеза) могут стать основой для возникновения повторного входа волны возбуждения и источником желудочковых нарушений ритма [4, 21, 92, 137, 171].

Анализ сигнал-усредненной ЭКГ проводится по наиболее распространенной методике М. Simson (1981). Усиленные, усред-



ненные и отфильтрованные в диапазоне частот 40—250 Гц сигналы трех ортогональных отведений X, Y, Z комбинируются в векторную амплитуду  $\sqrt{X^2 + Y^2 + Z^2}$ , и с помощью автоматического алгоритма вычисляются количественные критерии, при наличии двух из которых диагностируются поздние потенциалы:

- 1) продолжительность фильтрованного комплекса *QRS* более 114 мс;
- 2) продолжительность низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов в конце комплекса *QRS* более 38 мс;
- 3) среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс комплекса *QRS* менее 20 мкВ.

Разработке этого метода посвящены многие исследования [5, 27, 54]. Первая попытка записать высокочастотные сигналы с поверхности тела была предпринята E. Verbari и соавт. (1978) для неинвазивной регистрации потенциалов пучка Гиса [134]. С 1981 г. автоматическая регистрация поздних потенциалов желудочков на основе фильтрации и усреднения сигналов ортогональных отведений X, Y и Z при помощи ЭКГ-высокого разрешения стала применяться в клинической практике.

Наиболее изучена прогностическая ценность поздних потенциалов желудочков у больных с инфарктом миокарда. Постинфарктные поздние потенциалы определяются у 20—52 % пациентов [21]. Они встречаются при мелкоочаговом инфаркте миокарда реже, чем при крупноочаговом. Их регистрация не зависит от пола, возраста больного, наличия ранней постинфарктной стенокардии, недостаточности кровообращения, снижения фракции выброса ЛЖ [75].

В настоящее время многими авторами высказывается мнение, что ППЖ являются независимым фактором риска развития желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и внезапной смерти у больных с инфарктом миокарда с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью [20, 137]. В течение 1-го года после перенесенного инфаркта миокарда устойчивая желудочковая тахикардия обнаруживается у 14—29 % пациентов с признаками ППЖ и только у 0,8—4,5 % без них. Смертность больных с ППЖ увеличивается с 2 до 10 % в 1-й год после перенесенного инфаркта миокарда и с 4 до 13 % на 2-й год [75]. В ряде работ выявлена связь ППЖ с желудочковыми аритмиями при нестабильной стенокардии [106].

Наиболее фундаментальное исследование, посвященное клинической значимости поздних потенциалов желудочков при некоронарогенных заболеваниях миокарда, проведено А.В. Легконоговым (1998). В своей работе он показал, что ППЖ обнаруживаются в среднем у 27% больных с некоронарогенными заболеваниями и поражениями миокарда. Исследователь показал, что появление ППЖ при дилатационной кардиомиопатии связано с дилатацией полостей и перерастяжением стенок сердца; при гипертрофической кардиомиопатии ППЖ в большей степени обусловлены обструкцией выносящего тракта левого желудочка, а при миокардитах — выраженностью и объемом поражения миокарда [65].

Имеются работы, в которых указывается роль ЭКГ высокого разрешения в прогнозировании пароксизмальных желудочковых тахикардий у больных с алкогольным поражением сердца при хроническом алкоголизме. Установлено, что у этой категории больных появление поздних желудочковых потенциалов зависит от наличия диастолической и систолической дисфункций левого желудочка [100]. Вместе с тем механизмы возникновения и клиническая значимость поздних желудочковых потенциалов при остром алкогольном поражении сердца требуют дальнейшего изучения.

ЭКГ высокого разрешения проводилась при помощи кардиокомплекса Astrocord (г. Москва) с одноименным программным обеспечением, в положении больного лежа на спине по методике М. Simson с применением ортогональных отведений X, Y, Z по Франку (частотный диапазон 40–250 Гц). После усиления, усреднения и фильтрации ЭКГ сигнала рассчитывались общепринятые параметры СУ-ЭКГ: продолжительность фильтрованного комплекса QRS (QRS tot); длительность низкоамплитудных, менее 40 мкВ, сигналов в конце комплекса QRS (Low Amplitude Signal — Las-40); среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс комплекса QRS (Root Mean Square RMS-40).

При регистрации по крайней мере двух из нижеследующих трех признаков диагностировали поздние потенциалы желудочков, которые отражают замедленную фрагментированную активность аритмогенного очага в миокарде: QRS tot > 114 мс; Las-40 > 38 мс; RMS-40 < 20 мкВ.

Данные СУ-ЭКГ считали интерпретируемыми при уровне шума до 0,7 мкВ, что достигалось усреднением от 100 до 400 сердечных циклов.

Сигнал-усредненная ЭКГ была проведена у 198 больных с острой алкогольной интоксикацией и в контрольной группе.

Основная исследуемая группа была разделена на подгруппы с учетом наличия острого АПС. Как видно из данных, представленных в табл. 4.10, количественные характеристики СУ-ЭКГ в группе пациентов с острым АПС достоверно отличались от аналогичных параметров пациентов с алкогольной интоксикацией, не имеющих нарушений ритма сердца, и контроля ( $p < 0,001$ ).

ЭКГ-высокого разрешения отражает электрическую активность аритмогенного субстрата, находящегося в желудочках, и характеризует риск внезапной смерти вследствие желудочковых нарушений ритма [8, 21, 92, 171]. В связи с этим количественные параметры СУ-ЭКГ изучены в группе больных с острым АПС с учетом наличия желудочковых аритмий высоких градаций по Lown (табл. 4.11).

Наиболее существенные изменения зарегистрированы со стороны показателя RMS-40, который у пациентов с острой алкогольной интоксикацией, имеющих фатальные желудочковые аритмии, был практически в 3 раза меньше, чем у больных с

Таблица 4.10

**Количественные характеристики СУ-ЭКГ при острой алкогольной интоксикации**

Группа	Количественные характеристики СУ-ЭКГ			
	QRS	QRS tot	Las-40	RMS-40
Контроль	70,8±8,8	81,0±9,7	13,7±3,6	134,4±51,9
Отсутствие аритмий	70,4±10,4	92,5±8,6 <sup>#</sup>	26,5±5,7 <sup>#</sup>	71,4±46,1 <sup>#</sup>
Острое АПС	72,8±10,7	104,9±13,2 <sup>*, #</sup>	33,0±7,5 <sup>*, #</sup>	42,4±24,9 <sup>*, #</sup>

Примечание. \* — достоверность различий показателей по сравнению с больными без нарушений ритма; # — по сравнению с лицами контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4.11

**Количественные характеристики СУ-ЭКГ при острой алкогольной интоксикации с учетом наличия желудочковых аритмий высоких градаций по Lown**

Группы больных с ОАИ	Количественные характеристики СУ-ЭКГ			
	QRS	QRS tot	Las-40	RMS-40
Пациенты без АПС (отсутствие аритмий)	70,4±10,4	92,5±8,6	26,5±5,7	71,4±46,1
Имеющие преходящие наджелудочковые тахикардии	72,7±8,3	98,7±10,7 <sup>#</sup>	27,5±5,6	64,8±38,2
Имеющие жизнеопасные желудочковые аритмии	73,5±12,1	109,2±13,1 <sup>*, #</sup>	37,4±5,8 <sup>*, #</sup>	24,6±18,6 <sup>*, #</sup>

Примечание. \* — достоверность различий показателей по сравнению с больными с наджелудочковыми тахикардиями; # — по сравнению с лицами без АПС ( $p < 0,05$ ).

пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями и у пациентов без аритмий (см. табл. 4.10). Продолжительность фильтрованного комплекса QRS и низкоамплитудных сигналов — Las-40 у больных с желудочковыми аритмиями была значимо ( $p < 0,01$ ) выше на 15 % (по QRS tot) и на 29 % (по Las-40) по сравнению с пациентами без аритмий и на 10 % (по QRS tot) и на 27 % (по Las-40) по сравнению с больными, имеющими наджелудочковые тахиаритмии. Все анализируемые группы были сопоставимы по длительности комплекса QRS.

При анализе частоты встречаемости поздних потенциалов желудочков установлено, что в группе больных с острой алкогольной интоксикацией, имеющих наджелудочковые тахиаритмии, и в контроле поздние потенциалы желудочков не зарегистрированы. У пациентов с тяжелым отравлением этанолом, у которых отсутствовали аритмии, поздние потенциалы желудочков выявлялись крайне редко — менее 2 %. В группе пациентов с желудочковыми аритмиями высоких градаций по Lown поздние потенциалы желудочков диагностировались в 20,6 % случаев, при этом они встречались значительно чаще у больных с пароксизмами желудочковой тахикардии (в 66 %). При расчете точного критерия Фишера ( $P$ ) с помощью таблиц сопряженности для частоты выявления поздних потенциалов желудочков у больных с острой алкогольной интоксикацией в зависимости от наличия пароксизмов желудочковой тахикардии получены высоко достоверные различия ( $p = 0,01$ ).

Результаты оценки предсказующих возможностей метода ЭКГ-высокого разрешения в прогнозировании риска возникновения пароксизмов желудочковой тахикардии у больных с острой интоксикацией показали, что для этого метода были отмечены высокая степень специфичности (98 %) и возможности предсказывать благоприятный исход (отсутствие желудочковой тахикардии — ПЦОР — 97 %). В свою очередь чувствительность и предсказующая ценность положительного результата оказались весьма умеренными и составили 66 и 44 % соответственно.

Таким образом, при острой алкогольной интоксикации одним из немаловажных механизмов аритмогенеза является замедленная и фрагментированная электрически неоднородная активация желудочков, создающая условия для возникновения злокачественных желудочковых аритмий по типу re-entry. При наличии поздних потенциалов желудочков вероятность возникновения жизнеопасных желудочковых аритмий у этих больных относи-

тельно невелика, тогда как их отсутствие с вероятностью более 95 % свидетельствует о низком риске угрожающих жизни нарушений сердечного ритма.

#### **4.4. Жирно-кислотный состав липидов крови, состояние системы ПОЛ — антиоксиданты и уровень некоторых цитокинов при остром алкогольном поражении сердца**

Большой интерес представляет изучение энергетического метаболизма миокарда при остром алкогольном поражении сердца, а также оценка роли нарушений энергетики в механизмах аритмогенеза и расстройств кардиогемодинамики при данной патологии.

В норме источником энергии для сердечной мышцы являются углеводы и липиды [6, 89, 98]. Среди утилизируемых углеводов наибольший вклад в образование богатых энергией связей принадлежит глюкозе и лактату, а среди липидов — жирным кислотам. Известно, что основным источником энергии для миокарда являются жирные кислоты, которые покрывают до 70 % энергетической потребности сердечной мышцы [83, 163]. Жирные кислоты, захватываемые кардиомиоцитами, образуются из свободных жирных кислот, связанных с альбуминами плазмы. В цитоплазме под воздействием ацилКоА-синтетазы жирные кислоты превращаются в длинные цепи ацилКоА, которые с помощью карнитинтрансферазы переносятся внутрь митохондрий. В них длинные цепи ацилКоА подвергаются бета-окислению с образованием ацетилКоА, который затем включается в цикл Кребса, где происходит его окисление для образования АТФ [6, 163]. Оптимальное соотношение между окислением жирных кислот и углеводов обеспечивает нормальное функционирование сердца.

В условиях алкогольной интоксикации существенно изменяется качественный и количественный состав субстратов, используемых для реализации энергообразовательной и сократительной функции миокарда. Установлено, что этанол, конкурируя с жирными кислотами за окисление в клетках миокарда, вызывает выраженное снижение поглощения миокардом СЖК и увеличение поглощения триглицеридов. В работах А.П. Филева и соавт. (1996, 1998) выявлено, что под влиянием этанола происходит выраженная активация тканевых липаз, в результате чего тригли-

цериды расщепляются на свободные жирные кислоты и глицерин. В условиях алкогольной интоксикации происходит нарушение утилизации жирных кислот миокардом, что характеризуется повышением коэффициента соотношения СЖК/глицерин [33, 35, 37]. В свою очередь избыток СЖК вызывает целый ряд неблагоприятных эффектов, а именно повышение потребления миокардом кислорода, разобщение окислительного фосфорилирования и биологического окисления, торможение митохондриальных ферментов и снижение скорости энергообеспечения мышечного сокращения [3, 27, 83]. Кроме того, СЖК способны нарушать посредством дестабилизации мембранных ферментных систем функционирование в кардиомиоцитах калий-натриевого насоса. Это в значительной мере изменяет клеточную проницаемость для ионов калия, что создает условия для возникновения аритмий по типу re-entry [100]. Другим существенным детергентным эффектом избытка СЖК служит повреждающее действие на расположение фосфолипидов в мембранах; этот же «хаотропный» эффект присущ процессам повышенной липопероксидации [168]. Жирно-кислотный состав клеточных мембран в значительной степени отражает стабильность биомембран, а разбалансировка фракционного состава этих липидов характеризует некоторые механизмы сердечно-сосудистых расстройств при ряде кардиологических заболеваний. Также установлено патогенетическое значение нарушений качественного состава общих липидов крови, являющихся субстратами для многих метаболических процессов.

Исследования И.В. Неверова и соавт. показали, что в остром периоде инфаркта миокарда происходит увеличение содержания в крови общего уровня жирных кислот, преимущественно за счет возрастания доли полиненасыщенных жирных кислот (линолевой, линоленовой, эйкозотриеновой) [83]. Это объясняется тем, что миокардом в качестве источника энергии преимущественно используются ненасыщенные жирные кислоты, и в условиях недостатка кислорода их потребление значительно снижается, приводя к возрастанию уровня последних в крови. Таким образом, по увеличению концентрации жирных кислот в крови и изменению их соотношения можно судить о тяжести течения инфаркта миокарда [83]. Аналогичные данные получены целым рядом других исследователей [29, 38]. При артериальной гипертензии, напротив, повышение уровня неэстерифицированных жирных кислот сопровождается относительным снижением доли полиненасыщенных жирных кислот в плазме крови [16]. Подоб-

ные изменения наблюдаются и в качественном составе липидов мембран различных клеток, что связано с ухудшением жидкостных свойств биомембран и во многом определяет прогрессирование артериальной гипертензии [166]. Применение же в комплексном лечении АГ  $\omega 3$  полиненасыщенных жирных кислот приводит к благоприятным метаболическим изменениям. Также показаны противоаритмические свойства  $\omega 3$  ПН ЖК, которые, увеличивая текучесть клеточных мембран и усиливая обменные процессы, повышают порог фибрилляции желудочков [142].

Отечественными исследователями установлено, что при алкогольной интоксикации происходят выраженные нарушения фракционного состава жирных кислот, характеризующиеся преимущественно дефицитом линолевой, линоленовой, дигомма-линоленовой, арахидоновой, эйкозопентаеновой жирных кислот [123]. Авторы данного исследования высказывают предположение, что эти жирно-кислотные нарушения имеют важное значение в энергетическом дефиците миокарда и снижении сократительной функции сердца.

В исследованиях V.R. Preedy (1993) выявлено, что этанол, с одной стороны, активирует процессы липопероксидации в митохондриях (с уменьшением удельного веса арахидоната), с другой — блокирует процессы элонгации и десатурации линолевой кислоты в арахидоновую. Глубину указанных жирно-кислотных нарушений при алкогольной интоксикации характеризует соотношение между линолевой и арахидоновой жирными кислотами [168]. D.F. Horrobin, изучая жирно-кислотный состав плазмы крови у больных хроническим алкоголизмом, установила, что длительное потребление алкоголя приводит к высвобождению из мембранных фосфолипидов дигомма-гамма-линоленовой кислоты [157].

Представленные результаты исследований жирно-кислотного статуса указывают на важную роль этих нарушений в генезе полипатий при хроническом алкоголизме. Однако подобных исследований, посвященных острому алкогольному поражению сердца, не проводилось.

В связи с этим нами было изучено общее содержание свободных жирных кислот, их фракционный состав и уровень глицерола в плазме крови у 106 больных тяжелым отравлением алкоголем и у 26 здоровых лиц, составивших контрольную группу. Кроме того, рассчитывался коэффициент СЖК/глицерол, отражающий степень утилизации жирных кислот миокардом.



Как видно из данных, представленных в табл. 4.12, наибольший уровень СЖК в сыворотке крови отмечен в группе больных с острым алкогольным поражением сердца —  $667,3 \pm 58,7$  мкмоль/л, который достоверно превышал соответствующий уровень СЖК в крови больных с алкогольной интоксикацией без жизнеопасных нарушений ритма —  $626,1 \pm 49,7$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ) и пациентов контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

При изучении содержания в плазме крови глицерола выявлено, что наиболее низкий уровень глицерола в крови был у больных с ОАПС ( $2,6 \pm 0,2$  мкг/дл), достоверно отличаясь от аналогичного параметра в группе пациентов с отравлением этанолом без аритмий ( $2,9 \pm 0,2$  мкг/дл) и с контролем ( $3,9 \pm 0,2$  мкг/дл).

Информативным маркером, характеризующим степень утилизации СЖК, служит коэффициент СЖК/глицерол [83]. В группе здоровых лиц коэффициент СЖК/глицерол составил  $108,53 \pm 9,1$  усл. ед. Наибольшее значение этого показателя отмечено у больных с острым алкогольным поражением сердца ( $257,1 \pm 39,03$  усл. ед.). Этот показатель достоверно превышал таковой у пациентов с этаноловой интоксикацией без аритмий ( $226,0 \pm 36,7$  усл. ед.;  $p < 0,001$ ).

Учитывая важную роль автономной нервной системы в регуляции липолиза, вышепредставленные показатели были изучены с учетом направленности вегетативных влияний (табл. 4.13).

Установлено, что в абсолютном большинстве случаев жизнеугрожающие аритмии встречались у больных с симпатической направленностью вегетативных влияний, в данной категории пациентов регистрировался максимальный уровень НЭ ЖК

Таблица 4.12

Содержание НЭ ЖК в плазме крови у больных с острой алкогольной интоксикацией ( $M \pm SD$ )

Группа	НЭ ЖК, мкмоль/л
Здоровые ( $n = 126$ )	$430,5 \pm 21,4$ $p_{1-2}^{***}$
Больные с острой алкогольной интоксикацией без аритмий ( $n = 74$ )	$626,1 \pm 49,7$ $p_{2-3}^{***}$
Больные с острым алкогольным поражением сердца ( $n = 32$ )	$667,3 \pm 58,7$ $p_{1-3}^{***}, p_{2-3}^{***}$

Примечание.  $p_{1-3}$  — уровень значимости различий между группами 1 и 3; \*\*\* —  $p < 0,001$ ;  $p_{1-2}$  — уровень значимости различий между группами 1 и 2;  $p_{2-3}$  — уровень значимости различий между группами 2 и 3.

Таблица 4.13

Уровень НЭ ЖК и глицерола в сыворотке крови у больных с острой алкогольной интоксикацией с учетом вегетативных нарушений

Группы больных	НЭ ЖК	Глицерол	НЭ ЖК/глицерол
Контроль ( $n = 26$ )	430,5 ± 21,4	3,98 ± 0,2	108,53 ± 9,1
Ваготоники ( $n = 7$ )	567,6 ± 34,3 <sup>#, §</sup>	2,9 ± 0,3 <sup>#, §</sup>	199,4 ± 34,2 <sup>#, §</sup>
Эйтоники ( $n = 15$ )	619,5 ± 26,3 <sup>#, §</sup>	2,76 ± 0,2 <sup>#, §</sup>	233,5 ± 19,1 <sup>#, §</sup>
Симпатотоники без нарушений ритма ( $n = 53$ )	636,7 ± 51,6 <sup>#</sup>	2,69 ± 0,3 <sup>#</sup>	241,5 ± 40,2 <sup>#</sup>
Симпатотоники с нарушениями ритма ( $n = 31$ )	674,6 ± 54,9 <sup>*, #, &amp;</sup>	2,6 ± 0,2 <sup>*, #</sup>	263,5 ± 35,9 <sup>*, #, &amp;</sup>

Примечание. \* —  $p < 0,001$  — по сравнению с группами больных с ваготонией и эйтонией; # —  $p < 0,001$  — по сравнению с контрольной группой; & —  $p < 0,001$  — по сравнению с симпатотониками без аритмий; § —  $p < 0,001$  — по сравнению с группой больных с нарушениями ритма.

( $p < 0,001$ ) в сравниваемых группах. Наиболее низкий уровень глицерола также регистрировался у больных с симпатикотонией, однако статистически значимо он отличался лишь по сравнению с ваготониками, эйтониками и контролем. Коэффициент НЭ ЖК/глицерол, отражающий степень нарушения утилизации жирных кислот, оказался наивысшим в группе больных с симпатикотонией, имеющих аритмии, и достоверно отличался от указанного показателя во всех группах сравнения.

Таким образом, при острой алкогольной интоксикации в большинстве случаев доминирует симпатикотония, приводящая к активации липолиза и нарушению утилизации жирных кислот миокардом, что проявляется повышением уровня НЭ ЖК и коэффициента НЭ ЖК/глицерол у этих больных; накапливающиеся при этом в большом количестве свободные жирные кислоты, вероятнее всего, оказывают детергентное действие на кардиомиоциты, обуславливая развитие аритмий.

На следующем этапе исследования был изучен фракционный состав НЭ ЖК. Установлено, что спектр свободных жирных кислот в плазме крови у больных с острой алкогольной интоксикацией представлен следующими высшими жирными кислотами: миристиновой ( $C_{14:0}$ ), пальмитиновой ( $C_{16:0}$ ), пальмитоолеиновой ( $C_{16:1}$ ), стеариновой ( $C_{18:0}$ ), олеиновой ( $C_{18:1}$ ), линолевой ( $C_{18:2\omega6}$ ),  $\alpha$ -линоленовой ( $C_{18:3\omega3}$ ),  $\gamma$ -линоленовой ( $C_{18:3\omega6}$ ), дигомо- $\gamma$ -линоленовой ( $C_{20:3\omega6}$ ) и арахидоновой ( $C_{20:4\omega6}$ ).

Состояние жирно-кислотного состава НЭ ЖК у больных с тяжелым отравлением алкоголем существенно зависело от наличия транзиторных жизнеопасных аритмий (ОАПС) (табл. 4.14).

Таблица 4.14

**Жирно-кислотный состав неэстерифицированных жирных кислот плазмы крови у больных с тяжелым отравлением алкоголем ( $M \pm SD$ )**

ВЖК	Контроль ( $n = 26$ )	Больные без нарушений ритма ( $n = 74$ )	Больные с нарушениями ритма ( $n = 32$ )
Содержание, %:			
$C_{14:0}$	$1,23 \pm 0,45$	$1,52 \pm 0,83^{\#}$	$1,88 \pm 1,24^{*, \#}$
$C_{16:0}$	$29,50 \pm 1,52$	$34,73 \pm 4,10^{\#}$	$39,02 \pm 6,73^{*, \#}$
$C_{16:1}$	$3,79 \pm 0,91$	$3,36 \pm 1,15$	$3,46 \pm 1,08$
$C_{18:0}$	$7,19 \pm 1,31$	$7,26 \pm 3,7$	$8,55 \pm 5,86$
$C_{18:1}$	$24,13 \pm 0,92$	$21,74 \pm 3,06^{\#}$	$21,23 \pm 5,31^{\#}$
$C_{18:2\omega 6}$	$24,26 \pm 1,52$	$25,42 \pm 5,43$	$20,04 \pm 6,7^{*, \#}$
$C_{18:3\omega 3}$	$3,09 \pm 0,21$	$0,76 \pm 0,62^{\#}$	$0,83 \pm 0,49^{\#}$
$C_{18:3\omega 6}$	$0,82 \pm 0,68$	$1,52 \pm 0,87^{\#}$	$1,53 \pm 0,81^{\#}$
$C_{20:3\omega 6}$	$1,09 \pm 0,41$	$1,25 \pm 0,58$	$1,32 \pm 0,59^{\#}$
$C_{20:4\omega 6}$	$4,8 \pm 0,47$	$2,23 \pm 0,67^{\#}$	$2,05 \pm 0,84^{\#}$
Сумма:			
$\sum$ насыщ. к-т	$37,92 \pm 1,43$	$43,52 \pm 7,01^{\#}$	$49,46 \pm 11,59^{*, \#}$
$\sum$ ненасыщ. к-т	$62,02 \pm 1,42$	$56,31 \pm 6,97^{\#}$	$50,48 \pm 11,58^{*, \#}$
$\sum$ моноеновых	$27,92 \pm 1,48$	$25,10 \pm 3,81^{\#}$	$24,70 \pm 5,71^{\#}$
$\sum$ полиеновых	$34,09 \pm 1,38$	$31,20 \pm 5,64^{\#}$	$25,78 \pm 7,77^{*, \#}$
$\sum \omega 3$ к-т	$3,09 \pm 0,21$	$0,76 \pm 0,62^{\#}$	$0,83 \pm 0,49^{\#}$
$\sum \omega 6$ к-т	$31,0 \pm 1,48$	$30,44 \pm 5,55$	$24,95 \pm 7,76^{*, \#}$
Отношение, ед.:			
$\frac{\sum \text{насыщ.}}{\sum \text{ненасыщ.}}$	$0,61 \pm 0,03$	$0,82 \pm 0,42^{\#}$	$1,19 \pm 1,0^{*, \#}$
$\frac{\sum \text{поли}}{\sum \text{моно}}$	$1,22 \pm 0,1$	$1,26 \pm 0,29$	$1,05 \pm 0,29^{*, \#}$
$\frac{\sum \omega 3}{\sum \omega 6}$	$0,1 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,02^{\#}$	$0,04 \pm 0,03^{*, \#}$

Примечание. \* —  $p < 0,05$  — по сравнению с группой больных без нарушений ритма; # —  $p < 0,05$  — по сравнению с лицами контрольной группы.

Так, у больных с острым АПС отмечалось достоверное повышение содержания насыщенных жирных кислот в составе НЭ ЖК на 12 % по сравнению с пациентами без нарушений ритма сердца и на 23 % по сравнению с контролем. Общее содержание полиненасыщенных жирных кислот в группе пациентов с острым АПС было наиболее низким и составило 89 и 81 % от уровня, зарегистрированного у больных без аритмий и в контроле соответственно.

В фракционном составе НЭ ЖК у больных с острой алкогольной интоксикацией уровень пальмитоолеиновой и стеариновой кислот не различался по сравнению с контролем; со стороны же остальных отдельных жирных кислот выявлены достоверные отличия, причем наиболее выраженные изменения зафиксированы в группе пациентов с ОАПС. В данной группе пациентов (ОАПС) увеличение содержания насыщенных жирных

кислот происходило за счет миристиновой и пальмитиновой, уровень которых достоверно различался по сравнению как с контролем, так и с группой больных, не имеющих аритмий. Уровень отдельных ненасыщенных жирных кислот и их общее содержание были минимальными у больных с транзиторными жизнеопасными аритмиями, вместе с тем по сравнению с пациентами с алкогольной интоксикацией без аритмий статистически значимым оказался лишь дефицит линолевой ( $C_{18:2\omega6}$ ) кислоты ( $p < 0,001$ ). За счет указанных выше изменений у больных с ОАПС значительно возрастал коэффициент насыщенности НЭ ЖК: на 31 % по сравнению с пациентами без аритмий и на 48 % с контролем.

В целом отношение полиеновых жирных кислот к моноеновым было наиболее низким у пациентов с жизнеугрожающими нарушениями ритма за счет достоверного снижения полиеновых жирных кислот. Аналогичные изменения в данной группе наблюдались со стороны отношения  $\omega3$  к  $\omega6$  полиненасыщенным жирным кислотам в составе НЭ ЖК (статистически значимое снижение  $\omega3/\omega6$  ПН ЖК у больных с острым АПС на 25 % от уровня, зафиксированного в группе больных без аритмий).

Таким образом, при остром АПС в фракционном составе НЭ ЖК плазмы крови происходят увеличение удельного веса насыщенных жирных кислот и снижение уровня полиненасыщенных кислот. Представленные изменения обусловлены повышением уровня некоторых насыщенных жирных кислот: миристиновой и пальмитиновой, которые, вероятно, в избыточном количестве обладают проаритмическими свойствами. Среди же полиненасыщенных жирных кислот достоверное снижение наблюдается со стороны лишь одной  $\omega6$  жирной кислоты — линолевой, дефицит которой, возможно, снижает антиаритмическую защиту.

Известна важная роль липидных нарушений в патогенезе большинства кардиологических заболеваний [38, 61, 65]. Проведено огромное количество исследований [6, 37, 38, 61, 65, 151], в которых установлено немаловажное значение активации процессов липопероксидации и угнетение механизмов антиоксидантной защиты в патогенезе таких заболеваний, как ИБС, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность и др. Вместе с тем литературные данные, посвященные этой проблеме у больных с алкогольным поражением сердца, немногочисленны [6, 34].

Ю.И. Скворцов и соавт. (1998) установили, что при алкогольном поражении сердца у лиц с хроническим алкоголизмом наблюдается стойкая активация процессов ПОЛ, при этом с фатальными аритмиями у этих больных наиболее тесно был связан уровень диеновых конъюгатов сыворотки крови [98].

А.П. Филев (1998) показал, что при остром алкогольном поражении сердца, как в период алкогольной интоксикации, так и в стадию абстиненции, наблюдаются существенные нарушения в системе ПОЛ — антиоксиданты, характеризующиеся достоверным повышением уровня малонового диальдегида в сыворотке крови наряду со снижением активности глутатионпероксидазы эритроцитов [113].

Требуют дальнейшего изучения механизмы интенсификации процессов ПОЛ при этаноловой интоксикации. Экспериментальные данные свидетельствуют о ведущем значении повышенной выработки катехоламинов в активации липопероксидации при алкогольной интоксикации. Кроме того, указывается роль метаболита этанола-ацетальдегида в активации процессов ПОЛ биомембран [7]. Однако клинические исследования, изучающие механизмы, провоцирующие нарушения баланса системы ПОЛ — антиоксиданты, единичны [6, 29].

Данные о состоянии процессов перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты при острой алкогольной интоксикации, сопровождающейся различными аритмиями и нарушениями гемодинамики, достаточно противоречивы. Учитывая это, мы изучили основные параметры системы ПОЛ — антиоксиданты (содержание ТБК-положительных продуктов в плазме крови, активность каталазы сыворотки и эритроцитов, СОД, общая антиокислительная активность) у 106 больных с тяжелым отравлением алкоголем и у 26 здоровых лиц мужского пола.

При исследовании состояния процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты у пациентов с острой алкогольной интоксикацией в зависимости от наличия жизнеопасных нарушений ритма (ОАПС) выявлены существенные отклонения (табл. 4.15).

Как видно из представленных в таблице данных, количество ТБК-положительных продуктов в плазме крови больных с острым АПС было повышено по сравнению с аналогичным параметром в группе пациентов без аритмий и контролем на 9 и 50 % соответственно ( $p < 0,05$ ).

У больных с острой алкогольной интоксикацией на фоне повышенного содержания продуктов ПОЛ отмечалось снижение активности каталазы эритроцитов и общей антиокислительной

Таблица 4.15

Состояние процессов липопероксидации и антиокислительной защиты у больных с острой алкогольной интоксикацией ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль ( $n = 26$ )	Больные без АПС ( $n = 74$ )	Больные с АПС ( $n = 32$ )
ТБК-активные продукты, мкмоль/мг липидов	$1,75 \pm 0,27$	$2,39 \pm 0,43^*$	$2,62 \pm 0,49^*, \#$
In общей антиокислительной активности сыворотки крови	$2,46 \pm 0,15$	$2,36 \pm 0,24^*$	$2,36 \pm 0,11^*$
Каталаза эритроцитов, нмоль/мг эритроцитарного белка	$15,33 \pm 1,36$	$11,84 \pm 0,93^*$	$11,94 \pm 1,37^*$
Каталаза сыворотки, нмоль/мг общего белка	$1,82 \pm 0,14$	$1,83 \pm 0,12$	$1,84 \pm 0,11$
Активность супероксиддисмутазы (СОД), %	$43,45 \pm 2,09$	$26,97 \pm 3,11^*$	$25,88 \pm 2,41^*, \#$

Примечание. \* — достоверность отличий с контрольной группой; # — достоверность отличий между группами больных ( $p < 0,05$ ).

активности сыворотки крови. Так, у больных с транзиторными нарушениями ритма скорость каталазной реакции и общей антиокислительной активности достоверно снижалась по сравнению с контролем; при сравнении с группой, не имеющей нарушений ритма, достоверных различий не наблюдалось ( $p < 0,05$ ). Среди показателей, характеризующих антиоксидантную защиту, только снижение активности СОД у больных с острым АПС достигало достоверных различий по сравнению с пациентами без аритмий ( $p < 0,001$ ).

Как было нами показано, при острой алкогольной интоксикации, наряду с нарушениями ритма, нередко регистрируются нарушения насосной функции и процессов релаксации левого желудочка. В связи с этим изучено состояние системы ПОЛ — антиоксиданты с учетом указанных гемодинамических расстройств (табл. 4.16).

Установлено, что у больных с острой алкогольной интоксикацией, имеющих нарушение диастолической функции левого желудочка, отмечалось достоверное повышение уровня ТБК-положительных продуктов в сыворотке крови на 48,6 % по сравнению с лицами, у которых диастолическая функция не страдала, и на 39,4 % по сравнению с контрольной группой. Параметры, характеризующие антиоксидантную активность (каталаза эритроцитов, общая антиокислительная активность сыворотки крови, активность СОД), снижались по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), однако не зависели от наличия диастолической дисфункции.

Таблица 4.16

Показатели процессов липопероксидации и антиокислительной защиты у больных с острой алкогольной интоксикацией в зависимости от состояния диастолической функции левого желудочка ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль (n = 26)	Больные без диастолической дисфункции (n = 43)	Больные с диастолической дисфункцией (n = 63)
ТБК-активные продукты, мкмоль/мг липидов	1,75 ± 0,27	2,44 ± 0,46*	2,60 ± 0,43* #
In (общей антиокислительной активности сыворотки крови, %)	2,46 ± 0,15	2,33 ± 0,32*	2,38 ± 0,09*
Каталаза эритроцитов, нмоль/мг эритроцитарного белка	15,33 ± 1,36	11,80 ± 1,19*	11,91 ± 1,00*
Активность супероксиддисмутазы, %	43,45 ± 2,09	26,41 ± 2,43*	26,01 ± 2,22*

Примечание. \* — достоверность различий показателей с контрольной группой; # — достоверность различий показателей между группами больных ( $p < 0,05$ ).

У пациентов, имеющих нарушение систолической функции левого желудочка (табл. 4.17), зарегистрированы максимальный уровень ТБК-активных продуктов и наиболее низкая активность антиокислительных систем.

В данной группе больных все показатели, характеризующие состояние системы ПОЛ — антиоксиданты, достоверно отличались от контроля и только активность СОД у больных со сниженной глобальной сократимостью левого желудочка была значимо ниже, чем у пациентов без систолической дисфункции.

Таким образом, у больных с ОАИ отмечается активация ПОЛ с одновременным снижением процессов антиокислительной

Таблица 4.17

Показатели процессов липопероксидации и антиокислительной защиты у больных с острой алкогольной интоксикацией в зависимости от состояния систолической функции левого желудочка ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль (n = 26)	Больные с нор- мальной ФВ (n = 74)	Больные со сни- женной ФВ (n = 32)
ТБК-активные продукты, мкмоль/мг липидов	1,75 ± 0,27	2,44 ± 0,47*	2,50 ± 0,44*
In (общей антиокислительной активности сыворотки крови, %)	2,46 ± 0,15	2,38 ± 0,09*	2,31 ± 0,38*
Каталаза эритроцитов, нмоль/мг эритроцитарного белка	15,33 ± 1,36	11,91 ± 1,11*	11,77 ± 0,97*
Активность супероксиддисмутазы (СОД), %	43,45 ± 2,09	28,08 ± 2,52*	26,01 ± 2,29* #

Примечание. \* — достоверность различий показателей с контрольной группой; # — достоверность различий показателей между группами больных ( $p < 0,05$ ).



защиты. При этом наиболее выраженные изменения регистрируются у больных, имеющих жизнеопасные аритмии, и у пациентов с диастолической и систолической дисфункцией ЛЖ.

В настоящее время появились убедительные доказательства активного участия иммунной системы организма в механизмах ремоделирования миокарда и формирования застойной сердечной недостаточности [16, 50, 77, 82, 88].

Провоспалительные цитокины являются наиболее важным и хорошо изученным классом биологически активных веществ, оказывающих иммунное и/или воспалительное действие и имеющих отношение к сердечной недостаточности. Цитокины — это класс растворимых пептидных медиаторов иммунной системы, необходимых для ее развития, функционирования и взаимодействия с другими системами. На сегодняшний день установлено более сотни цитокинов [144], которые объединены в 6 групп: 1) интерлейкины (ИЛ-1 — ИЛ-18) — секреторные регуляторные белки иммунной системы, обеспечивающие медиаторные взаимодействия в иммунной системе и ее связь с другими системами организма; 2) интерфероны — противовирусные агенты с выраженным иммунорегуляторным действием; 3) факторы некроза опухолей ( $\alpha$  и  $\beta$ ) — цитокины с цитотоксичным и регуляторным действием; 4) колониестимулирующие факторы — стимуляторы роста и дифференцировки гемопоэтических клеток; 5) хемокины — хемоаттрактанты для лейкоцитов; 6) факторы роста — регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности клеток различных тканей.

Наиболее важное значение в патогенезе различных заболеваний (в том числе кардиологических) отводят так называемым провоспалительным цитокинам, к которым прежде всего относятся фактор некроза опухолей- $\alpha$  и интерлейкин-1. ФНО представлен двумя клеточными медиаторами: кахектином (ФНО- $\alpha$ ), продуцируемым макрофагами и полиморфно-ядерными лейкоцитами, и лимфотоксином (ФНО- $\beta$ ), продуцируемым лимфоцитами [115].

К настоящему времени уже установлена первичная структура ФНО- $\alpha$ . Известно, что этот медиатор может существовать в виде димера, тримера, пентамера и, вероятно, мультимеров большого порядка, но активная форма кахектина представлена тримером с бета-структурой. ФНО- $\alpha$  продуцируется всеми типами макрофагов, которые известны в настоящее время, включая пульмональные, печеночные, перитонеальные и костномозговые,

также его могут вырабатывать Т-лимфоциты, тучные, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, нейтрофилы, моноциты и др. [40]. Ряд авторов считают, что кардиомиоциты в условиях ишемического повреждения также приобретают способность к экспрессии кахектина. Синтез ФНО- $\alpha$  может быть вызван липополисахаридами бактериальных клеток, интерфероном, интерлейкином-2, макрофагальным колониестимулирующим фактором [88, 115]. Однако не совсем ясными остаются причины повышенной продукции данного цитокина в отсутствие воспаления. Самой популярной является гипотеза миокардиальной продукции ФНО- $\alpha$  [16]. Одним из источников гиперэкспрессии ФНО- $\alpha$  могут быть макрофаги печени [115]. Известно, что купферовские клетки составляют 70 % от общего макрофагального пула организма и являются мощнейшим источником провоспалительных цитокинов. Как показывают многие исследователи, в условиях алкогольной интоксикации, с одной стороны, в различной степени выраженности поражается печень, с другой — нередко развивается гемодинамическая перегрузка миокарда [18, 99, 100, 104, 105]. В связи с этим можно предположить важную роль изменений уровня ФНО в патогенезе острого алкогольного сердца.

Биологические эффекты ФНО- $\alpha$  опосредуются связыванием со специфическими мембранными рецепторами и приводят к экспрессии молекул адгезии, стимулированию синтеза провоспалительных медиаторов, индуцированию синтеза провоспалительных цитокинов, стимулированию роста новых сосудов (неоангиогенез) и пролиферации фибробластов. Помимо этого, кахектин, усиливая активность синтазы оксида азота, вызывает увеличение его концентрации в сердечной мышце, что обуславливает деграцию фибриллярного коллагена, депрессию сократительной функции ЛЖ, увеличение полостей сердца в сочетании с уменьшением толщины стенок [16, 146]. Другим важным механизмом повреждающего действия ФНО- $\alpha$  является активация запрограммированной гибели кардиомиоцитов (апоптоз) [136]. На поверхности кардиомиоцитов взрослого человека экспрессируются так называемые рецепторы «смерти»; ФНО- $\alpha$  запускает процесс апоптоза, связываясь с вышеназванным типом рецепторов [143]. Помимо прямого механизма, ФНО- $\alpha$  может опосредованно индуцировать апоптоз через увеличение выработки свободных радикалов и оксидантов, кислородных окислов (типа NO), метаболитов сфинголипидов и т.д. [88].

Доказательства важной роли ФНО в развитии сердечной недостаточности получены преимущественно в экспериментальных исследованиях [88, 138]. Установлено, что ФНО- $\alpha$  активно участвует в ремоделировании сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия кардиомиоцитов), усиливает процессы апоптоза кардиомиоцитов, обладает отрицательным инотропным эффектом на миокард. Ряд клинических наблюдений в целом подтверждают вышепредставленные данные [16, 88].

Семейство ИЛ-1 состоит из 3 типов молекул: ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и антагониста ИЛ-1 рецепторов [115]. ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  синтезируются макрофагами и моноцитами, а также клетками сосудистого эндотелия, эпителиальными клетками, фибробластами, активированными Т-лимфоцитами и др. ИЛ-1 $\beta$  может находиться во внеклеточном пространстве, а ИЛ-1 $\alpha$  существует преимущественно в мембраносвязанной форме [88].

ИЛ-1 $\beta$  проявляет широкий спектр локальных и системных эффектов, к которым относятся активация Т- и В-лимфоцитов, индукция синтеза ИЛ-8 и экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках, нейтрофилия, подавление синтеза инсулина и острофазовые реакции и др. [146]. ИЛ-1 $\beta$  вызывает клеточную гипертрофию, снижает на уровне транскрипции активность генов, вовлеченных в функционирование вольтаж-зависимых кальциевых каналов, индуцирует транскрипты тяжелых цепей миозина *b* [146]. Помимо этого, ИЛ-1 $\beta$  в физиологических концентрациях ингибирует экспрессию гена фосфоламбана — небольшого пентамерного белка, регулятора сократимости кардиомиоцитов [115].

В последнее десятилетие активно исследуется клиническая значимость провоспалительных цитокинов. Так, установлено, что ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  обладают способностью нарушать функцию сердечной мышцы у больных с ожоговым и септическим шоком, миокардитом, при отторжении трансплантата, при сердечной недостаточности, дилатационной кардиомиопатии и других патологических процессах [153, 159].

Интерлейкин-4, относящийся к классу лимфокинов, синтезируется Т-лимфоцитами, макрофагами, тучными клетками, базофилами, В-лимфоцитами, костным мозгом, стромальными клетками [88]. Он индуцирует дифференцировку CD<sub>4</sub> Т-лимфоцитов в Th<sub>2</sub>-клетки (Т-хелперы второго типа) и подавляет развитие Th<sub>1</sub> (Т-хелперов первого типа), стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, способствует продук-

ции IgE В-лимфоцитами, оказывает различное действие на другие типы клеток, включая макрофаги и гранулоциты [115]. При этом роль интерлейкина-4 в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний окончательно не определена.

В доступных литературных источниках нам не встретилось сообщений, посвященных изучению роли цитокиновой агрессии в формировании алкогольного поражения сердца.

Исследование уровня цитокинов в сыворотке крови проведено у 106 пациентов с тяжелым отравлением алкоголем. Методом твердофазного иммуноферментного анализа изучалась концентрация интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-4 (ИЛ-4), фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Контрольную группу составили 26 практически здоровых человека. Больные были разделены на группы по тем же принципам: первую составили 32 пациента с транзиторными нарушениями ритма сердца, вторую — 74 чел., у которых нарушений ритма и проводимости при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ не выявлено.

Результаты иммунологических исследований в изучаемых группах представлены в табл. 4.18.

У пациентов 1-й и 2-й групп отмечались однонаправленные изменения уровня изучаемых цитокинов, проявляющиеся значительным увеличением их концентрации в сыворотке крови, причем наибольшие значения данных медиаторов отмечались у пациентов, имеющих транзиторные жизнеопасные аритмии. Так, концентрация ИЛ-1 $\beta$  у этой категории пациентов увеличивалась на 59,8 % по сравнению с контролем и на 12,5 % по сравнению с больными без нарушений ритма; уровни ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  на 59,7 и 99,4 % по сравнению с контролем; и на 27,2 и 10,3 % по сравнению со 2-й группой соответственно.

Таблица 4.18

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных с острой алкогольной интоксикацией ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль (n = 26)	Больные с ОАИ	
		без АПС (n = 74)	с АПС (n = 32)
ln (ИЛ-1 $\beta$ , пкг/мл)	3,38 $\pm$ 0,59	4,80 $\pm$ 1,17*	5,40 $\pm$ 1,10*, #
ln (ИЛ-4, пкг/мл)	3,25 $\pm$ 0,39	4,08 $\pm$ 1,48*	5,19 $\pm$ 1,11*, #
ln (ФНО- $\alpha$ , пкг/мл)	2,93 $\pm$ 0,51	5,06 $\pm$ 1,31*	5,58 $\pm$ 0,77*, #

Примечание. \* — достоверность различий показателей с контрольной группой; # — достоверность различий показателей между группами обследованных больных ( $p < 0,05$ ).

При анализе изменений уровня цитокинов у пациентов с острой алкогольной интоксикацией, имеющих диастолическую дисфункцию, выявлено, что концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  у этих больных достоверно увеличивалась по сравнению с пациентами, у которых процессы ослабления миокарда левого желудочка не страдали. Аналогичная тенденция наблюдалась со стороны продукции ИЛ-4, однако эти изменения не достигали статистической значимости (табл. 4.19).

Учитывая данные литературы [136, 138] о влиянии некоторых провоспалительных цитокинов на сократительную способность левого желудочка в эксперименте и при ряде кардиологических заболеваний, интересно изучить концентрацию цитокинов у больных с острой алкогольной интоксикацией в зависимости от насосной функции сердца.

Как видно из данных, представленных в табл. 4.20, уровень изучаемых цитокинов крови у больных с тяжелым отравлением алкоголем существенно зависел от наличия или отсутствия систолической дисфункции. Так, концентрация ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  у пациентов со снижением глобальной сократимости была на 12,5 и на 10,4 % выше по сравнению с аналогичными показателями больных с нормальной фракцией выброса ( $p < 0,05$ ). При межгрупповом сравнении уровня ИЛ-4 достоверных изменений не обнаружено.

Таким образом, массивная продукция провоспалительных цитокинов играет важную роль в механизмах аритмогенеза и расстройствах кардиогемодинамики у пациентов с острой этаноловой интоксикацией.

Таблица 4.19

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных с острой алкогольной интоксикацией в зависимости от состояния диастолической функции левого желудочка ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль ( $n = 26$ )	Больные без диастолической дисфункции ( $n = 43$ )	Больные, имеющие диастолическую дисфункцию ( $n = 63$ )
ln (ИЛ-1 $\beta$ , пкг/мл)	3,38 $\pm$ 0,59	4,59 $\pm$ 1,11*	5,21 $\pm$ 1,17* #
ln (ИЛ-4, пкг/мл)	3,25 $\pm$ 0,39	4,10 $\pm$ 1,44*	4,58 $\pm$ 1,46*
ln (ФНО- $\alpha$ , пкг/мл)	2,93 $\pm$ 0,51	4,85 $\pm$ 1,23*	5,37 $\pm$ 1,21* #

Примечание. \* — достоверность различий показателей с контрольной группой; # — достоверность различий показателей между группами обследованных больных ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4.20

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных с острой алкогольной интоксикацией в зависимости от состояния систолической функции левого желудочка ( $M \pm SD$ )

Показатель	Контроль ( $n = 26$ )	Больные без систолической дисфункции ( $n = 74$ )	Больные, имеющие систолическую дисфункцию ( $n = 32$ )
ln (ИЛ-1 $\beta$ , пкг/мл)	3,38 $\pm$ 0,59	4,64 $\pm$ 1,21*	5,22 $\pm$ 1,15* #
ln (ИЛ-4, пкг/мл)	3,25 $\pm$ 0,39	4,10 $\pm$ 1,33*	4,50 $\pm$ 1,51*
ln (ФНО- $\alpha$ , пкг/мл)	2,93 $\pm$ 0,51	4,81 $\pm$ 1,19*	5,31 $\pm$ 1,22* #

Примечание. \* — достоверность различий показателей с контрольной группой; # — достоверность различий показателей между группами обследованных больных ( $p < 0,05$ ).

#### 4.5. Патогенетические основы комплексной терапии острого алкогольного поражения сердца

Традиционно для лечения различных видов отравлений, в том числе и при острой алкогольной интоксикации, применяется сочетание методов активной детоксикации и симптоматической терапии [68]. При отравлении алкоголем детоксикация проводится при помощи промывания желудка, энтеросорбции, форсированного диуреза, с ощелачиванием крови и введения гипохлорита натрия (для ускорения окисления этанола) [68]. Симптоматическая терапия чаще всего носит неспецифический характер и зависит от выраженности доминирующего синдрома. Вместе с тем способы патогенетических методов лечения конкретных вариантов висцеропатий, возникающих при остром отравлении алкоголем, недостаточно изучены и требуют дальнейшей разработки.

Как было показано выше, при алкогольном поражении сердца ведущими проявлениями служат расстройства сердечного ритма и явления сердечной недостаточности. В связи с этим большинство авторов считают, что препаратами выбора в таких случаях являются антиаритмики первой группы (новокаинамид, хинидин, ритмилен, этализин, этмозин и пр.), а для коррекции сердечной недостаточности — сердечные гликозиды, диуретики и вазодилататоры [52]. Длительное время использование  $\beta$ -адреноблокаторов в лечении алкогольного поражения сердца было ограничено в связи с их отрицательным инотропным действием на

миокард [74]. Однако в последнее десятилетие было проведено большое количество контролируемых рандомизированных исследований, посвященных данной проблеме, в которых установлена высокая эффективность (снижение смертности и различных сердечно-сосудистых осложнений) и безопасность применения  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с систолической сердечной недостаточностью [52, 74]. Учитывая эти данные, большинство исследователей используют  $\beta$ -адреноблокаторы не только в качестве антиаритмического препарата, но и как базисное средство, обладающее положительными патофизиологическими эффектами для терапии сердечной недостаточности. Обращает на себя внимание тот факт, что во всех клинических рекомендациях по лечению хронической сердечной недостаточности, включая российские, схемы терапии в зависимости от этиологии ХСН принципиально не различаются [51]. Тем не менее при алкогольной кардиомиопатии  $\beta$ -адреноблокаторы используются крайне редко — менее 9 %, тогда как при ДКМП они применяются более чем в 34 % случаев, а при ИБС — у 60–80 % больных [149].

$\beta$ -адреноблокаторы — достаточно большая группа препаратов. Наряду с общим для всех  $\beta$ -адреноблокаторов свойством — способностью блокировать  $\beta$ -адренергические рецепторы — они различаются по селективности действия в отношении разных типов этих рецепторов. Одни  $\beta$ -адреноблокаторы (пропранолол, надолол, карведилол и др.) действуют в одинаковой степени как на  $\beta_1$ -, так и на  $\beta_2$ -адренорецепторы, они называются неселективными. В свою очередь, кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы (метопролол, атенолол, бисопролол и др.) в большей степени влияют на  $\beta_1$ -адренорецепторы, расположенные главным образом в сердце. В настоящий период довольно хорошо изучены механизмы действия  $\beta$ -адреноблокаторов при коронарогенных заболеваниях миокарда. Это снижение сердечной активности, улучшение контрактильного механизма, блокада норэпинефрин-опосредованного роста миоцитов, профилактика токсического действия катехоламинов на кардиомиоциты/апоптоз, увеличение миокардиального пула катехоламинов, регуляция функции  $\beta$ -рецепторов, уменьшение центрального симпатического выхода, вмешательство в несимпатические гуморальные, паракринные и аутокринные механизмы стимуляции, улучшение миокардиальной биоэнергетики [74].

Принимая во внимание вышеизложенное и тот факт, что многие кардиотоксические эффекты алкоголя опосредованы че-



рез вегетативную дисфункцию в виде выраженной симпатикотонии, обосновано многостороннее изучение значения  $\beta$ -адреноблокаторов при остром алкогольном поражении сердца.

Большинство исследователей изучали клиническую эффективность и патогенетическое действие неселективного  $\beta$ -адреноблокатора — пропранолола. В работе А.П. Филева (1997) установлено, что внутривенное введение 10 мг пропранолола 2 раза в день больным с острым алкогольным поражением сердца позволяет купировать фатальные аритмии более, чем у 70 % пациентов. Показано, что наряду с хорошим клиническим эффектом, пропранолол обладает некоторым положительным метаболическим действием. Так, при внутривенном введении пропранолола у больных с острым алкогольным поражением сердца отмечалось достоверное снижение свободных жирных кислот в сыворотке крови с параллельным нарастанием уровня АТФ [113]. Сопоставимые результаты клинической эффективности пропранолола показаны и при алкогольном поражении сердца у лиц с хроническим алкоголизмом.

Несмотря на высокую эффективность большинства  $\beta$ -адреноблокаторов, ряд авторов указывают, что лишь липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы могут влиять на прогноз кардиологических заболеваний, тогда как гидрофильные препараты данной группы лишены этих свойств [74]. Необходимо помнить, что у неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов имеются существенные побочные эффекты, такие как бессонница, депрессия, усталость, снижение переносимости физических нагрузок, нарушение эректильной функции, бронхоспазм, ухудшение периферического кровотока и др. Кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы практически лишены этих побочных свойств. В связи с этим представляется перспективным изучение патогенетического и клинического действия кардиоселективных, липофильных  $\beta$ -адреноблокаторов (метопролол, бисопролол и др.) при остром алкогольном поражении сердца. В частности, метопролол отвечает всем требованиям современного кардиоселективного  $\beta$ -адреноблокатора. Многосторонне изучено действие метопролола при ИБС, гипертонической болезни, застойной хронической сердечной недостаточности и др. Показано, что данный  $\beta$ -адреноблокатор не только улучшает клиническое состояние пациентов, но и положительно влияет на ближайший и отдаленный прогноз заболевания [52]. Кроме того, установлено положительное влияние метопролола на сократительную и диастолическую функцию ле-

вого желудочка, на вегетативную регуляцию сердечного ритма, на некоторые электрофизиологические маркеры электрической нестабильности миокарда, на ряд метаболических показателей при коронарогенных поражениях сердца [52]. Вместе с тем подобных исследований при остром алкогольном поражении сердца не проводилось.

На сегодняшний день можно говорить о сформировавшейся концепции важной роли свободнорадикального перекисного окисления липидов в патогенезе алкогольного поражения сердца, что делает оправданным включение в комплексную терапию данного заболевания антиоксидантов — цитопротекторов [113, 151]. Многочисленные рандомизированные двойные слепые, плацебо-контролируемые клинические исследования, выполненные в 90-е годы двадцатого века на больших контингентах больных, достаточно убедительно продемонстрировали положительное влияние  $\alpha$ -токоферола и других антиоксидантов на течение и исход большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Однако результаты закончившегося в 2002 г. многоцентрового исследования HPS (Heart Protection Study), показавшие, что витамины-антиоксиданты не влияют на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, произвели эффект «разорвавшейся бомбы», поставив под сомнение необходимость терапии антиоксидантами кардиологических заболеваний [155]. По результатам этого исследования появился ряд работ, в которых проводится объективный критический анализ причин неоднозначности полученных данных по поводу применения антиоксидантов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [44, 64]. Такой диссонанс по данной проблеме диктует необходимость проведения корректных исследований по изучению клинической эффективности антиоксидантов при различных нозологических формах кардиологических заболеваний, что, возможно, позволит разрешить многие спорные вопросы.

В клинической кардиологии используются природные (токоферола-ацетат) и синтетические (дibuнол, эмоксипин, мексикор) антиоксиданты-цитопротекторы [20, 39, 57]. В одном из последних комплексных исследований [40], посвященном применению антиоксидантов при гипертонической болезни, инфаркте миокарда, стабильной и нестабильной стенокардии, проведенном в 2004 г. А.П. Голиковым и соавт., показаны следующие результаты: у больных со стабильной стенокардией напряжения мексикор на 91,8 % повышал толерантность к физической нагрузке,

снижал содержание атерогенных липидов; эффект последствия препарата сохранялся более 2 мес. При нестабильной стенокардии мексикор и эмоксипин ускоряли стабилизацию состояния, частоту и продолжительность периодов ишемии миокарда, эпизодов нарушений ритма, благоприятно влияли на изменение смещения интервала *ST* и отношение болевых/безболевых периодов ишемии. Представленные антиоксиданты при инфаркте миокарда достоверно ограничивали величину некроза, стимулировали репаративные процессы, улучшали сократительную функцию сердца и газообмен, снижали частоту тяжелых осложнений. В комплексной терапии гипертонической болезни мексикор сокращал сроки посткризовой стабилизации состояния и частоту рецидивов гипертонических кризов. При всех вышеперечисленных сердечно-сосудистых заболеваниях изученные антиоксиданты благоприятно влияли на биохимические показатели, характеризующие состояние системы ПОЛ — антиоксиданты. В ранее проведенных исследованиях других авторов получены аналогичные результаты [155, 173].

Антиоксиданты-цитопротекторы довольно часто используются в комплексном лечении алкогольного поражения сердца [151]. Так, А.А. Польшковским (1997) показано, что применение синтетического антиоксиданта дибунола (ионол, бутилгидрокситолуол) при АПС приводило к хорошему клиническому эффекту, в то же время не оказывало какого-либо отрицательного влияния на функциональное состояние печени, почек, свертывающую систему крови, кровообращение и иммунитет. В этой связи автор делает вывод, что данный препарат является наиболее безопасным среди других лекарственных средств, используемых в терапии АПС, и может назначаться для систематического лечения этой группы пациентов, практически без ограничений. А.Ф. Артемчук (2003) указывает на существенное значение аскорбиновой кислоты и токоферола в коррекции метаболических расстройств при алкогольной кардиомиопатии [8]. Большинство подобных исследований проводилось достаточно давно, и многие клинические и метаболические эффекты антиоксидантов в свете современных представлений механизмов формирования алкогольного поражения сердца требуют дальнейшего изучения.

Принимая во внимание тот факт, что в основе патогенеза многих заболеваний лежит гипоксия различного генеза, применение гипербарической оксигенации (ГБО) при таких состояниях представляется перспективным.

Конечным эффектом токсического действия алкоголя служит развитие тканевой гипоксии миокарда, что, по сути, является субстратом для развития фатальных аритмий и обуславливает кардиогемодинамические расстройства. Лечебный эффект применения кислорода под повышенным давлением (более одной атмосферы) достигается за счет увеличения концентрации кислорода в плазме крови, и следовательно, улучшается его доставка к клеткам, находящимся в гипоксии. В 1980-е годы круг показаний для ГБО был значительно сужен, особенно при заболеваниях, в патогенезе которых отмечалось увеличение активности процессов липопероксидации. Считалось, что ГБО сопутствует гипероксический эффект, сопровождаемый увеличением продукции супероксидного радикала и других активных форм кислорода [151]. Однако, как показали последние исследования [6, 56], активация процессов ПОЛ наблюдается лишь в тех случаях, когда применяются высокие кислородные режимы дозирования (свыше 1,5 атм) со значительной экспозицией. Терапевтический же режим (1,1–1,2 атм) в течение 20–30 мин, напротив, значительно стимулирует антиоксидантную систему и снижает активность ПОЛ.

Другим важным аспектом патофизиологического действия гипербарического кислорода является нормализующее действие на дисфункцию вегетативной нервной системы [111]. Среди клинических эффектов следует отметить выраженные противоаритмические и другие положительные свойства ГБО, показанные различными авторами при ИБС [29, 97].

Всем пациентам с тяжелой острой алкогольной интоксикацией проводилась стандартная дезинтоксикационная терапия (зондовое промывание желудка и форсированный диурез), введение витаминов группы В, тиосульфата натрия, унитиола, ноотропных препаратов. По показаниям для купирования психических нарушений ряду пациентов вводили транквилизаторы и нейролептики. Учитывая выявленные ведущие механизмы формирования острого АПС, а именно чрезмерную активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы, запускающую целый каскад патологических метаболических реакций, пациентам, у которых регистрировались фатальные нарушения сердечного ритма, дополнительно к традиционной схеме лечения добавляли  $\beta$ -адреноблокаторы и антиоксиданты.

Для купирования аритмий и лечения вегетативной дисфункции, проявляющейся выраженной симпатикотонией у больных с

ОАПС применялся кардиоселективный  $\beta$ -адреноблокатор: метопролол (корвитол фирма «Берлин Хеми») в средней суточной дозе  $100 \pm 25$  мг, на протяжении от 10 до 19 сут. В случае диагностики выраженной систолической дисфункции ЛЖ лечение начинали с микродоз (от 12,5 мг/сут). Метопролол — липофильный  $\beta$ -адреноблокатор, вызывает селективную блокаду  $\beta_1$ -адренорецепторов, расположенных главным образом в сердце. Среди основных механизмов действия метопролола выделяют: 1) антиаритмическое и антифибрилляторное действие, уменьшение электрической нестабильности миокарда; 2) снижение потребления кислорода и энергии; 3) улучшение наполнения ЛЖ; 4) улучшение перфузии субэндокардиальных слоев миокарда; 5) уменьшение гипоксического стресса и защита миокарда от повреждающего действия высоких уровней катехоламинов; 6) опосредованное уменьшение выраженности застойных явлений через снижение синтеза ренина и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Исходя из полученных сведений о разбалансировке в системе ПОЛ — антиоксиданты при ОАПС, у данной категории пациентов для коррекции антиоксидантной защиты использовались витамины С и Е.

Все больные были разделены на 3 группы динамического наблюдения. В первую группу вошел 21 пациент с ОАПС. Эти больные получали стандартную дезинтоксикационную терапию. Вторую группу составили 24 больных с ОАПС, которым в комплексном лечении назначали  $\beta$ -адреноблокаторы (метопролол) и антиоксиданты (аскорбиновая кислота и витамин Е (300 мг/сут)). В третью группу были включены 16 пациентов с ОАПС, которым наряду с лечением  $\beta$ -адреноблокаторами и антиоксидантами проводили сеансы гипербарической оксигенации.

Среди обследуемых групп пациентов с ОАПС до лечения по возрасту и тяжести клинических проявлений (выраженности вегетативных нарушений, тяжести аритмий, характера кардиогемодинамических расстройств и др.) статистически значимых различий не отмечалось.

Эффективность лечения оценивалась по клиническим (уменьшение или исчезновение фатальных аритмий, снижение баллов по вегетативной анкете и т.д.) и лабораторно-инструментальным (вариабельность ритма сердца в стандартных условиях, маркеры СУ-ЭКГ, дисперсия  $QT$ , состояние сократительной и диастолической функций левого желудочка, оцененное при эхо-

кардиографии, результаты биохимических анализов: количественный и фракционный состав НЭ ЖК, уровень глицерола, показателей системы ПОЛ — антиоксиданты) данным на 8–10-й день проводимой терапии.

В первой группе пациентов на фоне лечения отмечалась положительная динамика: в 90,5 % случаев на 8–10-й день стандартной терапии были купированы фатальные аритмии, у 80 % больных нормализовались кардиогемодинамические показатели и статистически значимо уменьшились клинические проявления вегетативной дисфункции. Однако в данной категории пациентов в 9,5 % сохранялись жизнеопасные аритмии, а также у некоторых больных выявлялись изолированные наджелудочковые (23,8 %) и желудочковые экстрасистолы (14,3 %) низких классов по Lown. У 47,6 % больных из данной группы до лечения диагностировались кардиогемодинамические нарушения (систолическая, диастолическая дисфункция ЛЖ), несмотря на проводимую терапию у 20 % из этих пациентов сохранялись расстройства функции ЛЖ (диастолическая дисфункция).

В группе 2 пациентов с ОАПС на фоне комплексной терапии, включающей  $\beta$ -адреноблокаторы и антиоксиданты, выявлена более выраженная клиническая эффективность: жизнеопасные нарушения ритма сердца и кардиогемодинамические нарушения купированы у всех больных, значительно снизился уровень вегетативных расстройств (на 10 % и более по сравнению с группой 1). У некоторых больных с ОАПС, несмотря на прием  $\beta$ -адреноблокаторов и антиоксидантов, при холтеровском мониторинговании ЭКГ сохранялись единичные наджелудочковые (8,3 %) экстрасистолы (потенциально не опасные).

У пациентов групп 1 и 2, имеющих желудочковые аритмии высоких градаций по Lown, на фоне проведенного лечения также оценивались параметры ЭКГ-высокого разрешения и дисперсии интервала  $QT$ . Установлено, что в обеих группах к 8–10-му дню терапии поздние потенциалы желудочков купировались в 100 % случаев, со стороны же значений дисперсии интервала  $QT$ , лучшая динамика была отмечена в категории больных, принимающих  $\beta$ -адреноблокаторы и антиоксиданты (рис. 4.1).

При анализе динамики вариабельности ритма сердца под влиянием различных схем лечения выявлены следующие закономерности (табл. 4.21).

Так, при комплексном лечении (корвитол + антиоксиданты) ОАПС была зарегистрирована более выраженная положительная

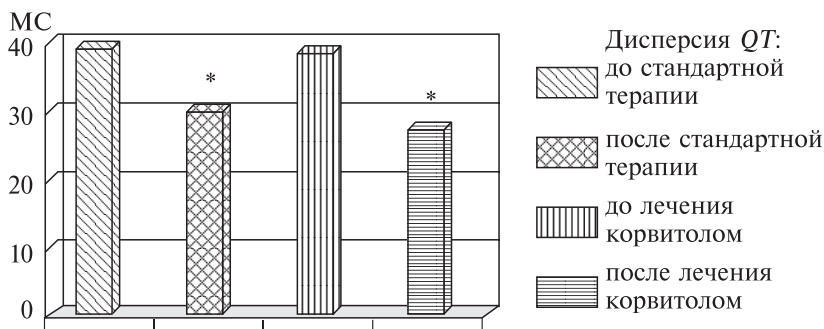


Рис. 4.1. Динамика дисперсии интервала QT у больных с острым АПС на фоне различных схем лечения.

Звездочкой обозначены достоверные изменения на фоне лечения.

динамика, проявляющаяся достоверным увеличением абсолютных значений всех показателей variability ритма сердца и снижением симпатикотонии по маркеру LF/HF  $p < 0,05$ . Использование же только традиционной (дезинтоксикационной) терапии ОАПС приводило к менее значимому увеличению некоторых показателей variability (по ряду показателей в 2 раза меньше, чем во второй группе), причем значения временного параметра SDANN и геометрического показателя TINN, а также

Таблица 4.21

Динамика показателей ВРС у больных с острым АПС на фоне различных схем лечения

Показатели ВРС	Традиционная терапия острой алкогольной интоксикации ( $n = 27$ )		Комплексное лечение с применением $\beta$ -адреноблокаторов и антиоксидантов ( $n = 125$ )	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ln (TP, $mc^2$ )	6,83 ± 1,06	7,45 ± 1,36*	6,71 ± 1,07	7,87 ± 1,01*
ln (VLF, $mc^2$ )	5,89 ± 1,01	6,84 ± 1,02*	5,49 ± 1,03	6,88 ± 0,75*
ln (LF, $mc^2$ )	4,4 ± 0,49	5,46 ± 1,25*	4,50 ± 1,01	5,87 ± 1,14*
ln (HF, $mc^2$ )	2,9 ± 0,66	3,51 ± 1,4*	2,55 ± 0,74	4,3 ± 1,2*
ln (LF/HF)	1,77 ± 0,49	1,74 ± 0,37	1,82 ± 0,7	1,48 ± 0,38*
SDNN	45,85 ± 20,39	85,4 ± 71,13*	46,64 ± 20,49	88,21 ± 31,02*
SDNN <sub>index</sub>	23,28 ± 7,09	52,57 ± 32,62*	20,01 ± 9,02	63,15 ± 25,38*
SDANN	34,42 ± 21,88	47,14 ± 32,15	34,07 ± 22,56	66,21 ± 34,80*
pNN50	0,75 ± 0,38	8,23 ± 7,76*	0,84 ± 0,55	14,07 ± 9,18*
rMSSD	11,57 ± 2,11	26,01 ± 22,53*	11,85 ± 4,45	37,01 ± 19,81*
TINN	159,71 ± 65,32	186,47 ± 103,95	164,92 ± 86,51	310,14 ± 121,71*

Примечание. \* — достоверные различия ( $p < 0,05$ ).



уровень симпатических влияний, оцененный по коэффициенту LF/HF, достоверно не изменялся.

В обеих группах на фоне проводимого лечения достоверно менялись некоторые показатели, характеризующие состояние системы ПОЛ — антиоксиданты (рис. 4.2), при этом снижение уровня ТБК-положительных продуктов и увеличение активности антиокислительных ферментов (СОД, каталаза эритроцитов) во второй группе было более выраженным.

Поскольку количественный и фракционный состав НЭ ЖК, уровень глицерола в сыворотке крови являются независимыми предикторами развития ОАПС и во многом определяют основные механизмы формирования данной патологии, особый интерес представляет динамика указанных биохимических маркеров при различных вариантах лечения. Установлено, что общее содержание НЭ ЖК, глицерола и соотношение НЭ ЖК к глицеролу достоверно изменяются в обеих группах, тем не менее при комплексном лечении (корвитол + антиоксиданты) зарегистрирована более выраженная положительная динамика (табл. 4.22). Снижение общего содержания НЭ ЖК не зависело от различных вариантов лечения, однако фракционный состав НЭ ЖК наиболее благоприятно изменялся в группе пациентов с ОАПС, принимавших β-адреноблокаторы и антиоксиданты. Так, в первой группе пациентов (традиционная терапия) сумма насыщенных, ненасыщенных, полиеновых, ωб жирных кислот, а также

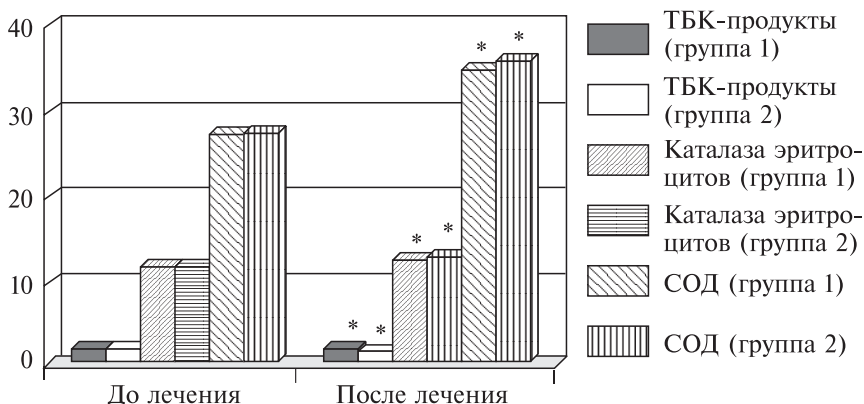


Рис. 4.2. Динамика показателей системы ПОЛ — антиоксиданты у больных с острым АПС на фоне различных схем лечения.

Звездочкой обозначены достоверные изменения на фоне лечения.

Таблица 4.22

Динамика изменений количественного и качественного состава НЭ ЖК и уровня глицерола у больных с острым АПС на фоне различных схем лечения

Показатель	Традиционная терапия острой алкогольной интоксикации (n = 27)		Комплексное лечение с применением β-адреноблокаторов и антиоксидантов (n = 25)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
НЭ ЖК	641,65 ± 41,53	573,71 ± 47,09*	678,89 ± 42,67	559,5 ± 37,93*
Глицерол	2,59 ± 0,18	3,01 ± 0,33*	2,55 ± 0,08	3,0 ± 0,1*
НЭ ЖК/глиц.	249,23 ± 29,70	194,46 ± 40,27*	266,16 ± 22,23	186,28 ± 12,82*
Содержание, %:				
С <sub>14:0</sub>	1,68 ± 0,83	1,02 ± 0,27*	2,08 ± 1,34	1,5 ± 0,73*
С <sub>16:0</sub>	34,30 ± 4,2	33,94 ± 1,89	38,80 ± 5,46	33,72 ± 2,85*
С <sub>16:1</sub>	3,46 ± 1,55	4,41 ± 1,46*	3,37 ± 0,77	4,53 ± 1,63*
С <sub>18:0</sub>	7,32 ± 1,81	7,01 ± 1,27	7,71 ± 4,9	6,06 ± 5,15
С <sub>18:1</sub>	21,45 ± 2,31	22,19 ± 2,95	22,77 ± 6,33	21,67 ± 2,5
С <sub>18:2ω6</sub>	25,74 ± 5,75	24,64 ± 4,05	18,84 ± 4,4	22,57 ± 3,77*
С <sub>18:3ω3</sub>	0,78 ± 0,75	1,32 ± 0,59*	0,82 ± 0,56	1,43 ± 0,95*
С <sub>18:3ω6</sub>	1,68 ± 0,66	0,51 ± 0,27*	1,76 ± 0,75	0,98 ± 0,5*
С <sub>20:3ω6</sub>	1,34 ± 0,65	1,18 ± 0,3	1,62 ± 0,84	1,21 ± 0,5*
С <sub>20:4ω6</sub>	2,2 ± 0,51	3,64 ± 0,87*	2,14 ± 0,57	3,45 ± 0,75*
Сумма:				
Σ <sub>насыщ. к-т</sub>	43,31 ± 4,53	41,97 ± 1,97	48,60 ± 10,23	43,41 ± 7,59*
Σ <sub>ненасыщ. к-т</sub>	56,63 ± 4,54	57,91 ± 1,96	51,35 ± 10,24	55,86 ± 6,54
Σ <sub>моноеновых</sub>	24,91 ± 3,53	26,60 ± 3,85*	26,15 ± 6,27	26,20 ± 3,54
Σ <sub>полиеновых</sub>	31,72 ± 5,45	31,30 ± 3,45	25,20 ± 5,85	29,25 ± 4,72*
Σ <sub>ω3 к-т</sub>	0,78 ± 0,75	1,32 ± 0,59*	0,82 ± 0,56	1,43 ± 0,95*
Σ <sub>ω6 к-т</sub>	30,95 ± 5,09	29,98 ± 3,7	24,37 ± 5,69	28,22 ± 3,9*
Отношение:				
Σ <sub>насыщ.</sub> /Σ <sub>ненасыщ.</sub>	0,76 ± 0,14	0,72 ± 0,06	1,05 ± 0,56	0,8 ± 0,26*
Σ <sub>поли</sub> /Σ <sub>моно</sub>	1,27 ± 0,35	1,21 ± 0,3	0,99 ± 0,22	1,12 ± 0,2*
Σ <sub>ω3</sub> /Σ <sub>ω6</sub>	0,02 ± 0,01	0,04 ± 0,02*	0,03 ± 0,023	0,05 ± 0,03*

Примечание. \* — достоверные различия ( $p < 0,05$ ).

соотношения насыщенных жирных кислот к ненасыщенным, полиеновых к моноеновым жирным кислотам в составе НЭ ЖК сыворотки крови достоверно не изменялись. В данной группе больных традиционное лечение приводило к снижению лишь одной насыщенной (миристиновой ЖК) и увеличению некоторых ненасыщенных (пальмитоолеиновой, α-линолевой, арахидиновой) жирных кислот в спектре НЭ ЖК. Вместе с тем уровень основных жирных кислот (пальмитиновой и линолевой), которые определяют аритмогенность НЭ ЖК, на фоне стандартного лечения (группа 1) достоверно не изменялся.

В группе 2 больных с ОАПС ( $\beta$ -адреноблокаторы + антиоксиданты) сумма насыщенных, ненасыщенных, полиеновых,  $\omega 3$ ,  $\omega 6$  жирных кислот в составе НЭ ЖК и их соотношения достоверно изменялись на фоне лечения. Использование в комплексном лечении острого алкогольного поражения сердца  $\beta$ -адреноблокаторов и антиоксидантов вызывало благоприятные изменения со стороны большинства жирных кислот, входящих в спектр НЭ ЖК сыворотки крови, за исключением стеариновой и олеиновой жирных кислот, уровень которых до лечения не различался по сравнению с аналогичными показателями больных с алкогольной интоксикацией, не имеющих аритмий. Обращает на себя внимание, что в группе 2 больных ( $\beta$ -адреноблокаторы + антиоксиданты) на фоне лечения значительно снизился уровень таких насыщенных жирных кислот, как миристиновая и пальмитиновая, и увеличилось содержание линолевой и  $\alpha$ -линолевой ненасыщенных жирных кислот, т.е. тех кислот, которые отражают равновесие со стороны проаритмических и антиаритмических свойств НЭ ЖК.

Таким образом, использование в лечении острого АПС  $\beta$ -адреноблокаторов (метопролола) и антиоксидантов наряду с быстрым купированием аритмий приводит к благоприятным электрофизиологическим и метаболическим изменениям: снижению уровня симпатических модуляций, повышению вариабельности ритма, уменьшению дисперсии  $QT$ , исчезновению поздних желудочковых потенциалов, снижению общего уровня свободных жирных кислот и положительным изменениям фракционного состава НЭ ЖК. Динамика изученных лабораторно-инструментальных показателей под действием представленной терапии свидетельствует о патогенетической целесообразности и положительном влиянии на клинический прогноз  $\beta$ -адреноблокаторов и антиоксидантов при данной патологии.

Имеются единичные сообщения о эффективности ГБО при алкогольной кардиомиопатии у больных с хронической этаноловой интоксикацией (Отделение гипербарической оксигенации Наркологической клинической больницы № 17 г. Москва). В исследовании (1993–2000 гг.) были включены пациенты с алкогольной кардиомиопатией, имеющие кардиомегалию, желудочковую экстрасистолию, удлинение интервала  $QT$  и синусовую тахикардию.

Установлено, что курс из 12 сеансов ГБО в лечебном режиме 1,3–1,4 атм продолжительностью 40 мин у этих больных вызывает уменьшение размеров сердца (увеличение степени укоро-

чения передне-заднего размера), улучшение сократительной функции (увеличение фракции выброса), уменьшение количества экстрасистол, укорочение интервала  $QT$  и снижение частоты сердечных сокращений. Представленные изменения при терапии гипербарическим кислородом сопровождались улучшением клинического прогноза. При остром алкогольном поражении сердца, в отличие от классической алкогольной кардиомиопатии, отсутствуют грубые структурные изменения, а имеющиеся прогностически неблагоприятные метаболические и функциональные сердечно-сосудистые расстройства, как правило, носят обратимый характер. Учитывая изложенное, логично предположить, что и при остром алкогольном поражении сердца применение ГБО является патогенетически обоснованным и может оказать выраженный положительный клинический эффект.

Учитывая литературные данные [97, 111] о положительном влиянии гипербарической оксигенации на вегетативный статус и многие метаболические процессы при ряде кардиологических заболеваний, мы сформировали группу больных (группа 3) с ОАПС, которым в комплексном лечении, наряду с  $\beta$ -адреноблокаторами и антиоксидантами, применялась гипербарическая оксигенация. Данную группу составили наиболее тяжелые больные ( $n = 16$ ), у которых, кроме фатальных аритмий, в 100 % случаев наблюдались кардиогемодинамические расстройства (преимущественно диастолическая дисфункция левого желудочка). Пациентам третьей группы было проведено от 6 до 8 сеансов ГБО в терапевтическом режиме (1,1–1,2 атм) в течение 20–30 мин. Эффективность лечения оценивалась по вышеуказанным клинико-инструментальным данным (аналогично с группами 2 и 3) на 8–10-й день проводимой терапии; ряд параклинических показателей (кардиогемодинамика) исследовались после 4 сеансов ГБО и в конце курса.

Установлено, что во 2 ( $\beta$ -адреноблокаторы + антиоксиданты) и 3 (ГБО) группах пациентов с ОАПС наблюдалась высокая (сопоставимая) клиническая эффективность лечения: фатальные аритмии и кардиогемодинамические нарушения купированы у всех больных на 8–10-й день терапии. Вместе с тем у пациентов группы 3 уже после 4 сеансов ГБО произошла нормализация эхокардиографических показателей (в 100 %), характеризующих функцию ЛЖ, тогда как в группе 2 на 4–5-й день лечения ( $\beta$ -адреноблокаторы + антиоксиданты) эффективность коррекции кардиогемодинамических расстройств составила около 60 %.

Применение гипербарической оксигенации в комплексном лечении больных с ОАПС приводило к более отчетливой положительной динамике клинико-инструментальных параметров вегетативного статуса пациентов по сравнению с пациентами второй группы (табл. 4.23).

Так, при лечении гипербарическим кислородом в большей степени происходило уменьшение количества баллов по шкале Вейна и индекса Кердо в среднем на 28 и 34 % соответственно по сравнению со второй группой ( $\beta$ -адреноблокаторы + антиоксиданты). Аналогичным образом менялась и вариабельность ритма сердца при применении ГБО, достигая нормальных значений (не отличаясь от контроля) по всем показателям.

В свою очередь, в группе 2 пациентов с ОАПС, несмотря на применение  $\beta$ -адреноблокаторов и антиоксидантов, уровень симпатикотонии по коэффициенту LF/HF оставался относительно высоким (достоверно выше, чем в контроле), а защитное антиаритмическое действие вагуса, оцененное по HF-компоненту, недостаточно адекватным (ниже, чем в контроле,  $p < 0,05$ ). В данной группе больных (2) на фоне лечения абсолютные значения таких временных показателей, как SDANN и rMSSD, также не достигали контрольных величин.

Существенных различий в динамике показателей ЭКГ-высокого разрешения и дисперсии интервала QT между 2-й ( $\beta$ -адре-

Таблица 4.23

Динамика показателей ВРС у больных с острым АПС на фоне различных схем лечения

Показатель ВРС	С применением $\beta$ -адреноблокаторов, антиоксидантов и ГБО ( $n = 16$ )		С применением $\beta$ -адреноблокаторов и антиоксидантов ( $n = 25$ )	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ln (TP, мс <sup>2</sup> )	6,67 ± 1,01	7,91 ± 0,78*	6,71 ± 1,07	7,87 ± 1,01*
ln (VLF, мс <sup>2</sup> )	5,35 ± 1,02	6,84 ± 0,69*	5,49 ± 1,03	6,88 ± 0,75*
ln (LF, мс <sup>2</sup> )	4,43 ± 0,68	6,14 ± 0,55*	4,50 ± 1,01	5,87 ± 1,14*
ln (HF, мс <sup>2</sup> )	2,41 ± 0,8	5,11 ± 0,9*	2,55 ± 0,74	4,3 ± 1,2*
ln (LF/HF)	1,84 ± 0,65	1,1 ± 0,41*	1,82 ± 0,7	1,48 ± 0,38*
SDNN	42,45 ± 22,41	87,5 ± 23,44*	46,64 ± 20,49	88,21 ± 31,02*
SDNN <sub>index</sub>	20,28 ± 10,04	68,47 ± 29,51*	20,01 ± 9,02	63,15 ± 25,38*
SDANN	32,28 ± 22,74	80,34 ± 33,85*	34,07 ± 22,56	66,21 ± 34,80*
PNN50	0,25 ± 0,19	13,83 ± 4,05*	0,84 ± 0,55	14,07 ± 9,18*
RMSSD	9,87 ± 3,42	86,01 ± 14,63*	11,85 ± 4,45	37,01 ± 19,81*
TINN	147,52 ± 78,34	346,87 ± 71,41*	164,92 ± 86,51	310,14 ± 121,71*

Примечание. \* — достоверные различия ( $p < 0,05$ ).

ноблокаторы + антиоксиданты) и 3-й (ГБО) группах не выявлено.

Имеются разноречивые данные [6, 56, 151] о влиянии гипербарического кислорода на активность процессов липопероксидации и антиоксидантную защиту при различной патологии. В этой связи представляются интересными полученные нами данные о динамике показателей системы ПОЛ — антиоксиданты при использовании ГБО в комплексном лечении ОАПС (включая  $\beta$ -адреноблокаторы, антиоксиданты, дезинтоксикацию).

Как видно из данных, представленных в табл. 4.24, уровень ТБК-продуктов в сыворотке крови у больных в группах 2 и 3 на фоне различных методов терапии снижался сопоставимо. Со стороны же показателей, характеризующих антиокислительную активность, более благоприятные изменения зарегистрированы у пациентов, проходивших курс ГБО. У этих больных (группа 3) произошло повышение активности каталазы эритроцитов и общей антиокислительной активности до нормальных значений, а активность СОД возросла в среднем на 15 % больше, чем во второй группе.

Уровень НЭ ЖК и соотношение НЭ ЖК/глицерол при использовании ГБО снижались более значительно, чем в группе 2. Изменения же фракционного состава НЭ ЖК в группах 2 и 3 в целом были идентичными.

Таким образом, выраженные клинические и инструментальные признаки вегетативной дистонии, наличие диастолической

Таблица 4.24

Динамика показателей системы ПОЛ — антиоксиданты у больных с острым АПС на фоне различных схем лечения

Показатель	С применением $\beta$ -адреноблокаторов, антиоксидантов и ГБО (n = 16)		С применением $\beta$ -адреноблокаторов и антиоксидантов (n = 25)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ТБК-активные продукты, мкмоль/мг липидов	2,71 ± 0,26	2,11 ± 0,26*	2,69 ± 0,27	2,14 ± 0,26*
In (общей антиокислительной активности сыворотки крови, %)	2,34 ± 0,1	2,48 ± 0,16*	2,35 ± 0,1	2,39 ± 0,15
Каталаза эритроцитов, нмоль/мг эритроцитарного белка	12,92 ± 0,31	15,15 ± 1,24*	11,92 ± 0,33	13,09 ± 0,39*
Активность супероксиддисмутазы (СОД), %	27,15 ± 4,01	39,65 ± 2,04*	27,35 ± 3,76	36,05 ± 2,58*

Примечание. \* — достоверные различия ( $p < 0,05$ ).

дисфункции левого желудочка и низкие значения антиоксидантных ферментов у больных с острым АПС служат основанием для включения в схему комплексного лечения этого заболевания гипербарической оксигенации. Применение данного немедикаментозного метода лечения приводит к наиболее быстрой коррекции вегетативных и гемодинамических нарушений, а также в значительной степени стимулирует механизмы антиоксидантной защиты у этих пациентов.

В заключение хотелось бы еще раз отметить, что алкоголь оказывает повреждающее действие на все жизненно важные органы и системы нашего организма, в связи с чем прогноз данного заболевания во многом зависит от структурно-функционального состояния соответствующих органов-мишеней [3, 42, 46, 53, 63, 74, 99]. Сердечно-сосудистая система одна из первых реагирует на токсическое действие этанола, и риск развития внезапной аритмической смерти у лиц, злоупотребляющих алкоголем, достаточно высок (около 25 %) [28, 43, 46, 102, 116].

В нашем исследовании установлена ведущая роль транзиторных жизнеопасных нарушений ритма сердца в клинической картине поражения сердца при острой алкогольной интоксикации. Показано, что другим, не менее важным проявлением острого алкогольного поражения сердца являются кардиогемодинамические расстройства, при этом самым частым нарушением функции миокарда при этаноловой интоксикации является диастолическая дисфункция, которая диагностируется более чем у половины этих больных. В свою очередь снижение насосной функции наблюдаются у  $\frac{1}{3}$  пациентов данной категории. Необходимо отметить, что выявленные кардиогемодинамические нарушения наиболее часто встречаются у пациентов с острой этаноловой интоксикацией, имеющих преходящие фатальные аритмии. В патогенезе острого алкогольного поражения сердца важное значение принадлежит вегетативной дисфункции (гиперактивация симпатического звена вегетативной нервной системы), интенсификации процессов липопероксидации с количественными и качественными изменениями жирно-кислотного статуса липидов крови, активации иммунной системы. Тщательное лабораторно-инструментальное обследование этой категории больных позволяет не только диагностировать, но и прогнозировать развитие острого алкогольного поражения сердца и соответственно проводить комплекс лечебно-профилактических мероприятий.



Использование в лечении острого АПС  $\beta$ -адреноблокаторов (метопролола), антиоксидантов и ГБО, наряду с быстрым купированием аритмий и кардиогемодинамических нарушений, приводит к благоприятным электрофизиологическим и метаболическим изменениям: снижению уровня симпатических модуляций, повышению вариабельности ритма сердца, уменьшению дисперсии  $QT$ , исчезновению поздних желудочковых потенциалов, снижению общего уровня свободных жирных кислот и положительным изменениям фракционного состава НЭ ЖК. Динамика изученных лабораторно-инструментальных показателей под действием представленной терапии свидетельствует о патогенетической целесообразности и положительном влиянии  $\beta$ -адреноблокаторов, антиоксидантов и ГБО на прогностические факторы при данной патологии.

### Библиографический список

1. **Абрамкин Д.В.** Связь изменений ЧСС во время рефлекторных тестов с вариабельностью ритма сердца / Д.В. Абрамкин, И.С. Явелов, Н.А. Грацианский // Кардиология. — 2004. — № 8. — С. 26–29.
2. **Алкоголь и женское сердце: Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и сердечно-сосудистый континуум** / И.В. Жиров, М.А. Винникова, Т.В. Агибалова // Сердце. — 2006. — Т. 5, № 7. — С. 364–367.
3. **Алкогольная болезнь сердца** / Н.А. Мухин, П.Е. Крель, С.В. Моисеев [и др.] // Врач. — 2004. — № 1. — С. 14–17.
4. **Аникин В.В.** О возможностях диагностики сердечной недостаточности при алкоголизме / В.В. Аникин // Спорные и нерешенные вопросы сердечной недостаточности: Тез. ежегодной всерос. конф. о-ва специалистов по сердечной недостаточности. — М., 2003. — С. 107.
5. **Антигипертензивная эффективность и влияние на показатели вариабельности ритма сердца  $\beta$ -адреноблокаторов карведилола и метопролола** / Е.А. Праскурничий, О.П. Шевченко, С.В. Макарова [и др.] // Кардиология. — 2005. — № 11. — С. 1–14.
6. **Антоненко В.Д.** Роль перекисных процессов в патогенезе алкогольного поражения печени и сердца / В.Д. Антоненко, Л.Ф. Панченко // Медико-биологические проблемы алкоголизма. — М., 1988. — С. 6–11.
7. **Артемчук А.Ф.** Алкоголизм и поражение сердца: Клинические особенности, электрофизиологические и психологические корреляции / А.Ф. Артемчук // Укр. вісн. психоневрол. — 1999. — Т. 7, № 2. — С. 85–87.
8. **Артемчук А.Ф.** Клинические особенности и терапия сердечно-сосудистых нарушений при алкоголизме / А.Ф. Артемчук. — Киев: Укр. НИИ клин. и эксперим. неврол. и психиатр., 2000. — 57 с.
9. **Баевский Р.М.** Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: метод. рекоменда-

- дации / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин, П.Я. Довгалевский [и др.]. — Ижевск, 2003. — 55 с.
10. **Баевский Р.М.** Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. — М.: Медицина, 1997. — 236 с.
  11. **Баевский Р.М.** Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин. — М., 1984. — 225 с.
  12. **Баевский Р.М.** Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р.М. Баевский. — М., 1979. — 296 с.
  13. **Баевский Р.М.** Современное состояние исследований по вариабельности сердечного ритма в России / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Г.В. Рябыкина // *Материалы Междунар. симпоз. «Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий».* — Москва, 27–30 апреля 1999. — М., 1999.
  14. **Барац С.Н.** Диастолическая дисфункция сердца по показателям трансмитрального кровотока и потока в легочных венах: Дискуссионные вопросы патогенеза, терминологии и классификации / С.Н. Барац, А.Г. Закроева // *Кардиология.* — 1998. — № 5. — С. 69–76.
  15. **Беленков Ю.Н.** Знакомьтесь: Диастолическая сердечная недостаточность / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // *Сердечная недостаточность.* — 2000. — № 2. — С. 40–44.
  16. **Беленков Ю.Н.** Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: Новая теория старого заболевания? / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // *Сердечная недостаточность.* — 2000. — Т. 1, № 4. — С. 15–21.
  17. **Белялов Ф.И.** Алкоголь и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний / Ф.И. Белялов // *Кардиология.* — 2004. — № 4. — С. 65–67.
  18. **Березовский А.Д.** Эхокардиографическое исследование больных с алкогольным поражением сердца / А.Д. Березовский, М.В. Орлов, Б.Л. Элконин // *Тер. арх.* — 1985. — № 4. — С. 59–65.
  19. **Божко Г.Х.** Ацетальдегид в механизмах кардиотоксических эффектов алкоголя: Действие на катехоламины сердца и надпочечников / Г.Х. Божко, Т.П. Бойко // *Кардиология.* — 1991. — № 9. — С. 73–75.
  20. **Бондарев С.А.** Значение антиоксидантной, антигипоксантажной терапии и терапии статинами в лечении аритмического варианта клинического течения стрессорной кардиомиопатии / С.А. Бондарев // *Вестн. аритмол.* — 2004. — № 35. — С. 8–10.
  21. **Бузиашвили Ю.И.** Взаимосвязь между жизнеспособностью миокарда и наличием поздних потенциалов желудочков у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / Ю.И. Бузиашвили, Е.М. Хананашвили, И.П. Шуваев // *Кардиология.* — 2002. — № 8. — С. 4–7.
  22. **Вариабельность** ритма сердца у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий различной этиологии / Н.И. Таджиева, Е.П. Мазыгула, Б.С. Белов, О.А. Чихирев // *Кардиология.* — 2005. — № 1. — С. 18–20.
  23. **Вариабельность** сердечного ритма. Теоретические аспекты и практическое применение // *Тез. междунар. симпоз.* — Ижевск, 1996.

24. **Василенко В.Х.** Алкогольная миокардиодистрофия / В.Х. Василенко, С.В. Фельдман // *Клин. мед.* — 1986. — № 3. — С. 3–5.
25. **Василенко В.Х.** Миокардиодистрофия / В.Х. Василенко, Н.К. Фельдман, Н.К. Хитров. — М., 1989. — 272 с.
26. **Вахляев В.Д.** Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца / В.Д. Вахляев, А.В. Недоступ, Д.А. Царегородцев // *Рос. мед. журн.* — 2000. — Т. 2. — С. 47–50.
27. **Вейн А.М.** Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн. — М.: Медицина, 2000. — 624 с.
28. **Вирганская И.М.** Внезапная смерть и алкоголь / И.М. Вирганская // *Здравоохранение Российской Федерации.* — 1991. — № 6. — 18 с.
29. **Власова Н.В.** Комплексная дифференциальная диагностика ишемической болезни сердца и алкогольной кардиомиопатии / Н.В. Власова: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2011. — 22 с.
30. **Воздействие гипербарической оксигенации на вариабельность ритма сердца у больных, подвергшихся аортокоронарному шунтированию** / С.В. Петрик, Л.И. Копейкина, Е.А. Кабова, В.Н. Шанаурин // *Вестн. аритмол.* — 2005. — № 39. — С. 83–84.
31. **Возможности электрокардиографии высокого разрешения в прогнозировании пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца** / С.Л. Гришаев, А.С. Свистов, В.Н. Солнцев, А.Н. Пинегин // *Вестн. аритмол.* — 2005. — № 37. — С. 25–31.
32. **Гланц С.** Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
33. **Говорин А.В.** Аритмогенное действие свободных жирных кислот при алкогольном поражении сердца / А.В. Говорин, А.П. Филев // *Тез. докл. I Конгресса Ассоциации кардиологов стран СНГ.* — М., 1996. — С. 125–126.
34. **Говорин А.В.** Взаимосвязь процессов перекисного окисления липидов и жирных кислот с нарушениями сердечного ритма при алкогольном поражении сердца / А.В. Говорин, А.П. Филев, С.Н. Молчанов // *Актуальные вопросы клинической кардиологии и ревматологии: сб. науч. работ.* — Чита, 1989. — С. 87–93.
35. **Говорин А.В.** Изменения сывороточных липидов при алкогольном поражении сердца / А.В. Говорин, А.И. Герасимович, А.П. Филев // *Алкогольная болезнь.* — М., 1997. — № 9. — С. 112–115.
36. **Говорин А.В.** Нарушения сердечного ритма при отравлении алкоголем при проведении суточного мониторинга ЭКГ / А.В. Говорин, А.П. Филев // *Материалы XVI науч.-практ. конф. врачей.* — Чита, 1990. — С. 97–98.
37. **Говорин А.В.** Перекисное окисление липидов и уровень жирных кислот в сыворотке крови больных прогрессирующей стенокардией в биохимическом окружении Забайкалья / А.В. Говорин, С.Н. Чабан // *Геохимическое окружение и проблемы здоровья в зонах нового экономического освоения: тез. докл. I Всесоюз. конф.* — Чита, 1988. — С. 126–127.
38. **Говорин А.В.** Нестабильная стенокардия: Вопросы патогенеза и принципы фармакотерапии с учетом психопатологических нарушений: дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Говорин. — М., 1991. — 258 с.

39. Голиков А.П. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда / А.П. Голиков, Б.В. Давыдов, Д.В. Руднев, Е.В. Клычникова // Кардиология. — 2005. — № 7. — С. 29–31.
40. Голиков А.П. Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии / А.П. Голиков, В.Ю. Полумисков, В.П. Михин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 3 (6), ч. 2. — С. 66–74.
41. Горбунов В.В. Патогенетическое значение изменения вариабельности ритма сердца у больных нестабильной стенокардией с учетом тревожно-депрессивных расстройств: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Чита, 2001. — 22 с.
42. Горгаслидзе А.Г. Мерцательная аритмия при алкогольном поражении сердца / А.Г. Горгаслидзе, А.С. Сметнев, Г.В. Грудцын // Кардиология. — 1989. — № 6. — С. 36–37.
43. Горгаслидзе А.Г. Характер нарушений ритма при алкогольном поражении сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986. — 21 с.
44. Грацианский Н.А. Очередное (окончательное?) подтверждение неэффективности антиоксидантных витаминов в профилактике коронарной болезни сердца и ее осложнений / Н.А. Грацианский // Кардиология. — 2002. — № 4. — С. 85–86.
45. Грудцын Г.В. Поражение сердца у больных хроническим алкоголизмом / Г.В. Грудцын // Кардиология. — 1991. — № 4. — С. 94–100.
46. Грудцын Г.В. Поражение сердца у больных хроническим алкоголизмом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1989. — 23 с.
47. Гуревич М.А. Проблема некоронарогенных заболеваний миокарда в клинической практике / М.А. Гуревич // РМЖ. — 1997. — Т. 6, № 24. — С. 56–64.
48. Демидова М.М. Циркадная динамика показателей вариабельности ритма сердца у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / М.М. Демидова, В.М. Тихоненко // Кардиология. — 2005. — № 3. — С. 51–54.
49. Дзяк В.Н. Алкогольная кардиомиопатия / В.Н. Дзяк, Р.И. Микунис, А.М. Скупник. — Киев: Здоров'я, 1980. — 57 с.
50. Жиров И.В. Алкоголь и сердечная недостаточность. — Ч. 2: Дилатационная и алкогольная кардиомиопатия — сходство и различия / И.В. Жиров, Г.К. Сарбалинова // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 5, № 6. — С. 147–149.
51. Зиновьева О.Е. Поражение скелетных мышц при алкогольной интоксикации / О.Е. Зиновьева, Б.С. Шенкман, Г.А. Маслова, Ю.В. Стогова // Укр. неврол. журн. — 2009. — № 2. — С. 11–16.
52. Зуйков Ю.А. Нестабильная стенокардия: Влияние  $\beta$ -блокаторов атенолола и метопролола на вариабельность ритма сердца / Ю.А. Зуйков, И.С. Явелов, О.В. Аверков // Кардиология. — 1998. — № 2. — С. 9–15.
53. Иванец Н.Н. Нарушения сердечно-сосудистой деятельности при различных клинических вариантах алкоголизма (клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Н.Н. Иванец // Лекции по наркологии. — 2-е изд., перераб. и расширенное. — М.: Нолидж, 2000. — С. 176–188.
54. Иванов Г.Г. Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти / Г.Г. Иванов, А.С. Сметнев, А.Л. Сыркин // Кардиология. — 1998. — № 12. — С. 64–73.

55. **Изменения** физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу / С.А. Сторожок, Л.Ф. Панченко, Ю.Д. Филиппович, В.С. Глушков // *Вопр. мед. хим.* — 2001. — № 2. — С. 41–46.
56. **Казанцева Н.В.** Баротерапия в неврологии / Н.В. Казанцева, Е.И. Гусев, Л.Д. Макарова // *Гипербарическая физиология и медицина.* — 2000. — № 1. — С. 17–18.
57. **Кечкер М.И.** Антиаритмический эффект триметазида у больных ишемической болезнью сердца с экстрасистолией и парасистолией / М.И. Кечкер, Е.Л. Лебедева // *Вестн. аритмол.* — 2003. — № 31. — С. 26–30.
58. **Климов А.Н.** Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. — СПб.: Питер, 1999. — С. 291–360.
59. **Климов А.Н.** Липопротеиды, дислипидемии и атеросклероз / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. — Л.: Медицина, 1984. — 43 с.
60. **Коган А.Х.** Фагоцитоззависимые кислородные свободно-радикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней / А.Х. Коган // *Вестн. РАМН.* — 1999. — № 2. — С. 3–10.
61. **Коррекция** кардиотоксического действия хронической алкогольной интоксикации ГАМКергическими средствами / В.Н. Перфилова, И.Н. Тюренков, С.А. Лебедева // *Кардиология.* — 2007. — № 6. — С. 46–49.
62. **Кошкин И.В.** Алкогольное поражение сердца. Современные подходы к терапии / И.В. Кошкин. — Набережные Челны, 2001. — 112 с.
63. **Красиков С.И.** Использование холтеровского мониторирования ЭКГ для оценки противоаритмического эффекта адаптации к периодической гипоксии при алкогольных поражениях сердца / С.И. Красиков, И.И. Чавкин, Т.К. Вахмистрова // *Вестн. аритмол.* — 2003. — № 32. — С. 47–50.
64. **Лаптев В.Я.** Системные нарушения метаболизма при острой алкогольной интоксикации (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 2000. — 33 с.
65. **Легконогов А.В.** Поздние потенциалы желудочков при некоронарогенных заболеваниях и поражениях миокарда / А.В. Легконогов // *Кардиология.* — 1998. — № 5. — С. 29–34.
66. **Лужников Е.А.** Острые отравления / Е.А. Лужников, Л.Г. Костомаров // М.: Медицина, 1999. — 416 с.
67. **Макаров Л.М.** Сравнение способов измерения интервала QT и их клиническое значение / Л.М. Макаров, С.Н. Чупрова, И.И. Киселева // *Кардиология.* — 2004. — № 5. — С. 51–53.
68. **Макаров Л.М.** Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров. — М.: Медпрактика, 2000. — 214 с.
69. **Маколкин В.И.** Поражение внутренних органов при хроническом алкоголизме / В.И. Маколкин // *Клин. мед.* — 1988. — № 5. — С. 114–120.
70. **Мамонтова Н.С.** Клинико-функциональная характеристика поражения сердца и активность каталазы в сыворотке крови у больных хроническим алкоголизмом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 1994. — 26 с.

71. **Мартынов А.Ю.** Электрическая нестабильность и нарушения ритма сердца при злоупотреблении алкоголем / А.Ю. Мартынов, П.П. Огурцов, В.Е. Дворников, А.А. Шелепин // *Клин. фармакол. и терапия.* — 2008. — Т. 17, № 4. — С. 40–43.
72. **Мартынов А.Ю.** Патоморфологические и патофизиологические изменения при алкогольном поражении сердца / А.Ю. Мартынов // *Новости науки и техники. Сер. «Медицина». Вып. «Алкогольная болезнь».* — М.: ВИНТИ РАН, 2004. — № 8. — С. 1–3.
73. **Мартынов А.Ю.** Оценка электрической нестабильности миокарда у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией / А.Ю. Мартынов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2011. — 17 с.
74. **Марцевич С.Ю.** Лечение  $\beta$ -адреноблокаторами: Позиции доказательной медицины и реальная клиническая практика / С.Ю. Марцевич // *Кардиология.* — 2003. — № 7. — С. 98–101.
75. **Миллер О.Н.** Предикторы электрической нестабильности миокарда у больных с алкогольным поражением сердца / О.Н. Миллер, З.Г. Бондарева // *Кардиология.* — 2001. — № 1. — С. 63–66.
76. **Миллер О.Н.** Этиопатогенетические механизмы рецидивирования фибрилляции предсердий алкогольно-токсического генеза / О.Н. Миллер, З.Г. Бондарева // *Кардиология.* — 2002. — № 12. — С. 63–66.
77. **Моисеев В.С.** Алкогольная болезнь: Патогенетические, диагностические, клинические аспекты / В.С. Моисеев, П.П. Огурцов // *Тер. арх.* — 1997. — № 12. — С. 5–11.
78. **Моисеев В.С.** Алкогольная кардиомиопатия (возможность кофакторов ее развития, чувствительность к алкоголю и генетические аспекты) / В.С. Моисеев // *Кардиология.* — 2003. — № 10. — С. 4–8.
79. **Моисеев В.С.** Влияние хронической алкогольной интоксикации на организм пожилого человека: Руководство по геронтологии и гериатрии / под ред. В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 121–128.
80. **Мухин Н.А.** Клинические разборы / Н.А. Мухин. — М.: Литтерра, 2005. — 608 с.
81. **Насонов Е.Л.** Дилатационная кардиомиопатия, вирусная инфекция и аутоиммунитет / Е.Л. Насонов // *Клин. мед.* — 1990. — № 7. — С. 3–8.
82. **Насонов Е.Л.** Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: Роль фактора некроза опухоли / Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов // *Сердечная недостаточность.* — 2000. — № 4. — С. 139–143.
83. **Неверов И.В.** Лабораторная диагностика инфаркта миокарда / И.В. Неверов, А.В. Говорин, В.Н. Иванов. — Чита, 1990. — С. 50–66.
84. **Немцов А.В.** Смертность населения и потребление алкоголя в России / А.В. Немцов // *Здравоохранение Российской Федерации.* — 1997. — № 7. — С. 31–34.
85. **Нужный В.П.** Моделирование алкогольного поражения сердца: Прогресс и противоречия / В.П. Нужный // *Патологическая физиология.* — 1991. — № 5. — 58 с.
86. **Нужный В.П.** Определение ведущих факторов в патогенезе алкогольного поражения сердца / В.П. Нужный, И.Г. Забирова, А.Х. Абдрашитов // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* — 1989. — № 2. — С. 150–152.

87. **Нужный В.П.** Синдром отмены этанола в патогенезе алкогольного поражения сердца / В.П. Нужный, Д.М. Шольц, И.Г. Забирова // Кардиология. — 1989. — № 6. — С. 94–98.
88. **Огурцов П.П.** Соматические нарушения при алкоголизме / П.П. Огурцов, Н.В. Мазурчик, А.Ю. Мартынов // Психические расстройства в общей медицине. — 2008. — № 3. — С. 43–49.
89. **Относительный риск смертности среди женского населения в связи со статусом курения, употреблением алкоголя и уровнем образования / В.В. Константинов, С.А. Шальнова, С.В. Киреев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — № 6. — С. 100–105.**
90. **Павловская П.И.** Алкоголизм и алкогольное поражение органов: Генетический полиморфизм метаболизма алкоголя у пациентов-китайцев / П.И. Павловская // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, № 2. — С. 32–33.
91. **Пармон Е.В.** Эффективность лечения желудочковой аритмии в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы / Е.В. Пармон, Т.В. Трешкур, М.А. Овечкина // Вестн. аритмол. — 2005. — № 39. — С. 82–83.
92. **Пархоменко А.Н.** Интервал *Q-T* ЭКГ: Значение его дисперсии в качестве маркера аритмогенеза / А.Н. Пархоменко, А.В. Шумаков, О.И. Иркин // Кардиология. — 2001. — № 4. — С. 83–86.
93. **Пауков В.С.** Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма / В.С. Пауков, Ю.А. Ерохин // Арх. патол. — 2004. — № 4. — С. 3–9.
94. **Перфилова В.Н. и др.** Морфофункциональная оценка кардиопротекторного действия производных ГАМК в условиях хронической алкогольной интоксикации // В.Н. Перфилова [и др.] // Бюл. Волгогр. науч. центра РАМН. — 2008. — № 1. — С. 16–21.
95. **Постников С.В.** Резкие колебания смертности в России за период 1984–1994 гг.: Статистическая ошибка, алкоголь или что-то еще? / С.В. Постников // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, № 13. — С. 21–26.
96. **Руженков В.А.** Мониторинг variability сердечного ритма при алкогольном абстинентном синдроме / В.А. Руженков, Т.Г. Дронова // Мед. картотека. — 2001. — № 9. — С. 32–36.
97. **Серебряков В.В.** Влияние гипербарической оксигенации на эффективность антиангинальных препаратов у больных со стабильной стенокардией / В.В. Серебряков // Кардиология. — 1997. — № 12. — С. 18–21.
98. **Скворцов Ю.И.** Динамика клинико-лабораторных проявлений в развитии алкогольного поражения миокарда / Ю.И. Скворцов, И.В. Данилова, Н.П. Мягкова // Кардиология. — 1998. — № 2. — С. 47–51.
99. **Скворцов Ю.И.** Патогенез алкогольной висцеропатии / Ю.И. Скворцов, Л.Ф. Панченко // Вопр. наркологии. — 1997. — № 3. — С. 85–95.
100. **Скворцов Ю.И.** Поражение сердца при алкоголизме / Ю.И. Скворцов // Рос. кардиол. журн. — 2000. — № 5. — С. 41–44.
101. **Сметнев А.С.** Нарушения ритма сердца у больных хроническим алкоголизмом в состоянии абстиненции / А.С. Сметнев, А.П. Карауш, А.Г. Горгаслидзе // Кардиология. — 1990. — № 8. — С. 34–35.
102. **Сметнев А.С.** Алкогольное поражение сердца / А.С. Сметнев, А.Г. Горгаслидзе // Кардиология. — 1985. — № 10. — С. 5.



103. Сметнев А.С. Вариабельность ритма сердца, желудочковые аритмии и риск внезапной смерти / А.С. Сметнев, О.И. Жаринов, В.Н. Чубучный // Кардиология. — 1995. — № 4. — С. 49–52.
104. Сметнев А.С. Характер изменений центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда левого желудочка при объемной нагрузке у больных хроническим алкоголизмом в зависимости от длительности злоупотребления алкоголем / А.С. Сметнев, Т.А. Батыралиев, В.И. Белогубец // Кардиология. — 1989. — № 9. — С. 69–70.
105. Соболев Ю.С. Функциональное состояние левого и правого желудочков при хроническом алкогольном поражении сердца (данные двухмерной эхокардиографии) / Ю.С. Соболев, А.Ш. Горшков, Т.Р. Батыралиев // Кардиология. — 1989. — № 11. — С. 107–110.
106. Соколова Н.А. Патогенетическая взаимосвязь жирных кислот, продуктов липопероксидации крови и некоторых электрофизиологических показателей миокарда у больных нестабильной стенокардией с желудочковыми нарушениями ритма: дис... канд. мед. наук. — Чита, 2004. — 134 с.
107. Струков А.И. Патогенетические и морфологические аспекты внезапной сердечной смерти / А.И. Струков, Л.В. Кактурский, Т.Н. Копьева // Кардиология. — 1981. — Т. 21, № 1. — С. 34–41.
108. Субклеточные основы нарушения сократительной деятельности сердца при острой алкогольной интоксикации / Н.В. Карсанов, Г.В. Сукоян, Е.Б. Яровая, З.Н. Карсанов [и др.] // Вопр. наркол. — 1995. — № 3. — С. 36–41.
109. Сударикова Ю.В. Деструктивные изменения митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца / Ю.В. Сударикова, Л.Е. Бакеева, В.Г. Цыпленкова // Арх. патол. — 1998. — № 6. — С. 21–25.
110. Тареев Е.М. Алкогольная миокардиопатия / Е.М. Тареев, А.С. Мухин // Кардиология. — 1977. — № 12. — С. 17–25.
111. Тиньков А.Н. Оценка показателей электрической нестабильности сердца у больных инфарктом миокарда в ходе амбулаторно-поликлинического этапа реабилитации с применением метода барокамерной гипоксии / А.Н. Тиньков, А.Б. Прокофьев, М.В. Гринцова // Вестн. аритмол. — 2005. — № 39. — С. 31–34.
112. Употребление алкоголя и риск сердечно-сосудистых заболеваний среди городского населения среднего возраста в Литве (по данным программы МОНИКА) / Й. Блужас, А. Тамошюнас, С. Домаркене, Р. Реклайтене // Кардиология. — 2005. — № 9. — С. 14–19.
113. Филев А.П. Некоторые патогенетические механизмы развития сердечных аритмий при остром алкогольном поражении сердца / А.П. Филев: дис. ... канд. мед. наук. — Чита, 1998. — 146 с.
114. Формы злоупотребления алкоголем и нарушения сердечно-сосудистой деятельности в динамике алкогольного абстинентного синдрома / А.А. Польшковский, С.И. Смирнов, П.Г. Михайлов, Р.Ф. Кайдалов // Клин. мед. — 1997. — № 9. — С. 20–26.
115. Физиология и патология системы крови / Б.И. Кузник. — Чита: Поиск, 2000. — 284 с.

116. **Цыленкова В.Г.** Алкогольная кардиомиопатия и внезапная сердечная смерть: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1988. — 35 с.
117. **Частота** сердечных сокращений и дисперсия интервала *QT* с учетом геометрии левого желудочка в популяционном исследовании у мужчин и женщин 35–59 лет / Т. Шипилова, И. Пшеничников, Ю. Кайк, Е. Абина // Кардиология. — 2005. — № 11. — С. 15–18.
118. **Чирейкин Л.В.** Поздние потенциалы желудочков в современной диагностике и прогнозе течения заболеваний сердца / Л.В. Чирейкин, Я.Б. Быстров, Ю.В. Шубик // Вестн. аритмол. — 1998. — № 13. — С. 35–38.
119. **Швалев В.Н.** Патоморфологические изменения симпатического отдела вегетативной нервной системы и сердечно-сосудистая патология / В.Н. Швалев // Арх. патол. — 1999. — № 3. — С. 50–52.
120. **Шилов А.М.** Внезапная коронарная смерть среди различных возрастных групп населения (патофизиология, клинические и инструментальные предикторы) / А.М. Шилов, М.В. Мельник // ТОП-Мед. — 2001. — № 2. — С. 14–17.
121. **Шляхтина Н.В.** Функциональное состояние проводящей системы сердца и контрактильная функция миокарда у больных острой алкогольной интоксикацией / Н.В. Шляхтина: дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2009. — 99 с.
122. **Юнкеров В.И.** Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. — СПб.: Медицина, 2002. — 266 с.
123. **Юсупова И.У.** Жирно-кислотный состав плазмы крови человека при алкогольной интоксикации / И.У. Юсупова // Вопр. наркол. — 1986. — № 4. — С. 93–99.
124. **Явелов И.С.** Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: Значение для оценки прогноза заболевания: Ч. 1 / И.С. Явелов, Н.А. Грацианский, Ю.А. Зуйков // Кардиология. — 1997. — № 2. — С. 61–67.
125. **Явелов И.С.** Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: Значение для оценки прогноза заболевания: Ч. 2 / И.С. Явелов, Н.А. Грацианский, Ю.А. Зуйков // Кардиология. — 1997. — № 3. — С. 74–81.
126. **Явелов И.С.** Изменения вариабельности ритма сердца, оцененной за короткое время в стандартных условиях у больных, перенесших инфаркт миокарда / И.С. Явелов, Е.Е. Травина, Н.А. Грацианский // Кардиология. — 1999. — № 5. — С. 4–12.
127. **Явелов И.С.** Прогностическое значение средней частоты сердечных сокращений и вариабельности ритма сердца, оцененных за короткое время в стандартных условиях в ранние сроки инфаркта миокарда / И.С. Явелов, А.Д. Деев, Н.А. Грацианский // Кардиология. — 1999. — № 6. — С. 6–15.
128. **Ярещенко В.Т.** Морфофункциональное исследование миокарда при алкогольной интоксикации / В.Т. Ярещенко, А.А. Сосунов, А.А. Бабанин // Кардиология. — 1989. — № 5. — С. 79–81.

129. Яровая Е.В. Состояние системы транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  через мембраны кардиомиоцита в динамике алкогольного поражения сердца / Е.В. Яровая, З.Н. Кирсанов, М.Г. Шантыз // Бюл. эксперим. биол. и мед. Прил. 3. — 2002. — С. 35–39.
130. Aberle N.S. Short-term acetaldehyde exposure depresses ventricular myocyte contraction: Role of cytochrome P450 oxidase, xanthine oxidase, and lipid peroxidation / N.S. Aberle, J. Ren // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 2003. — N 27. — P. 577–583.
131. Bär K.J. Reduced cardio-respiratory coupling in acute alcohol withdrawal / K.J. Bär, M.K. Boettger, S. Schulz [et al.] // Drug. Alcohol. Depend. — 2008. — Jul 11.
132. Bär K.J. Heart rate variability and sympathetic skin response in male patients suffering from acute alcohol withdrawal syndrome / K.J. Bär, M.K. Boettger, R. Neubauer [et al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 2006. — Sep. 30 (9). — P. 1592–1598.
133. Bär K.J. Increased QT interval variability index in acute alcohol withdrawal / K.J. Bär, M.K. Boettger, M. Koschke [et al.] // Drug. Alcohol. Depend. — 2007. — Jul 10. — Vol. 89, N 2–3. — P. 259–266.
134. Bigger J.T. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction / J.T. Bigger, R.E. Kleiger, J.L. Fleiss // Am. J. Cardiol. — 1988. — Vol. 61. — P. 208–215.
135. Bigger J.T. Frequency domain measures of heart rate variability to assess risk late after myocardial infarction / J.T. Bigger, J.L. Fleiss, L.M. Rolnitzky // J. Am. Coll. Cardiol. — 1993. — Vol. 21. — P. 729–736.
136. Bobak M. et al. Binge drinking and blood pressure: Cross-sectional results of the HAPIEE study / M. Bobak [et al.] // Eur. Heart Journ. — 2011. — Vol. 32 (Abstr. Suppl.). — 107 p.
137. Breithardt G. Standards for analysis of late ventricular potentials using signal averaged of high-resolution electrocardiography. A statement by a Task Force Committee between the European Society of Cardiology, the American Heart Association and American College of Cardiology / G. Breithardt, M.E. Cain // Eur. Heart. Journ. — 1991. — Vol. 12. — P. 473–480.
138. Bristow M.R. Tumor necrosis factor and cardiomyopathy / M.R. Bristow // Circulation. — 1999. — Vol. 97. — P. 1340–1441.
139. Buja G. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death / G. Buja, M. Miorelli, P. Turrini // Am. J. Cardiol. — 1993. — Vol. 72. — P. 973–976.
140. Cardiac overexpression of alcohol dehydrogenase exacerbates cardiac contractile dysfunction, lipid peroxidation, and protein damage after chronic ethanol ingestion / K.K. Hintz, D.P. Relling, J.T. Saari, A.J. Borgerding [et al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 2003. — N 27. — P. 1090–1098.
141. Cardiac-specific overexpression of catalase rescues ventricular myocytes from ethanol-induced cardiac contractile defect / X. Zhang, A.L. Klein, N.S. Aberle, F.L. Norby [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. — 2003. — N 35. — P. 645–652.

142. **Christensen J.N.B.** *n*-3 fatty acids and risk of sudden cardiac death assessed by 24-hour heart rate variability / J.N.B. Christensen, J. Dyerberg, E.B. Schmidt // *Lipids*. — 1999. — Vol. 34. — P. 197.
143. **Cosmi F.** Wine consumption in chronic heart failure: Biohumoral correlates and impact on outcomes // *Eur. Heart Journ.* — 2011. — Vol. 32 (Abstr. Suppl.). — P. 5.
144. **Denison H.** Alcoholic disease / H. Denison, A. Berkowicz, A. Oden // *Alcohol and Alcoholism*. — 1997. — Vol. 32. — N 4. — P. 517–526.
145. **Diamond I.** Alcoholic myopathy and cardiomyopathy / I. Diamond // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — N 320. — P. 458–460.
146. **Duan J.** Overexpression of alcohol dehydrogenase exacerbates ethanol-induced contractile defect in cardiac myocytes / J. Duan, G.E. McFadden, A.J. Borgerding [et al.] / *Am. J. Physiol., Heart Circ. Physiol.* — 2002.
147. **Effects of alcohol hangover on cytokine production in healthy subjects / D.J. Kim, W. Kim, S.J. Yoon [et al.] // *Alcohol*. — 2003. — N 31. — P. 167–170.**
148. **Evdokimov V.** Study of clinical efficacy of carvedilol and ornithine administration in complex therapy of chronic heart failure due to coronary heart disease combined with alcoholic liver disease // *Eur. Heart. Journ.* — 2010. — Vol. 31 (Abstr. Suppl.). — P. 859.
149. **Fauchier L.** Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy / L. Fauchier, D. Babuty, P. Poret // *Eur. Heart. J.* — 2000. — Vol. 21, N 4. — P. 306–314.
150. **Galinier M.** *QT* interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure / M. Galinier, J.C. Vialette, J. Fourcade // *Eur. Heart Journ.* — 1998. — Vol. 19. — P. 1054–1062.
151. **Ganduli N.K.** Free radicals in myocardial injury: Experimental and clinical studies / N.K. Ganduli, K. Nalini, S. Wahy // *Mol. Cel. Biochem.* — 1992. — Vol. 111. — P. 71.
152. **Gavazzi A.** Alcohol abuse and cardiomyopathy in men / A. Gavazzi, R. de Maria, M. Parolini // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 85, N 9. — P. 1114–1118.
153. **Grimm W.** *QT* dispersion and arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy / W. Grimm, U. Steder, V. Menz // *Am. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 78. — P. 458–461.
154. **Guo K.K.** Cardiac overexpression of alcohol dehydrogenase (ADH) alleviates aging-associated cardiomyocyte contractile dysfunction: Role of intracellular  $Ca^{2+}$  cycling proteins / K.K. Guo, J. Ren // *Aging Cell.* — 2006. — Vol. 5, N 3. — P. 259–265.
155. **Heart Protection Study Collaborative Group.** MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 23–33.
156. **Heart rate variability.** Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Eur. Heart Journ.* — 1996. — N 17. — P. 354–381.

157. **Hintz K.K.** Cardiac overexpression of alcohol dehydrogenase exacerbates cardiac contractile dysfunction lipid peroxidation, and protein damage after chronic ethanol ingestion / K.K. Hintz, D.P. Relling, J.T. Saari [et al.] // Novartis Found Symp. — 2007.
158. **Hookana E.K.** Sudden cardiac death as a first manifestation of cardiac disease: Underlying cardiac disease and characteristics of the victims / E.K. Hookana [et al.] // Eur. Heart Journ. — 2010. — Vol. 31 (Abstr. Suppl.). — P. 36.
159. **Kuno M.** Alcohol and mortality / M. Kuno // J. Mol. And Cell. Cardiol. — 1981. — Vol. 13, N 1. — P. 5–21.
160. **Lawrenz T.** Influence of the dosage of ethanol on myocardial damage and LVOT obstruction after transcatheter ablation of septal hypertrophy in HOCM / T. Lawrenz [et al.] // Eur. Heart Journ. — 2011. — Vol. 32 (Abstr. Suppl.). — P. 589.
161. **Lund Haheim L.** Regular alcohol consumption, oral infection status, and the association to myocardial infarction // Eur. Heart Journ. — 2010. — Vol. 31 (Abstr. Suppl.). — P. 813.
162. **Malyutina S.K.** The relationship between body mass index, obesity and cardiovascular risk / S.K. Malyutina [et al.] // Eur. Heart Journ. — 2011. — Vol. 32 (Abstr. Suppl.). — P. 714.
163. **McKenzie J.** The study of the pulse / J. McKenzie. — Edinburgh, 1902. — P. 56–322.
164. **McCall D.** Alcohol and sudden death / D. McCall // Curr. Probl. Cardiol. — 1987. — Vol. 12. — P. 351.
165. **Nakamura Y. [et al.]** Saturated fatty acids intake, polyunsaturated fatty acid intake and coronary heart disease mortality in Japan: NIPPON DATA90 1990–2005 // Eur. Heart Journ. — 2011. — Vol. 32 (Abstr. Suppl.). — P. 722.
166. **Niemela O.** Alcohol and heart disease / O. Niemela // Alcohol and Alcoholism. — 1996. — Vol. 31, N 3. — P. 322.
167. **Nishitani Y.** Ethanol rapidly causes activation of JNK associated with ER stress under inhibition of ADH / Y. Nishitani, H. Matsumoto // FEBS Lett. — 2006. — Jan 9. — Vol. 80, N 1. — P. 9–14; Epub., 2005, Dec 1.
168. **Preedy V.R.** Mechanisms of Ethanol-induced Cardiac Damage / V.R. Preedy, L.M. Atkinson // Brit. Heart. Journ. — 1993. — Vol. 69. — P. 197–200.
169. **Pikhard H. et al.** Social differences in nutrient intake in three CEE countries: The HAPIEE study / H. Pikhard [et al.] // Eur. Heart Journ. — 2011. — Vol. 32 (Abstr. Suppl.). — P. 720.
170. **Pudil R.** Increased cardiac biomarkers in patients with liver cirrhosis / R. Pudil [et al.] // Eur. Heart Journ. — 2011. — Vol. 32 (Abstr. Suppl.). — P. 451.
171. **Rha S.W.** Impact of alcohol on coronary artery spasm as assessed with intracoronary acetylcholine provocation test / S.W. Rha [et al.] // Eur. Heart Journ. — 2012. — Vol. 32 (Abstr. Suppl.). — P. 793.
172. **Schnabel R.** Relation of regular alcohol intake to non-invasive vascular function / R. Schnabel [et al.] // Eur. Heart Journ. — 2010. — Vol. 31 (Abstr. Suppl.). — P. 687.

- 
173. **Thomas A.** Alcohol and heart disease / A. Thomas, M.D. Pearson // *Circulation*. — 1996. — N 94. — P. 3023–3025.
  174. **Wood G.B.** A Treatise on the Practice of Medicine / G.B. Wood. — Philadelphia, 1855. — Vol. 2. — P. 168–176.
  175. **Zalawadiya S.** The relationship of alcohol consumption to left ventricular mass in a multi-ethnic cohort of healthy adults / S. Zalawadiya [et al.] // *Eur. Heart Journ.* — 2010. — Vol. 31 (Abstr. Suppl.). — P. 239.
  176. **Zagrosek A.** Effect of Binge Drinking on the Heart as Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging / A. Zagrosek, D. Messroghli, O. Schulz [et al.] // *JAMA* — 2010. — Vol. 304. — P. 1328–1330.

Проблема самоубийств в последнее время приобрела глобальный характер, а суицидальные попытки стали формой поведения, к которой прибегает человек в той или иной кризисной ситуации [22]. Ежедневно около 1200 обитателей Земли убивают себя и еще 7500 пытаются это сделать [84]. Ежегодно в мире заканчивают жизнь самоубийством более 1,4 млн чел. [65]. Ситуация с суицидами, сложившаяся в последние десятилетия в Российской Федерации, приобрела масштабы национального бедствия [15]. Распространенность самоубийств в нашей стране находится в пределах 30–36 случаев на 100 тыс. населения [22]. Для сравнения: в США и Германии уровень суицидов составляет 12 и 18 на 100 тыс. населения в год соответственно [38, 40, 102, 109]. По утверждению экспертов ВОЗ, наша страна столкнулась с «кризисом самоубийств» (2003). В конце XIX в. Россия была на последнем месте среди европейских стран по уровню самоубийств — в ней совершалось 3 самоубийства на 100 тыс. населения, в 1988 г. — 19 на 100 тыс. населения [18]. С 1994 г. наша страна прочно занимает 1-е место по данному показателю (41,8 на 100 тыс. в 1994 г. соответственно). Необходимо отметить, что в некоторых регионах РФ распространенность суицидов достигает 100–150 на 100 тыс. населения [28]. При анализе уровня суицидов среди субъектов РФ установлено, что основная часть регионов входит в группу с высокой и сверхвысокой частотой самоубийств [19]. Забайкальский край не стал исключением. Так, в 2007 г. уровень самоубийств здесь составил 80 на 100 тыс. населения, в то время как по РФ в целом он был 30,1 на 100 тыс. населения. Следует отметить сверхвысокую частоту суицидов среди сельских жителей Забайкальского края — 105,4 на 100 тыс. населения [22]. При скрининге способов совершения попыток самоубийств выявлено, что ведущее место занимают

---

\* Совместно с Н.А. Соколовой, Ю.А. Витковским.



медикаментозные отравления — 76,6 %, отравления уксусной кислотой и другими химическими жидкостями — 16,6, попытки самоповешения — 4,7, самопорезы — 1,67 %.

Анализ структуры отравлений в Забайкальском крае за 2007–2010 гг. показал, что число отравлений уксусной кислотой в Забайкальском крае за этот период увеличилось с 92 до 161 на 100 тыс. населения [37]. Высокую распространенность отравлением 70 % уксусной кислотой можно объяснить широким ее применением в быту для консервирования мясных, рыбных и растительных продуктов, а также как приправы к пище [45].

### **5.1. Патогенез поражения при остром отравлении уксусной кислотой**

Основной путь поступления уксусной кислоты в организм — пероральный, но существует и возможность ее попадания в организм через дыхательные пути и кожные покровы. Пары уксусной кислоты обладают раздражающим действием на слизистые оболочки дыхательных путей и глаз [36]. Смертельная доза уксусной кислоты составляет около 50 мл [44].

Известно, что характер патологического процесса при отравлении уксусной кислотой определяется местным прижигающим действием яда на слизистую желудочно-кишечного тракта и развивающейся ожоговой болезнью. Повреждение тканей при контакте с ядом обусловлено нарушением структуры клеточных мембран в результате растворения липидов; через эти мембраны молекулы кислоты легко проникают в клетки, где подвергаются диссоциации с образованием анионных кислотных остатков, что стимулирует перекисное окисление липидов мембран и усугубляет процессы разрушения клеток [31].

Всасывание уксусной кислоты (УК) продолжается от 2 до 6 ч с наибольшей интенсивностью в первые 30 мин после принятия яда [46]. Наиболее поражаемыми участками пищеварительного тракта являются полость рта, глотка, пищевод, желудок [83].

Разрушение клеточных мембран слизистой оболочки и сосудистой стенки желудочно-кишечного тракта приводит к прогрессирующему уменьшению массы циркулирующей крови за счет потери ее жидкой части и формированию абсолютной гиповолемии, являющейся неотъемлемым звеном экзотоксического шока при остром отравлении уксусной кислотой [44]. Результатом разрушения клеточных мембран сосудов является поступле-

ние УК в кровь, что приводит к нарушению ее кислотно-основного состояния по типу суб- или декомпенсированного метаболического ацидоза, полному распаду эритроцитов и их агглютинации с образованием большого количества тромбов [31, 45, 49]. Гемолитический процесс продолжается в течение резорбтивной фазы отравления, причем ее продолжительность и интенсивность можно определить по соотношению рН крови в воротной вене и любой из периферических вен. В норме эта разница составляет 0,07–0,08, а при отравлениях уксусной кислотой этот показатель увеличивается в 10 раз и более [17, 46].

Гемолиз — один из наиболее характерных признаков отравления уксусной кислотой. Известно, что в кинетике гемолиза выделяют три этапа [45]. Первый этап — контакт эритроцита и гемолизина. В результате этого взаимодействия гемолизин подавляет избирательную проницаемость и активный транспорт веществ в оболочке и проникает внутрь клетки. Второй этап характеризуется разрушением внутренней структуры эритроцита. При этом низкомолекулярная фракция покидает эритроцит по градиенту осмотической концентрации, а крупные, главным образом белковые молекулы, высвобождаясь из упорядоченных структур, оказываются внутри клетки, оболочка которой остается для них непроницаемой [82]. В результате содержимое клетки становится гипертоничным по отношению к плазме, вследствие чего внутрь клетки начинает поступать вода. Оболочка эритроцита растягивается до тех пор, пока не будет преодолено механическое сопротивление клеточной цитолеммы осмотическим давлением изнутри. На третьем этапе происходят разрыв оболочки клетки и выброс из клетки крупномолекулярной фракции, вплоть до уравнивания осмотического давления между содержимым эритроцита и окружающей средой [83].

При отравлении УК в процессе гемолиза отсутствует первый этап, поскольку этот яд представляет собой свободно проникающий гемолитик [32, 53]. Гемолиз проявляется изменением окраски мочи, которая приобретает красный, коричневый, вишневый цвет в зависимости от уровня гемоглобинурии. Свободный гемоглобин в моче появляется при содержании его в плазме более 1–1,5 г/л. Гемолитический процесс протекает до тех пор, пока УК остается в желудке. При тяжелом отравлении гемолизу могут подвергнуться до трети эритроцитов [17].

Известно, что в присутствии УК гемоглобин расщепляется на глобин и гем, который в свою очередь окисляется до гемина.

Гемоглобин, ионы  $\text{Fe}^{2+}$  и в большей степени геминовые соединения обладают свойством ускорять разложение гидроперекисей с образованием свободных радикалов, способных к активации новых цепей окисления. Гемоглобин в этом отношении в 100 раз активнее ионов двухвалентного железа. Гемоглобиновый катализ является бесферментным и не поддается ингибции, что в значительной мере способствует разрыву клеточных мембран [32, 69].

В исследовании Ю.П. Орлова и соавт. (2003) представлены данные показателей гемолиза, позволяющие пролить свет на особенности токсического влияния этанола и УК при их совместном воздействии на организм. Поводом для проведения исследования в указанном направлении — объясняют авторы — послужили известные наблюдения, касающиеся «защитной», противошоковой функции этанола, которая выражается в увеличении компенсаторных возможностей гемодинамики при различного рода травмах [59].

В результате исследования показано, что при тяжелых отравлениях УК на фоне алкогольной интоксикации своеобразное «защитное» действие этанола проявляется только при субтоксических дозах и только в фазе элиминации, что подтверждается менее выраженным внутрисосудистым гемолизом и менее длительным кровотечением. Быструю завершенность реакции гемолиза на фоне субтоксических концентраций алкоголя в крови авторы связывают, вероятно, с высокой активностью микросомальной и других систем окисления и детоксикации [59].

Гемолиз и тромбообразование вызывают нарушение регионарного кровообращения в паренхиматозных органах, а метаболический ацидоз способствует резкому функциональному расстройству этих органов.

В работах Е.В. Альфонсовой и соавт. (2001) показано, что при экспериментальном лактатацидозе и сдвиге рН крови до 7,2–7,0 развивается фаза гиперкоагуляции, а дальнейшее снижение рН до 6,5 приводит к гипокоагуляции, коагулопатии потребления с появлением в кровеносном русле продуктов деградации фибриногена и фибрина. Ацидоз вызывает деформацию поверхности эндотелиоцитов, в результате чего образуются выросты из цитоплазматической мембраны, которые отрываются в виде небольших везикул и попадают в кровоток. При ацидозе практически во всех органах происходит нарушение целостности

клеток. Наиболее ранние морфологические изменения авторы выявили в митохондриях, которые характеризуются просветлением матрикса, набуханием, расстройством и расчленением гребешков, разрушением наружной и внутренней мембран, а также появлением гигантских, искривленных форм митохондрий. Таким образом, экспериментальный лактатацидоз обуславливает формирование ДВС-синдрома с развитием неспецифического морфологического поражения [2, 3].

В другой экспериментальной работе этих авторов показано, что при ацидозе различной глубины (рН от 7,2 до 6,5) и продолжительности (от 30 до 180 мин) всегда обнаруживаются признаки нарушения микроциркуляции (микротромбозы и микрокровоизлияния), а в крупных сосудах сладжи эритроцитов и тромбы, фиксированные к эндотелию [4].

Одним из ведущих синдромов в клинике острого периода (1–5-е сутки) отравления УК является болевой синдром [63]. Боль возникает при глотании, по ходу пищевода, в эпигастральной области, часто иррадирует в спину и усиливаются при каждом глотательном и рвотном движении. Часто рвота бывает многократной и является результатом раздражения блуждающего нерва [69]. Кроме того, наблюдаются явления дисфагии, которые связаны с отеком пищевода и его резкой болезненностью. Больных беспокоят резкая сухость во рту, мучительная жажда. Боли в эпигастральной области обусловлены ожогом желудка и кишечника, который нередко сопровождается развитием реактивного перитонита и панкреатита [44].

Прием УК может вызывать пищеводно-желудочные кровотечения вследствие непосредственного повреждения сосудистой стенки — это так называемое раннее первичное кровотечение, как правило, непродолжительное. При развитии фибринолиза образовавшиеся тромбы лизируются, способствуя восстановлению проходимости сосудов. Кроме того, развивается тромбоцитопения потребления. В результате вновь возникает кровотечение (на 1–2-е сутки), именуемое ранним вторичным. Это кровотечение имеет склонность к усилению и часто носит массивный характер [63]. Кровотечения на 4–14-й день называются поздними. Они связаны с отторжением некротизированных тканей, образованием кровоточащих язв [45].

Токсическая нефропатия наблюдается у 86,5 % больных с отравлением УК [46]. Клинические проявления синдрома токси-

ческой нефропатии носят различный характер — от незначительных и кратковременных изменений в моче до развития тяжелой острой почечной недостаточности (ОПН), летальность при которой достигает 60,6 % [12, 17]. Многие авторы предполагают, что первопричиной развития ОПН у больных с острым отравлением уксусной кислотой (ОУК) являются шокогенные повреждения, связанные с плазмаррагией, гиповолемией, гемоконцентрацией и спазмом сосудов почек, что в значительной мере нарушает регионарное кровообращение и, в конечном счете, формирует развитие ОПН [12, 17, 41].

Кроме того, при массивном внутрисосудистом гемолизе почки являются местом наиболее раннего и тяжелого проявления ДВС-синдрома, поскольку именно здесь происходит реабсорбция тромбопластических факторов разрушения эритроцитов. Это приводит к быстрому нарушению регионарной микроциркуляции крови и лимфы, уменьшению фильтрации и мочеотделения. Свойственные шоковой реакции почек спазм сосудов и шунтирование крови в обход гломерулярной зоны способствуют раннему проявлению ДВС-синдрома [41, 45].

Установлено, что транспорт свободного гемоглобина через почечные каналцы в условиях внутрисосудистого гемолиза и нарушения микроциркуляции с тромбообразованием в сосудах, а также повреждение базальной мембраны, вплоть до разрыва дистальных каналцев нефрона, вызывают поражение почек, проявляющееся в патоморфологической картине острого гемоглинурийного нефроза [41, 53]. В почках больных, умерших в 1–2-е сутки с момента отравления, выявляются ишемия коркового слоя, резкое полнокровие юкстамедуллярной зоны, дистрофические изменения эпителия проксимальных каналцев и наличие в их просвете гемоглобинового пигмента [31]. В более поздние сроки отравления отмечаются увеличение размеров органа и дряблость почечной паренхимы с широкой зоной ишемизированной коры. При гистологическом исследовании выявляются малокровие клубочков, дегенеративные изменения почечного эпителия, в просветах каналцев нефрона — пигментно-белковые включения как признак гемоглинурийного нефроза [45, 69].

Токсическая дистрофия печени отмечается у 85 % больных с острым отравлением уксусной эссенцией [44, 70, 79]. Клинически токсическая гепатопатия проявляется умеренно выраженным увеличением печени, иктеричностью склер и кожных покровов.

При тяжелой токсической дистрофии печени наблюдается резкое увеличение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ, ЛДГ), что указывает на развитие тяжелого цитолитического синдрома, который вызывает развитие печеночной недостаточности [69, 80].

В патогенезе развития токсической гепатопатии лежит нарушение внутриклеточных структур гепатоцитов путем прямого повреждающего действия захватываемых клетками гепатотоксических веществ, что приводит к нарушению проницаемости цитоплазматических мембран и выходу протеолитических и гидролитических ферментов из клеточных органелл в цитоплазму, следствием чего становится «ферментативное переваривание» цитоструктур и гибель клеток [69, 70].

Патологоанатомическое и гистологическое исследование печени больных, умерших в результате отравления УК, показало, что у всех наблюдается дистрофия печени и у 34 % пациентов — очаговые некрозы [8, 69]. Дегенеративные изменения в печени практически всегда сочетаются с нарушениями кровообращения: сосудистым полнокровием, стазом, нередко кровоизлиянием и тромбозом вен [8, 10].

Поражения дыхательных путей при тяжелых отравлениях УК наблюдаются в 50–52 % случаев и представлены в виде развития ранних или поздних бронхопневмоний [42, 44]. Может развиваться и острая дыхательная недостаточность, связанная с образованием обширных ателектазов на фоне нарушения бронхиальной проходимости и дренажной функции бронхов, а также с развитием стеноза гортани на фоне отека [26].

Одним из наиболее опасных осложнений у больных с ООУК в 37 % случаев [44, 71] является экзотоксический шок, развивающийся в «токсикогенной фазе» острого отравления, когда токсический агент находится в организме и оказывает повреждающее действие [78]. По сведениям различных авторов, летальность вследствие экзотоксического шока у больных с ООУК колеблется от 60 до 68 % [46, 71, 79]. При отравлении уксусной эссенцией возникает абсолютная гиповолемия, обусловленная внешней и внутренней плазмопотерей в связи с повреждением слизистой оболочки пищеварительного тракта. Абсолютная гиповолемия является причиной уменьшения венозного возврата к сердцу, снижения ударного объема крови и артериального давления, формируется так называемый «синдром малого выброса» [64]. «Синдром малого выброса» и циркуляторные нарушения занимают центральное место в патогенезе экзотоксического

шока при ООУК [45]. В основе их развития, наряду с экстракардиальными факторами, не исключается и роль миокардиальной недостаточности, возникающей в результате воздействия тяжелой химической травмы на сердечную мышцу [64]. Повреждение сократительного миокарда дополнительно снижает производительность сердца, углубляя уже имеющуюся недостаточность кровообращения при экзотоксическом шоке с развитием обратимых изменений со стороны внутренних органов [33].

Так, в экспериментальных исследованиях Н.Н.Петрина и соавт. (1993) при морфологическом анализе кусочков миокарда желудочков белых крыс с экзотоксическим шоком, вызванным отравлением УК, выявлено, что компенсированная фаза шока характеризовалась выраженным набуханием волокон кардиомиоцитов, гомогенизацией их цитоплазмы или появлением в ней крупных рыхлых оксифильных зерен белкового характера. Дистрофические измененные кардиомиоциты располагались преимущественно гнездно, небольшими группами, неравномерно распределенными в толще миокарда, и лишь в отдельных случаях занимали более или менее широкие поля. Сосуды выглядели растянутыми, просвет их был свободен от форменных элементов крови, стенка отечна. Отмечались набухание клеток эндотелия капилляров, частично перекрывающих их просвет, перикапиллярный отек. В фазе декомпенсированного шока на первый план выступали тяжелые дистрофические изменения кардиомиоцитов вплоть до некробиотических, локализованные преимущественно в субэндокардиальных отделах. В венулах определялись явления стаза с гемолизом эритроцитов [64].

Таким образом, при остром отравлении УК в результате массивного гемолиза эритроцитов, химического ожога слизистой желудочно-кишечного тракта, выраженной боли, ДВС-синдрома развивается полиорганная недостаточность. Основной причиной смерти больных с ООУК в первые дни является развитие экзотоксического шока, поэтому понимание патогенетических механизмов поражения сердечно-сосудистой системы при ООУК является одной из актуальных проблем реаниматологии и токсикологии.

В последующих главах приводятся результаты исследования, в котором проведен тщательный клинико-параклинический анализ больных, поступивших в стационар (Краевой токсикологический центр г. Читы) с клинической картиной ООУК с 2004 по 2011 г.



## 5.2. Клиническая характеристика исследования

В исследование включены 103 женщины и 66 мужчин со средней и тяжелой степенью тяжести отравления уксусной кислотой, из них 103 пациента (65 женщин и 38 мужчин) со средней степенью отравления и 66 (39 женщин и 27 мужчин) с тяжелой степенью отравления УК. Средний возраст пострадавших составил  $32,7 \pm 9,8$  года (табл. 5.1).

Наибольшее количество пострадавших было в возрасте 41–50 лет (34,9%), наименьшее — до 20 лет (14,4%). Причиной ООУК в 73 % случаев явились суицидальные попытки, а в 27 % случайное употребление яда. Доза принятой УК варьировала от 30 до 150 мл. Средний уровень гемолиза у больных со средней степенью тяжести составил —  $510 \pm 90,0$  мг%, в группе тяжелых больных без экзотоксического шока (ЭШ) —  $1270 \pm 140,0$  мг%, у тяжелых пациентов с ЭШ —  $1930 \pm 210,0$  мг%.

Стандартизация показателей проводилась на группе из 17 здоровых человек, у которых при клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании не выявлялись патологические отклонения от нормы.

Критерии исключения: возраст старше 55 лет, гипертоническая болезнь и симптоматические артериальные гипертензии, различные заболевания сердца (ишемическая болезнь сердца во всех ее проявлениях, ревматизм, некоронарогенные поражения миокарда и т.д.), нарушения липидного обмена, сахарный диабет, сосудистые заболевания головного мозга (преходящая транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу), нарушения функции щитовидной железы, злокачественные новообразования, болезни крови, хроническая обструктивная болезнь с тяжелой дыхательной недостаточностью, хроническая почечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность, воспалительные заболевания любой локализации (острые или хронические в стадии обострения), хронический алкоголизм, алкогольное опьянение средней и тяжелой степеней тяжести, психические заболевания.

Большинство больных — 153 чел. (90,5 %) доставлены в стационар машиной «скорой помощи», самостоя-

Таблица 5.1  
Распределение больных по возрасту

Возраст, лет	Число больных	%
15–20	24	14,4
21–30	49	28,9
31–40	37	21,8
41–50	59	34,9

тельно обратились 16 чел. (9,5 %). Большое значение в исходе отравления имеет временной фактор. При отравлении УК время возможного приема определялось с большой точностью, так как появлялся болевой синдром, возникала рвота. Сроки поступления в стационар с момента получения химической травмы распределились следующим образом:

- до 8 ч — 138 пациентов (81,6 %);
- 8–24 ч — 27 пациентов (15,9 %);
- 1–2-е сутки — 4 пациента (2,3 %).

Клиническая картина ООУК представлена следующими проявлениями: боли в полости рта и глотке, по ходу пищевода, усиливающиеся при глотании отмечались у 159 больных (94,1 %); боли в эпигастрии, верхних отделах живота — у 66 (39,1 %), тошнота — у 69 (40,8 %), рвота желудочным содержимым — у 41 (24,3 %), рвота с примесью крови, расцениваемая как раннее пищеводно-желудочное кровотечение — у 79 (46,7 %), отек гортани (затрудненное дыхание, чувство нехватки воздуха, осиплость голоса) — у 81 (47,9 %); выраженная общая слабость — у 127 больных (75,1 %) (табл. 5.2).

Экзотоксический шок развился у 67 пациентов (39,6 %), ДВС-синдром у 163 (97,8 %) и ОПН — у 12 (7,1 %) больных. Летальный исход наступил у 29 (17,1 %) больных с тяжелым отравлением УК, непосредственными причинами смерти послужили: у 24 пациентов (82,7 %) — прогрессирующая острая сердечно-сосудистая недостаточность (ЭШ) в сочетании с тяжелым ДВС-синдромом, у 3 (10,3 %) — желудочно-кишечное кровотечение и у 2 (6,9 %) больных — ОПН.

При поступлении в стационар, помимо общеклинического обследования (полный сбор анамнеза и физикальное обследова-

Таблица 5.2

## Клинические симптомы острого отравления уксусной кислотой

Симптом	Число больных	Количество больных, %
Болевой синдром в полости рта и в глотке, по ходу пищевода, усиливающийся при глотании	159	94,1
Боли в эпигастрии, верхних отделах живота	66	39,1
Тошнота	69	40,8
Рвота	120	71,1
Отек гортани (затрудненное дыхание, чувство нехватки воздуха, осиплость голоса)	81	47,9
Общая слабость	127	75,1

ние), всем больным проводилось комплексное лабораторное инструментальное обследование (клинические анализы крови и мочи; определение уровня свободного гемоглобина и рН в крови и моче; биохимический анализ крови — билирубин, мочевины, креатинин, амилаза, глюкоза, аспарагиновая и аланиновая трансаминазы, исследование электролитного состава крови, коагулограммы; определение алкоголя в крови и моче). Всем больным также проводились запись стандартной ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, фиброгастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование по показаниям.

Лечение пациентов с ООУК незамедлительно начиналось на догоспитальном этапе и включало в себя зондовое промывание желудка, введение наркотических анальгетиков с целью купирования болевого синдрома, спазмолитиков, инфузионную терапию, в том числе введение 4 % раствора бикарбоната натрия. При поступлении в стационар больным проводилась инфузионная терапия с обязательным введением 4 % раствора бикарбоната натрия, а также коллоидных и кристаллоидных растворов. Объем инфузионной терапии определялся тяжестью расстройств гемодинамики, восстановлением гемодинамических параметров, гематокритом. Для выведения свободного гемоглобина применялся форсированный диурез. С целью профилактики рубцовых деформаций и сужений пищевода применялась гормонотерапия. Кроме того, осуществлялась коррекция электролитных нарушений, кислотно-щелочного равновесия. В случае развития грозных осложнений пациентам проводилась посиндромная интенсивная терапия.

В рамках нашего исследования у пациентов изучались следующие показатели: число эндотелиальных клеток крови, активность фактора фон Виллебранда, концентрация эндотелина-1 крови, уровня метаболитов оксида азота и содержание D-димеров. Исследовались агрегационная способность тромбоцитов, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия. Кроме того, изучались некоторые показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, субстратный и энергетический метаболизм. Проводилось ЭхоКГ-исследование, ХМ ЭКГ с анализом вегетативного статуса и оценка микроциркуляторного русла. Все исследования проведены в динамике — в 1–2-е и 5–6-е сутки госпитализации.

Кроме того, у 6 умерших пациентов осуществлено патоморфологическое исследование сердца.

### 5.3. Патоморфологические изменения сердца больных, умерших от острого отравления уксусной кислотой

Исследование выполнено на практическом материале 6 умерших, находившихся на лечении в Краевом токсикологическом центре на базе МУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы, судебно-медицинское исследование проводилось в танатологическом отделении ГУЗ «Забайкальское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы».

Трупы исследовали в срок до 24 ч после наступления смерти. Были исключены случаи с сочетанными, фоновыми и сопутствующими заболеваниями, которые могли быть самостоятельными причинами развития патологических изменений в миокарде, в том числе алкогольная интоксикация, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, артериальная гипертензия, онкологические, эндокринные (в том числе и сахарный диабет), инфекционно-аллергические заболевания, случаи с почечной недостаточностью, кахексией.

Материал обрабатывали в стандартных условиях: фиксировали 18–24 ч в 10 % нейтральном забуференном формалине в течение 24 ч, обезвоживали, заливали в парафин. Парафиновые стекла толщиной 2 мкм после стандартной депарафинизации окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Ван-Гизона, реактивом Шиффа, полуколичественным методом (степень контрактурных повреждений, фуксинофильных очагов) по Ли, иммунно-гистохимическая (ИГХ) реакция с антителами к десмину и методом Рего.

Описание морфологического объекта проводилось по стандартному протоколу.

При проведении патоморфологического исследования представленные ниже изменения отмечались у всех 6 пациентов.

Выявлена преимущественно конусовидная форма сердца, реже — овальная. Гипертрофия миокарда констатируется при массе сердца более 380 г, что не отмечено в представленных материалах. Однако во всех наблюдениях обнаружено незначительное утолщение стенки левого желудочка сердца от 0,1 до 0,2 см.

При оценке типа кровоснабжения установлено, что у четверых пациентов имелся правый, а у двух — смешанный тип кровоснабжения.

Во всех случаях степень атеросклеротического поражения составляла до 5 % площади сосудов, стадия атеросклероза — I в виде единичных липидных пятен и полосок.

При гистологическом исследовании правого предсердия (передняя стенка) — II, (задняя стенка) — III, правого желудочка (передняя стенка) — VI, (задняя стенка) — VII отмечалось неравномерное полнокровие миокарда. В срезах доминировали утолщение, волнообразная деформация и диссоциация кардиомиоцитов. Отмечались признаки спазма коронарных и интрамуральных артерий и артериол, «плазматические сосуды», дистония интрамуральных артерий (чередование сосудов в состоянии спазма, пареза и нормотонии), периваскулярный отек, расширение межмышечных пространств. Преобладали: нормотрофия кардиомиоцитов, хотя встречались гиперхромные ядра (накопление ядерного вещества с увеличением интенсивности его окраски), диссоциация мышечных волокон (начало фрагментации) в виде разделения мышечных волокон на клетки или группы клеток по замыкательным пластинкам с непрерывностью базальной мембраны, отмечались группы клеток с подчеркнутой поперечной исчерченностью. В части клеток цитоплазма неравномерно окрашена, имела зернистый вид, единичные оптически пустые вакуоли, располагающиеся перинуклеарно (дистрофия клеток), встречались зоны повышенной эозинофилии, волнообразные волокна. В микроциркуляторном русле выявлялись полнокровие, парез сосудов (просвет сосуда расширен, стенка истончена, гладкомышечные клетки растянуты, внутренняя эластическая мембрана слабоволнистая, эндотелиоциты уплощены), сладжи и стазы, мелкоочаговые диапедезные кровоизлияния, выраженный периваскулярный и межучочный отек ткани миокарда. В мелких артериях мышечного типа, артериолах и капиллярах отмечается набухание эндотелия, увеличение клеточных элементов в стенках сосудов. В просвете капилляров обнаружены гиалиновые (гомогенное слабоокрашенное вещество), фибриновые тромбы (сетчатые, глыбчатые оксифильные массы — розовые и желтые при окраске, соответственно гематоксилином и эозином, и по Ван-Гизону), отмечался отек эндотелия с частичной окклюзией просвета. В некоторых сосудах эндотелий с очаговой десквамацией от подлежащей базальной мембраны местами прижат к мембране за счет обтурации просвета форменными элементами, фибрином, тромбоцитами, эритроцитами и их фрагментами (смешанные тромбы). Постоянным микроскопическим диагно-

стическим критерием была волнообразная деформация мышечных клеток, расположенная преимущественно в субэндокардиальных отделах.

При морфологической оценке миокарда левого предсердия: передняя стенка — IV, задняя стенка — V; левого желудочка: передняя стенка — VIII; задняя стенка — IX; межжелудочковой перегородки — X; передней сосочковой мышцы — XII, задней сосочковой мышцы — XIII; также доминировали утолщение, волнообразная деформация и диссоциация кардиомиоцитов, отмечены слабовыраженный полиморфизм ядер, стирание поперечной исчерченности в мышечных волокнах за счет пересокращения или перерастяжения миофибрилл, дегидратация цитоплазмы, сменяющая отек, базофильная или оксифильная дегенерация в виде уплотнения мышечных волокон. Зафиксированы признаки спазма интрамуральных артерий и артериол в виде сужения просвета сосуда, внутреннего неровного контура, интима складчатая, фестончатая. Эндотелий имел вертикальную ориентацию в виде частокола. Ядра гладкомышечных клеток укорочены, уплотнены, гиперхромны. Внутренняя эластическая мембрана извитая, гофрированная, в связи с чем стенка сосуда выглядела утолщенной. Кроме того, встречалась вакуольная дистрофия гладкомышечных клеток как показатель длительного, затяжного спазма. Выявлены «плазматические сосуды», периваскулярный отек, расширение межмышечных пространств, характеризующие гипергидратацию сердца. На фоне диффузного межуточного и межклеточного отека миокарда отмечались признаки гиалиновой, эозинофильной и базофильной дегенерации мышечных волокон, сегментарные контрактуры с укорочением клеток, уплотнением цитоплазмы с образованием единого конгломерата (нарушения энергетического обмена быстро отражаются на состоянии сократительного аппарата кардиомиоцитов — миофибриллах) как тяжелое необратимое повреждение мышечной клетки.

В окрашенных препаратах мышечные клетки с контрактурой миофибрилл связывали кислые красители (эозин, оранж, пикриновую кислоту) более интенсивно, чем нормальные клетки, саркоплазма клеток с контрактурой миофибрилл окрашивалась диффузно реактивом Шиффа при проведении ШИК-реакции, что обусловлено проникновением плазменных белков в кардиомиоциты и соответствует наступлению миоцитолита. Выявленный внутриклеточный миоцитолит характеризовался рас-

плавлением кардиомиоцита и/или его части с исчезновением цитоплазмы, и миокард в этих зонах имел вид «ткани, изъеденной молью». В части кардиомиоцитов наблюдалась неравномерность окраски с наличием дискоидных участков яркой эозинофилии (изменения по типу «band necrosis») и гипохромных зон. Контрактурные повреждения локализовались в краевой (бордюрной) зоне ишемии. Общеизвестно, что гистологическим признаком ишемии является феномен фуксиноррагии или фуксинофилии [52], когда саркоплазма кардиомиоцитов прокрашивается основным фуксином в красно-коричневый цвет, что характерно для мышечных клеток, находящихся в сокращенном состоянии, а затем регистрируются сплошные поля кардиомиоцитов интенсивно красного цвета. Данные изменения выявлены при исследовании миокарда левого желудочка (передняя стенка — VIII, задняя стенка — IX, межжелудочковой перегородки — X). При окрашивании железным гематоксилином по Рего эти участки имели вид черных полос. Кроме того, в зонах ишемии выявлено паралитическое расширение капилляров со стазами эритроцитов в виде «монетных столбиков». В просвете микроциркуляторного русла — фибриновые тромбы, отек эндотелия с окклюзией просвета. Отмечались диффузный отек стромы, набухание кардиомиоцитов с постепенным исчезновением поперечной исчерченности, неравномерность окрашивания мышечных волокон эозином и фуксином, проявления лизиса ядер отдельных групп клеток. В левом желудочке (VIII, IX) отмечены: краевое стояние лейкоцитов в мелких сосудах и синусоидах, диапедезные кровоизлияния, паретическое расширение, набухание и отек кардиомиоцитов, смазанность поперечной исчерченности, фуксиноррагия, пикноз ядер, саркоплазма клеток глыбчатая, фуксинофильная, с вакуолями и просветлениями перинуклеарной зоны, ядра набухшие, имеют вид пузырьков, местами пикнотичные, плотные и бесструктурные.

Таким образом, микроскопическое исследование срезов миокарда с использованием световой микроскопии и гистохимических методов окраски позволили выявить комплекс патоморфологических изменений в виде острых расстройств кровообращения, спазма интрамуральных артерий и артериол в сочетании с изменениями миофибрилярного аппарата за счет некробиотических изменений (рис. 5.1, см. вкл.).

Отмечалась фрагментации кардиомиоцитов (мышечные волокна короткие, в виде «бревен») (рис. 5.2, см. вкл.). Выявленное



небольшое увеличение толщины стенки левого желудочка при сохранении нормальной массы сердца, расширение межмышечных расстояний, утолщение кардиомиоцитов и ядерный полиморфизм следует рассматривать как морфологические признаки отека миокарда [5].

В эпикардиальных, интрамуральных артериолах отмечались чередование участков спазма и пареза, сегментарный отек стенки, слабовыраженное очаговое плазматическое пропитывание интимы. В метартериолах — пристеночные фибриновые тромбы, паретическое расширение капилляров, преимущественно в венулярном колене, кое-где с лейкоцитарными стазами, мелкие экстравазаты, расширение вен и полнокровие синусов. В кардиомиоцитах интрацеллюлярный отек. Изменения в стенках сосудов характеризуются плазматическим пропитыванием и набуханием интимы. Просветы венозных сосудов неравномерно расширены, заполнены эритроцитами с включениями клеток белой крови, с признаками сладжирования эритроцитов (рис. 5.3, см. вкл.).

В просвете капилляров — гиалиновые и фибриновые тромбы, десквамация эндотелия с окклюзией просвета. В субэпикардиальных и субэндокардиальных слоях миокарда обнаружены периваскулярные кровоизлияния. В мелких сосудах — эритроцитарные стазы и сладжи, причем сладж-феномен встречается не только в капиллярах и венах, но и в артериолах (рис. 5.4, см. вкл.).

Отмечаются очаговое плазматическое пропитывание интимы мелких интрамуральных артерий, а также выраженный периваскулярный отек и диапедезные кровоизлияния в них. Повышенное кровенаполнение сосудов, агрегация эритроцитов, набухание эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, локальное сужение и расширение последних на продольных срезах, сладжи в венах, дистония интрамуральных артерий и вен, разрушение их базальной мембраны с плазморрагией. Очаговый фибриноидный некроз в единичных артериолах.

Отмечались очаги неравномерной окраски мышечных волокон, отдельные мышечные волокна были более оксифильными, другие слабо воспринимали эозин. Неравномерность окраски наблюдалась не во всей мышечной клетке, а лишь в ее части, сегменты мышечных волокон с резкой эозинофилией выглядели набухшими, гомогенизированными, поперечная исчерченность в них слабо определялась, а в отдельных участках не определялась. Продольная исчерченность была выражена неотчетливо,

местами исчезала, а в клетках нарастал пикноз ядер. Кардиомиоциты неравномерно воспринимали красители: при окрашивании гематоксилином и эозином они давали базофилию, при окрашивании по Ван-Гизону были повышено пикринофильны. При окрашивании методом Ли указанные клетки были фуксинофильны и располагались субэндокардиально, вокруг расширенных и полнокровных капилляров. Общеизвестно, что окраска по Рего выявляет очаги ишемии в кардиомиоцитах, и действительно, при окраске гематоксилином и эозином в группах мышечных клеток с увеличенной цитоплазмой и набухшими гиперхромными ядрами (светооптическая характеристика ранней стадии ишемии миокарда) данные зоны были окрашены железным гематоксилином в черный цвет (рис. 5.5, см. вкл.).

Следует отметить, что вышеописанные изменения интенсивнее выражены в миокарде левого желудочка и папиллярных мышцах. Рассеянные в этих отделах миокарда очажки повреждения состояли из одиночных клеток, а чаще из их групп (от 2–5 до 20–30). Группы были множественными и носили гнездный характер, что, как известно, может способствовать развитию в финале фибрилляции желудочков сердца [34]. Наряду с этим окраска по Рего выявила очаги ишемии, которые прилежали к участкам, не воспринимающим данную окраску, но дающими интенсивную ИГХ-реакцию с десмином (серийные срезы по отношению к предыдущим). Десмин в нормальных мышечных волокнах локализовался в области Z-полос, что создавало картину поперечной исчерченности мышечного волокна, хорошо видимую на светооптическом уровне, а также в регоположительных, т.е. сохранившихся, но ишемизированных мышечных волокнах. Мышечное волокно при ИГХ-реакции на десмин имело равномерную светло-коричневую окраску с темно-коричневыми равномерно чередующимися тонкими полосками. В участках некроза, не окрашивающихся по Рего, реакция на десмин была отрицательной. Вместе с тем среди групп гомогенных, неокрашенных некротизированных мышечных волокон встречались единичные сохранившиеся мышечные волокна со слабоположительной реакцией на десмин, находящиеся, по-видимому, в состоянии гипоксии. Большей частью такие мышечные волокна располагались вблизи интрамуральных сосудов. Виментин давал интенсивную реакцию со стромальными клетками, клетками сосудистой стенки при отсутствии реакции с миофибриллами. Рассеянные в этих отделах миокарда очажки повреждения со-

стояли из одиночных клеток или их групп (от 2–5 до 20–30), повреждения миокарда были множественными — так называемое гнездное повреждение миокарда. Ярких классических признаков апоптоза не выявлено, однако отмечены уплотнение ядра, конденсация цитоплазмы; кариопикноз, кариорексис, конденсация ядерного хроматина. Очаговая локализация апоптозно измененных кардиомиоцитов вокруг зоны ишемии отражает, с одной стороны, расширение зоны повреждения, с другой — фоновую гибернацию и станнинг, приводящие к гибели кардиомиоцитов [76]. Выявлены группы кардиомиоцитов с увеличенной цитоплазмой и набухшими гиперхромными ядрами (ранняя стадия ишемии миокарда). Апоптозно измененные кардиомиоциты рассеяны диффузно или расположены группами, т.е. мозаично, и чередуются с группами неизмененных кардиомиоцитов. Мозаичность распределения апоптозно измененных кардиомиоцитов, как известно, может стать структурной причиной электрической нестабильности миокарда и внезапной сердечной смерти [5]. Возможно, диффузность и мелкоочаговость распределения апоптозно измененных кардиомиоцитов может быть морфологическим обоснованием превалирования у больных в клинической картине нарушений ритма. Сочетание острых некрозов миокарда, участков нормальной ткани и очагов ишемии, окрашенных по Рего, в целом придают миокарду мозаичный характер, а гетерогенность сердечной мышцы, как известно, может способствовать развитию фибрилляции как всего миокарда, так и единичных мышечных волокон. Наличие кардиомиоцитов, интенсивно окрашенных по Рего, подтверждает ишемию, а реакция на десмин свидетельствует о наличии мелких очагов некроза на фоне распространенного тромбоза сосудов микроциркуляторного русла. Следует отметить, что данные изменения более выражены в левом желудочке сердца, что может свидетельствовать о левожелудочковом варианте терминального состояния при отравлении УК.

Таким образом, при патоморфологическом исследовании сердца умерших больных от острого отравления УК в 1–2-е сутки госпитализации выявлены существенные изменения в сосудах и миокарде преимущественно левого желудочка, характеризующиеся генерализованными тромбозами артериол и венул, поражением кардиомиоцитов с развитием множественных очаговых некрозов, а также морфологические признаки электрической нестабильности миокарда.

## **5.4. Кардиогемодинамические и метаболические нарушения при остром отравлении уксусной кислотой**

### **5.4.1. Динамика кардиогемодинамических расстройств у больных с острыми отравлениями уксусной кислотой**

Важнейшим в понимании механизмов развития острой сердечной недостаточности при ООУК является изучение кардиогемодинамических нарушений сердца с помощью современных методов исследования, таких как эхокардиография с доплерографией. Работ, посвященных эхокардиографическому исследованию больных с ООУК, в литературе практически нет.

Так, в исследовании К.К. Ильяшенко (1982) показано, что у больных с острыми отравлениями кислотами и щелочами средней и тяжелой степени отравления ведущим патогенетическим механизмом развития нарушения центральной гемодинамики является абсолютная гиповолемия, обусловленная плазмопотерей, а в тяжелых случаях интоксикацией, это приводит к развитию экзотоксического шока у данной категории больных [33].

В работе А.Д. Теряева (2004) оценка центральной гемодинамики осуществлялась импедансной электроплетизмографией с помощью тетраполярного реплетизмографа по стандартной методике [Лужников Е.А. с соавт., 1980]. Установлено, что у пациентов со средней и тяжелой степенью ООУК уменьшалось ЦВД на 69,8 и 81,2 % соответственно. Конечное диастолическое давление ЛЖ в группе пациентов с отравлением средней степени тяжести снижалось на 31,5 %, а в группе с тяжелым отравлением на 44,6 % соответственно. Кроме того, отмечено снижение УИ и СИ наряду с повышением удельного периферического сосудистого сопротивления, обусловленное нарушением микроциркуляции [72].

В нашем исследовании эхокардиографическое исследование с доплерографией было проведено на 1–2-е и 5–6-е сутки заболевания.

При проведении эхокардиографического исследования в 1–2-е сутки у пациентов с ООУК тяжелой степени было выявлено увеличение размеров левого предсердия на 15,9 % по сравнению с таковым у лиц контрольной группы ( $p = 0,021$ ) и на 9,7 % у больных со средней степенью тяжести ( $p_1 = 0,042$ ) (табл. 5.3). У пациентов с отравлением средней степени тяжести установле-

Таблица 5.3

Кардиогемодинамические показатели у больных с ООУК в 1–2-е сутки заболевания (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль (n = 16)	Средняя степень (n = 36)	Тяжелая степень (n = 33)
ЛП, см	3,02 [2,44; 3,09]	3,19 [2,70; 3,28] $p = 0,038$	3,50 [3,00; 3,85] $p = 0,021$ $p_1 = 0,042$
ПЖ, см	1,81 [1,44; 1,97]	2,05 [2,00; 2,20] $p = 0,004$	2,18 [2,00; 2,20] $p = 0,001$
КДР ЛЖ, см	4,22 [4,02; 4,51]	4,25 [4,15; 4,63]	4,32 [4,05; 4,36]
КДО ЛЖ, мл	106,73 [99,85; 110,78]	82,50 [75,70; 90,25] $p < 0,001$	86,00 [66,00; 91,60] $p < 0,001$
КСР ЛЖ, см	3,12 [3,04; 3,22]	2,62 [2,46; 2,86] $p < 0,001$	2,52 [2,34; 2,66] $p < 0,001$
КСО ЛЖ, мл	40,21 [37,25; 42,78]	28,00 [24,75; 33,35] $p < 0,001$	23,00 [21,10; 34,05] $p < 0,001$
УО ЛЖ, мл	65,08 [62,78; 71,21]	59,00 [49,75; 62,13] $p = 0,003$	52,42 [46,80; 67,50] $p < 0,001$
МО, л/мин	5,32 [5,28; 6,01]	3,68 [3,20; 4,73] $p = 0,034$	3,40 [2,92; 4,47] $p = 0,001$
ТМЖП, см	0,92 [0,84; 0,98]	0,90 [0,88; 0,96]	0,94 [0,91; 0,97]
ТЗС ЛЖ, см	0,93 [0,81; 1,02]	0,90 [0,80; 1,00]	0,95 [0,91; 0,96]
ММ ЛЖ, г	112,64 [102,23; 122,35]	136,10 [127,00; 143,50] $p < 0,001$	153,90 [136,5; 170,55] $p < 0,001$ $p_1 = 0,021$
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	61,98 [57,32; 69,20]	76,50 [75,98; 94,70] $p < 0,001$	90,70 [82,74; 99,70] $p < 0,001$ $p_1 = 0,043$
ФВ, %	75,62 [68,25; 74,32]	69,00 [64,00; 73,25]	63,00 [60,50; 71,00]
СУ, %	38,42 [32,25; 39,58]	32,50 [31,00; 35,00]	43,70 [37,45; 44,65] $p = 0,021$ ; $p_1 < 0,001$

Примечание.  $p$  — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна — Уитни);  $p_1$  — то же между группами пациентов (критерий Манна — Уитни).

но увеличение левого предсердия на 5,6 % по сравнению с контролем ( $p = 0,038$ ). Необходимо отметить, что вышеперечисленные изменения у обследованных больных хотя и носили достоверные межгрупповые различия, однако не достигали патологических значений. Размер правого желудочка как при тяжелой степени отравления, так и при средней степени увеличивался по сравнению с таковым контрольной группы на 20,4 % ( $p = 0,001$ ) и на 13,3 % ( $p = 0,004$ ) соответственно. У больных с ООУК сред-

ней степени тяжести выявлено уменьшение конечного диастолического объема (КДО) на 22,7 % ( $p=0,001$ ), а при тяжелом отравлении на 19,4 % ( $p=0,001$ ) по сравнению с контролем. При анализе конечного систолического объема (КСО) отмечено снижение данного показателя в группе 1 на 30,4 % ( $p=0,001$ ), в группе 2 — на 42,8 % ( $p=0,001$ ) по сравнению с контролем. Это привело к закономерному снижению ударного объема левого желудочка на 9,3 % ( $p=0,003$ ) у больных со среднетяжелым отравлением и на 20,1 % ( $p<0,001$ ) у тяжелых пациентов по сравнению с контролем; а также минутного объема на 30,8 % ( $p=0,034$ ) и на 36,1 % ( $p=0,001$ ) в группе 2 соответственно.

При анализе массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) у больных с ООУК тяжелой степени выявлено ее увеличение на 36,6 % ( $p<0,001$ ) по сравнению с контролем и на 13,1 % ( $p_1=0,043$ ) с пациентами со средней степенью тяжести. В группе со среднетяжелым отравлением данный показатель увеличивался на 20,8 % ( $p<0,001$ ) по сравнению с таковым у здоровых лиц.

Фракция выброса (ФВ) левого желудочка имела тенденцию к снижению, не достигая патологических значений и достоверно не различаясь в изучаемых группах больных. Систолическое укорочение (СУ), напротив, увеличивалось у пациентов с тяжелым отравлением на 26,9 % ( $p=0,021$ ) по сравнению с контролем и на 34,5 % ( $p<0,001$ ) по сравнению с больными средней степени тяжести.

При анализе данных эхокардиографии в динамике (5–6-е сутки) установлено, что у пациентов со средней и тяжелой степенью отравления сохранялось увеличение левого предсердия на 4,9 % ( $p=0,01$ ) и на 12,5 % соответственно ( $p<0,001$ ), по сравнению с контрольной группой (табл. 5.4). Также у больных с отравлением уксусной кислотой оставался сниженным конечный диастолический объем: в группе 1 на 17,1 % ( $p<0,001$ ), а в группе 2 на 25 % ( $p<0,001$ ). Конечный систолический объем у больных с тяжелым отравлением снижался на 37,8 % ( $p<0,001$ ), а у среднетяжелых на 21,6 % ( $p=0,007$ ) по сравнению с контролем. Сохранялись сниженными и ударный ( $p=0,027$ ;  $p=0,037$ ), и минутный объемы ( $p=0,024$ ;  $p=0,006$ ) соответственно. Показатель ММ ЛЖ оставался увеличенным на 28,5 % лишь у пациентов с тяжелым отравлением ( $p<0,001$ ).

Таким образом, у больных с ООУК средней и тяжелой степени в 1–2-е сутки заболевания выявлены структурно-функциональные нарушения сердца, характеризующиеся уменьшением

Таблица 5.4

Кардиогемодинамические показатели у больных с ООУК на 5–6-е сутки заболевания (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль ( <i>n</i> = 17)	Средняя степень ( <i>n</i> = 36)	Тяжелая степень ( <i>n</i> = 33)
ЛП, см	3,02 [2,44; 3,09]	3,17 [3,00; 3,30] <i>p</i> = 0,01; <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,042	3,40 [3,20; 3,50] <i>p</i> < 0,001
ПЖ, см	1,81 [1,44; 1,97]	1,9 [1,78; 2,0]	2,0 [1,96; 2,10]
КДР ЛЖ, см	4,22 [4,02; 4,51]	4,32 [4,15; 4,48]	4,30 [3,80; 4,33]
КДО ЛЖ, мл	106,73 [99,85; 110,78]	88,50 [80,20; 97,75] <i>p</i> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,047	80,00 [74,00; 93,90] <i>p</i> < 0,001
КСР ЛЖ, см	3,12 [3,04; 3,22]	2,59 [2,52; 2,74]	2,39 [2,27; 2,52] <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,019
КСО ЛЖ, мл	40,21 [37,25; 42,78]	31,50 [28,45; 37,75] <i>p</i> = 0,007	25,00 [22,00; 31,00] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,027
УО ЛЖ, мл	65,08 [62,78; 71,21]	57,50 [54,00; 64,58] <i>p</i> = 0,027	54,00 [52,00; 67,00] <i>p</i> = 0,039
МО, л/мин	5,32 [5,28; 6,01]	4,04 [3,58; 5,58] <i>p</i> = 0,024	4,00 [3,60; 4,66] <i>p</i> = 0,006
ТМЖП, см	0,92 [0,84; 0,98]	0,90 [0,83; 0,90]	0,94 [0,92; 0,94] <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,002
ТЗС ЛЖ, см	0,93 [0,81; 1,02]	0,93 [0,88; 1,00]	0,94 [0,92; 0,96]
ММ ЛЖ, г	112,64 [102,23; 122,35]	130,40 [127,73; 134,90]	144,70 [124,70; 161,00] <i>p</i> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,044
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	61,98 [57,32; 69,20]	68,80 [67,73; 81,00] <i>p</i> = 0,031	80,50 [69,30; 93,90] <i>p</i> = 0,002; <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,046
ФВ, %	75,62 [69,25; 78,32]	70,50 [66,75; 74,00]	69,00 [67,00; 73,00]
СУ, %	38,42 [32,25; 39,58]	32,00 [30,00; 35,00]	37,00 [33,00; 41,30]

Примечание. *p* — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна — Уитни); *p*<sub>1</sub> — то же между группами пациентов (критерий Манна — Уитни); *p*<sub>2</sub> — то же между сутками заболевания (критерий Вилкоксона).

КДО и КСО, снижением УО и МО. Вероятно, вышеперечисленные изменения связаны с абсолютной гиповолемией, вызванной внешней и внутренней плазмопотерей, снижением массы циркулирующей крови и формированием «синдрома малого выброса» у данной категории больных. Увеличение ММ ЛЖ и соответствующего индекса, возможно, обусловлено тем, что при токсическом действии УК увеличение массы миокарда не носит харак-



тера гипертрофии, как, например, при гипертонической болезни, а, скорее, имеет воспалительный генез, свойственный токсическому миокардиту, который характеризуется увеличением интрацеллюлярного осмотического и онкотического давления, связанного с избыточным поступлением в клетки миокарда катионов, а также с набуханием органелл [48]. Данное предположение подтверждается и морфологическими изменениями сердца. Увеличение же СУ в группе больных с тяжелым отравлением носит, скорее всего, компенсаторный характер.

Вышеперечисленные кардиогемодинамические изменения сохранялись и на 5–6-е сутки заболевания, что свидетельствует о существенных структурно-функциональных нарушениях миокарда у данной категории больных.

При проведении доплер-эхокардиографии у 42 (61 %) больных с ООУК выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка, проявляющаяся снижением скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка (снижение пика  $E$ ), увеличением кровотока во время предсердной систолы (увеличение пика  $A$ ), увеличением времени изоволюметрического расслабления и укорочением фазы медленного наполнения (гипертрофический тип трансмитрального потока).

Для анализа эхокардиографических показателей у больных с ООУК, имеющих нарушение процессов расслабления левого желудочка, решено было разбить группу пациентов с отравлением УК на две подгруппы: первая — пациенты с диастолической дисфункцией, вторая — без таковой (табл. 5.5).

Анализируя полученные данные, установлено, что в группе больных с ДД ЛЖ отмечалось увеличение левого предсердия на 11,6 % по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ) и на 9,1 % по сравнению с больными без ДД ЛЖ ( $p = 0,002$ ). У больных с ДД ЛЖ увеличивалась масса миокарда левого желудочка на 33,3 % по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ) и на 11,5 % — с пациентами без ДД ( $p_1 = 0,027$ ).

Таким образом, у больных с ООУК средней и тяжелой степени выявлены структурно-функциональные нарушения сердца, характеризующиеся дилатацией левого предсердия и правого желудочка, увеличением ММ ЛЖ и ИММ ЛЖ, уменьшением конечного диастолического и систолического объемов (КДО, КСО), снижением ударного и минутного объемов (УО, МО), что свидетельствует о формировании «синдрома малого выброса» у данной категории больных. Выявленные кардиогемодинамические нару-

Таблица 5.5

Кардиогемодинамические показатели у больных с ООУК в зависимости от состояния ДД ЛЖ (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль (n = 16)	Больные без ДД ЛЖ (n = 27)	Больные с ДД ЛЖ (n = 42)
ЛП, см	3,02 [2,44; 3,09]	3,09 [2,29; 3,10]	3,37 [3,11; 3,58] $p < 0,001$ $p_1 = 0,002$
ПЖ, см	1,81 [1,44; 1,97]	2,15 [1,54; 2,35]	2,12 [1,68; 2,47]
КДР ЛЖ, см	4,22 [4,02; 4,51]	4,44 [4,11; 4,79]	4,34 [4,12; 4,69]
КДО ЛЖ, мл	106,73 [99,85; 110,78]	83,35 [67,51; 95,33] $p < 0,001$	91,45 [74,61; 102,65] $p = 0,032$
КСР ЛЖ, см	3,12 [3,04; 3,22]	2,55 [2,31; 2,89] $p < 0,001$	2,56 [2,29; 2,93] $p < 0,001$
КСО ЛЖ, мл	40,21 [37,25; 42,78]	35,25 [31,96; 42,58]	38,68 [32,89; 44,35]
УО ЛЖ, мл	65,08 [62,78; 71,21]	57,88 [50,24; 70,12]	59,44 [55,23; 69,89]
МО, л/мин	5,32 [5,28; 6,01]	4,32 [4,02; 5,96]	4,71 [4,23; 5,92]
ТМЖП, см	0,92 [0,84; 0,98]	0,92 [0,86; 0,97]	0,92 [0,80; 0,99]
ТЗС ЛЖ, см	0,93 [0,81; 1,02]	0,92 [0,83; 1,01]	0,92 [0,84; 1,02]
ММ ЛЖ, г	112,64 [102,23; 122,35]	125,66 [105,56; 135,17]	150,21 [132,5; 166,59] $p < 0,001$ $p_1 = 0,027$
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	61,98 [57,32; 69,20]	81,52 [67,25; 87,18] $p = 0,037$	97,09 [79,23; 120,65] $p < 0,001$
ФВ, %	75,62 [69,25; 78,32]	71,23 [68,45; 84,63]	68,35 [63,77; 82,35]
СУ, %	38,42 [32,25; 43,58]	39,81 [33,98; 49,63]	35,75 [30,43; 45,89]

Примечание.  $p$  — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна — Уитни);  $p_1$  — то же между группами пациентов (критерий Манна — Уитни).

шения могут быть обусловлены прежде всего, с одной стороны — снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) за счет абсолютной гиповолемии, а с другой — выраженными морфологическими изменениями миокарда. Кроме того, у 61 % пациентов диагностирована диастолическая дисфункция левого желудочка. К основным патогенетическим факторам, которые способствуют развитию диастолической дисфункции, как известно, относят фиброз миокарда, его гипертрофию, ишемию, а также возрастание постнагрузки при артериальной гипертензии [55]. Важнейшим следствием взаимодействия перечисленных факторов являются увеличение концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах, снижение податливости миокарда ЛЖ, нарушение расслабления

сердечной мышцы, изменение нормального соотношения раннего и позднего наполнения левого желудочка [1]. Как известно, процесс расслабления определяется скоростью актин-миозиновой диссоциации (активная, энергозависимая часть релаксации) и растяжением эластических структур миокарда, сжатых во время систолы (пассивная, энергонезависимая часть релаксации) [39]. Скорость диссоциации зависит от афинности белка тропонина С к ионам  $\text{Ca}^{2+}$  и концентрации кальция в свободном пространстве вокруг миофиламентов и в саркоплазматическом ретикулуме. Регулировка концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в свою очередь обеспечивается работой трансмембранного и саркоплазматического кальциевого насоса ( $\text{Ca}^{2+}$  — АТФазой), а сам процесс перекачки ионов в ретикулум, особенно против градиента концентрации, требует значительного количества свободных макроэнергетических фосфатов [55, 94, 99]. Следует отметить, что энергоемкость инактивации кальция значительно превышает энергозатраты на его доставку к миофиламентам, что делает диастолу более ранней и уязвимой мишенью при любом заболевании, сопровождающемся энергодефицитом, особенно при ишемии миокарда. В связи с этим наиболее вероятно, что у больных с ООУК наряду с выраженными морфологическими изменениями в сердце в виде некробиотических и ишемических изменений кардиомиоцитов и наличия апоптозно измененных кардиомиоцитов имеются нарушения энергообразования, что приводит к перегрузке клеток  $\text{Ca}^{2+}$ , нарушению инактивации  $\text{Ca}^{2+}$  и, как следствие, формированию диастолической дисфункции левого желудочка.

#### **5.4.2. Содержание НЭ ЖК и показателей системы ПОЛ в крови пациентов с ООУК**

Как показано выше, у больных с ООУК имеются существенные морфологические и кардиогемодинамические нарушения миокарда. Известно, что более половины энергетических потребностей миокарда удовлетворяются за счет окисления жирных кислот, которые являются одним из основных субстратов тканевого дыхания в нормально функционирующем миокарде. В условиях ишемии, а окисление жирных кислот происходит только аэробным путем, ингибируется утилизация жирных кислот кардиомиоцитами, что приводит к увеличению их содержания как в тканях, так и в сыворотке крови. Подобные сдвиги могут инициировать различные патологические эффекты, обу-

словленные детергентным действием жирных кислот [57, 81]. В литературе показано их увеличение и нарушение утилизации миокардом у больных с разными формами ИБС [20, 75], ОАПС, миокардиодистрофией на фоне тиреотоксикоза и гипотиреоза, железодефицитной анемии [21, 24]. Высокие концентрации НЭ ЖК в плазме связаны с большей частотой желудочковых экстрасистол независимо от наличия ИБС [102]. Кроме того, в крупномасштабном исследовании Paris Prospective Study I установлено, что высокие уровни НЭ ЖК в плазме являются независимым фактором риска внезапной смерти среди мужчин среднего возраста, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний [93]. Однако в литературе нет данных, касающихся изменений уровня НЭ ЖК у больных с ООУК, имеются лишь единичные экспериментальные работы [64].

В этой связи были изучены общее содержание НЭ ЖК и уровень глицерола в сыворотке крови. Кроме того, рассчитывался коэффициент НЭ ЖК/глицерол, отражающий степень утилизации жирных кислот миокардом.

Уровень НЭ ЖК в крови больных всех клинических групп, как видно из данных, представленных в табл. 5.6, существенно повышался и отличался от контроля ( $p < 0,001$ ). Наибольшее содержание НЭ ЖК в сыворотке крови было отмечено в группе тяжелых больных с ЭШ — 868,05 мкмоль/л, оно достоверно превышало таковое в крови тяжелых ( $p = 0,042$ ) и среднетяжелых пациентов ( $p_1 < 0,001$ ).

Содержание глицерола в крови, напротив, достоверно уменьшалось во всех обследованных группах ( $p < 0,001$ ). Наиболее низкий уровень глицерола в крови был зарегистрирован у больных с тяжелым отравлением, осложненным ЭШ — 1,60 мг/дл, достоверно отличаясь от показателей пациентов с тяжелым отравлением без ЭШ ( $p_2 = 0,051$ ) и с отравлением средней степени тяжести ( $p_1 = 0,011$ ). Наибольший показатель коэффициента СЖК/глицерол выявлен у больных с ООУК тяжелой степени с ЭШ, который превышал аналогичный показатель пациентов средней степени в 1,7, а здоровых лиц в 3,7 раза. Следует отметить достоверную разницу ( $p = 0,027$ ) этого коэффициента среди групп больных с тяжелым отравлением с ЭШ и без такового, а также среди пациентов с тяжелым отравлением и средней степени тяжести ( $p = 0,023$ ).

Анализируя содержание в крови НЭ ЖК и глицерола у больных с ООУК в динамике (табл. 5.7), мы отметили возраста-

Таблица 5.6

Содержание НЭ ЖК и глицерола в крови больных с ООУК в 1–2-е сутки заболевания (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль ( <i>n</i> = 15)	Степень отравления		
		средняя ( <i>n</i> = 36)	тяжелая без ЭШ ( <i>n</i> = 22)	тяжелая с ЭШ ( <i>n</i> = 15)
НЭ ЖК, мкмоль/л	450,87 [412,92; 492,81]	680,11 [523,91; 705,45] <i>p</i> < 0,001	704,34 [645,67; 764,11] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,033	868,05 [762,36; 978,64] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,042
Глицерол, мг/дл	3,19 [2,97; 3,37]	2,21 [2,01; 2,75] <i>p</i> < 0,001	1,98 [1,79; 2,36] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,035	1,60 [1,42; 2,09] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,011 <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,051
НЭ ЖК/глицерол	142,84 [125,61; 166,74]	308,91 [245,12; 387,34] <i>p</i> < 0,001	386,73 [379,25; 506,79] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,023	518,19 [430,65; 632,26] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,015 <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,027

Примечание. *p* — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна — Уитни); *p*<sub>1</sub> — по сравнению с группой пациентов со средней степенью тяжести отравления (критерий Манна — Уитни); *p*<sub>2</sub> — между группами пациентов с тяжелой степенью отравления без ЭШ и тяжелой степенью отравления, осложненной развитием ЭШ (критерий Манна — Уитни).

ние уровня НЭ ЖК на 5–6-е сутки отравления у всех групп больных. Так, у больных с тяжелым отравлением, осложненным ЭШ, и без такового, содержание НЭ ЖК в крови не различалось и более чем в 2,2 раза превышало этот показатель у здоровых лиц, достоверно отличаясь от группы пациентов со среднетяжелым отравлением (*p*<sub>1</sub> = 0,035 и *p*<sub>1</sub> = 0,031 соответственно).

У больных со среднетяжелым отравлением содержание НЭ ЖК повышалось в 1,8 раза, по сравнению с контролем (*p* < 0,001) и достоверно отличалось от аналогичных показателей в 1–2-е сутки отравления.

В динамике отмечалось достоверное снижение уровня глицерола в крови во всех исследуемых группах пациентов по сравнению с 1–2-ми сутками заболевания. Минимальное содержание глицерола выявлено у больных с тяжелым отравлением, осложненным ЭШ, которое достоверно отличалось от такового у пациентов со средней степенью тяжести (*p* = 0,031) и контрольной группы (<0,001). Между тяжелыми больными с ЭШ и

Таблица 5.7

Содержание НЭ ЖК и глицерола в крови больных с ООУК на 5–6-е сутки заболевания (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль ( <i>n</i> = 15)	Степень отравления		
		средняя ( <i>n</i> = 36)	тяжелая без ЭШ ( <i>n</i> = 20)	тяжелая с ЭШ ( <i>n</i> = 9)
НЭ ЖК, мкмоль/л	450,87 [412,92; 492,81]	810,11 [712,88; 988,05] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001	975,58 [897,56; 1175,2] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,031 <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001	967,11 [834,67; 1031,65] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,035 <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,019
Глицерол, мг/дл	3,19 [2,97; 3,37]	1,56 [1,32; 1,62] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001	1,44 [1,27; 1,66] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,032	1,32 [1,03; 1,51] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,031 <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,027
НЭ ЖК/глице- рол	142,84 [125,61; 166,74]	519,75 [435,78; 643,15] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001	677,36 [598,93; 747,13] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,042 <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001	732,81 [678,45; 842,34] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,041 <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001

Примечание. *p* — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна — Уитни); *p*<sub>1</sub> — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой пациентов средней степени тяжести отравления (критерий Манна — Уитни); *p*<sub>2</sub> — между группами пациентов с тяжелой степенью отравления без ЭШ и тяжелой степенью отравления, осложненной развитием ЭШ (критерий Манна — Уитни); *p*<sub>3</sub> — между сутками заболевания (критерий Вилкоксона).

без такового различий по данному показателю не найдено (табл. 5.7).

При оценке коэффициента НЭ ЖК/глицерол выявлено, что у пациентов с тяжелым отравлением и ЭШ данный показатель увеличивался в 5,1 раза по сравнению с контролем (*p* < 0,001), достоверно отличаясь от такового в группе тяжелых больных без ЭШ (*p*<sub>2</sub> < 0,041) и среднетяжелых (*p*<sub>1</sub> < 0,001). У пациентов с тяжелым отравлением без ЭШ НЭ ЖК/глицерол увеличивался в 4,7 раза по сравнению с контролем, отличаясь от среднетяжелых больных (*p*<sub>1</sub> = 0,041). Во всех клинических группах в динамике коэффициент НЭ ЖК/глицерол был достоверно больше, чем таковой у больных в 1–2-е сутки отравления.

С целью оценки возможной патогенетической роли нарушения утилизации НЭ ЖК в формировании диастолической дисфункции ЛЖ у больных с ООУК проведено сравнение соответствующих показателей в группах пациентов с ДД ЛЖ и без таковой (табл. 5.8).

Таблица 5.8

Содержание НЭ ЖК и глицерола в крови больных ООУК с ДД ЛЖ в 1–2-е сутки заболевания (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль (n = 16)	Больные без ДД ЛЖ (n = 27)	Больные с ДД ЛЖ (n = 42)
НЭ ЖК, мкмоль/л	450,87 [412,92; 492,81]	671,08 [512,36; 725,72] $p < 0,001$	826,43 [756,31; 901,63] $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Глицерол, мг/дл	3,19 [2,97; 3,37]	1,94 [1,52; 2,21] $p < 0,001$	2,05 [1,92; 2,34] $p < 0,001$
НЭ ЖК/глицерол	142,84 [125,61; 166,74]	345,84 [298,31; 402,85] $p < 0,001$	403,29 [383,23; 462,02] $p < 0,001$ $p_1 = 0,033$

Примечание.  $p$  — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна — Уитни);  $p_1$  — между группами пациентов (критерий Манна — Уитни).

Уровень НЭ ЖК в крови у больных с ДД ЛЖ был повышен в 1,8 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ) и в 1,2 — с пациентами без ДД ЛЖ ( $p_1 < 0,001$ ). Содержание глицерола в крови снижалось у больных как с ДД ЛЖ, так и без таковой по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ), однако не различаясь среди изучаемых групп пациентов.

Коэффициент НЭ ЖК/глицерол у больных с ДД ЛЖ и без таковой в 2,8 и 2,4 раза соответственно превышал аналогичный показатель здоровых лиц, при этом достоверно различаясь среди исследуемых групп пациентов ( $p_1 = 0,033$ ).

Таким образом, у пациентов с ООУК выявлено увеличение уровня в крови НЭ ЖК с нарушением их утилизации миокардом. Наиболее выраженные изменения отмечены в группе тяжелых больных с ЭШ на 5–6-е сутки отравления, что, вероятно, связано с нарастанием тяжести гипоксических изменений, вследствие истощения компенсаторных механизмов. Более значительное изменение уровня НЭ ЖК и коэффициента НЭ ЖК/глицерол отмечено у больных ООУК с ДД ЛЖ по сравнению с пациентами без таковой.

Впервые выявленное столь значимое увеличение в крови больных с острым отравлением уксусной кислотой НЭ ЖК обусловлено многими причинами: во-первых, ООУК можно рассматривать как проявление тяжелого стресса [47], сопровождающееся выраженной симпатикотонией с активацией сывороточных липаз, выбросом СЖК и интенсификацией процессов ПОЛ [50, 100]; во-вторых, у больных с ООУК имеется выраженная



гипоксия вследствие гемолиза эритроцитов, наличия метаболического ацидоза, что, в свою очередь, приводит к нарушению окисления и этерификации жирных кислот, а также к нарушению окислительно-восстановительных процессов в митохондриях с дальнейшим негативным влиянием на процессы утилизации последних и образования АТФ.

Достаточно много работ посвящено изучению процессов ПОЛ в патогенезе различных заболеваний [16, 21, 24, 29, 35, 54, 60–62]. Активация процессов ПОЛ в патогенезе острых отравлений также является известным и доказанным фактом [23, 41, 46].

Так, в работе М.В. Беловой и соавт. (2007) при исследовании системы ПОЛ — антиоксиданты у больных с отравлением прижигающими жидкостями установлено, что интенсивность окислительного стресса повышается по мере распространения химического ожога по верхним отделам ЖКТ, увеличиваясь более чем вдвое при включении в ожоговый процесс тонкого кишечника. Кроме того, отмечено, что развитие гемолиза способствует нарастанию дисбаланса в системе ПОЛ — антиоксиданты с преобладанием продуктов пероксидации над компонентами АОС [7].

В экспериментальной работе И.Н. Петрина показаны метаболические изменения в миокарде у крыс, развивающиеся после отравления уксусной кислотой с развитием ЭШ, характеризующиеся увеличением содержания гидроперекисей липидов и оснований Шиффа уже в компенсированную стадию шока в 2–2,5 раза [64].

В другом экспериментальном исследовании при отравлении прижигающими ядами выявлено высокое содержание продуктов липопероксидации в гомогенатах тканей печени, почек, селезенки и легких, причем высокое содержание изучаемых параметров наблюдалось в течение 10–14 дней с момента отравления [70].

Таким образом, анализ литературных источников свидетельствует, что взаимосвязь структурных и функциональных изменений сердца с процессами ПОЛ, особенностями его энергетического и субстратного метаболизма при ООУК остается предметом изучения. В связи с этим представляется важным проведения исследования, позволяющего раскрыть новые звенья патогенеза сердечно-сосудистых нарушений у этой категории больных.

Как видно из представленных данных (табл. 5.9), количество ТБК-активных продуктов в сыворотке крови больных с тяжелой степенью отравления без ЭШ и с таковым, а также у пациентов со средней степенью отравления на 1–2-е сутки госпитализации

Таблица 5.9

Показатели системы ПОЛ — антиоксиданты в крови больных с ООУК на 1–2-е сутки заболевания [Ме (25-й; 75-й перцентили)]

Показатель	Контроль ( <i>n</i> = 16)	Степень отравления		
		средняя ( <i>n</i> = 36)	тяжелая без ЭШ ( <i>n</i> = 22)	тяжелая с ЭШ ( <i>n</i> = 15)
ТБК-активные продукты, мкмоль/мг липидов	1,84 [1,56; 2,03]	2,41 [2,18; 2,69] <i>p</i> < 0,001	2,69 [2,52; 2,89] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,032	2,87 [2,67; 3,01] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,021
Общая антиокислительная активность, %	12,52 [11,98; 12,96]	10,31 [9,91; 11,54] <i>p</i> = 0,002	9,86 [9,41; 9,98] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,005	9,57 [9,33; 9,72] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,0042
Активность каталазы эритро- цитов, нмоль/(с · мг белка)	11,92 [11,11; 12,29]	9,87 [9,10; 10,09] <i>p</i> < 0,001	9,61 [9,09; 10,04] <i>p</i> < 0,001	9,58 [9,03; 9,89] <i>p</i> < 0,001

Примечание. *p* — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна — Уитни); *p*<sub>1</sub> — уровень статистической значимости различий между группами пациентов (критерий Манна — Уитни).

было повышено на 46,2 и 55,9 % и на 30,9 % соответственно по сравнению с контролем (*p* < 0,001), достоверно различаясь между группами пациентов средней и тяжелой степенью отравления.

У больных с ООУК на фоне повышенного содержания продуктов ПОЛ отмечалось снижение общей антиокислительной активности (АОА) сыворотки и активности каталазы эритроцитов. Так, в группе тяжелых больных с ЭШ уровень общей АОА снижался на 23,6 %, а активность каталазы эритроцитов на 19,6 % по сравнению с контрольной группой (*p* < 0,001); в группе с тяжелым отравлением без ЭШ показатели общей АОА уменьшались на 21,2 %, а активность каталазы эритроцитов — на 19,3 % (*p* < 0,001). У пациентов со среднетяжелым отравлением данные показатели снижались на 17,6 % (*p* = 0,002) и 17,1 % (*p* < 0,001) соответственно.

При анализе показателей системы ПОЛ — антиоксиданты в динамике (табл. 5.10) установлено, что уровень ТБК-активных продуктов оставался повышенным как в группе больных с тяжелым отравлением с ЭШ, так и без такового и у среднетяжелых пациентов, отличаясь от такового у здоровых лиц (*p* < 0,001).

Отмечено некоторое повышение уровня общей АОА и активности каталазы эритроцитов в динамике. Так, у пациентов с

Таблица 5.10

Показатели системы ПОЛ — антиоксиданты в крови больных с ООУК на 5–6-е сутки заболевания (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль ( <i>n</i> = 16)	Степень отравления		
		средняя ( <i>n</i> = 36)	тяжелая без ЭШ ( <i>n</i> = 20)	тяжелая с ЭШ ( <i>n</i> = 9)
ТБК-продукты, мкмоль/мг липидов	1,84 [1,56; 2,03]	2,33 [2,08; 2,87] <i>p</i> < 0,001	2,49 [2,21; 2,92] <i>p</i> < 0,001	2,51 [2,34; 2,68] <i>p</i> < 0,001
Общая антиокислительная активность, %	12,52 [11,98; 12,96]	10,63 [10,09; 11,42] <i>p</i> < 0,001	10,33 [9,91; 10,43] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,041 <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,029	10,47 [9,97; 10,69] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,037
Активность каталазы эритроцитов, нмоль/(с · мг белка)	11,92 [11,11; 12,29]	10,36 [10,02; 10,57] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,039	10,31 [9,78; 10,49] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,046	10,27 [9,64; 10,38] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,021

Примечание. *p* — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна — Уитни); *p*<sub>1</sub> — между группами пациентов (критерий Манна — Уитни); *p*<sub>2</sub> — между группами пациентов с тяжелой степенью отравления без ЭШ и тяжелой степенью отравления, осложненной развитием ЭШ (критерий Манна — Уитни); *p*<sub>3</sub> — сутками заболевания (критерий Вилкоксона).

тяжелым отравлением и ЭШ на 5–6-е сутки госпитализации показатель общей АОА увеличился на 9,4 % (*p*<sub>3</sub> = 0,037), а уровень активности каталазы эритроцитов на 7,2 % (*p*<sub>3</sub> = 0,021) по сравнению с показателями на 1–2-е сутки отравления. В группе больных с тяжелым отравлением и без ЭШ общая АОА увеличивалась на 4,7 % (*p*<sub>3</sub> = 0,029), активность каталазы сыворотки на 7,3 % (*p*<sub>3</sub> = 0,046). У больных со среднетяжелым отравлением активность каталазы эритроцитов на 5–6-е сутки повысилась на 4,9 % (*p*<sub>3</sub> = 0,039) по сравнению с 1–2-ми сутками отравления.

Однако следует отметить, что показатели АОА и активности каталазы эритроцитов достоверно отличались от таковых здоровых лиц в изучаемых группах (*p* < 0,001).

Как было показано, при остром отравлении уксусной кислотой у 61 % больных зарегистрирована диастолическая дисфункция левого желудочка. В этой связи было изучено состояние системы ПОЛ — антиоксиданты с учетом указанных гемодинамических расстройств (табл. 5.11).

Уровень ТБК-активных продуктов в крови больных с ДД ЛЖ на 1–2-е сутки заболевания увеличивался на 50 % по срав-

Таблица 5.11

Показатели системы ПОЛ — антиоксиданты в крови больных с ООУК на 1–2-е сутки заболевания в зависимости от состояния ДД ЛЖ (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль ( <i>n</i> = 16)	Больные без ДД ЛЖ ( <i>n</i> = 27)	Больные с ДД ЛЖ ( <i>n</i> = 42)
ТБК-активные продукты сыворотки, мкмоль/мг липидов	1,84 [1,56; 2,03]	2,50 [2,21; 2,67] <i>p</i> < 0,001	2,76 [2,61; 3,02] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,029
Общая антиокислительная активность сыворотки, %	12,52 [11,98; 12,96]	10,22 [9,89; 10,81] <i>p</i> < 0,001	9,60 [8,96; 9,91] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,023
Активность каталазы эритроцитов, нмоль/(с · мг белка)	11,92 [11,11; 12,29]	9,98 [9,65; 10,24] <i>p</i> = 0,031	9,54 [9,15; 9,89] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,037

Примечание. *p* — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна — Уитни); *p*<sub>1</sub> — между группами пациентов (критерий Манна — Уитни).

нению с контрольной группой (*p* < 0,001) и на 10,4 % был выше показателей пациентов без ДД ЛЖ (*p*<sub>1</sub> = 0,029). Общая АОА у больных с ДД ЛЖ была ниже на 6,1 %, чем у пациентов без ДД ЛЖ (*p*<sub>1</sub> = 0,023), при этом в обеих группах отличаясь от таковой у здоровых лиц (*p* < 0,001). Активность каталазы у больных с ДД ЛЖ также понижалась на 4,4 % по сравнению с пациентами без ДД ЛЖ (*p*<sub>1</sub> = 0,037) и на 19,9 % отличалась от показателя контрольной группы (*p* < 0,001).

Таким образом, у больных с ООУК выявлена активация ПОЛ с одновременным снижением антиокислительной активности. При этом наиболее выраженные изменения отмечены в группе больных с тяжелым отравлением УК и у пациентов с ДД ЛЖ в 1–2-е сутки заболевания. Следует отметить, что изменения в системе ПОЛ — антиоксиданты сохранялись и на 5–6-е сутки отравления.

#### 5.4.3. Уровень и состав макроэргических фосфатов в крови больных с ООУК

Расстройство энергоснабжения сердца является инициальным и ведущим фактором его повреждения при коронарной и сердечной недостаточности [58]. С учетом полученных

данных относительно повышения уровня НЭ ЖК с развитием нарушения утилизации миокардом последних представляет большой интерес изучение энергетического метаболизма у больных с ООУК.

Содержание адениловых нуклеотидов в эритроцитах больных с ООУК существенно изменялось уже в 1–2-е сутки (табл. 5.12). Так, уровень АТФ у больных со среднетяжелым отравлением достоверно снижался на 54,8 % по сравнению с контролем, а в группе с тяжелым поражением — более чем в 2,5 раза. Наименьший показатель АТФ в эритроцитах зарегистрирован у пациентов с тяжелым отравлением, осложненным ЭШ. Уровень АТФ в этой группе достоверно отличался от такового у больных как с тяжелым отравлением ( $p=0,04$ ), так и с отравлением средней степени тяжести ( $p<0,001$ ).

Аналогичные, но менее выраженные изменения выявлены и по содержанию в эритроцитах АДФ (см. табл. 5.12). Напротив, показатели АМФ в эритроцитах крови больных с ООУК повышались. Так, у больных с тяжелым отравлением и отравлением средней степени тяжести содержание АМФ увеличивалось почти в 1,8 и 1,2 раза соответственно по сравнению с показателями контрольной группы ( $p<0,001$ ). Следует отметить, что уровни АДФ и АМФ у пациентов с тяжелым отравлением с ЭШ и без такового практически не различались.

Интегральным показателем обмена адениловых нуклеотидов может быть коэффициент энергетического заряда эритроцитов (ЭЗЭ), характеризующий соотношение энергосинтезирующей и энергоутилизирующей систем клеток.

Как видно из данных, представленных в табл. 5.12, коэффициент «энергетический заряд» (ЭЗ) значительно снижался у больных с отравлением средней степени тяжести и у тяжелых пациентов в 1,5 и 1,8 раза соответственно по сравнению с контролем.

Понижение ЭЗ указывает, с одной стороны, на возможности энергетической системы поддерживать необходимый уровень синтеза макроэргов, а с другой — на активность распада последнего в результате усиленного расхода на энергетические потребности [66, 67]. Крайне низкая величина ЭЗ может служить информативным прогностическим признаком тяжести патологического процесса в организме [77].

Информативным показателем изменения в системе макроэргов является «фосфатный потенциал», характеризующий соотно-

Таблица 5.12

Содержание адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови больных с ООУК на 1–2-е сутки заболевания (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль (n = 16)	Степень отравления		
		средняя (n = 36)	тяжелая (n = 22)	тяжелая с ЭШ (n = 15)
АТФ, мкмоль/л	1,99 [1,84; 2,01]	1,09 [0,92; 1,33] $p < 0,001$	0,77 [0,69; 1,05] $p < 0,001$ $p_1 = 0,029$	0,66 [0,58; 0,71] $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,041$
АДФ, мкмоль/л	1,66 [1,43; 1,72]	0,65 [0,59; 0,78] $p < 0,001$	0,85 [0,73; 0,92] $p < 0,001$ $p_1 = 0,025$	0,89 [0,78; 0,94] $p < 0,001$ $p_1 = 0,005$
АМФ, мкмоль/л	1,08 [0,98; 1,12]	1,34 [1,23; 1,57] $p < 0,001$	1,93 [1,65; 2,06] $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	1,92 [1,73; 2,31] $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Коэффициент АДФ × АМФ/ АТФ	0,90 [0,83; 1,06]	1,07 [0,97; 1,18] $p = 0,029$	2,20 [1,90; 2,74] $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	2,23 [1,95; 2,68] $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Коэффициент ЭЗ	1,18 [1,16; 1,20]	0,79 [0,66; 0,92] $p < 0,001$	0,66 [0,63; 0,69] $p < 0,001$ $p_1 = 0,008$	0,68 [0,63; 0,77] $p < 0,001$ $p_1 = 0,034$

Примечание.  $p$  — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна — Уитни);  $p_1$  — по сравнению с группой пациентов средней степени тяжести отравления (критерий Манна — Уитни);  $p_2$  — между группами пациентов с тяжелой степенью отравления и тяжелой степенью отравления, осложненной развитием экзотоксического шока (критерий Манна — Уитни).

шение АДФ × АМФ/АТФ [13]. У больных с ООУК этот показатель увеличивался при тяжелом отравлении почти в 2,5 раза, а при среднетяжелом в 1,2 раза соответственно по сравнению с таковым в контрольной группе. Повышение фосфатного потенциала указывает на интенсивность синтеза макроэргов в эритроцитах, являясь компенсаторным механизмом усиленного синтеза АТФ [13, 66].

Выраженные нарушения в уровне и составе макроэргических фосфатов эритроцитов крови у больных с ООУК сохранялись и даже нарастали на 5–6-е сутки заболевания (табл. 5.13). Содержание АТФ и АДФ продолжало снижаться во всех клинических группах больных с ООУК по сравнению с аналогичными

Таблица 5.13

Содержание адениловых нуклеотидов в эритроцитах у больных с ООУК на 5–6-е сутки заболевания (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль ( <i>n</i> = 16)	Степень отравления		
		средняя ( <i>n</i> = 36)	тяжелая ( <i>n</i> = 20)	тяжелая с ЭШ ( <i>n</i> = 9)
АТФ, мкмоль/л	1,99 [1,84; 2,01]	0,69 [0,52; 0,81] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001	0,47 [0,34; 0,67] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,018 <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001	0,41 [0,32; 0,54] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,003
АДФ, мкмоль/л	1,66 [1,43; 1,72]	0,46 [0,39; 0,59] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,014	0,43 [0,34; 0,62] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001	0,39 [0,28; 0,45] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,037 <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001
АМФ, мкмоль/л	1,08 [0,98; 1,12]	1,78 [1,61; 1,98] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001	2,17 [2,04; 2,36] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,021	2,31 [2,21; 2,54] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,040 <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,034
Коэффициент АДФ × АМФ/АТФ	0,90 [0,83; 1,06]	1,28 [1,04; 1,35] <i>p</i> = 0,004	1,99 [1,82; 2,33] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,037	2,20 [2,06; 2,55] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,046
Коэффициент АТФ × АМФ/АДФ	1,29 [1,20; 1,33]	2,67 [2,49; 2,83] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001	2,37 [2,14; 2,59] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,036 <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001	2,43 [2,17; 2,67] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,039 <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001
Коэффициент ЭЗ	1,18 [1,16; 1,20]	0,63 [0,51; 0,79] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,044	0,45 [0,34; 0,58] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,031 <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,005	0,39 [0,28; 0,45] <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,039 <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001

Примечание. *p* — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна — Уитни); *p*<sub>1</sub> — по сравнению с группой пациентов средней степени тяжести отравления (критерий Манна — Уитни); *p*<sub>2</sub> — между группами пациентов с тяжелой степенью отравления и тяжелой степенью отравления, осложненной развитием экзотоксического шока (критерий Манна — Уитни); *p*<sub>3</sub> — между сутками заболевания (критерий Вилкоксона).



показателями в 1–2-е сутки отравления. При этом регистрировались достоверные различия уровня АТФ и АДФ среди больных со среднетяжелым и тяжелым отравлением. Наряду с этим определялось повышение уровня АМФ эритроцитов также во всех клинических группах больных. Содержание АМФ на 5–6-е сутки отравления во всех группах достоверно не отличалось от такового в 1–2-е сутки. Различия отмечены среди больных средней тяжести и тяжелых ( $p < 0,001$ ).

Кроме того, выявлены достоверные различия показателей АМФ среди больных с тяжелым отравлением, осложненным ЭШ и без такового ( $p = 0,040$ ). Наиболее существенные нарушения изменения макроэргов зарегистрированы на 5–6-е сутки отравления по коэффициенту ЭЗ (табл. 5.13). Показатель ЭЗ снижался по сравнению с контролем как у больных со средней тяжестью заболевания, так и у тяжелых пациентов с шоком и без такового — в 1,9; 3,0 и 2,6 раза соответственно. Сохранялся повышенным и фосфатный коэффициент АДФ × АМФ/АТФ, который во всех клинических группах больных был достоверно выше контроля, а также различался среди изучаемых пациентов ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,046$  соответственно). Показатели фосфатного ко-

Таблица 5.14

Содержание адениловых нуклеотидов в эритроцитах больных ООУК и ДД ЛЖ в 1–2-е сутки заболевания (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль ( $n = 16$ )	Больные без ДД ЛЖ ( $n = 27$ )	Больные с ДД ЛЖ ( $n = 42$ )
АТФ, мкмоль/л	1,99 [1,84; 2,01]	1,11 [0,87; 1,29] $p < 0,001$	0,69 [0,52; 0,84] $p < 0,001$ $p_1 = 0,002$
АДФ, мкмоль/л	1,66 [1,43; 1,72]	0,78 [0,63; 1,04] $p < 0,001$	0,75 [0,59; 0,98] $p < 0,001$
АМФ, мкмоль/л	1,08 [0,98; 1,12]	1,33 [1,17; 1,52] $p < 0,001$	2,18 [1,79; 2,33] $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Коэффициент АДФ × АМФ/АТФ	0,90 [0,83; 1,06]	1,03 [0,95; 1,21] $p = 0,037$	2,37 [1,96; 2,54] $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
ЭЗ	1,18 [1,16; 1,20]	0,93 [0,71; 1,04] $p < 0,001$	0,59 [0,43; 0,67] $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Примечание.  $p$  — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна — Уитни);  $p_1$  — между группами пациентов (критерий Манна — Уитни).

эффицента у больных с тяжелым отравлением без шока на 5–6-е сутки достоверно отличались от такового на 1–2-е сутки госпитализации ( $p=0,037$ ).

Значительная разница уровня и состава адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови больных выявлена в зависимости от наличия у пациентов ДД ЛЖ (табл. 5.14). Все изучаемые показатели макроэргов в обеих группах достоверно отличались от контроля. Достоверные различия среди обследуемых групп больных установлены по содержанию АТФ ( $p_1=0,002$ ), АМФ ( $p_1<0,001$ ), коэффициентам АДФ  $\times$  АМФ/АТФ ( $p_1<0,001$ ) и ЭЗ ( $p_1<0,001$ ).

Таким образом, выявлены существенные нарушения уровня и состава макроэргических фосфатов в эритроцитах крови больных с ООУК, которые регистрировались в 1–2-е и 5–6-е сутки отравления. Выраженность этих нарушений зависит от тяжести отравления, наличия ЭШ и ДД ЛЖ. Наиболее значительные изменения макроэргов установлены у больных с тяжелым отравлением УК, осложненным ЭШ на 5–6-е сутки заболевания и у пациентов с ДД ЛЖ.

#### 5.4.4. Взаимосвязь кардиогемодинамических и метаболических нарушений при ООУК

Для определения взаимосвязей между изученными кардиогемодинамическими и метаболическими показателями, характеризующими возможные звенья патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы при ООУК, нами проведен корреляционный анализ.

Между эхокардиографическими показателями и некоторыми параметрами системы ПОЛ — антиоксиданты у больных с ООУК выявлены следующие корреляционные зависимости (табл. 5.15).

Таблица 5.15

**Корреляционные взаимосвязи между параметрами системы ПОЛ — антиоксиданты и кардиогемодинамическими показателями**

Показатель	ЛП	КДО	УО	МО	ММ ЛЖ	ИММ ЛЖ	<i>E</i>	<i>E/A</i>
ТБК-продукты	0,56	–0,44	–0,47	–0,45	0,67		–0,59	–0,38
Каталаза эритроцитов			0,62	0,78				
АОА, %			0,34		–0,82	–0,33		–0,45

Примечание. Указаны только достоверные коэффициенты корреляции Пирсона ( $p<0,05$ ).

Установлено, что с основными морфофункциональными изменениями сердца более тесно, чем активность антиокислительных систем, коррелировал уровень ТБК-продуктов крови. Так, обнаружена прямая корреляционная зависимость показателя ТБК-активных продуктов с размерами левого предсердия ( $r=0,56$ ) и отрицательная — с конечным диастолическим, минутным и ударным объемами ( $r=-0,44$ ;  $r=-0,47$  и  $r=-0,45$  соответственно). ММ ЛЖ находилась в прямой зависимости от уровня ТБК-продуктов ( $r=0,67$ ). С показателями, характеризующими диастолическую функцию левого желудочка ( $E$  и  $E/A$ ), ТБК-продукты находились в обратной зависимости ( $r=-0,59$ ;  $r=-0,38$ ). Антиокислительная защита, которая была представлена каталазой эритроцитов и АОА, находилась в прямой зависимости с минутным и ударным объемами ( $r=0,62$ ;  $r=0,78$  и  $r=0,34$  соответственно).

Кроме того, ММ ЛЖ и ИММ ЛЖ отрицательно коррелировали с уровнем АОА ( $r=-0,82$  и  $r=-0,33$  соответственно) так же, как и маркер ДД ЛЖ —  $E/A$  ( $r=-0,45$ ).

При анализе коэффициентов корреляции метаболических и эхокардиографических показателей выявлено (табл. 5.16), что уровень НЭ ЖК в крови находился в прямой зависимости с размером левого предсердия ( $r=0,32$ ), ММ ЛЖ ( $r=0,61$ ) и ИММ ЛЖ ( $r=0,43$ ). В свою очередь, конечный систолический и минутный объемы, а также показатели диастолической дисфункции ЛЖ отрицательно коррелировали с показателем НЭ ЖК ( $r=-0,45$ ;  $r=-0,34$ ;  $r=-0,41$  и  $r=-0,67$  соответственно). Коэффициент НЭ ЖК/глицерол также находился в прямой зависимости от размера левого предсердия ( $r=0,57$ ) и ИММ ЛЖ ( $r=0,31$ )

Таблица 5.16

**Корреляционные взаимосвязи между метаболическими и кардиогемодинамическими показателями**

Показатель	ЛП	КСО	УО	МО	ММ ЛЖ	ИММ ЛЖ	$E$	$E/A$
НЭ ЖК	0,32	-0,45		-0,34	0,61	0,43	-0,41	-0,67
НЭ ЖК/глицерол	0,57		-0,44			0,31		-0,34
Глицерол		-0,39		-0,34				
АДФ	-0,63		0,35	0,34	-0,36			0,47
АДФ	-0,31		0,38					0,46
АМФ				-0,43				-0,58
Коэффициент ЭЗЭ	-0,68	0,37		0,33	-0,57		0,54	0,39

Примечание. Указаны только достоверные коэффициенты корреляции Пирсона ( $p < 0,05$ ).

и в обратной — от УО ( $r = -0,44$ ) и соотношения  $E/A$  ( $r = -0,34$ ). Уровень глицерола имел отрицательную связь средней силы с КСО и МО ( $r = -0,39$  и  $r = -0,34$  соответственно).

Показатели адениловых нуклеотидов имели следующие взаимосвязи с кардиогемодинамическими параметрами: уровень АТФ и АДФ, а также ЭЗ эритроцитов, находились в обратной зависимости от размеров ЛП ( $r = -0,63$ ;  $r = -0,31$  и  $r = -0,68$  соответственно). Кроме того, такие показатели кардиогемодинамики, как УО и МО, имели прямую связь с АТФ и АДФ, а с АМФ находились в отрицательном взаимодействии.

Коэффициент ЭЗ положительно коррелировал с показателями КСО ( $r = 0,37$ ) и МО ( $r = 0,33$ ), а ММ ЛЖ, напротив, имела обратную связь с соответствующим коэффициентом ( $r = -0,57$ ). Параметр морфофункциональных изменений, характеризующий ДД ЛЖ, а именно отношение  $E/A$ , имел положительную взаимосвязь с уровнем АТФ ( $r = 0,47$ ), АДФ ( $r = 0,46$ ) и коэффициентом ЭЗ ( $r = 0,39$ ). Таким образом, выявленные разнонаправленные корреляционные взаимосвязи между основными показателями кардиогемодинамики и содержанием в крови НЭ ЖК, продуктами ПОЛ и макроэргическими фосфатами указывают на возможную роль выявленных метаболических нарушений с дефицитом адениловых нуклеотидов в формировании морфофункциональных расстройств сердца у больных с ООУК.

Итак, суммируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что при ООУК происходит мощная активация симпатoadренальной системы, что приводит к активации липидной триады: увеличению уровня НЭ ЖК, усилению процессов ПОЛ, а также активации фосфолипаз. В результате массивного гемолиза эритроцитов и выхода в плазму геминовых соединений лавинообразно инициируются процессы ПОЛ. Активации процессов липопероксидации способствует и выраженный метаболический ацидоз, развивающийся у больных с ООУК, который блокирует все ферментные системы антиоксидантной защиты. В свою очередь, в условиях имеющейся выраженной гипоксии высокое содержание НЭ ЖК и продуктов ПОЛ оказывает детергентное действие на мембраны кардиомиоцитов и митохондрии, снижается синтез макроэргических фосфатов, и, как следствие, происходит нарушение ионного транспорта, что приводит к формированию ДД ЛЖ и прогрессированию острой сердечно-сосудистой недостаточности у этой категории больных.

## **5.5. Сердечные аритмии и показатели вариабельности ритма сердца у больных с ООУК**

### **5.5.1. Структура сердечных аритмий и вариабельность ритма сердца**

Взаимоотношения симпатической и парасимпатической нервной системы издавна интересуют физиологов, изучающих механизм работы автономной нервной системы, и врачей, сталкивающихся с различными проявлениями заболеваний сердечно-сосудистой системы, в которых вегетативные нарушения играют ведущую роль. Доказанной считается связь между повышенным уровнем симпатической активности и возникновением фибрилляций желудочков сердца [105], а также протекторным действием активности блуждающего нерва, которая может предупреждать возникновение фибрилляций сердца [105]. Установлена также достоверная связь между отдельными параметрами функционирования автономной нервной системы и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [90, 98], а также зависимость риска смерти больных инфарктом миокарда со снижением вариабельности сердечного ритма [87, 97].

К настоящему времени выяснено, что парасимпатические влияния на сердечный ритм опосредуются высвобождением ацетилхолина терминалями блуждающего нерва, что приводит к увеличению калиевой проводимости клеточной мембраны и угнетению пейсмекерного тока [103]. Симпатические влияния на сердце опосредуются высвобождением адреналина и норадреналина, усиливающих кальциевый ток. В норме вагусный тонус преобладает над симпатическим [98], и в покое вариабельность сердечного ритма в большей степени зависит от парасимпатических влияний [90], а эфферентная активность блуждающего нерва находится под тоническим сдерживающим влиянием афферентной кардиальной симпатической активности [89].

Известно, что изменение ритма сердца — это универсальная реакция целостного организма в ответ на воздействия внешней и внутренней среды, отражающая результат многочисленных регуляторных влияний на сердечно-сосудистую систему [6, 52, 56]. Считается, что иерархическая структура уровней регуляции включает нервный аппарат самого сердца, подкорковые нервные

центры, высшие вегетативные центры и, возможно, кору головного мозга [6, 9, 27, 30, 52, 56].

ВРС представляет собой изменение ЧСС (длительности интервалов R–R) во времени или их колебания относительно среднего значения при наличии синусового ритма и отражает степень выраженности синусовой аритмии [6, 27, 52, 85, 101, 107, 108]. Изучение ВРС позволяет количественно охарактеризовать активность различных отделов вегетативной нервной системы через их влияние на функцию синусового узла [101, 107].

Область клинического применения анализа ВРС довольно большая: этот метод применяется для ранней диагностики вегетативной нейропатии, возникающей при диабетическом или алкогольном поражении мелких нервных волокон [6, 25, 52, 92, 96], для оценки сохранности вегетативной реактивности сердца при хронической сердечной недостаточности [88, 92], гипертрофии левого желудочка и при состояниях после трансплантации сердца [86, 104], при исследовании воздействия лекарственных препаратов и ряда других вмешательств в автономную активность [27, 107].

В 1977 г. M. Wolf и соавт. впервые обнаружили связь между высокой смертностью больных, перенесших инфаркт миокарда, и сниженной ВРС (15,5 против 4,1 %) [110], а 10 лет спустя, после публикаций результатов многоцентрового исследования MPIP (Multi center Post-Infarction Project), включавшего 800 больных инфарктом миокарда, низкая вариабельность сердечного ритма была признана самостоятельным прогностическим фактором внезапной смерти [97].

Однако в токсикологической практике подобные исследования единичны.

Так, в работе В.В. Горбунова и соавт. выявлено, что у пациентов с острым алкогольным поражением сердца в группе больных с желудочковыми нарушениями ритма при изучении параметров ВРС зафиксировано значительное снижение абсолютного большинства временных показателей (SDNN, SDNNi, PNN50, RMSSD) по сравнению с пациентами без аритмий и лицами контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о высоком значении симпатотонии и снижении защитного вагусного контроля сердечной деятельности в развитии фатальных аритмий у данных пациентов [24].

В работе К.М. Брусина у больных с острым отравлением бензодиазепиновыми производными проводился анализ varia-

бельности ритма сердца с помощью коротких записей кардиоинтервалов до и после введения антидотов, выявлено улучшение показателей ВРС на фоне лечения [11].

Исследованиями Т.Г. Федоренко показано, что у больных с острым отравлением прижигающими жидкостями наряду со снижением парасимпатических влияний [73], происходит изменение вегетативного гомеостаза в виде гиперсимпатикотонии, однако нет анализа общей вариабельности ритма сердца.

Таким образом, в настоящее время накоплен достаточно большой опыт по использованию анализа ВРС для прогнозирования неблагоприятного исхода.

Кроме того, в литературе имеется достаточно много сведений о связи повышенного содержания в крови НЭ ЖК с нарушениями ритма и даже развитием внезапной смерти у больных с различными формами ИБС [22, 74], алкогольным поражением сердца [24]. В нашем исследовании впервые обнаружено повышенное содержание НЭ ЖК в сыворотке крови у больных с ООУК. В этой связи представляется интересным изучение наличия нарушений сердечного ритма и показателей ВРС у больных с ООУК для оценки частоты и характера сердечных аритмий и их взаимосвязи с основными показателями ВРС.

Пациенты в первые сутки пребывания в стационаре подвергались трехканальному суточному мониторингованию ЭКГ с анализом ВРС. Изучались следующие временные показатели ВРС по 24-часовым записям ЭКГ:

- SDNN (мс) — стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R–R;
- rMSSD (мс) — среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов;
- pNN50 (%) — доля соседних синусовых интервалов N–N, которые различаются более чем на 50 мс.

Кроме того, применялся геометрический метод характеристик вариабельности ритма сердца, когда ВРС в целом оценивается посредством вычисления величины основания треугольника, образованного гистограммой распределения синусовых интервалов R–R и их продолжительности:

- TINN — индекс триангулярной интерполяции гистограммы интервалов R–R, выражается в миллисекундах.

Для обработки спектральных индексов сердечного ритма использовался анализ Фурье для каждого 5-минутного окна запи-



си. Оценивались следующие характеристики спектра мощности ( $\text{мс}^2$ ):

- HF — мощность в диапазоне высоких частот (0,15–0,40 Гц) — маркер вагусных влияний;
- LF — мощность в диапазоне низких частот (0,04–0,15 Гц) — маркер симпатических механизмов регуляции;
- VLF — мощность в диапазоне очень низких частот (0,003–0,040 Гц) — маркер церебральной симпатико-адреналовой активности;
- полный спектр частот, характеризующих ВРС (Total) — менее 0,40 Гц;
- LF/HF — коэффициент баланса симпатической и парасимпатической активности.

Оценка данных, полученных при регистрации ВРС, проводилась согласно рекомендациям Рабочей группы Европейского Кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии.

При анализе суточного мониторирования ЭКГ выявлено, что среднесуточные показатели частоты сердечных сокращений составили  $106,2 \pm 21,6$  уд./мин. У 29 (50,8 %) пациентов выявлены различные нарушения ритма и проводимости (табл. 5.17).

Пароксизмальные наджелудочковые нарушения ритма зарегистрированы у 12 больных, в том числе пароксизмальные тахикардии у 9 пациентов и пароксизмы фибрилляций предсердий у 3 больных. Желудочковые нарушения ритма отмечены у 17 пациентов, из них у 11 IVB–V класса по Lown (аллоритмированные, политопные, парные, пробежки желудочковой тахикардии). Нарушения проведения в виде AV блокады 1-й степени и AV блокады 2-й степени (Мобиц 2), СА блокады 2-й степени выявлены у 14 пациентов. Комбинированные нарушения ритма и проводимости обнаружены у 11 пациентов. Кроме того, у 28 больных выявлены ишемические изменения миокарда на ЭКГ (согласно рекомендациям ВОЗ) в виде депрессии сегмента *ST* у 12, элевации сегмента *ST* у 5 и отрицательного зубца *T* у 11 пациентов. Следует отметить, что у всех пациентов с ишемическими изменениями на ЭКГ зарегистрированы те или иные нарушения ритма и проводимости, различия между пациентами средней и тяжелой степени тяжести не выявлено. Нарушения ритма сердца и проводимости зафиксированы в обеих группах.

Вышеперечисленные изменения, вероятно, связаны с выраженными морфологическими изменениями в миокарде, пред-

Таблица 5.17

## Характер и структура изменений ХМ-ЭКГ у больных с острым отравлением уксусной кислотой

№ п/п	Изменения на ЭКГ	Число больных	Процент больных
1	<b>Пароксизмальные наджелудочковые нарушения ритма (всего):</b>	12	21
	— пароксизмальные тахикардии	9	15
	— пароксизмы фибрилляции предсердий	3	5,2
2	<b>Желудочковые нарушения ритма (всего):</b>	17	29,7
	— желудочковые э/с I–IVa класса по Lowp	6	10,5
3	— желудочковые э/с IVb–V класса по Lowp	11	19,2
	<b>Нарушения проведения (всего):</b>	14	24,5
	— АВ-блокада 1-й и 2-й степени (Мобиц 2)	9	15,8
4	— СА блокада 2-й степени	5	8,7
	<b>Комбинированные нарушения ритма сердца и проводимости</b>	11	19,2
5	<b>Ишемические изменения на ЭКГ (всего):</b>	28	49,0
	— депрессия сегмента ST	12	21,1
	— элевация сегмента ST	5	8,7
	— отрицательный зубец T	11	19,2

ставленными очаговым некрозом кардиомиоцитов и признаками электрической нестабильности миокарда, а также выявленными метаболическими изменениями у данной категории больных.

Нами был проведен анализ variability ритма сердца у больных с ООУК, который, как известно, является наиболее информативным неинвазивным методом, позволяющим количественно оценить уровень вегетативных влияний, регулирующих сердечную деятельность.

Оценивались временные, спектральные и геометрические показатели ВРС в течение 24 часов (табл. 5.18).

При анализе временных показателей ВРС отмечено снижение всех изучаемых параметров. Показатель SDNN, отражающий variability ритма в целом у больных с тяжелым отравлением, был меньше контрольного значения в 2,3 раза, а в группе с отравлением средней степени тяжести в 1,7 раза, достоверно различаясь между изучаемыми группами ( $p_1 = 0,011$ ).

Наиболее выраженные изменения вегетативного статуса выявлены со стороны временных показателей, характеризующих вагусную активность. Так, значения показателей pNN50 % и rMMSD в группе больных с тяжелым отравлением снижались в 32,9 и 5,2 раза по сравнению с контролем, а у пациентов со среднетяжелым отравлением в 4,8 и 2,3 раза соответственно.

Таблица 5.18

Вариабельность ритма у больных с ООУК в 1–2-е сутки заболевания (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль (n = 16)	Степень отравления	
		средняя (n = 33)	тяжелая (n = 24)
SDNN, мс	180,30 [163,30; 198,52]	104,00 [93,75; 120,50] $p < 0,001$	77,00 [63,50; 97,50] $p < 0,001$ $p_1 = 0,011$
rMSSD, мс	89,50 [66,20; 98,75]	39,50 [26,25; 59,75] $p < 0,001$	17,25 [9,00; 30,50] $p < 0,001$ $p_1 = 0,032$
pNN50 %	33,65 [27,12; 40,39]	7,00 [3,21; 11,63] $p < 0,001$	1,02 [0,26; 4,82] $p < 0,001$ $p_1 = 0,035$
TINN, мс	980,38 [918,45; 995,68]	401,00 [339,00; 489,75] $p < 0,001$	274,00 [170,00; 372,25] $p < 0,001$ $p_1 = 0,007$
LF/HF	3,78 [2,98; 4,33]	7,76 [7,10; 8,50] $p < 0,001$	10,54 [9,41; 12,45] $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
LF (ln)	8,09 [7,50; 9,85]	5,82 [5,41; 6,39] $p < 0,001$	7,95 [6,53; 8,93] $p_1 = 0,010$
HF (ln)	7,04 [6,40; 7,65]	3,72 [3,29; 3,96] $p < 0,001$	3,54 [2,93; 4,83] $p < 0,001$
VLF (ln)	8,65 [8,00; 9,24]	6,79 [6,50; 7,42] $p < 0,001$	6,55 [5,44; 7,97] $p < 0,001$
Tot (ln)	10,85 [10,20; 10,95]	9,51 [8,92; 9,85] $p < 0,001$	9,27 [7,96; 9,85] $p < 0,001$

Примечание.  $p$  — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем;  $p_1$  — по сравнению с группой пациентов средней степени тяжести отравления (критерий Манна — Уитни).

Геометрический показатель TINN у больных с тяжелым отравлением составил 274, что достоверно ниже соответствующего параметра пациентов со средней тяжестью отравления — 401,00 ( $p_1 = 0,007$ ) и лиц контрольной группы — 980,38 ( $p < 0,001$ ).

Спектральные показатели ВРС (LF/HF, LF, HF, VLF, Tot) в изучаемых группах были достоверно ниже аналогичных параметров у здоровых лиц ( $p < 0,001$ ).

Значение коэффициента LF/HF, характеризующего баланс вегетативной регуляции сердечного ритма, в группе больных с тяжелым отравлением УК увеличивался, что свидетельствует о симпатикотонии, достоверно отличаясь от такового у больных с отравлением средней степени тяжести ( $p_1 < 0,001$ ) и контроля

( $p < 0,001$ ). Кроме того, показатель LF, отражающий активность симпатического отдела ВНС у пациентов с тяжелым отравлением достоверно отличался от такового у больных со среднетяжелым отравлением ( $p_1 = 0,010$ ).

Учитывая то, что в группу с тяжелым отравлением входили и больные с ЭШ, проведена оценка состояния вегетативного статуса у больных с тяжелым отравлением УК в зависимости от наличия ЭШ (табл. 5.19). Анализ временных параметров ВРС показал, что SDNN, отражающий ВРС в целом, и геометрический показатель TINN были достоверно ниже в группе больных с ЭШ, отличаясь от таковых у больных без ЭШ ( $p_1 = 0,033$  и  $p_1 = 0,048$  соответственно) и здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). Выявлено

Таблица 5.19

Вариабельность ритма сердца больных с ООУК в зависимости от наличия ЭШ в 1–2-е сутки (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль ( $n = 16$ )	Тяжелая степень отравления без ЭШ ( $n = 9$ )	Тяжелая степень отравления с ЭШ ( $n = 15$ )
SDNN, мс	180,30 [163,30; 198,52]	85,00 [65,75; 97,50] $p < 0,001$	69,00 [63,50; 78,00] $p < 0,001$ $p_1 = 0,033$
rMSSD	89,50 [66,20; 98,75]	20,50 [17,00; 30,50] $p < 0,001$	14,00 [9,00; 24,00] $p < 0,001$ $p_1 = 0,045$
pNN50 %	33,65 [27,12; 40,39]	1,32 [0,96; 4,82] $p < 0,001$ $p_1 = 0,035$	0,72 [0,26; 1,76] $p < 0,001$ $p_1 = 0,029$
TINN	980,38 [918,45; 995,68]	293,00 [215,25; 372,25] $p < 0,001$	256,00 [170,00; 294,00] $p < 0,001$ $p_1 = 0,048$
LF/HF	3,78 [2,98; 4,33]	10,29 [9,41; 11,85] $p < 0,001$	11,20 [10,03; 12,45] $p < 0,001$ $p_1 = 0,041$
LF	8,09 [7,50; 9,85]	7,39 [6,33; 8,04]	7,52 [6,89; 7,93]
HF (ln)	7,04 [6,40; 7,65]	3,52 [2,93; 4,58] $p < 0,001$	3,57 [3,18; 4,83] $p < 0,001$
VLF (ln)	8,65 [8,00; 9,24]	6,60 [5,59; 7,97] $p < 0,001$	6,51 [5,44; 7,66] $p < 0,001$
Tot (ln)	10,85 [10,20; 10,95]	9,34 [8,77; 9,85] $p < 0,001$	9,20 [7,96; 9,72] $p < 0,001$

Примечание.  $p$  — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна — Уитни);  $p_1$  — между группами пациентов с тяжелой степенью отравления без ЭШ и тяжелой степенью отравления, осложненной развитием ЭШ (критерий Манна — Уитни).

выраженное угнетение вагусных влияний у пациентов с ЭШ по сравнению с группой больных без ЭШ и контролем. Так, показатель  $rMSSD$  у пациентов с ЭШ уменьшался в 6,3 раза по сравнению с контролем и в 1,5 раза от аналогичного показателя у тяжелых больных без ЭШ, а параметр  $pNN50\%$  в 46,7 и 1,8 раза соответственно. Наряду с угнетением вагусных влияний отмечена выраженная активация симпатoadреналовой системы у больных ООУК с ЭШ.

Коэффициент  $LF/HF$ , отражающий симпатическую активность, в группе больных с ООУК, осложненным ЭШ, увеличился в 2,9 раза по сравнению с лицами контрольной группы, при этом достоверно отличаясь от аналогичного показателя больных с ООУК без ЭШ ( $p=0,041$ ). Остальные спектральные показатели ВРС достоверно не различались среди изучаемых групп.

Анализируя ВРС в зависимости от нарушений ритма (табл. 5.20), выявлено, что в группе больных с ООУК с аритмиями отмечается достоверное снижение временного ( $SDNN$ ) показателя, отражающего вариабельность ритма в целом, в отличие от такового у больных с аритмиями и в контрольной группе  $p_1=0,044$  и  $p<0,001$  соответственно.

Оценка вклада того или иного отдела ВНС показала, что в группе пациентов с нарушениями ритма регистрируется более выраженное угнетение вагусных влияний, по данным показателей  $rMSSD$  и  $pNN50\%$ , по сравнению с таковыми у пациентов без нарушений ритма сердца и здоровых лиц  $p_1=0,044$ ,  $p_1=0,034$  и  $p<0,001$  соответственно. Наряду с этим отмечается активация симпатoadреналовой системы по параметрам коэффициента  $LF/HF$  и значению  $LF$  в группе больных с ООУК с нарушениями ритма по сравнению с аналогичными показателями у пациентов без аритмий ( $p_1<0,001$  и  $p_1=0,038$  соответственно) и здоровых лиц ( $p<0,001$ ).

Достоверной разницы между изучаемыми группами по спектральным показателям ( $HF$ ,  $VLF$ ,  $ULF$ ,  $Tot$ ) не выявлено.

Таким образом, у больных с ООУК зарегистрировано снижение общей ВРС за счет повышения уровня активности симпатического отдела ВНС, причем наиболее выраженная активация симпатoadреналовой системы выявлена в группе с ЭШ и у пациентов с нарушениями ритма сердца. Следует отметить, что у больных с ООУК также отмечено и снижение парасимпатических влияний, особенно у пациентов с ЭШ и сердечными аритмиями. Можно предположить, что наряду с высоким уровнем

Таблица 5.20

**Вариабельность ритма сердца у больных с ООУК в зависимости от нарушений ритма сердца (Ме [25-й; 75-й перцентили])**

Показатель	Контроль (n = 16)	Без нарушения ритма (n = 28)	С нарушением ритма (n = 29)
SDNN, мс	180,30 [163,30; 198,52]	101,50 [69,50; 127,50] $p < 0,001$	92,00 [63,50; 106,25] $p < 0,001$ $p_1 = 0,044$
RMSSD	89,50 [66,20; 98,75]	35,50 [16,00; 69,25] $p < 0,001$	24,50 [8,50; 46,00] $p < 0,001$ $p_1 = 0,044$
pNN50 %	33,65 [27,12; 40,39]	5,19 [0,72; 13,54] $p < 0,001$	2,55 [0,11; 6,35] $p < 0,001$ $p_1 = 0,034$
TINN	980,38 [918,45; 995,68]	345,50 [173,00; 537,50] $p < 0,001$	350,00 [307,00; 436,50] $p < 0,001$
LF/HF	3,78 [2,98; 4,33]	8,47 [6,97; 9,83] $p < 0,001$	9,62 [8,03; 12,13] $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
LF	3,78 [2,98; 4,33]	6,10 [5,45; 8,52]	7,09 [5,94; 8,75] $p < 0,001$ $p_1 = 0,038$
HF (ln)	8,09 [7,50; 9,85]	3,55 [3,00; 4,51] $p < 0,001$	3,63 [2,93; 4,61] $p < 0,001$
VLF (ln)	7,04 [6,40; 7,65]	6,67 [5,13; 7,58] $p < 0,001$	6,68 [5,95; 8,14] $p < 0,001$
ULF (ln)	8,65 [8,00; 9,24]	9,31 [8,58; 9,62] $p < 0,001$	8,77 [7,43; 9,43]
Tot (ln)	10,85 [10,20; 10,95]	9,68 [9,43; 10,00] $p < 0,001$	9,05 [7,96; 9,72] $p < 0,001$

Примечание.  $p$  — уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна — Уитни);  $p_1$  — уровень статистической значимости различий между группами пациентов (критерий Манна — Уитни).

симпатикотонии уязвимость миокарда к аритмиям обусловлена и значительным снижением защитного вагусного контроля сердечной деятельности у этой категории больных.

### 5.5.2. Содержание НЭ ЖК и продуктов ПОЛ у больных с ООУК и нарушениями сердечного ритма

Как было сказано выше, повышенное содержание НЭ ЖК и продуктов ПОЛ в крови также ассоциированы с высоким риском развития фатальных аритмий и внезапной смерти у больных с различными проявлениями ИБС [74, 75, 100] при

остром отравлении алкоголем [24]. Однако работ по изучению содержания НЭ ЖК и продуктов ПОЛ у больных с аритмиями при ООУК нет. В этой связи нами проведен анализ изменений уровня НЭ ЖК и продуктов ПОЛ в сыворотке крови в зависимости от наличия аритмий у больных с ООУК.

В табл. 5.21 представлены достоверные различия по показателям НЭ ЖК и глицерола среди пациентов с ООУК с сердечными аритмиями и без таковых. Наиболее выраженные изменения отмечены по коэффициенту НЭ ЖК/глицерол, который в группе больных с ООУК и нарушениями ритма почти в 2,2 раза превышал таковой у пациентов без сердечных аритмий.

Содержание в крови ТБК-активных продуктов у больных с сердечными аритмиями также было выше, чем в группе пациентов с ООУК без аритмий, в то время как по показателям общей антиокислительной активности достоверных различий среди изучаемых групп не выявлено.

Таким образом, установлено, что у больных с ООУК и нарушениями ритма выявлено существенное повышение уровня НЭ ЖК с развитием нарушения их утилизации в условиях выраженной симпатикотонии.

Известно, что катехоламины, воздействуя на  $\beta_1$  рецепторы, усиливают липолиз, способствуя повышению уровня НЭ ЖК сыворотки крови и интенсификации процессов липопероксидации [81]. В условиях имеющейся гипоксии, стресса и электролитных изменений происходит нарушение утилизации НЭ ЖК

Таблица 5.21

Содержание НЭ ЖК, глицерола, продуктов ПОЛ в крови больных с ООУК в зависимости от наличия аритмий (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Больные с ООУК без нарушений ритма сердца ( $n = 28$ )	Больные с ООУК и нарушениями ритма сердца ( $n = 29$ )
НЭ ЖК, мкмоль/л	784,1 ± 87,3 [661,83; 890,95]	1095,7 [964,39; 1158,63] $p < 0,001$
Глицерол, мкмоль/л	2,36 [1,95; 2,67]	1,69 [1,31; 2,03] $p = 0,021$
НЭ ЖК/глицерол, усл. ед.	267,09 [184,37; 312,71]	576,82 [428,69; 616,35] $p < 0,001$
ТБК-активные продукты, мкмоль/мг липидов	2,13 [1,98; 2,24]	2,98 [2,21; 3,05] $p = 0,044$
Антиокислительная активность, %	9,90 [9,53; 10,11]	9,88 [9,46; 10,02]

Примечание.  $p$  — уровень статистической значимости различий между группами пациентов (критерий Манна — Уитни).



миокардом и реализуется их возможное детергентное и аритмогенное действие на мембраны кардиомиоцитов [14] с развитием электрической нестабильности миокарда и формированием нарушений ритма сердца у данной категории больных.

Итак, у больных с ООУК достаточно часто (у 50,8 %) в 1–2-е сутки регистрируются сложные нарушения ритма сердца, в том числе и гемодинамически значимые. Кроме того, по данным суточного мониторирования ЭКГ у 49,2 % пациентов диагностированы и ишемические изменения. Возможно, наряду с выраженными патоморфологическими изменениями миокарда с признаками его электрической нестабильности, как нами было показано выше, существенное патогенетическое значение в развитии сердечных аритмий имеет мощная симпатикотония на фоне снижения вагусной активности и высокого содержания в крови НЭ ЖК и продуктов ПОЛ.

Учитывая значительное повышение уровня НЭ ЖК и продуктов ПОЛ в плазме крови, а также изменения показателей ВРС больных с ООУК и нарушениями ритма, представлял интерес характер взаимосвязей между этими параметрами у данной категории больных (табл. 5.22).

При анализе полученных данных выявлено, что показатель SDNN, отвечающий за общую вариабельность ритма сердца, положительно коррелировал с АОА ( $r=0,46$ ), а с уровнем НЭ ЖК и коэффициентом НЭ ЖК/глицерол, напротив, имел отрицательную связь средней силы ( $r=-0,38$ ;  $r=-0,48$ ). Показатели ВРС, характеризующие парасимпатические влияния (rMSSD, pNN50 % и HF), находились в обратной зависимости с ТБК-активными продуктами ( $r=-0,26$ ;  $r=-0,39$  и  $r=-0,37$  соответственно), уровнем НЭ ЖК ( $r=-0,31$ ,  $r=-0,68$ ), а также коэффициентом НЭ ЖК/глицерол  $r=-0,41$ .

Таблица 5.22

Коэффициенты корреляции между метаболическими и электрофизиологическими параметрами у больных с ООУК и нарушениями ритма сердца

Показатель	ТБК-продукты	АОА	НЭ ЖК	Глицерол	НЭ ЖК/глицерол
SDNN		0,46	-0,38		-0,48
rMSSD	-0,26		-0,31	0,27	
pNN50 %	-0,39		-0,68		
LF/HF	0,45	-0,29	0,75		0,57
LF (ln)			0,29		0,49
HF (ln)	-0,37			0,32	-0,41

Примечание. Указаны только достоверные коэффициенты корреляции Пирсона ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, уровень глицерола положительно коррелировал с гMSSD и HF ( $r=0,27$  и  $0,32$  соответственно).

Показатели ВРС, отвечающие за симпатическую активность ВНС — LF/HF и LF, находились в прямой зависимости с показателями НЭ ЖК ( $r=0,75$ ;  $r=0,29$  соответственно), ТБК-активными продуктами ( $r=0,45$ ) и коэффициентом НЭ ЖК/глицерол ( $r=0,57$ ;  $r=0,49$  соответственно).

Таким образом, наличие взаимосвязей между метаболическими и электрофизиологическими показателями у больных с ООУК и нарушениями ритма может указывать на то, что в условиях имеющейся гипоксии происходит накопление НЭ ЖК и интенсификация процессов липопероксидации в плазме крови, которая еще более усиливается под влиянием имеющейся симпатикотонии, так как катехоламины обладают выраженным липолитическим действием. В условиях имеющегося стресса, гипоксии и электролитных изменений происходит нарушение утилизации НЭ ЖК миокардом и реализуется их возможное детергентное действие на мембраны кардиомиоцитов. В основе аритмогенного действия высоких концентраций НЭ ЖК в плазме, вероятнее всего, лежат следующие патогенетические механизмы: во-первых, под действием повышенного уровня НЭ ЖК и в условиях имеющейся гипоксии и энергетического дефицита происходят активация  $Ca^{2+}$ -каналов и перегрузка клетки  $Ca^{2+}$ , что вызывает разобщение между клетками и поддерживает механизм re-entry. Во-вторых, происходит модулирование АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов и активация АТФ-независимых  $K^+$ -каналов, что способствует накоплению  $K^+$  в межклеточном пространстве и укорочению потенциала действия [95]. И наконец, осуществляется непосредственная стимуляция симпатической активности в условиях имеющегося стресса у данной категории больных, приводящая к электрической нестабильности миокарда левого желудочка. Кроме того, снижение вагусной и антиоксидательной активности ослабляет защиту кардиомиоцитов от дестабилизирующего воздействия избытка катехоламинов, НЭ ЖК и свободных радикалов, что, в свою очередь, может приводить к формированию аритмий у этой категории больных.

Немаловажную роль в формировании нарушений ритма сердца у данной категории больных играют и выраженные морфологические изменения в миокарде, представленные очаговыми некрозами кардиомиоцитов и признаками электрической нестабильности миокарда, проявляющейся фрагментацией и мозаичным расположением апоптозно измененных кардиомиоцитов.

Резюмируя полученные результаты, можно предположить следующую схему патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы у больных с ООУК. Уже с первых часов отравления на фоне выраженного болевого синдрома, массивного химического ожога верхних отделов желудочно-кишечного тракта, гемолиза эритроцитов и метаболического ацидоза развивается нарушение центральной гемодинамики с уменьшением УО и МО, дилатацией камер сердца, формированием ДД ЛЖ. Нарушениям внутрисердечной гемодинамики предшествуют метаболические расстройства в миокарде. В результате выраженной симпатикотонии в крови значительно повышается уровень НЭ ЖК и продуктов ПОЛ с депрессией антиоксидантов. Развивается синдром нарушения утилизации НЭ ЖК с разобщением образования макроэргических фосфатов. В условиях выраженной гипоксии высокое содержание НЭ ЖК и продуктов ПОЛ оказывает повреждающее действие на кардиомиоциты и митохондрии, что еще в большей степени усугубляет поражение миокарда и образование АТФ с нарушением диастолической функции ЛЖ. В результате выраженных морфологических изменений в миокарде вплоть до развития некрозов кардиомиоцитов и множественных тромбозов в микроциркуляторном русле, а также существенных метаболических изменений у половины больных в первые сутки отравления развиваются сложные нарушения ритма сердца, которые могут вносить свой патофизиологический вклад в нарушение кардиогемодинамики. Наряду с наличием морфологического субстрата электрической нестабильности миокарда у больных с ООУК в патогенезе сердечных аритмий существенное значение имеет выраженная симпатикотония на фоне снижения защитной вагусной активности, что способствует активации липолиза и стимуляции процессов ПОЛ. В свою очередь, активные липолитические процессы приводят к значительному повышению в крови НЭ ЖК, которые в условиях выраженной гипоксии миокарда плохо утилизируются, оказывая детергентное и аритмогенное действие на кардиомиоциты.

### **Библиографический список**

1. Агеев Ф.Т. Влияние современных медикаментозных средств на течение заболевания, качество жизни и прогноз больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности: дис. ... д-ра мед. наук / Ф.Т.Агеев. — М., 1997. — 241 с.
2. Альфонсов В.В. Роль метаболических процессов в регуляции системы гемостаза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.В.Альфонсов. — М., 1978. — 36 с.

3. **Альфонсова Е.В.** Закономерности развития сдвигов в системе гемостаза и морфологии органов иммунной системы при экспериментальном лактатацидозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Альфонсова. — М., 2001. — 24 с.
4. **Альфонсов В.В.** Механизмы развития морфологического эквивалента ДВС-синдрома / В.В. Альфонсов, Е.В. Альфонсова // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2010. — № 1 (41). — С. 44.
5. **Амиева Х.К.** Номенклатура и атлас гистопатологии миокарда / Х.К. Амиева, Л.Б. Митрофанова. — СПб.: ГПАБ, 1994. — 8 с.
6. **Баевский Р.М.** Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: метод. рекомендации / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин, П.Я. Довгалевский [и др.]. — Ижевск, 2000. — 55 с.
7. **Белова М.В.** Окислительный стресс при острых отравлениях веществами прижигающего действия / М.В. Белова, К.К. Ильяшенко, Б.В. Давыдов [и др.] // Токсикол. вестн. — 2007. — № 6. — С. 33–36.
8. **Белькова Т.Ю.** Патогенетические аспекты острой химической травмы веществами прижигающего действия / Т.Ю. Белькова // Сиб. мед. журн. — 2001. — № 4. — С. 13–17.
9. **Березный Е.А.** Практическая кардиоритмография / Е.А. Березный. — М.: Рубин, 1997. — 120 с.
10. **Борис А.И.** Морфологические изменения печени при химических ожогах пищевода / А.И. Борис, К.П. Рябов // Здравоохр. Белоруссии. — 1973. — № 12. — С. 7–11.
11. **Брусин К.М.** Антидотная терапия при острым отравлении бензодиазепиновыми производными / К.М. Брусин, О.В. Новикова, М.В. Холкин // Скорая помощь (Екатеринбург). — Режим доступа: [www.03-ektb.ru](http://www.03-ektb.ru)
12. **Бутянян А.А.** Анестезиология и реаниматология / А.А. Бутянян, Г.А. Рябов, А.З. Маневич. — М., 1984. — 508 с.
13. **Вавилин В.А.** Методы регуляции физического состояния / В.А. Вавилин, В.Н. Соловьев. — Пушкино, 1984. — С. 42–43.
14. **Вахляев В.Д.** Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца / В.Д. Вахляев, А.В. Недоступ, Д.А. Царегородцев, М.Ю. Мазинг // Рос. мед. журн. — 2000. — Вып. 2. — С. 47–50.
15. **Волкотруб Л.П.** Эпидемиология суицидов в Республике Алтай / Л.П. Волкотруб, Е.С. Докторова, С.А. Михайлова // Соц. медицина и организация здравоохранения. — М., 2005. — 46 с.
16. **Волчегорский И.А.** Содержание продуктов перекисного окисления липидов и церулоплазмينا в крови как показатели толерантности к физической нагрузке при гипертрофической кардиомиопатии / И.А. Волчегорский, И.И. Шапошник, Е.Н. Алексеев, Н.В. Харченкова // Клин. лаб. диагностика. — 2002. — № 2. — С. 11–13.
17. **Ганжара П.С., Новиков А.А.** Учебное пособие по клинической токсикологии / П.С. Ганжара, А.А. Новиков. — М., 1979. — 333 с.
18. **Гилинский Я.И.** Девиантность и социальный контроль в России (XIX–XX вв.): Тенденции и социологическое осмысление / Я.И. Гилинский. — М.; СПб.: Питер, 2000.
19. **Гладышев М.В.** Клинико-социальные аспекты распространенности суицидов в период радикальных преобразований в России (1990–

- 2003 гг.): автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Гладышев. — М., 2006. — 19 с.
20. **Говорин А.В.** Нестабильная стенокардия: Вопросы патогенеза и принципы фармакотерапии с учетом психопатологических нарушений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: А.В. Говорин. — М., 1991. — 35 с.
  21. **Говорин А.В.** Некоронарогенные поражения миокарда. — Новосибирск: Наука, 2010. — 229 с.
  22. **Говорин Н.В., Сахаров А.В.** Суицидальное поведение: Типология и факторная обусловленность. — М.: Иван Федоров, 2008. — 178 с.
  23. **Гольдфарб Ю.С.** Современные подходы к изучению патогенеза эндотоксикоза при острых экзогенных отравлениях / Ю.С. Гольдфарб, Е.А. Лужников, А.Н. Ельков, К.К. Ильяшенко // Анестезиол. и реаниматол. — 2005. — № 6. — С. 19–25.
  24. **Горбунов В.В.** Острое алкогольное поражение сердца: Механизмы развития и принципы патогенетического лечения: автореф. дис. .... д-ра мед. наук / В.В. Горбунов. — Чита, 2006. — 39 с.
  25. **Грацианский Н.А.** Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром II. Современное состояние проблемы лечения // Кардиология. — 1997. — № 1. — С. 8–23.
  26. **Гриппи М.А.** Патофизиология легких / М.А. Гриппи. — М.; СПб., 1999. — 315 с.
  27. **Демидова М.М.** Циркадная ритмика показателей variability ритма сердца у здоровых обследуемых / М.М. Демидова, В.М. Тихоненко // Вестн. аритмол. — 2001. — № 23. — С. 61–67.
  28. **Дмитриева Т.Б.** Социальные и клинические проблемы суицидологии в системе мер по снижению преждевременной смертности и увеличению продолжительности жизни населения / Т.Б. Дмитриева, Б.С. Положий // Вестн. РАМН. — 2006. — № 8. — С. 18–22.
  29. **Евтушенко А.Я.** Липопероксидационный статус при терминальных и экстремальных состояниях / А.Я. Евтушенко, А.С. Разумов, П.С. Разумов, Е.И. Паличева // Анестезиол. и реаниматол. — 2003. — № 6. — С. 52–55.
  30. **Зарубин Ф.Е.** Variability ритма сердца: Стандарты, изменения, показатели, особенности метода / Ф.Е. Зарубин // Вестн. аритмол. — 1998. — № 10. — С. 25–30.
  31. **Зобнин Ю.В.** Отравления веществами прижигающего действия (уксусной кислотой, неорганическими щелочами, окислителями) / Ю.В. Зобнин // Неотложные состояния в практике врача-терапевта. — Иркутск, 1994. — С. 337–381.
  32. **Зобнин Ю.В.** Продолжая начатое / Ю.В. Зобнин // Медик. — 2006. — № 3. — С. 4.
  33. **Ильяшенко К.К.** Нарушения центральной гемодинамики в раннем периоде острых отравлений кислотами и щелочами и их лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.К. Ильяшенко. — М., 1980. — 21 с.
  34. **Кактурский А.В.** Внезапная сердечная смерть / А.В. Кактурский, М.Г. Рыбакова, И.А. Кузнецова. — СПб.: ГПАБ, 2008. — Вып. 100. — 79 с.
  35. **Коган А.Х.** Фагоцитоззависимые кислородные свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней / А.Х. Коган // Вестн. РАМН. — 1999. — № 2. — С. 3–10.

36. **Крюков В.Н.** Судебная медицина / В.Н. Крюков, Л.М. Бедрин. — М.: Медицина, 1998. — 432 с.
37. **Лапа С.Э.** Сведения о результатах токсикологического мониторинга в Забайкальском крае за 2007–2010 гг. / С.Э. Лапа, Е.Н. Бурдинский, Р.И. Волошин [и др.]. — М.; Чита, 2011. — 51 с.
38. **Лаукс Г.** Психофармакология суицидальности / Г. Лаукс // *Pharmediscum*. — 1996. — № 1. — С. 6–7.
39. **Левицкий Д.О.** Количественная оценка кальцийтранспортирующей способности саркоплазматического ретикулула сердца / Д.О. Левицкий, Д.С. Беневоленский, Т.С. Левченко // *Метаболизм миокарда*. — М.: Медицина, 1981. — С. 35–66.
40. **Леенарс А.А.** Анализ предсмертных записок из России и США / А.А. Леенарс, Д. Лестер, А.А. Лопатин // *Соц. и клин. психиатрия*. — 2002. — Т. 12, вып. 3. — С. 22–28.
41. **Ливанов Г.А.** Острая почечная недостаточность при острых состояниях / Г.А. Ливанов, М.А. Михальчук, М.Л. Калмасон. — М.; СПб., 2005. — 203 с.
42. **Лоскутникова А.Ф.** Ожоговая болезнь / А.Ф. Лоскутникова // *Актуальные вопросы интенсивной терапии*. — 1998. — № 3. — С. 49–54.
43. **Лужников Е.А.** Экзотоксический шок при острых отравлениях химической этиологии / Е.А. Лужников, Л.И. Петрова, А.С. Савина // *Анестезиол. и реаниматол.* — 1978. — № 3. — С. 16–20.
44. **Лужников Е.А.** Клиническая токсикология / Е.А. Лужников. — М., 1999. — 415 с.
45. **Лужников Е.А.** Острые отравления / Е.А. Лужников, Г.Н. Костомарова. — М.: Медицина, 2000. — 434 с.
46. **Лужников Е.А.** Неотложные состояния при острых отравлениях (диагностика, клиника, лечение) / Е.А. Лужников, Ю.Н. Остапенко, Г.Н. Суходолова. — М.: Медпрактика, 2001. — 220 с.
47. **Лужников Е.А.** Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях / Е.А. Лужников, Ю.С. Гольдфарб, А.М. Марупов. — М.: Бином, 2008. — 200 с.
48. **Лушникова Е.Л.** Морфологические проявления ремоделирования сердца при дилатационной кардиомиопатии атрациклинового генеза / Е.Л. Лушникова, М.Г. Клиникова, О.П. Молодых, Л.М. Непомнящих // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* — 2004. — Т. 138, № 12. — С. 58–61.
49. **Мальшев В.Д.** Интенсивная терапия. Реанимация. Первая помощь: учеб. пособие / В.Д. Мальшев. — М.: Медицина, 2000. — 464 с.
50. **Меерсон Ф.З.** Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон. — М., 1984. — С. 117–135.
51. **Микроскопическая техника: Руководство** / под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова. — М.: Медицина, 1996. — 544 с.
52. **Михайлов В.М.** ВРС: Опыт практического применения / В.М. Михайлов. — 2002. — 288 с.
53. **Могош Г.** Острые отравления. Диагноз и лечение / Г.М. Могош. — Бухарест, 1984. — 573 с.
54. **Моррисон В.В.** Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в динамике экспериментальной синегной-

- ной интоксикации / В.В. Моррисон, Г.Б. Кудин, Н.А. Нефедова // Анестезиол. и реаниматол. — 2000. — № 3. — С. 41–43.
55. **Никитин Н.П.** Особенности диастолической дисфункции в процессе ремоделирования левого желудочка сердца при хронической сердечной недостаточности / Н.П. Никитин, А.Л. Аляви // Кардиология. — 1998. — № 3. — С. 56–61.
56. **Ноздрачев А.Д.** Физиология вегетативной нервной системы / А.Д. Ноздрачев. — Л.: Медицина, 1983. — 296 с.
57. **Оганов Р.Г.** Катехоламины, свободные жирные кислоты и нарушения ритма сердца у больных с инфарктом миокарда / Р.Г. Оганов, Г.В. Грудицын // Тер. арх. — 1972. — № 1. — С. 144–152.
58. **Ольбинская Л.И.** Коронарная и миокардиальная недостаточность / Л.И. Ольбинская, П.Ф. Литвицкий. — М.: Медицина, 1986. — 272 с.
59. **Орлов Ю.П.** Показатели гемолиза при тяжелых отравлениях уксусной кислотой на фоне различных концентраций этанола в крови / Ю.П. Орлов, В.Е. Высокогорский, В.Г. Тонконог // Токсикол. вестн. — 2003. — № 4. — С. 21–24.
60. **Остапченко Д.А.** Влияние перфортана на состояние оксидантно-антиоксидантной системы у больных с тяжелой травмой и кровопотерей / Д.А. Остапченко, С.М. Радаев, Л.В. Герасимов // Анестезиол. и реаниматол. — 2003. — № 6. — С. 13–15.
61. **Паранич А.В.** О патогенетическом значении нарушений состояния антиоксидательного гомеостаза у больных гипертонической болезнью / А.В. Паранич, С.Н. Лад, Н.А. Фролова, И.А. Снегурская // Вопр. мед. химии. — 2000. — № 6. — С. 9–14.
62. **Пасечник И.Н.** Роль окислительного стресса как компонента критических состояний в генезе нарушений гемостаза / И.Н. Пасечник, Ю.М. Азизов, Е.В. Никушин, В.Г. Баринов, А.С. Ларионов // Анестезиол. и реаниматол. — 2001. — № 3. — С. 41–43.
63. **Песня-Прасолова Е.А.** Нарушения кислотообразующей функции желудка у больных с отравлениями прижигающими жидкостями / Е.А. Песня-Прасолова, К.К. Ильяшенко, Т.П. Пинчук, Л.Г. Ля [и др.] // Анестезиол. и реаниматол. — 2005. — № 6. — С. 36–39.
64. **Петрин И.Н.** Применение оксibuтирата натрия и гутимина для уменьшения метаболических нарушений в сердце, вызванных экзотоксическим шоком при отравлении уксусной кислотой / И.Н. Петрин, В.Т. Долгих, И.П. Кролевец // Вопр. мед. химии. — 1993. — Т. 39, № 6. — С. 36–39.
65. **Попик И.Г.** Особенности постсуицидального периода у лиц с различным состоянием психического здоровья: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Г. Попик. — СПб., 2002. — 26 с.
66. **Рапопорт С.** Соотношение реакций образования и использования АТФ в эритроцитах / С. Рапопорт, В. Дубиль, Д. Марецки, В. Симс. — М., 1987. — Т. 1. — С. 85–90.
67. **Рубин В.И.** Обмен адениловых нуклеотидов и методы его исследования / В.И. Рубин, Н.Б. Захарова, Н.И. Целик, В.Ф. Лукьянов. — М.; Саратов, 1983.
68. **Савлуков А.И.** Энергетическое состояние эритроцитов при воздействии химических загрязнителей / А.И. Савлуков, Р.Ф. Камиллов, В.М. Самсо-



- нов, Д.Ф. Шакиров // Клиническая диагностика. — 2011. — № 2. — С. 26–29.
69. Сергеева Е.П. Отравления уксусной кислотой / Е.П. Сергеева, А.А. Демин, В.И. Ярошно. — Новосибирск, 2001. — 190 с.
70. Стресс и отравление прижигающими ядами / под ред. акад. РАМН С.И. Колесникова. — Иркутск, 2009. — 256 с.
71. Струков М.А. Кислородтранспортные системы при различных методах реанимации больных с тяжелым экзотоксическим шоком / М.А. Струков // Токсикол. вестн. — 1999. — № 2. — С. 11–16.
72. Теряев А.Д. Нарушение транскапиллярного обмена и центральной гемодинамики у больных с отравлением уксусной кислотой в ранний период химической травмы и их коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Д. Теряев. — Екатеринбург, 2004.
73. Федоренко Т.Г. Изменение вегетативной нервной системы у больных с отравлением прижигающими жидкостями / Т.Г. Федоренко, А.А. Лаврентьев, Г.Н. Суходолова, А.В. Бадалян // Общая реаниматол. — Т. 3, № 3. — С. 127–131.
74. Цветкова М.В. Роль неэтерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / М.В. Цветковка, В.Н. Хирманов, Н.Н. Зыбина // Артериальная гипертензия. — 2010. — Т. 16, № 1. — С. 93–103.
75. Чабан С.Н. Прогностическое значение изменений сывороточных липидов, процессов перекисного окисления липидов и результатов холтеровского мониторирования ЭКГ у больных нестабильной стенокардией на стационарном этапе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Н. Чабан. — Чита, 1997.
76. Чумаченко П.В. Иммуноморфологическая диагностика ранних некрозов миокарда с помощью моноклональных антител к десмину и виментину / П.В. Чумаченко, А.И. Вихерт // Арх. патол. — 1991. — № 3. — С. 16–19.
77. Шакиров Д.Ф. Энергообеспечение жизнедеятельности человека в норме и патологии / Д.Ф. Шакиров, М.Г. Давыдович, Р.Ф. Камилев. — Уфа, 2005.
78. Шаповалова Н.В. Кислородный режим организма при различных методах реанимации тяжелого экзотоксического шока / Н.В. Шаповалова, Е.А. Таранникова // Анестезиол. и реаниматол. — 1998. — № 6. — С. 26–28.
79. Шаповалова Н.В. Функции печени при лечении тяжелого экзотоксического шока / Н.В. Шаповалова, Ю.В. Струков, Т.Н. Свиридова [и др.] // Общая реаниматол. — 2005. — № 1 (4). — С. 11–14.
80. Шиманко И.И. Отравления уксусной кислотой, осложненные почечной недостаточностью / И.И. Шиманко, В.А. Бочкарников, И.В. Лимарев // Врач. — 1994. — № 6. — С. 24–26.
81. Шляхто Е.В. Нарушения ритма у больных с сердечной недостаточностью, ассоциированной с ишемической болезнью сердца: Современные концепции патогенеза, диагностики и лечения / Е.В. Шляхто, И.В. Новикова // Вестн. аритмол. — 2001. — № 23. — С. 5–9.
82. Щербак С.Г. Диагностика острых отравлений / С.Г. Щербак, А.В. Першин, А.Е. Терешин [и др.]. — М.; СПб., 2004. — 46 с.

83. Элленхорн М.Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека. — М., 2003. — Т. 2. — 1029 с.
84. Юрьева Л.Н. Кризисные состояния / Л.Н. Юрьева. — М.: Медицина, 2001. — 129 с.
85. Akselrod S. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control / S. Akselrod, D. Gordon, F.A. Ubel [et al.] // Science. — 1981. — Vol. 213. — P. 220–222.
86. Berbari E.J. Noninvasive technique for detection of electrical activity during P-R segment / E.J. Berbari, R. Lazzara, P. Samet, B.J. Scherlag // Circulation. — 1973. — Vol. 48. — P. 1005–1013.
87. Braunwald E., Kloner R.A. The «Stunned» myocardium prolonged, post ischemic ventricular dysfunction / E. Braunwald, R.A. Kloner // Circulation. — 1982. — Vol. 49. — P. 1120–1126.
88. Casolo G.C. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction / G.C. Casolo, P. Stroder, C. Signorini // Circulation. — 1992. — Vol. 85. — P. 2073–2079.
89. Cerati D. Influence of residual ischemia of heart rate variability after myocardial infarction / D. Cerati, F. Nador, R. Maestry [et al.] // Eur. Heart Journ. — 1997. — Vol. 18. — P. 78–83.
90. Conti C.R. Unstable Angina pectoris: Pathogenesis and management / C.R. Conti, J.A. Hill, W.R. Mayfield // Curr. Probl. Cardiol. — 1989. — N 10. — P. 557–623.
91. Freedman R.A. For electrophysic study versus electrocardiographic monitoring trial (ESVEM) investigator. Selective prolongation of QRS late potential by calcium channel blocking antiarrhythmic drugs: Relation to slowing of ventricular tachycardia / R.A. Freedman, J.S. Steinberg // J. Am. Coll. Cardiol. — 1993. — Vol. 19. — P. 1017–1025.
92. Gomes J.A. The prognostic significance of quantitative signal-averaged variables, sites of myocardial infarction, ejection fraction and ventricular premature beats: A prospective study / J.A. Gomes, S.L. Winters, D. Stewart [et al.] // Ibid. — 1989. — Vol. 13. — P. 377–384.
93. Jouven X. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population / X. Jouven, M.A. Charles, Desnos, P. Ducimetiere // Circulation. — 2001. — Vol. 104, N 7. — P. 756–761.
94. Katz A.M. Physiology of the Heart / A.M. Katz. — 2 ed. — N.Y.: Raven Press, 1992. — P. 219–273.
95. Kim D. Regulation of K<sup>+</sup> channels in cardiac myocytes by free fatty acids / D. Kim, R.A. Duff // Circ. Res. — 1990. — Vol. 67, N 4. — P. 1040–1046.
96. Kitney R.I. Heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy / R.I. Kitney, S. Byrne, M.L. Edmonds // Automedica. — 1982. — N 4. — P. 155–167.
97. Kleiger R.E. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction / R.E. Kleiger, J.P. Miller, J.T. Bigger [et al.] // Am. J. Cardiol. — 1987. — Vol. 59. — P. 256.
98. Kuchar D.L. Predictions of serious arrhythmic events after myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring and radionuclide ventriculography / D.L. Kuchar, C.W. Thorburn, N.N. Summel // J. Am. Coll. Cardiol. — 1987. — Vol. 9. — P. 531–538.

99. **Morgan J.P.** Abnormal intracellular modulation of calcium as a major cause of cardiac contractile dysfunction / J.P. Morgan // *New. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 325. — P. 625–632.
100. **Oliver M.F.** Sudden cardiac death: The lost fatty acid hypothesis / M.F. Oliver // *Q.J.M.* — 2006. — Vol. 99, N 10. — P. 701–709.
101. **Pagani M.** Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy / M. Pagani, G. Malfatto, S. Pierini // *J. Auton. Nerv. System.* — 1988. — Vol. 23. — P. 143–153.
102. **Pajork F.G.** Long term follow up after severe suicide attempt by multiple blunt trauma / F.G. Pajork, S. Suchholtz, C. Waldhos // *J. Eur. Psych.* — 2005. — Vol. 20, N 2. — P. 115–120.
103. **Rosental M.E.** Sudden cardiac death following acute myocardial infarction / M.E. Rosental, D.S. Oseran, D. Gang, T. Peter // *Am. Heart Journ.* — 1985. — Vol. 109. — P. 865–874.
104. **Samejima H.** Magnesium dynamics and sympathetic nervous system activity in patients with chronic heart failure / H. Samejima, K. Tanabe, N. Suzuki [et al.] // *Jpn. Circ. Journ.* — 1999. — Vol. 63 (4). — P. 267–273.
105. **Schneider C.A.** *QT* dispersion is determined by the extent of viable myocardium in patients with chronic *Q*-wave myocardial infarction / C.A. Schneider, E. Voth, F.M. Baer [et al.] // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96. — P. 3913–3920.
106. **Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology** // *Heart Rate Variability: Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use.* *Circulation*, 1996.
107. **Takusagawa M.** Alterations of autonomic nervous activity in recurrence of variant angina / M. Takusagawa, S. Komori, K. Umetani [et al.] // *Heart.* — 1999. — Vol. 82. — P. 75–81.
108. **Van Hoogenhuyze D.** Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease // D. van Hoogenhuyze, N. Weinstein, C.J. Martin [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 68. — P. 1668–1676.
109. **Warnke A.** Persönlichkeitsstörungen und suizidales Verhalten bei kinder und jugendpsychiatrischen Patienten in stationärer Behandlung / A. Warnke, H.J. Friese, Ch. Wewetzer // *Suizidologie: Persönlichkeit — Persönlichkeitsstörungen und suizidales Verhalten.* — Regensburg: Roderer Verlag, 1996. — Bd 4. — S. 24–26.
110. **Wolf M.M.** Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction / M.M. Wolf, G.A. Varigos, D. Hunt, J.G. Sloman // *Med. J. Austr.* — 1978. — Vol. 2. — P. 52–53.
111. **Yamada Y.** Plasma levels of type II phospholipase A2 and nitrite/nitrate in patients with burns / Y. Yamada, S. Endo, Y. Kamei [et al.] // *Burns.* — 1998. — Vol. 24. — P. 513–517.

### 6.1. Диастолическая функция левого желудочка и механизмы ее нарушения при гипертонической болезни

Гипертоническая болезнь (ГБ) остается одной из основных причин развития сердечной недостаточности [5, 16, 21, 37, 42]. Для ее предотвращения необходимо четко представлять механизмы развития дисфункции ЛЖ у больных ГБ. В 2001 г. был создан единый сердечно-сосудистый континуум, или непрерывное развитие сердечно-сосудистых заболеваний — от факторов риска до гибели пациента [13] (рис. 6.1).

Как видно из данных, представленных на схеме, необходимой стадией развития континуума является ремоделирование сердца. Ремоделирование — это структурно-геометрические изменения ЛЖ, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции [5, 28, 37, 62, 63]. Поэтому предотвращение ремоделирования сердца может быть ключом к прерыванию порочного круга, по которому проходит большинство кардиологических пациентов.

Безусловно, невозможно одной схемой представить все пути прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, при АГ развитие ремоделирования миокарда ЛЖ, если придерживаться данных континуума, проходит через этап его гипертрофии. Но обязательно ли наличие гипертрофии ЛЖ для развития нарушения его наполнения? Данные исследований этого вопроса крайне противоречивы: слишком много факторов могут влиять на то, чтобы получить однозначный ответ [13, 17, 21, 28, 62]. При этом хорошо известно, что симптомы ХСН чаще обусловлены не снижением систолической функции ЛЖ, а изменением его диастолической жесткости вследствие гипертрофии или даже без нее. Частота развития ДД ЛЖ у больных АГ достигает 60 % и в значительной степени определяет прогноз заболевания [2, 11, 17, 63].

\* Совместно с А.П. Филевым.

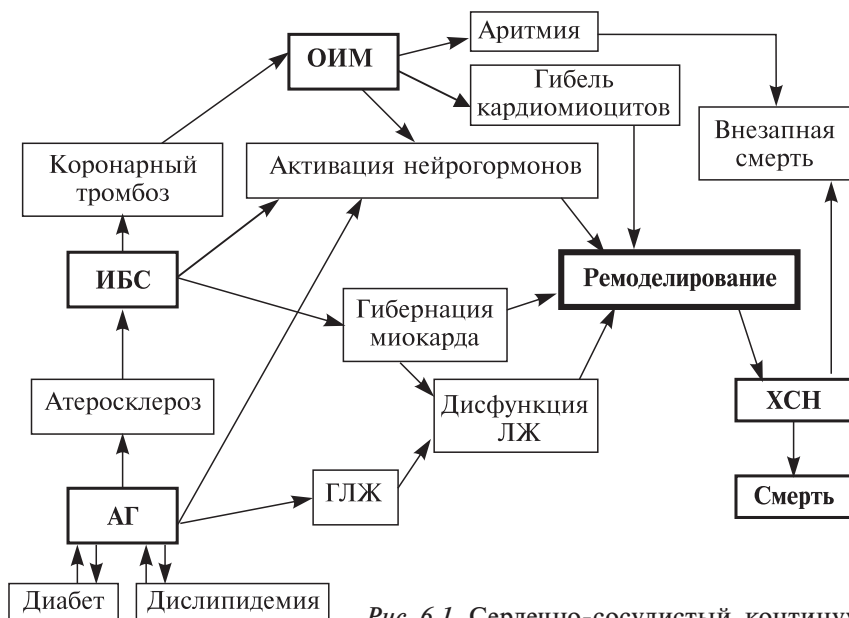


Рис. 6.1. Сердечно-сосудистый континуум.

В связи с выраженностью и частотой поражения сердца при ГБ в кардиологии широко используется термин «гипертоническое сердце», под которым подразумевается весь комплекс морфологических и функциональных изменений, происходящих в сердечной мышце [5, 11, 21]. Наиболее распространена классификация Е.Д. Фролих (1987), согласно которой выделяют четыре стадии гипертонического сердца.

Стадия I — нет явных изменений сердца, но имеются признаки нарушения ДД ЛЖ. Под термином «диастолическая дисфункция» подразумевается невозможность принимать кровь под низким давлением без компенсаторного повышения давления в предсердиях вследствие структурной и функциональной перестройки кардиомиоцитов и интерстиция миокарда. При этом наполнение желудочков замедлено, отсрочено, либо происходит не полностью [63, 67, 74].

Стадия II — регистрируется гипертрофия левого предсердия.

Стадия III — наличие гипертрофии левого желудочка.

Стадия IV — развитие хронической сердечной недостаточности.

Следует учитывать различие терминов «диастолическая дисфункция» и «диастолическая сердечная недостаточность».

В I стадии гипертонического сердца нарушается процесс активного расслабления миокарда и раннего наполнения ЛЖ, что на этом этапе полностью компенсировано активностью ЛП и поэтому никак клинически не проявляется, даже при нагрузках. Прогрессирование заболевания и повышение жесткости камеры ЛЖ сопровождается вынужденным ростом давления его заполнения и как результат — развитием гипертрофии левого предсердия (II стадия), а затем и левого желудочка. Дальнейший рост давления заполнения ЛЖ полностью «выводит из строя» предсердия, приток крови к желудочкам (отток крови из легких) снижен критически. Это сопровождается снижением толерантности к нагрузкам и развитием застоя в легких (развернутая картина ХСН) [63, 80, 82, 92].

Таким образом, необходимо признать, что развитие сердечной недостаточности у больных ГБ инициируется именно нарушениями диастолы, которые могут опережать процессы гипертрофии (исходя из представленной модели). В связи с этим изучение механизмов развития диастолической дисфункции, ее ранняя диагностика и методы профилактики и лечения должны иметь приоритетное значение [37, 63].

Известно, что расслабление миокарда — это процесс возвращения волокон сердечной мышцы к первоначальному состоянию после их сокращения. Он захватывает вторую половину систолы, период изоволюмического снижения давления в ЛЖ и начало фазы быстрого его наполнения [2, 5, 63, 75]. Процесс расслабления желудочков сводится к тому, что ионы кальция поступают из цитозоля в саркоплазматический ретикулум против высокого градиента концентрации с затратой определенного количества энергии, поэтому процесс называется активным расслаблением. Сам процесс и скорость его протекания зависят от работы специализированного кальциевого насоса [77, 82, 89, 91], при этом расслабление кардиомиоцита нарушается раньше сокращения при любом заболевании, сопровождающемся дефицитом энергии в силу высокой энергоемкости процесса инактивации кальция, а также, возможно, за счет преобладания количественных фенотипических изменений над качественными. По этой причине диастолические расстройства считаются наиболее ранними маркерами миокардиального поражения при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и при ГБ.

В развитии диастолических расстройств миокарда важное значение принадлежит и активации вазоконстрикторных гормональных систем: ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпати-

ко-адреналовой, тесно между собой взаимосвязанных [31, 37, 42]. Выделяемый в синапсах норадреналин, воздействуя на  $\beta$ -адренорецепторы, стимулирует выработку ренина, активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Ангиотензин II вторично стимулирует выработку норадреналина, формируя порочный нейрогормональный круг [21]. Соответственно этому одной из главных составляющих диастолических нарушений является гиперактивация, или более точно — дисбаланс нейrogормонов.

В последние годы в литературе появились данные о том, что в патогенезе развития сердечной недостаточности при различных заболеваниях, в том числе и при ГБ, могут принимать участие провоспалительные цитокины: ФНО- $\alpha$ , интерлейкины — 1 $\beta$  и 6 [9]. Причиной увеличения содержания провоспалительных цитокинов при ХСН предположительно является неспецифическая активация макрофагов и моноцитов в плазме крови и межтканевой жидкости, происходящая при тяжелых расстройствах микроциркуляции [60]. Значение провоспалительных цитокинов в происхождении ДД ЛЖ у больных ГБ в настоящее время интенсивно изучается.

Перечисленные выше изменения можно отразить в виде таблицы (табл. 6.1).

Недавно открыты местные механизмы активации нейроэндокринных систем организма больного ГБ. Локально продуцируемые сердечные медиаторы (модуляторы) функционируют в

Таблица 6.1

**Патофизиологические механизмы дисфункции миокарда и ремоделирования**

Патофизиологические механизмы	Компенсаторные эффекты	Неблагоприятные биологические эффекты
Адренергическая система	Рост сердечного кровотока, сократительной активности, диастолическая дисфункция, гипертрофия	Токсический эффект на миоциты, апоптоз, ремоделирование, изменение генной экспрессии
Ангиотензин II	Диастолическая дисфункция, гипертрофия	Апоптоз, ремоделирование, генная экспрессия, накопление коллагена
Эндотелин	Диастолическая дисфункция (?), гипертрофия	Ремоделирование, изменение генной экспрессии
ФНО- $\alpha$	То же	Апоптоз, воспаление, ремоделирование, изменение генной экспрессии, активация протеиназ
Длительный стресс миокарда	Гипертрофия	Апоптоз, ремоделирование, изменение генной экспрессии



аутокринной (воздействие на собственные клетки) и паракринной (воздействие на соседние клетки) манере [77]. Аутокринная и паракринная системы выделяют в миокарде различные пептиды и другие активные вещества, среди которых следует назвать ангиотензин II, эндотелин, пептидные факторы роста, эндотелиальный релаксирующий фактор, предсердный натрийуретический пептид и простагландин [90, 91]. Представленные в сердце пептидные факторы роста вовлечены в молекулярные механизмы его ремоделирования и развития гипертрофии. Среди них: трансформирующий фактор роста — В, кислые и основные факторы роста фибробластов, ангиотензин II и эндотелин, способствующие увеличению кардиомиоцитов и пролиферации фибробластов. Антагонистами этих «ростовых» веществ выступают фактор релаксации и ряд других веществ, которые тормозят клеточный рост. Между ними в физиологических условиях устанавливается равновесие, при нарушении которого сердечная мышца подвергается гипертрофии или дилатации [91].

Кроме того, в развитии сердечной недостаточности вообще и диастолической дисфункции в частности принимают участие различные генетические факторы: происходит экспрессия генов, участвующих в формировании сердца в фетальный период (субъединицы креатинкиназы В, α3-субъединицы Na — К — АТФазы, изомиозина V3), и подавление соответствующих «взрослых» форм этих генов (M-субъединицы КФК, изомиозина V1 и др.) [77].

Таким образом, диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ — это следствие нарушения процесса активной релаксации и нарастания жесткости камер сердца. Эти процессы находятся во взаимодействии и у каждого конкретного пациента зависят от ряда факторов: пола, возраста, длительности АГ, наличия избыточной массы тела, а также концентрации многих нейроморфонов и генетической предрасположенности организма.

## **6.2. Эхокардиография в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Тканевый доплер, принципы метода и его особенности**

Как показано ранее, от 30 до 40 % больных с ХСН имеют нарушения только диастолических свойств ЛЖ, поэтому не вызывает сомнения тот факт, что ранняя диагностика диа-

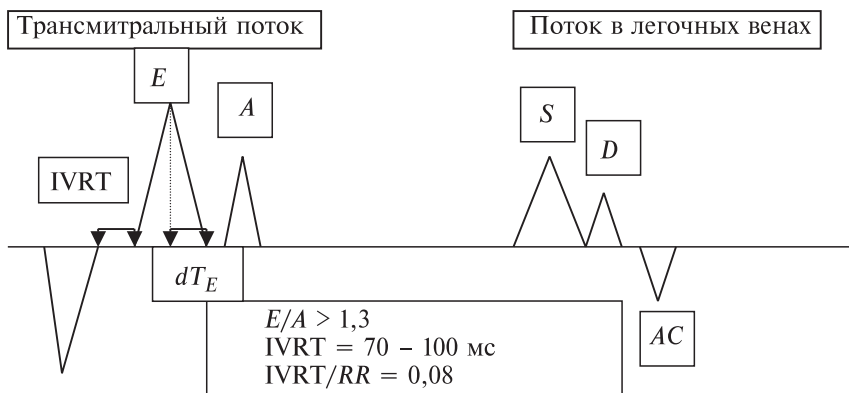
столической дисфункции позволит своевременно начать терапию для предотвращения развития гипертонического сердца [1, 2, 3, 92].

Известно, что наиболее информативным методом диагностики сердечной недостаточности на современном этапе является доплеровская эхокардиография, которая позволяет выявить нарушения систолической и ДД ЛЖ [54]. Тканевое доплеровское исследование — новый способ изучения миокарда, позволяющий обнаружить диастолические нарушения на самых ранних этапах их развития, когда они «просматриваются» традиционной эхокардиографией [4, 11, 23, 52]. В то же время на практике этот метод исследования используется крайне редко, что связано не только с его относительной «сложностью», но и с недостаточной информированностью врачей о его возможностях.

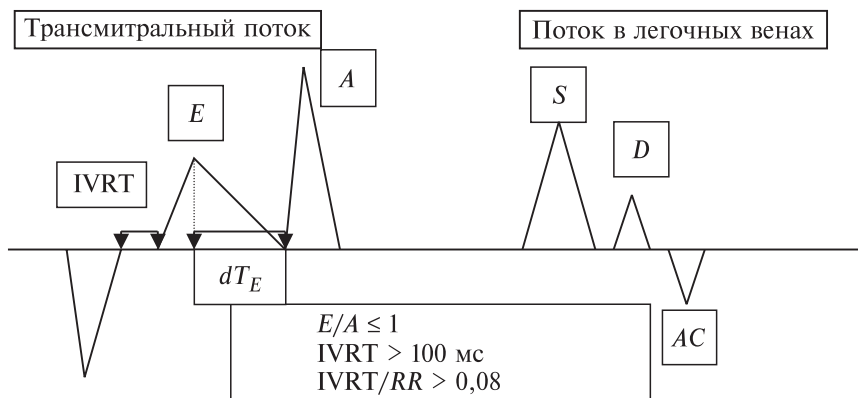
Под нормальной диастолической функцией сердца подразумевается его способность принимать количество крови, необходимое для поддержания сердечного выброса при среднем венозном легочном давлении, не превышающем 12 мм рт. ст. [54]. Диастолическая функция зависит от ряда факторов, таких как атрио-вентрикулярный градиент в течение диастолы, площадь митрального отверстия, сила трения и инерция в потоке крови, активная релаксация камер сердца и жесткость миокарда [54]. Из этого ряда взаимозависимых параметров основными в процессе заполнения ЛЖ являются два последних. Для анализа диастолической функции проводят измерения скорости пиков раннего ( $E$ , в норме  $86 \pm 16$  см/с) и позднего ( $A$ ,  $56 \pm 13$  см/с) диастолического наполнения ЛЖ, отношения пиков  $E/A$  (норма более 1,0), ВИВР ЛЖ (IVRT, норма 30–80 мс), измеряемое от момента прекращения потока выброса в аорту до начала трансмитрального потока; отношения ВИВР ЛЖ к среднему времени сердечного цикла ( $IVRT/RR$ , в норме 0,08), времени замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ ( $dT_E$ , норма 150–230 мс), соотношения систолической ( $S$ ) и диастолической ( $D$ ) составляющих потока в легочных венах (норма  $>1$ ) [103]. На основании полученных данных определяют тип спектра потока [74].

Характеризует аномальное расслабление левого желудочка, как правило, не сопровождающееся повышением давления в левом предсердии (норма 9–11 мм рт. ст.) — застойной сердечной недостаточности еще нет, процесс обратим.

Промежуточное состояние, когда еще сохраняется процесс аномального расслабления, но давление в левом предсердии



Нормальный тип:  $E/A = 1,0-2,0$ ; ВИВР ЛЖ = 50–60 мс; ФМН ЛЖ > 170 мс.

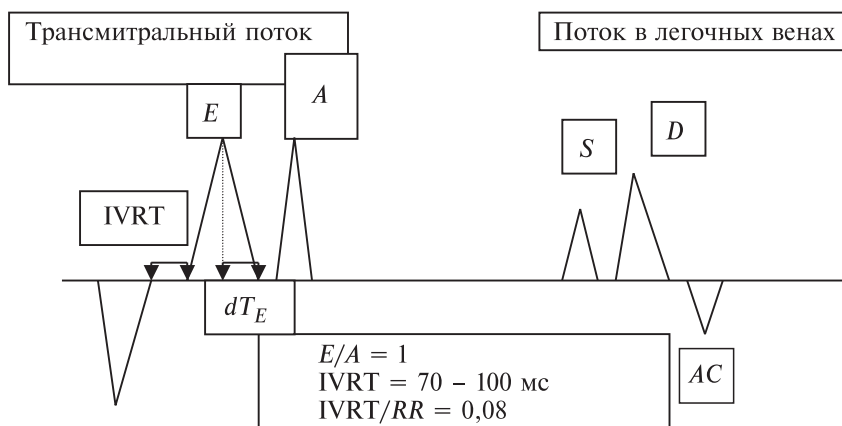


Гипертрофический тип:  $E/A < 1,0$ ; ВИВР ЛЖ > 60 мс; ФМН < 170 мс.

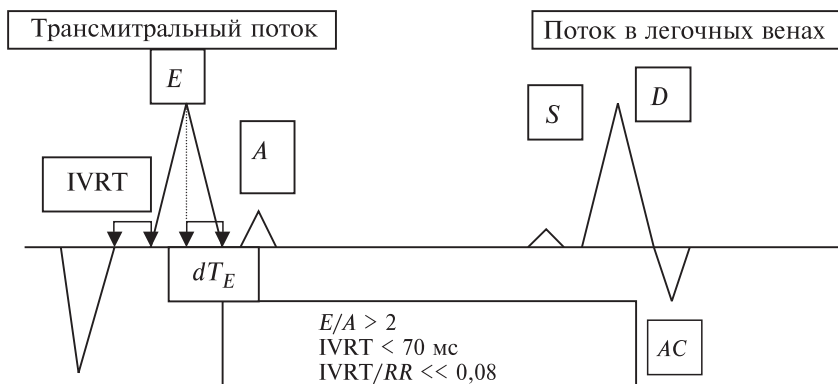
уже начинает повышаться и, как правило, достигает 10–15 мм рт. ст. — это начальная форма застойной сердечной недостаточности.

Характеризует падение диастолической податливости миокарда ЛЖ и повышение давления в левом предсердии (> 15 мм рт. ст.) — 100 % признак застойной сердечной недостаточности и развития необратимых процессов в миокарде.

Выявлено, что у больных гипертонической болезнью часто отмечается диастолическая дисфункция по гипертрофическому типу [11, 36]. Однако ряд авторов отмечают, что по мере прогрессирования сердечной недостаточности у больных с гиперто-



*Псевдонормальный тип:*  $E/A = 1,0-2,0$ ; ВВР ЛЖ  $< 50 \text{ мс}$ ; ФМН  $\rightarrow 0$ .



*Декомпенсированный (рестриктивный) тип:*  $E/A > 2,0$ ; ВВР ЛЖ  $< 50 \text{ мс}$ ;  
 ФМН  $\rightarrow 0$ .

ническим сердцем происходит изменение типа спектра потока [6], причем каждому функциональному классу хронической сердечной недостаточности присущи свои типичные особенности изучаемого спектра [57, 63].

Прогностическое значение в развитии сердечной недостаточности при ГБ имеет увеличение и повреждение ткани левого предсердия, участвующего в секреции важного гипотензивного фактора — предсердного натрийуретического гормона. Увеличение полости левого предсердия (более 40 мм) при ГБ также является косвенным признаком нарушения диастолической

функции левого желудочка. Ранним признаком нагрузки на левое предсердие служит увеличение предсердно-желудочкового отношения (ПЖО):

$$\text{ПЖО} = \text{ЛП} / \text{КДР} \quad (N = 0,5 - 0,6),$$

где ЛП — размер левого предсердия; КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка.

Таким образом, в течение последних 25 лет оценка ДД ЛЖ проводилась по трансмитральному кровотоку. Однако показатели трансмитрального кровотока являются интегральными, зависят от преднагрузки на ЛЖ, наличия регургитации, клапанной патологии. Очень важно, что при проведении обычного эхокардиографического исследования невозможно разграничить два различных процесса релаксации — на уровне клетки и на уровне целого сердца (или желудочка), а при повышении давления наполнения вовсе исчезает возможность судить о состоянии клеточной релаксации [4]. В последние годы появился новый подход к определению диастолической функции ЛЖ — тканевое доплеровское исследование [4, 11, 23, 52]. Тканевый доплер (ТД) представляет собой новую группу методов количественной оценки локальной функции миокарда, основанных на эффекте Допплера. Первой работой, показавшей возможности импульсно-волнового режима ТД в количественной оценке локальной функции миокарда, стала публикация К. Isaacs с соавт. В 1992 г. W.M. McDicken с соавт. представил двухмерный цветовой режим ТД, а в 1994 г. A. Fleming с соавт. предложил использовать М-режим цветового ТД для преодоления низкого временного разрешения, свойственного двумерному цветовому режиму ТД. Это позволило оценивать собственно локальную сократимость с помощью внутримиокардиального градиента и относительно независимо от общего движения сердца [4].

ТД представляет собой, по сути, доплеровский метод, поэтому ему присущи все особенности регистрации изображений и закономерности их анализа, используемые при доплеровском картировании кровотока [11]. Движение миокарда, в отличие от кровотока, характеризуется более низкой скоростью (порядка 5–20 см/с) и более мощным по амплитуде отраженным сигналом. В традиционных доплеровских системах, применяемых для оценки кровотока, высокоамплитудный и низкоскоростной сигнал от миокарда считается шумом и удаляется частотными фильтрами, пропускающими только высокочастотные сигналы

(обычно более 400–500 ГЦ). При использовании ТД основная информация содержится в низкочастотном диапазоне и соответственно используются другие настройки частотных фильтров (0–50 ГЦ), позволяющие выделить движение миокарда. Увеличение порога усиления отраженного ультразвукового сигнала позволяет эффективно подавить низкоамплитудный сигнал от кровотока. Следующий необходимый элемент настройки — это подбор определенного скоростного диапазона, отражающего движение миокарда (5–20 см/с). Импульсно-волновой режим ТД позволяет определить максимальную скорость движения ткани на спектрограмме из конкретной зоны интереса, ограниченной расположением контрольного объема [4].

ТД позволяет получить доплеровский сигнал от любой движущейся ткани сердца: миокарда, клапанного аппарата, стенок сосудов и предсердий, дополнительных патологических внутрисердечных образований (тромбы, опухоли, вегетации) и т.д. Наибольшее значение имеет изучение миокарда, так как ему присуща собственно сократительная функция, а движение других тканей сердца большей частью является отражением его общего движения. Сокращение миокарда в поперечном направлении осуществляется в основном за счет циркулярно расположенных волокон в среднем слое миокарда, а в продольном направлении — за счет продольных субэндокардиально расположенных волокон. Функция последних в первую очередь нарушается при ИБС, так как субэндокардиальные слои миокарда находятся в наиболее неблагоприятных условиях коронарного кровоснабжения. Регистрация доплеровского сигнала от миокарда из верхушечных позиций преимущественно отражает вектор продольного сокращения, обусловленного сокращением субэндокардиальных слоев миокарда, так как вектор поперечного сокращения циркулярных волокон лежит под углом  $90^\circ$  по отношению к ультразвуковому лучу и, следовательно, не оказывает влияния на сдвиг частоты доплеровского сигнала. Обратная ситуация наблюдается при регистрации движения миокарда в импульсно-волновом режиме ТД из поперечных сечений, где движение миокарда в основном образуется циркулярно расположенными волокнами миокарда, а продольное движение оказывается под углом  $90^\circ$ , и мы можем им пренебречь. Это положение прекрасно подтверждается на практике. В норме сокращение продольно расположенных волокон миокарда начинается раньше сокращения циркулярно расположенных волокон, что проявляется более коротким периодом от зубца *R* ЭКГ до начала систолической волны

для одних и тех же сегментов миокарда в верхушечных позициях по сравнению с поперечными [4, 11, 23, 52].

Диастолическое движение миокарда в значительной степени напоянает по форме перевернутый трансмитральный кровоток и состоит из двух пиков движения, соответствующих раннему расслаблению и сокращению предсердий. Эти пики по аналогии с трансмитральным кровотоком предложено обозначать буквами *e* и *a* [4].

Таким образом, импульсно-волновой режим тканевого доплера позволяет получить количественную информацию о движении в различные фазы сердечного цикла практически каждого сегмента миокарда, а вернее, даже отдельных миокардиальных слоев каждого из сегментов. Эта информация позволяет более точно характеризовать движение сердца и отдельных его сегментов в норме и выявлять особенности движения при различных физиологических и патологических состояниях.

Данные литературы посвящены изучению диастолической функции ЛЖ с использованием тканевого доплера преимущественно у пациентов с ИБС, метаболическим синдромом и у больных АГ с гипертрофией ЛЖ [4, 11]. Существуют единичные работы, посвященные изучению диастолической функции ЛЖ у больных гипертонической болезнью методом ТД до развития гипертрофии ЛЖ, при 1-й степени АГ [39]. Следует отметить, что в зарубежных и отечественных работах практически не исследовалась связь сегментарной диастолической функции ЛЖ с его геометрической моделью, степенью АГ, показателями суточного профиля АД, динамики сегментарной диастолической функции в результате проводимого гипотензивного лечения, в том числе и  $\beta$ -адреноблокаторами. В этой связи изучение сегментарных диастолических свойств ЛЖ методом импульсного тканевого доплеровского исследования у больных ГБ до эхокардиографических признаков гипертрофии ЛЖ, в зависимости от его геометрической модели, степени АГ, вариабельности суточного ритма АД, на фоне проводимого антигипертензивного лечения  $\beta$ -адреноблокаторами стало предметом нашего изучения, результаты которого представлены в данной монографии.

В результате исследования, при проведении тканевой эхокардиографии, нарушение диастолических свойств миокарда обнаружено почти у 20 % пациентов ГБ без инструментальных признаков глобальной дисфункции ЛЖ (табл. 6.2, 6.3). Это объясняется тем, что в результате снижения податливости стенок при ГБ, тканевая миокардиальная волна *e* значительно умень-



Таблица 6.2

Диастолические показатели каждого сегмента ЛЖ у исследованных больных ГБ с глобальной диастолической дисфункцией ( $n = 87$ ) ( $M \pm SD$ )

№	Стенка	Сегмент	$V_e$ , см/с	$V_a$ , см/с	$e/a$	IVRT, мс
1	Переднеперегородочная	Базальный	13,72 ± 2,11	15,21 ± 3,02	0,80 ± 0,12	83,12 ± 11,31
7		Медиальный	10,61 ± 1,52	12,74 ± 2,08	0,83 ± 0,17	88,14 ± 11,32
2	Передняя	Базальный	9,23 ± 2,81	11,87 ± 1,99	0,82 ± 0,13	73,35 ± 14,92
8		Медиальный	7,31 ± 3,22	8,92 ± 2,86	0,81 ± 0,26	80,95 ± 13,19
14		Верхушечный	12,87 ± 2,16	13,14 ± 2,98	0,77 ± 0,31	93,67 ± 8,16
3	Боковая	Базальный	10,82 ± 1,99	12,82 ± 3,84	0,72 ± 0,25	93,57 ± 10,33
9		Медиальный	14,53 ± 3,45	16,61 ± 4,96	0,74 ± 0,39	93,87 ± 12,4
15		Верхушечный	10,42 ± 2,86	11,76 ± 2,91	0,88 ± 0,14	88,09 ± 15,32
4	Задняя	Базальный	8,11 ± 3,89	9,22 ± 3,84	0,91 ± 0,16	84,85 ± 16,43
10		Медиальный	12,19 ± 4,34	13,49 ± 4,80	0,86 ± 0,25	76,45 ± 14,12
5	Нижняя	Базальный	17,14 ± 4,89	19,99 ± 5,85	0,83 ± 0,11	100,33 ± 7,51
11		Медиальный	18,72 ± 4,76	22,61 ± 6,64	0,82 ± 0,08	102,79 ± 12,56
6	Нижнеперегородочная	Базальный	11,21 ± 2,87	12,32 ± 4,23	0,91 ± 0,07	73,79 ± 21,22
12		Медиальный	9,15 ± 1,87	10,21 ± 2,77	0,92 ± 0,11	82,16 ± 16,78
13	Перегородочная	Верхушечный	13,42 ± 4,1	14,51 ± 3,86	0,89 ± 0,13	96,99 ± 13,89

Таблица 6.3

Диастолические показатели каждого сегмента ЛЖ у больных ГБ с неизменными показателями глобальной диастолической функции ( $n = 160$ ) ( $M \pm SD$ )

№	Стенка	Сегмент	$V_e$ , см/с	$V_a$ , см/с	$e/a$	IVRT, мс
1	Переднеперегородочная	Базальный	17,41 ± 2,39	11,21 ± 2,02	1,54 ± 0,35	73,50 ± 11,57
7		Медиальный	16,51 ± 2,83	11,91 ± 4,54	1,38 ± 0,22	87,7 ± 14,1
2	Передняя	Базальный	16,57 ± 3,8	13,93 ± 3,32	1,19 ± 0,47	73,33 ± 10,51
8		Медиальный	16,57 ± 3,8	13,93 ± 3,32	1,19 ± 0,47	73,33 ± 10,51
14		Верхушечный	12,22 ± 3,23	9,82 ± 2,23	1,24 ± 0,43	93,76 ± 9,18
3	Боковая	Базальный	14,36 ± 3,52	9,98 ± 3,79	1,44 ± 0,57	93,78 ± 9,45
9		Медиальный	14,39 ± 3,19	12,21 ± 2,85	1,17 ± 0,55	93,94 ± 8,01
15		Верхушечный	12,51 ± 4,12	13,69 ± 1,89	0,91 ± 0,34*	87,12 ± 12,65
4	Задняя	Базальный	16,67 ± 3,29	25,67 ± 5,21	0,64 ± 0,42*	100,77 ± 15,9
10		Медиальный	17,53 ± 4,1	22,63 ± 5,87	0,77 ± 0,41*	93,99 ± 17,9
5	Нижняя	Базальный	18,69 ± 2,65	22,36 ± 2,49	0,83 ± 0,32*	87,61 ± 11,83
11		Медиальный	18,51 ± 2,79	11,42 ± 2,26	1,62 ± 0,34	80,97 ± 12,29
6	Нижнеперегородочная	Базальный	14,18 ± 2,44	12,85 ± 3,07	1,10 ± 0,31	80,78 ± 10,53
12		Медиальный	13,72 ± 2,37	11,43 ± 2,6	1,20 ± 0,3	73,48 ± 9,8
13	Перегородочная	Верхушечный	14,71 ± 4,56	11,62 ± 3,45	1,26 ± 0,34	93,14 ± 10,14

Примечание. \* $p < 0,05$ .

шается и достигает своей пиковой скорости позже, чем волна  $E$  трансмитрального доплеровского потока. Это, во-первых, приводит к увеличению времени изоволюмического расслабления (более 80 мс), а во-вторых, значительная редукиция волны  $A$  определяет и отсутствие изменений при исследовании соотношения  $E/A$ . При тканевой импульсной эхокардиографии миокардиальная волна расслабления ЛЖ  $a$  всегда определяется как истинное значение, не изменяясь под воздействием гемодинамических факторов (т.е. не зависит от преднагрузки ЛЖ, что характерно для обычного доплеровского исследования [4]). В результате этого и соотношение пиковых скоростей волн расслабления  $e/a$  определяется более точно, что и выявлено в настоящем исследовании по его уменьшению менее 1,0.

Данные изменения при проведении сегментарной тканевой эхокардиографии статистически значимо ( $p < 0,05$ ) регистрировались в верхушечном сегменте боковой стенки, базальном и медиальном сегментах задней и базальном сегменте нижней стенки (табл. 6.3). Именно в них выявились ранние признаки диастолической дисфункции ЛЖ, когда глобальная диастолическая функция была не нарушена.

Таким образом, проведение тканевой доплер-эхокардиографии позволяет выявить сегментарные диастолические нарушения в ЛЖ при отсутствии признаков его глобальной диастолической дисфункции.

### **6.3. Изменение диастолической функции левого желудочка в зависимости от степени тяжести гипертонической болезни и циркадных колебаний АД**

В настоящее время высокоинформативным методом обследования больных с АГ является суточное мониторирование артериального давления [22, 27, 49]. Этот неинвазивный метод привлекателен своей доступностью, при этом его результаты хорошо согласуются с данными, полученными при внутриаrтериальном мониторировании АД [22]. С помощью этого исследования удастся достаточно точно оценить степень АГ и суточный профиль артериального давления [18, 19].

Важнейшей характеристикой суточного профиля является вычисление средних величин АД, полученных в течение суток, дня, ночи и других выделенных временных интервалов. Впервые

прогностическое значение средних величин АД, получаемых в результате суточного мониторирования, и их существенное преимущество по сравнению с традиционными (разовыми) измерениями продемонстрировали М. Sokolov и соавт. (1980, цит. по: [21]). В многочисленных исследованиях последних лет, развивающих это направление, показано, что средние величины артериального давления значительно сильнее коррелируют со степенью и выраженностью поражения органов-мишеней, позволяют исключать гипердиагностику при «гипертонии белого халата» и недооценку тяжести состояний у пациентов с кратковременными и ночными подъемами АД [21]. Нормальными уровнями для артериального давления, полученного при его суточном мониторировании, необходимо считать показатели, не превышающие 135/85 мм рт. ст. в период бодрствования и 120/75 мм рт. ст. в период сна [27].

Однако, хотя средние величины артериального давления дают чрезвычайно важную информацию о выраженности артериальной гипертензии у конкретного больного и обладают высокой прогностической значимостью, они не отражают всего многообразия колебаний артериального давления. Известно, что уровень артериального давления в течение суток может изменяться под действием различных факторов более чем на 50 мм рт. ст. [55, 56]. В настоящее время показано, что многие индексы, характеризующие циркадные ритмы артериального давления, обладают самостоятельной прогностической значимостью, сравнимой со значимостью средних величин, что послужило причиной интенсивного изучения variability артериального давления в последние годы [67, 68, 81].

Существует несколько составляющих variability артериального давления, которая имеет сложную систему многоуровневой регуляции. В ее формировании участвуют биоритмы различных структур организма, включая центральную нервную систему, сердце, сосуды и гормоны. На уровне центральной нервной системы большое значение имеет суточная периодичность возбуждения и торможения в коре головного мозга и ретикулярной формации. На системном уровне важное место отводится variability общего периферического сосудистого сопротивления и сердечного выброса, на региональном — меняющейся потребности в кровоснабжении головного мозга и других органов [55, 56]. На молекулярном уровне к детерминирующим факторам относят цикличность активности баро- и

хеморецепторов сосудов, α- и β-рецепторов сосудов сердечно-сосудистой системы [22]. Из них важнейшим признается волнообразное изменение в течение суток чувствительности барорецепторов, которые осуществляют буферное воздействие на спонтанную вариабельность [27]. Несмотря на существенный вклад барорецепторов сосудов в формирование спонтанной вариабельности артериального давления, главенствующую роль во влиянии на циркадный ритм артериального давления играют центральные механизмы [49].

Метод суточного мониторинга АД позволяет произвести расчет показателей вариабельности стандартного отклонения артериального давления от его среднего значения, полученных в течение суточных периодов бодрствования и сна. Суточная вариабельность у здоровых в возрасте 20–60 лет составляет около 10 % от среднего уровня систолического и диастолического АД [22]. Именно поэтому однократные измерения АД являются недостаточно информативными и даже недостоверными и могут вести к неточности результатов, полученных при статистической обработке. У больных гипертонической болезнью отмечаются значительные колебания артериального давления днем (до 20–30 мм рт. ст.) и меньшие ночью (до 10 мм рт. ст.). В отличие от здоровых, для большинства (75 %) больных эссенциальной гипертензией характерна большая вариабельность артериального давления [27].

Особое значение у больных артериальной гипертензией имеют нарушения нормального суточного профиля артериального давления [55, 56]. Для его анализа применяют простую и надежную оценку его амплитуды на основе показателя степени ночного снижения систолического или диастолического артериального давления и величину утреннего подъема АД [22, 27]. Именно для этих индексов широко изучается их прогностическая ценность у больных артериальной гипертензией.

Анализ суточных кривых АД свидетельствует о выраженном его росте в ранние утренние часы: примерно в период от 4.00 до 10.00 происходит подъем АД от минимальных ночных значений до дневного уровня, причем характер утреннего подъема существенно различается в зависимости от характера двухфазного ритма АД [48, 49]. Имеются данные, что величина утреннего подъема АД взаимосвязана со структурно-геометрическими изменениями левого желудочка [79], более того, многими исследователями утренний подъем АД рассматривается в качестве триггера сердечно-сосудистых осложнений [81].

Другой критической характеристикой суточного ритма АД является степень ночного снижения АД. Уровень ночного АД, как и его утренний подъем, тесно связан с повышением концентрации вазоактивных веществ в плазме крови [27] и является фактором, тесно коррелирующим с поражением органов-мишеней, и, по-видимому, имеет большое значение в прогнозе заболевания. Некоторые авторы полагают, что существенную роль в недостаточном снижении АД в ночные часы может играть истощение симпатической нервной системы [42], хотя влияние изменений вегетативного тонуса на этот параметр находится в стадии интенсивного изучения.

На основании степени ночного снижения АД предложено разделять больных на группы. Некоторые авторы выделяют лишь два типа суточного профиля АД: дипперы (СНС АД от 10 до 20 %) и нондипперы (СНС АД менее 10 %) [22]. По данным других исследователей, выделяют четыре типа суточных кривых АД: дипперы, нондипперы (СНС АД от 0 до 10 %), найтпикеры (СНС АД меньше 0) и гипердипперы (СНС АД более 20 %) [25]. Отмечают, что нондипперы и найтпикеры чаще встречаются среди больных симптоматическими эндокринными и реноваскулярными артериальными гипертензиями [48]. Но многие авторы подчеркивают, что невозможно установить нозологический диагноз лишь по профилю колебаний АД, так как снижение СНС АД может отмечаться при тяжелом течении артериальной гипертензии любого генеза [55, 56]. На выраженность ночного снижения АД оказывают влияние различные факторы: возраст, длительность сна, состояние толерантности к углеводам, курение [49], раса, а также количество потребляемой соли [55]. Имеются данные, что частота нефизиологического циркадного ритма АД увеличивается с ростом тяжести гипертонической болезни [22]. Некоторые исследователи указывают, что для более точной оценки принадлежности каждого пациента к тому или иному типу суточного профиля АД необходимо проведение 48-часового мониторинга АД или повторных мониторингов для улучшения воспроизводимости результатов [42].

Имеются данные, что опасно не только недостаточное, но и избыточное ночное снижение АД. При наличии у пациентов сопутствующего атеросклеротического поражения коронарных и мозговых артерий чрезмерное снижение АД в ночное время чревато развитием гипоперфузионных осложнений [27].

Таким образом, взаимоотношения структурных и функциональных изменений сердца при артериальной гипертензии меж-

ду собой, а также с особенно-стями колебаний АД остаются предметом обсуждения, и окончательные акценты еще не составлены, многие вопросы продолжают быть предметом дискуссии. Проблема о взаимосвязи особенностей циркадных колебаний АД со степенью нарушения диастолической функции ЛЖ, особенно при применении тканевого доплера, в литературе практически не освещена, что и явилось предметом нашего исследования.

В зависимости от степени тяжести гипертензии по классификации ВОЗ/МОАГ 1999 г. все больные были разделены на три группы: группу 1 составили 125 больных с I ст. АГ, группу 2 — 106 пациентов со II ст. АГ, в группу 3 вошли 16 пациентов с III ст. АГ (таб. 6.4).

При изучении диастолической функции ЛЖ, как качественного показателя (табл. 6.5), нами обнаружено, что частота ее нарушения значительно увеличивалась по мере утяжеления АГ, при этом обнаруженные различия были статистически значимыми. Это логично, не требует объяснений и не расходится с многочисленными данными литературы.

Дальнейшим этапом исследования было изучение параметров диастолического наполнения ЛЖ в зависимости от суточного профиля АД. Все пациенты были разделены на 4 группы (на базе такого показателя, как степень ночного снижения диастолического АД) [50]. Характеристики групп представлены в табл. 6.5.

Таблица 6.4

Частота встречаемости глобальной диастолической дисфункции левого желудочка при различных степенях тяжести АГ

Степень тяжести АГ	Число больных	Процент больных
I ( $n = 125$ )	12	9,6
II ( $n = 106$ )	46	43,4 $p_{2-1} < 0,05$
III ( $n = 16$ )	12	75,3 $p_{3-1} < 0,05$ $p_{2-1} < 0,05$

Примечание.  $p$  — достоверность различий между группами.

Таблица 6.5

Распределение больных гипертонической болезнью в зависимости от суточного профиля АД

Тип суточного профиля АД	Число больных	Процент больных
Дипперы (СНС ДАД от 10 до 20 %)	86	34,8
Нондипперы (СНС ДАД менее 10 %)	72	29,1
Найтпикеры (СНС ДАД меньше 0)	35	14,2
Гипердипперы (СНС ДАД более 20 %)	54	21,9
Всего...	247	100

Таблица 6.6

Некоторые показатели суточного мониторирования АД в зависимости от типа циркадного профиля у больных гипертонической болезнью ( $M \pm SD$ )

Показатель	Дипперы (n = 86)	Нондипперы (n = 72)	Найтпикеры (n = 35)	Гипердипперы (n = 54)
СНС ДАД, %	15,41 ± 3,3 <sup>*,s,&amp;</sup>	5,19 ± 3,18 <sup>*,s</sup> &	-3,58 ± (-1,25) <sup>*,**,\$</sup>	25,46 ± 5,65 <sup>*,**,&amp;</sup>
ЧСС <sub>ср.сут</sub>	73 ± 8	71 ± 9	68 ± 11	71 ± 8
Цирк, индекс	1,26 ± 0,10	1,23 ± 0,12	1,23 ± 0,06	1,26 ± 0,11
САД <sub>дн</sub>	146,7 ± 27,6	145,6 ± 14,8	161,2 ± 31,3 <sup>**</sup>	164,4 ± 30,6 <sup>*,*</sup>
VarСАД <sub>дн</sub> , %	20,3 ± 8,0 <sup>**</sup>	16,3 ± 5,2	19,3 ± 4,8 <sup>**</sup>	21,8 ± 5,1 <sup>**</sup>
maxСАД <sub>дн</sub>	203,8 ± 8,0 <sup>**</sup>	183,1 ± 23,3	208,6 ± 45,2 <sup>**</sup>	219,3 ± 44,1 <sup>**</sup>
minСАД <sub>дн</sub>	107,9 ± 15,9	112,4 ± 20,4	128,8 ± 22,9 <sup>*,**</sup>	117,4 ± 27,6
1п (ИВСАД <sub>дн</sub> )	3,43 ± 1,04	3,84 ± 1,03 <sup>*</sup>	4,15 ± 0,35 <sup>*</sup>	4,10 ± 0,90 <sup>*</sup>
1п (ИПСАД <sub>дн</sub> )	4,48 ± 1,52	4,73 ± 1,65	5,42 ± 1,19 <sup>*</sup>	5,50 ± 1,40 <sup>*</sup>
ДАД <sub>дн</sub>	87,7 ± 12,0	87,9 ± 13,3	93,2 ± 14,3	94,9 ± 14,2
VarДАД <sub>дн</sub> , %	10,9 ± 3,2	10,7 ± 2,8	11,8 ± 3,5	11,6 ± 2,5
maxДАД <sub>дн</sub>	112,4 ± 17,6	112,8 ± 17,9	122,4 ± 20,1 <sup>*,**</sup>	123,2 ± 15,2 <sup>*,**</sup>
minДАД <sub>дн</sub>	63,8 ± 14,2	63,9 ± 16,6	68,6 ± 15,4 <sup>*,**</sup>	67,7 ± 14,9 <sup>*,**</sup>
1п(ИВДАД <sub>цн</sub> )	3,09 ± 1,49	3,27 ± 1,41	3,76 ± 0,58 <sup>*</sup>	3,80 ± 0,80 <sup>*</sup>
1п(ИПДАД <sub>цн</sub> )	3,28 ± 1,75	3,54 ± 2,01	4,34 ± 1,37 <sup>*</sup>	4,20 ± 1,30 <sup>*</sup>
СрАД <sub>дн</sub>	107,1 ± 16,0	108,4 ± 15,4	115,4 ± 19,5	117,7 ± 19,2 <sup>*,**</sup>
VarСрАД <sub>дн</sub>	11,9 ± 3,0	11,21 ± 3,2	12,8 ± 3,6	12,9 ± 3,1
САД <sub>н</sub>	128,0 ± 19,8	136,8 ± 20,7	172,0 ± 35,0 <sup>*,**,\$</sup>	130,9 ± 22,6
VarСАД <sub>н</sub>	13,5 ± 8,5	11,6 ± 5,0	15,2 ± 8,5	15,5 ± 9,7
maxСАД <sub>н</sub>	152,1 ± 31,9	158,5 ± 25,1	208,2 ± 35,8 <sup>*,**,\$</sup>	161,1 ± 30,4 <sup>*</sup>
minСАД <sub>н</sub>	107,6 ± 18,7	118,9 ± 17,3 <sup>*</sup>	150,8 ± 36,8 <sup>*,**,\$</sup>	108,7 ± 21,6
1п (ИВСАД <sub>н</sub> )	3,19 ± 2,30	3,92 ± 1,36	4,60 ± 0,16 <sup>*,**,\$</sup>	3,50 ± 1,50
1п (ИПСАД <sub>н</sub> )	3,34 ± 2,14	4,96 ± 1,89 <sup>*,s</sup>	5,70 ± 0,60 <sup>*,**,\$</sup>	4,00 ± 1,70
ДАД <sub>н</sub>	74,2 ± 11,3	83,4 ± 12,7 <sup>*,s</sup>	96,6 ± 13,8 <sup>*,**,\$</sup>	70,8 ± 12,6
VarДАД <sub>н</sub>	8,0 ± 3,1	9,7 ± 3,3 <sup>*</sup>	11,4 ± 4,7 <sup>*</sup>	10,2 ± 4,5 <sup>*</sup>
maxДАД <sub>н</sub>	89,7 ± 15,8	99,1 ± 14,7 <sup>*,s</sup>	130,0 ± 50,5 <sup>*,**,\$</sup>	88,9 ± 17,6
minДАД <sub>н</sub>	61,9 ± 10,1	66,1 ± 15,9 <sup>s</sup>	81,2 ± 12,2 <sup>*,**,\$</sup>	54,4 ± 15,3
1п (ИВДАД <sub>н</sub> )	2,67 ± 1,79	3,63 ± 1,46 <sup>*,s</sup>	4,40 ± 0,9 <sup>*,**,\$</sup>	2,40 ± 1,50
1п(ИПДАД <sub>н</sub> )	2,31 ± 1,67	3,73 ± 2,00 <sup>*,s</sup>	4,50 ± 1,10 <sup>*,**,\$</sup>	1,90 ± 1,70
САД <sub>сут</sub>	137,3 ± 22,1	141,2 ± 17,2	166,6 ± 32,7 <sup>*,**,\$</sup>	147,7 ± 24,5
ДАД <sub>сут</sub>	80,9 ± 11,6	85,7 ± 12,9	94,9 ± 13,7 <sup>*,**,\$</sup>	82,8 ± 13,0
СрАД <sub>сут</sub>	99,6 ± 14,4	104,3 ± 14,2	118,1 ± 19,4 <sup>*,**,\$</sup>	104,0 ± 16,2
СИ САД	1,15 ± 0,15 <sup>**, &amp;</sup>	1,07 ± 0,11 <sup>&amp;</sup>	0,94 ± 0,07	1,27 ± 0,18 <sup>*,**,&amp;</sup>
СИ ДАД	1,18 ± 0,05 <sup>**, &amp;</sup>	1,06 ± 0,03 <sup>&amp;</sup>	0,96 ± 0,04	1,35 ± 0,11 <sup>*,**,&amp;</sup>

Примечание. Во всех случаях  $p < 0,05$ ; \* — по сравнению с группой дипперов; \*\* — по сравнению с группой нондипперов; \$ — по сравнению с группой гипердипперов; & — по сравнению с группой найтпикеров.

Физиологический профиль АД имели лишь 34,8 % больных гипертонической болезнью, у остальных же 65,2 % пациентов были представлены различные типы патологических суточных профилей АД.

Анализируя приведенные в табл. 6.6 данные, нетрудно убедиться, что наиболее неблагоприятным по своим характеристи-



кам был суточный профиль АД в группе найтпикеров. В нее входили пациенты, у которых в ночные часы отмечалось не снижение, а повышение как систолического, так и диастолического АД. В данной группе наиболее высокими были такие показатели, как индекс времени и индекс площади для систолического и диастолического АД, причем рассчитанные как за сутки, так и отдельно за периоды бодрствования и сна, а также среднесуточные и ночные величины систолического, диастолического и среднего АД. В группе гипердипперов (пациентов, у которых степень ночного снижения диастолического АД составила более 20 %) отмечались достоверно более высокие по сравнению с остальными группами средненежные показатели систолического, диастолического и среднего АД.

Таким образом, наиболее неблагоприятными по своим характеристикам у больных гипертонической болезнью были варианты патологического профиля АД в группах найтпикеров и гипердипперов.

Кроме изучения многочисленных показателей, определяемых при суточном мониторинговании АД, мы исследовали особенности кардиогемодинамики в группах пациентов с различным суточным профилем АД (табл. 6.7). При этом вновь обращала на себя внимание группа найтпикеров. Здесь, в группе, отмечались

Таблица 6.7

Состояние кардиогемодинамики в зависимости от суточного профиля АД ( $M \pm SD$ )

Показатель	Дипперы (n = 86)	Нондипперы (n = 72)	Найтпикеры (n = 35)	Гипердипперы (n = 54)
ЛП	3,5±0,4	3,6±0,4	4,1±0,6* **	3,9±0,5* **
КДР ЛЖ	4,54±0,29	4,79±0,51*	4,76±0,40*	4,65±0,70
КДО ЛЖ	94,96±13,62	108,52±26,33	106,29±20,82	102,73±37,79
КСР ЛЖ	2,75±0,29	2,99±0,35* &	2,73±0,30	3,08±0,64* &
КСО ЛЖ	28,78±7,43	35,47±10,16* &	28,22±6,87	39,70±21,38* &
УО ЛЖ	66,17±11,97	72,95±20,46* §	78,07±17,79* §	63,03±16,85
ТМЖП	1,09±0,22	1,20±0,27*	1,29±0,11*	1,29±0,24*
ТЗС ЛЖ	1,02±0,17	1,10±0,20*	1,23±0,16* **	1,16±0,18*
ОТС ЛЖ	0,46±0,08	0,49±0,12	0,53±0,08*	0,54±0,11*
ММ ЛЖ	198,2±63,6	246,6±73,2*	276,6±48,4* **	264,0±113,2*
ИМТ	26,7±3,9	27,4±3,9	28,7±3,8*	28,7±3,6*
ИММ ЛЖ	107,2±26,0	133,2±35,9*	147,6±27,2* §	126,1±40,0*
ФВ	70,4±6,8 <sup>§</sup>	68,9±5,6 <sup>§</sup>	73,0±6,1** §	64,0±4,1
СУ	39,6±5,9 <sup>§</sup>	37,3±5,2 <sup>§</sup>	42,6±5,4* ** §	34,1±3,6

Примечание. Во всех случаях  $p < 0,05$ ; \* — по сравнению с группой дипперов; \*\* — по сравнению с группой нондипперов; § — по сравнению с группой гипердипперов; & — по сравнению с группой найтпикеров.

достоверно большие размеры левого предсердия (117 % по сравнению с дипперами и 114 % по сравнению с нондипперами), достоверно большая толщина межжелудочковой перегородки (118 % по сравнению с дипперами), задней стенки левого желудочка (121 % по сравнению с дипперами и 112 % по сравнению с нондипперами), а также достоверно большая относительная толщина стенки ЛЖ (115 % по сравнению с дипперами). Кроме того, пациенты данной группы имели самые большие показатели массы миокарда ЛЖ (140 % по сравнению с дипперами и 112 % по сравнению с нондипперами) и индекса массы миокарда ЛЖ (138 % по сравнению с дипперами и 117 % по сравнению с гипердипперами,  $p < 0,05$ ). Интересно, что в данной группе пациентов были достоверно выше ударный объем, фракция выброса и степень систолического укорочения левого желудочка. Возможно, это связано с тем, что у больных-найтпикеров отмечается повышение тонуса симпатической нервной системы [20] и, как следствие, гиперкинетический тип гемодинамики.

Группа гипердипперов также отличалась от остальных по ряду показателей: пациенты этой группы имели больший размер левого предсердия (112 % по сравнению с дипперами и 108 % по сравнению с нондипперами), большую толщину межжелудочковой перегородки (118 % по сравнению с дипперами), задней стенки ЛЖ (114 % по сравнению с дипперами) и большую относительную толщину стенки ЛЖ (114 % по сравнению с дипперами,  $p < 0,05$ ). Кроме того, в этой группе были достоверно наиболее низкие ударный объем ЛЖ (86 % по сравнению с дипперами и 81 % по сравнению с найтпикерами), фракция выброса ЛЖ (90 % по сравнению с дипперами, 93 % по сравнению с нондипперами и 87 % по сравнению с найтпикерами) и степень систолического укорочения левого желудочка (86 % по сравнению с дипперами, 91 % по сравнению с нондипперами и 80 % по сравнению с найтпикерами). Минимальные отклонения от нормальных показателей демонстрировали пациенты в группе дипперов.

Учитывая все вышеизложенное, интересно было изучить диастолические свойства миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью с помощью тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии в зависимости от степени ночного снижения диастолического АД.

При изучении частоты встречаемости глобальной диастолической дисфункции ЛЖ при различных вариантах суточного профиля АД получены данные, представленные в табл. 6.8.

Согласно полученным данным, наиболее часто диастолическая дисфункция левого желудочка встречалась в группе пациентов-найтпикеров, причем различия со всеми остальными группами были высоко достоверными ( $p < 0,001$ ). В группах нондипперов и гипердипперов, по сравнению с дипперами, также отмечено более частое наличие диастолической дисфункции ЛЖ ( $p < 0,05$ ).

При посегментарном исследовании диастолических свойств миокарда ЛЖ у больных ГБ с различными типами суточного профиля АД были выявлены изменения, представленные в табл. 6.9. В результате исследования с помощью тканевого доплера и у оставшихся 12 пациентов из группы найтпикеров, у которых при обычном эхокардиографическом исследовании не обнаружено признаков нарушения наполнения ЛЖ, зарегистрировано наличие дисфункционирующих сегментов. В других изу-

Таблица 6.9  
Частота встречаемости сегментарной диастолической дисфункции левого желудочка у больных ГБ с различными типами суточного профиля АД

Тип суточного профиля АД	Число больных	Процент больных
Дипперы ( $n = 86$ )	17	19,8
Нондипперы ( $n = 72$ )	20	27,8 $p_{1-2} < 0,05$
Найтпикеры ( $n = 35$ )	35	100 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Гипердипперы ( $n = 54$ )	20	37,1 $p_{1-4} < 0,05$

Примечание.  $p$  — достоверность различий между группами пациентов.

Таблица 6.8

Частота встречаемости диастолической дисфункции левого желудочка у больных с различными типами суточного профиля АД

Тип суточного профиля АД	Число больных	Процент больных
Дипперы ( $n = 86$ )	12	13,9
Нондипперы ( $n = 72$ )	18	25,2 $p_{1-2} < 0,05$
Найтпикеры ( $n = 35$ )	23	65,7 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Гипердипперы ( $n = 54$ )	16	29,6 $p_{1-4} < 0,05$

Примечание.  $p$  — достоверность различий между группами.

чаемых группах увеличение частоты регистрации сегментарных диастолических расстройств по сравнению с обычным эхокардиографическим исследованием не достигло статистической значимости.

Таким образом, существенным параметром суточного профиля АД, влияющим на диастолические свойства миокарда, является вариабельность артериального давления, а именно степень его ночного снижения. При проведении тка-

невой миокардиальной доплер-эхокардиографии у всех пациентов с гипертонической болезнью, имеющих патологический профиль артериального давления без признаков его ночного снижения, выявлены признаки сегментарной диастолической дисфункции ЛЖ.

Проведение тканевого доплеровского исследования не стало рутинным методом диагностики начальных стадий развития сердечной недостаточности в связи с необходимостью наличия дорогостоящего современного оборудования, пока недоступного для широкой врачебной практики. Поэтому нами предложен способ ранней диагностики диастолических расстройств ЛЖ у больных ГБ с помощью косвенного переноса данных тканевого доплера на широко используемые, в связи с их простотой и доступностью, данные эхокардиографии и суточного мониторирования АД. Это — размер левого предсердия (его гипертрофия в значительной степени затрудняет возможности исключения псевдонормального трансмитрального спектра в связи с развивающейся «предсердной подкачкой»), среднее ночное диастолическое АД (в результате проводимых нами исследований при отсутствии снижения ночного диастолического АД в 100 % случаев регистрируются сегментарные диастолические расстройства) и индекс массы тела, который, по данным литературы, достаточно четко коррелирует с параметрами диастолического наполнения.

Для этого предложен интегральный критерий (К) ранней инструментальной диагностики диастолической дисфункции ЛЖ у больных ГБ, на основании определения величины левого предсердия (ЛП, см), среднего ночного АД по данным суточного профиля АД, индекса массы тела (ИМТ):

$$K = \frac{\text{ЛП (см)} \times \text{ср. ДАД}_n \text{ (мм рт. ст.)} \times \text{ИМТ}}{10\,000}.$$

При его значении более 8 усл. ед. можно косвенно судить о сегментарных нарушениях расслабления миокарда ЛЖ, несмотря на неизменные показатели его глобальной диастолической функции.

Чувствительность метода составила 89 %, специфичность 85, предсказующая ценность положительного результата 79, предсказующая ценность отрицательного результата 95 %.

Достаточно информативно значение определения этого коэффициента на практике демонстрирует следующий клинический случай.

Пациент Ч., 36 лет. В течение последних 4 лет отмечает постоянные значения АД на уровне 140/90 мм рт. ст. без каких-либо субъективных ощущений. При объективном осмотре отклонений от нормы не выявлено. АД на обеих руках 140/90 мм рт. ст.

ЭКГ — ритм синусовый, признаков гипертрофии левого желудочка не выявлено.

Суточное мониторирование ЭКГ и АД. Заключение — динамика ЧСС без особенностей. Снижение ночью ЧСС недостаточное. Ишемических изменений сегмента ST—T не обнаружено.

Средняя величина систолического и диастолического АД в течение всего времени наблюдения без существенных особенностей. Снижение систолического и диастолического АД ночью недостаточное. Среднее ночное диастолическое АД 89 мм рт. ст.

**ПРОТОКОЛ ЭХОКАРДИОГРАФИИ  
С ОЦЕНКОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ  
И ТКАНЕВОЙ ДОППЛЕРОГРАФИЕЙ**

Ф.И.О. ... Возраст 36 лет Дата 1.07.2003 г.

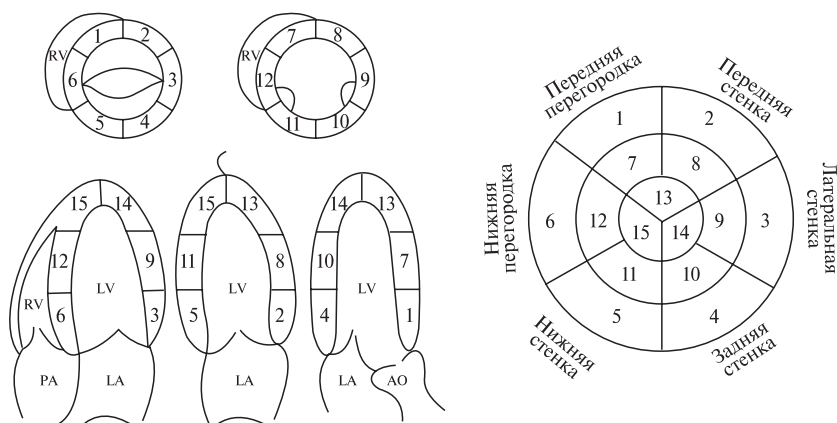
Диагноз: Гипертоническая болезнь

Рост 179 см. Масса 88 кг. Площадь поверхности тела 2,07 м<sup>2</sup>

АД систолическое — 140. Диастолическое — 90. Среднее — 106 мм рт. ст., ЧСС — 66

Аорта	33 мм (норма до 37 мм)
Стенки аорты не изменены	
Аортальный клапан, раскрытие	21 мм (норма 18 мм и больше)
Левое предсердие	35 мм (норма до 40 мм)
Правый желудочек КДР:	15,7 мм (норма до 30 мм)
КДО	70 мл
КСР	8,28 мм
КСО	28 мл
Левый желудочек КДР:	50 мм (норма до 57 мм)
КДО	117 мл
КСР	29 мм
КСО	33 мл
Межжелудочковая перегородка, толщина:	
в диастолу	11 мм (норма 7—11 мм)
в систолу	18 мм
систолическое утолщение	38 % (10—20 %)
Задняя стенка левого желудочка, толщина:	
в диастолу	10 мм (норма 7—11 мм)
в систолу	17 мм
систолическое утолщение	41 % (10—20 %)
Масса миокарда левого желудочка	153 г (норма до 200 г)
Индекс массы миокарда ЛЖ	73 г/м <sup>2</sup> (М < 134, Ж < 110)
Индекс объем/масса	0,77 (норма 0,67—0,85)
ЗС ЛЖ/КДР	0,2

МЖП/ЗС ЛЖ	1,1
Диастолическая функция левого желудочка:	
<i>E</i>	107 см/с
<i>A</i>	82 см/с
<i>E/A</i>	1,3 (норма > 1)
Время изоволюметрического расслабления (IVRT) 80 (30–80 мс)	
Диастолическая функция правого желудочка:	
<i>E</i>	68 см/с
<i>A</i>	47 см/с
<i>E/A</i>	1,44 (норма > 1)
Время изоволюметрического расслабления (IVRT) 73 (30–80 мс)	
Предсердно-желудочковое отношение (ЛП/КДР ЛЖ)	0,66 (норма 0,5–0,6)
Фракция выброса (EF):	
по Тейч — Холцу	72 % (норма 55–75 %)
по Симпсону	65 %
Систолическое укорочение (FS)	42 % (норма 30–45 %)
Скорость циркулярного укорочения волокон по Fortuin (Vcf)	1,44 с (норма 0,9–1,45)
Ударный объем	86 мл (М 90–120, Ж 70–90)
Минутный объем	5,67 л/мин (норма 4–6)
Ударный индекс	41 мл (норма 35–55 мл)
Сердечный индекс	2,73 л/(мин · м <sup>2</sup> ) (норма 2,5–5)
Общее периферическое сопротивление сосудов	1503 (дин · с)/см <sup>5</sup> (норма 900–1800)
Среднее давление в легочной артерии	14 мм рт. ст. (норма 10–20)



Показатели сегментарной гемодинамики левого желудочка (тканевая доплерография).

Таблица скоростных показателей сегментарной гемодинамики левого желудочка (тканевая доплерография)

№	Стенка	Сегмент	$V_s$ , см/с	$V_e$ , см/с	$V_a$ , см/с	$e/a$	IVRT, мс
1	Переднеперегородочная	Базальный	10	15,5	13,6	1,1397	100
7		Медиальный	8	13,3	10,3	1,2913	100
2	Передняя	Базальный	11,7	12,5	8	1,5625	93
8		Медиальный	9,8	15	8,3	1,8072	100
14		Верхушечный	10,8	13,1	8,7	1,5057	67
3	Боковая	Базальный	13,9	22,8	11,9	1,916	93
9		Медиальный	17,2	21,6	15	1,44	87
15		Верхушечный	14,2	16,2	9,2	1,7609	107
4	Задняя	Базальный	11,9	20,8	17,5	0,886	67
10		Медиальный	9,8	14,8	10	1,48	93
16		Верхушечный	11,2	12,9	8,7	1,4828	73
5	Нижняя	Базальный	13,6	20	8,6	2,3256	67
11		Медиальный	10,4	18,3	8,3	2,2048	73
6	Нижнеперегородочная	Базальный	12,2	13,6	11,1	1,2252	107
12		Медиальный	10,4	12,3	7,5	1,64	93
13	Перегородочная	Верхушечный	12,2	12,5	8,3	1,506	60

### Комментарии

Полости сердца не расширены. Миокард левого желудочка не гипертрофирован. Стенки аорты не изменены. Клапаны не изменены. Сокращение стенок синергичное, зоны локального нарушения сократительной способности не выявлены.

Глобальная диастолическая функция левого желудочка не нарушена.

Выявлена сегментарная диастолическая дисфункция по  $e/a$  менее 1,0 в заднебазальном сегменте.

Диастолическая функция правого желудочка не нарушена. Зарегистрирован поток митральной регургитации I степени, других патологических потоков не выявлено. Показатели сократительной функции левого желудочка в пределах средних величин. Показатели насосной функции желудочка в пределах средних величин. Периферическое сопротивление сосудов в пределах средних величин. Среднее давление в легочной артерии не повышено.

### Заключение

Митральная регургитация минимальной степени на фоне неизменного клапана.

Эукинетический тип центральной гемодинамики с нормальным ОПСС, без признаков легочной гипертензии. Сегментарная диастолическая дисфункция левого желудочка.

Расчет коэффициента:

$$K = \frac{85 \times 35 \times 17}{10\,000} = 8,41.$$



Таким образом, значение коэффициента  $K_{8,41}$  показывает наличие признаков гипертонического сердца при неизменных значениях глобальной диастолической функции ЛЖ.

Полученные данные свидетельствуют о сложных патогенетических взаимоотношениях между циркадными колебаниями АД и диастолическими нарушениями ЛЖ у больных гипертонической болезнью.

#### **6.4. Значение нарушений метаболизма миокарда в развитии диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью**

Важный аспект патогенеза гипертонического сердца — это изучение метаболических изменений, которые могут привести к развитию диастолической дисфункции как на фоне гипертрофии миокарда ЛЖ, так и без нее [35, 84].

Современная трактовка ремоделирования миокарда предполагает развитие в кардиомиоцитах не только структурных изменений, но и сугубо функциональных нарушений, включающих, в частности, нарушения их метаболизма. В недавно вышедшем обзоре M. van Bilsen и соавт. [84] впервые вводится понятие «метаболическое ремоделирование» миокарда при ХСН, включающее целый ряд разнообразных патогенетических факторов. Придерживаясь подобного широкого толкования метаболической дисфункции миокарда при ХСН, возможно выделить следующие ее важнейшие аспекты: изменение активности внутриклеточных ферментов, выполняющих важные регуляторные функции (NO-синтетазы, протеинкиназы С, митоген-активируемых протеинкиназ и многих других), изменение ионного гомеостаза кардиомиоцитов (особое внимание системе внутриклеточного депонирования и высвобождения ионов кальция), молекулярные изменения в кардиомиоцитах, ведущие к инициации и усилению процесса апоптоза, нарушения в системе ядерных транскрипционных факторов, регулирующих процессы экспрессии различных внутриклеточных белков, и наконец, значительные изменения претерпевает метаболическая активность межклеточного вещества и интерстиция миокарда. Последний механизм представлен двумя одновременно протекающими процессами — интенсивным коллагенообразованием фибробластами, с одной

стороны, и протеолитической деградацией коллагена под действием матриксных металлопротеиназ — с другой [29, 35].

Но наиболее ярким и классическим проявлением метаболического ремоделирования при ХСН являются изменения энергетического метаболизма миокарда, связанные с клеточным энергодифицитом и нарушением функционирования митохондрий. Известно, что в норме в сердечной мышце имеется сопряжение между метаболизмом углеводов и жирных кислот [42–44]. Среди утилизируемых углеводов большое значение имеют глюкоза и лактат, тогда как основными окисляемыми липидами являются ЖК [44]. Метаболизм глюкозы представляет собой важный источник энергии и осуществляется по двум основным метаболическим путям: гликолизу и окислительному декарбоксилированию образующейся пировиноградной кислоты, но за счет гликолиза образуется не более 10 % от общего количества АТФ [90]. Вследствие этого миокард в большей степени зависит от окисления ЖК как источника образования энергии.

Жирные кислоты, связанные с альбуминами плазмы, извлекаются из этой связи и захватываются кардиомиоцитами. В цитоплазме под воздействием ацилКоА-синтетазы они превращаются в длинные цепи ацилКоА. В митохондриях эти цепи подвергаются β-окислению с образованием ацетилКоА, который затем включается в цикл Кребса, где происходит его окисление с образованием АТФ. В норме окисление ЖК покрывает 60–70 % энергетической потребности сердечной мышцы [43]. При этом оптимальное соотношение между окислением ЖК и углеводов обеспечивает нормальную сократительную способность миокарда. Большинство исследователей в настоящее время убеждены в том, что при ХСН происходит изменение этого соотношения между двумя основными энергетическими субстратами миокарда. Однако данные по этому поводу весьма противоречивы. Так, Wallchaus и соавт. [90], используя позитронно-эмиссионную томографию миокарда, обнаружили, что в миокарде пациентов с ХСН III функционального класса по NYHA происходит усиленный захват свободных ЖК при одновременном ослаблении захвата глюкозы. При этом на фоне лечения пациентов карведилолом происходило значительное снижение утилизации свободных ЖК без достоверного изменения захвата глюкозы. С другой стороны, M. Jessup и соавт. обнаружили угнетение активности ключевых ферментов окисления свободных ЖК у пациентов с тяжелой ХСН [77].

К настоящему времени достаточно убедительно показано, что при развитии гипертрофии сердечной мышцы в ней происходят изменения энергетического метаболизма. Окисление ЖК с длинной цепью, таких как пальмитат, в гипертрофированном сердце снижено по сравнению с нормальным миокардом, вероятно, за счет падения уровня карнитина в миокарде [58]. Карнитин является важным кофактором, принимающим участие в транспорте ЖК с длинной цепью в митохондрии, где осуществляется их окисление. По сравнению с нормальным миокардом в гипертрофированном сердце также увеличивается скорость окисления глюкозы [28, 29], что сочетается с повышением активности клеточных ферментов гликолитической цепи [34, 35]. Предполагается, что указанные изменения наступают вследствие активации фетальной программы энергообеспечения: переход с  $\beta$ -окисления ЖК на гликолиз. На модели эссенциальной гипертензии (у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR) показано, что в процессе развития гипертрофии ЛЖ и его недостаточности снижается экспрессия гена, кодирующего ключевой фермент  $\beta$ -окисления — ацилКоА-дегидрогеназу [29].

Ф.З. Меерсон и соавт. (1982) в экспериментах на животных показали, что в условиях гиперфункции миокарда, вызванной различными состояниями, в том числе и гипертонией, увеличивается потребление кислорода миокардом. Однако, несмотря на увеличение окисления, окислительный ресинтез АТФ отстает от возрастающего расхода АТФ, поэтому концентрация его снижается на 10–20 %, а креатинфосфата на 50 % [34]. Одновременно увеличивается концентрация АДФ, АМФ, аденозина и неорганического фосфора и соответственно возрастают такие важные параметры, как отношение  $\text{АДФ} + \text{Ф}_\text{н}/\text{АТФ}$  и  $\text{Кр}/\text{КрФ}$ . Это снижение мощности аппарата ресинтеза АТФ обусловлено не повреждением органелл, а изменением регуляции их работы и составляет сущность нарушений энергообеспечения в пораженном сердце [34, 29]. Что касается нарушения функции гипертрофированного сердца, то существуют две концепции развития его недостаточности: нарушение утилизации энергии АТФ в сократительном аппарате миофибрилл (теория нарушения утилизации) и дефицит АТФ, обусловленный нарушением окислительного фосфорилирования в гипертрофированной сердечной мышце (теория энергетического дефицита). По всей видимости, при развитии гипертрофии миокарда присутствуют оба механизма — как снижение мощности системы окислительного фосфорилиро-

вания, так и способность миофибрилл утилизировать энергию АТФ.

Изучение метаболизма миокарда осуществляется и в клинических исследованиях. В результате их проведения установлено, что при ряде патологических состояний (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность) развивается синдром нарушения утилизации ЖК миокардом [8, 20, 38]. Это находит свое объяснение в следующем. Увеличение симпатической активности при подобных состояниях приводит к выбросу катехоламинов и, как следствие этого, активации тканевых липаз, увеличению гидролиза триглицеридов и повышению концентрации освобождающихся при этом ЖК. Уровень СЖК в сыворотке крови при этом существенно возрастает. Однако в условиях гипоксии нарушается процесс окисления и этерификации ЖК, в результате чего происходит избыточное накопление их в клетках миокарда. Это ведет к увеличению образования ацетилКоА, который, ингибируя транслокационный перенос АТФ, увеличивает его дефицит, что в дальнейшем приводит к угнетению мышечных сокращений и развитию сердечной недостаточности [89]. О темпах утилизации свободных ЖК можно судить по соотношению СЖК/глицерин. К настоящему времени показано, что этот коэффициент значительно возрастает у больных с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, при сердечной недостаточности [20, 38].

Современная изошренная изотопная техника позволяет неинвазивными методами исследовать метаболизм миокарда. D. Baller с соавт., используя двуизотопный метод с TL-201 и I-123, определили уровень экстракции ЖК миокардом (который считают метаболическим маркером ишемии миокарда) у больных гипертонией на разных стадиях развития гипертонического сердца после проведения им нагрузочной пробы. После нагрузки у пациентов без гипертрофии ЛЖ уровень ЖК был снижен за счет микроваскулярной ишемии, а у больных с гипертрофией он оказался значительно повышенным, свидетельствуя о включении компенсаторного механизма энергетического метаболизма миокарда на поздних стадиях гипертонического сердца [21].

В связи с этими фактами изучение фракционного состава жирных кислот в липидах (рис. 6.2) плазмы крови представляет несомненный интерес. В организме человека ЖК состоят из цепи углеродных атомов в количестве  $\geq 16$ . Они могут находиться в свободном состоянии — малые количества в клетках и

тканях, в плазме крови в комплексе с альбумином или входит в состав липидов: триглицеридов, фосфолипидов, эфиров холестерина, образуя эфирную связь с их спиртовыми группами. Эти липиды выполняют в организме жизненно важные функции: триглицериды являются самым богатым источником энергии, а в жировой ткани — формой запаса и хранения энергии; фосфолипиды — основной компонент всех клеточных мембран; эфиры холестерина — форма запаса в клетках холестерина. Свободный холестерин при необходимости освобождается из эфиров, входит в состав клеточных мембран, используется для синтеза стероидных гормонов, желчных кислот [65, 66, 70, 76] (рис. 6.2).

В насыщенных ЖК все атомы углерода соединены одинарными ковалентными связями, остальные 2 связи замещены атомами водорода; мононенасыщенные ЖК имеют одну двойную связь, а полиненасыщенные ЖК несколько двойных связей. Последние различаются по месту расположения первой двойной связи от концевой метильной группы и обозначаются как  $\omega 3$  (двойная связь у 3-го атома углерода) и как  $\omega 6$  (двойная связь у 6-го атома углерода).

Незаменимой для организма человека  $\omega 3$  ПН ЖК является  $\alpha$ -линоленовая кислота [88]. В организме она превращается в длинноцепочечные  $\omega 3$  ПН ЖК эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты, большая роль которых в регуляции уровня липидов, тромбообразовании, вазодилатации, воспалении хорошо известна. Основная  $\omega 6$  ПН ЖК — линолевая кислота в организ-

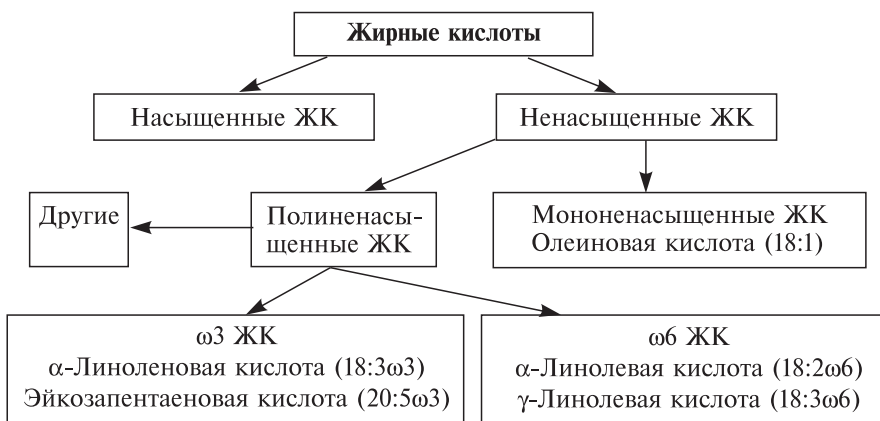


Рис. 6.2. Основные представители видов жирных кислот.

ме человека подвергается пролонгации и десатурации (уменьшению количества насыщенных и увеличению ненасыщенных связей) с образованием арахидоновой кислоты. Последняя с участием ферментов циклооксигеназы 5-липоксигеназы дает начало образованию биологически активных регуляторов биохимических и физиологических процессов: тромбксана A<sub>2</sub>, простагландинов и лейкотриенов серии 4 (мощные хемоаттрактанты циркулирующих в крови лейкоцитов и моноцитов, в сосудистой стенке способствуют воспалительным и иммунным реакциям). Омега-3 ПН ЖК эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты конкурируют с арахидоновой кислотой в ряде метаболических превращений — ингибируют синтез арахидоновой кислоты из линолевой. Эйкозапентаеновая кислота вытесняет арахидоновую кислоту из фосфолипидов клеточных мембран сосудистой стенки и ингибирует продукцию лейкотриена B<sub>4</sub> [85].

Установлено, что у больных с инфарктом миокарда нарушение соотношения насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот и повышение коэффициента ненасыщенности сопряжено с учащением развития сердечной недостаточности и ухудшением прогноза [38]. При гипертонической болезни, по данным Д.Д. Байматовой (1984), отмечается повышение уровня СЖК в плазме крови со снижением относительного содержания полиненасыщенных жирных кислот [8]. При III ст. гипертонической болезни выявляются признаки синдрома нарушения утилизации жирных кислот, характеризующегося увеличением концентрации неэстерифицированных ЖК со снижением содержания глицерина. Кроме того, при артериальной гипертензии снижается удельный вес ненасыщенных жирных кислот в мембранах различных клеток, что сопряжено с изменением жидкостных свойств клеточных мембран [65, 66, 70]. Эти нарушения жирно-кислотного состава фосфолипидов мембран эритроцитов влияют на состояние Na—Li противотранспорта, играющего определенную роль в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии [70]. Однако U. Das и соавт. (2000) обнаружили, что содержание арахидоновой кислоты в мембранах лейкоцитов, напротив, повышено по сравнению с нормотензивными лицами, и это сопровождается увеличением адгезивной способности лейкоцитов [70]. Эти данные подтверждаются в исследовании J. — M.R. Frenoux и соавт., которые установили, что при эссенциальной гипертензии, в отличие от гипертензии «белого халата» и нормотензии, отмечается увеличение активности

$\Delta 5$ -десатуразы — фермента, ответственного за конверсию дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислоты в арахидоновую [58]. Вследствие этого количество арахидоновой кислоты в мембранах эритроцитов увеличивается, что сопряжено с повышенной продукцией тромбосана  $A_2$ , простагландина  $F_{2a}$ , эндоперекисей простагландинов, т.е. потенциально прогипертензивных агентов. T. Wallchous и соавт. обнаружили значительное уменьшение удельного веса  $\omega 3$  полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновой и докозогексаеновой) в мембранах различных клеток при артериальной гипертензии в эксперименте [85].

В ряде исследований изучались корреляционные взаимосвязи отдельных жирных кислот с уровнем артериального давления. Так, обнаружена достоверная прямая корреляционная связь между уровнем АД и содержанием насыщенных жирных кислот и обратная — с концентрацией линолевой кислоты [73]. W.S. Harris и соавт. (1996) показали, что увеличение концентрации пальмитоолеиновой ( $C_{16:1}$ ), эйкозатриеновой ( $C_{20:3\omega 9}$ ) и дигомо- $\gamma$ -линоленовой ( $C_{20:3\omega 6}$ ) кислот сопряжено с повышением АД, а нарастание содержания стеариновой кислоты ( $C_{18:0}$ ) — с его понижением [76]. Все это достаточно противоречиво.

Таким образом, вопрос о взаимосвязи структурно-функциональных изменений ЛЖ при ГБ с особенностями его энергетического метаболизма остается малоизученным.

В этой связи нами исследованы уровни неэстерифицированных жирных кислот (НЭ ЖК) и глицерина в плазме крови с расчетом коэффициента НЭ ЖК/глицерин у больных гипертонической болезнью для определения их роли в патогенезе диастолических расстройств ЛЖ и возможности использования данных показателей в ранней лабораторной диагностике нарушений наполнения ЛЖ.

В исследование вошли 61 больной ГБ и 12 лиц, составивших контрольную группу. Клинически сердечная недостаточность (СН) была диагностирована у 35 больных (57,4%), при этом СН I ФК по классификации NYHA имели 12 пациентов (19,7%), а недостаточность II ФК — 23 больных (37,7%).

Установлено, что содержание НЭ ЖК в плазме крови у всех пациентов, страдающих ГБ, была достоверно выше показателя здоровых лиц:  $906,54 \pm 65,14$  и  $560,59 \pm 96,75$  мкмоль/л соответственно. Уровень глицерина в крови у этой категории больных также превышал таковой в группе контроля:  $5,96 \pm 1,26$  и  $3,37 \pm 0,45$  мкг% соответственно ( $p < 0,05$ ). Таким образом, в груп-



пе больных количество НЭ ЖК составило 161,7 %, а содержание глицерина — 176,9 % от величин указанных параметров в плазме крови здоровых лиц (табл. 6.10).

При анализе представленных в таблице данных обнаружено, что имела тенденция к увеличению содержания НЭ ЖК в плазме крови у больных ГБ по мере утяжеления АГ. Так, при III ст. содержание НЭ ЖК достоверно превышало показатель в группах 1 и 2. В то же время достоверных различий между группами 1 и 2 не выявлено.

Что касается содержания свободного глицерина в плазме крови, то этот показатель отражает активность липолиза, а по соотношению НЭ ЖК/глицерин можно судить о темпах утилизации ЖК, поскольку в норме они изменяются параллельно [6, 109]. В нашем исследовании уровень глицерина при всех степенях АГ был достоверно выше, чем в контроле, при этом указанный показатель при II ст. АГ был достоверно больше, чем при I ст. АГ (см. табл. 6.10).

При III ст. АГ уровень глицерина, несмотря на дальнейшее увеличение содержания НЭ ЖК, оказался ниже, чем при II ст. АГ ( $p < 0,05$ ).

Анализируя вышеописанные различия, было интересным оценить соотношение НЭ ЖК/глицерин, которое характеризует темпы утилизации ЖК. Оказалось, что этот показатель достоверно повышался при III ст. АГ по сравнению с контролем и группами 1 и 2. Эти данные указывают о наличии синдрома нарушения утилизации жирных кислот при развитии тяжелой АГ.

Для определения возможной роли увеличенного содержания НЭ ЖК и глицерина в плазме крови в формировании изменений архитектоники левого желудочка при гипертонической бо-

Таблица 6.10

Содержание НЭ ЖК и глицерина в плазме крови в зависимости от степени АГ ( $M \pm SD$ )

Группа больных	НЭ ЖК, мкмоль/л	Глицерин, мкг%	Коэффициент НЭ ЖК/глицерин, усл. ед.
Контрольная ( $n = 12$ )	560,59 $\pm$ 96,75	3,37 $\pm$ 0,45	166,35 $\pm$ 12,45
I ст. АГ ( $n = 14$ )	819,12 $\pm$ 128,36*	5,56 $\pm$ 1,00*	144,98 $\pm$ 11,12&
II ст. АГ ( $n = 32$ )	880,24 $\pm$ 160,83*	6,79 $\pm$ 1,26** $\S$	129,64 $\pm$ 10,35*
III ст. АГ ( $n = 15$ )	1036,83 $\pm$ 185,56** $\S$	5,45 $\pm$ 1,24*. $\S$	190,24 $\pm$ 12,14&. $\S$ . **.

Примечание. \* —  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой; & —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой;  $\S$  —  $p < 0,05$  по сравнению с группами 1 и 2; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой 2 больных;  $\S$  —  $p < 0,05$  по сравнению с группой 1.

лезни проводилось сопоставление изучаемого параметра в группах больных с различными геометрическими моделями левого желудочка (табл. 6.11).

При анализе представленных выше данных обнаружено, что наряду с достоверно более высоким уровнем НЭ ЖК и глицерина в плазме крови всех больных ГБ по сравнению с контрольной группой имелись определенные различия в зависимости от типа архитектоники ЛЖ. Так, становится очевидным, что более высокие уровни НЭ ЖК и глицерина в плазме крови характерны для концентрических типов геометрии ЛЖ (КГ ЛЖ и КР ЛЖ) по сравнению с группой ЭГ ЛЖ и НГ ЛЖ ( $p < 0,05$ ). Необходимо учесть, что именно группа больных с концентрической гипертрофией ЛЖ была достоверно старше других групп и в ней достоверно чаще встречались нарушения диастолической функции ЛЖ, а в группе больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ был более длительный анамнез заболевания. Логично предположить, что высокие величины НЭ ЖК и глицерина в плазме крови у больных с концентрическими типами геометрии ЛЖ отражают ухудшение процесса утилизации ЖК миокардом. Что касается соотношения НЭ ЖК/глицерин, то оно достоверно не различалось среди групп с различными геометрическими моделями и с контрольной группой. Это можно объяснить тем, что высокий показатель НЭ ЖК/глицерин, выявленный нами при III ст. АГ, в данном случае нивелировался за счет перераспределения больных в разные группы.

Учитывая тот факт, что в группе больных с концентрической гипертрофией ЛЖ частота развития диастолической дисфункции была наибольшей, для установления возможной патогенетической роли повышения концентрации НЭ ЖК и глице-

Таблица 6.11

Содержание НЭ ЖК и глицерина в плазме крови больных гипертонической болезнью с различными типами геометрии левого желудочка ( $M \pm SD$ )

Группа больных	НЭ ЖК, мкмоль/л	Глицерин, мкг %	Коэффициент НЭ ЖК/глицерин, усл. ед.
Контрольная ( $n = 12$ )	560,59 ± 96,75	3,37 ± 0,45	166,35 ± 12,45
КГ ЛЖ ( $n = 22$ )	940,06 ± 196,66*	6,05 ± 1,29*	155,38 ± 12,48
ЭГ ЛЖ ( $n = 14$ )	865,35 ± 195,83 <sup>*s</sup>	5,43 ± 1,21 <sup>*s</sup>	159,36 ± 12,34
НГ ЛЖ ( $n = 13$ )	853,87 ± 89,06 <sup>*s</sup>	5,88 ± 0,88 <sup>*s</sup>	145,22 ± 10,96
КР ЛЖ ( $n = 12$ )	943,55 ± 120,59*	6,54 ± 1,29*	144,27 ± 11,14

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \$ —  $p < 0,05$  по сравнению с группой пациентов, имеющих КГ ЛЖ.

рина в плазме крови мы сопоставили указанные показатели в группах больных с гипертрофией ЛЖ и/или его диастолической дисфункцией.

Таким образом, наиболее высокие величины НЭ ЖК в плазме крови регистрировались у пациентов с нарушенной конфигурацией полости левого желудочка (эксцентрическая гипертрофия ЛЖ и концентрическое ремоделирование ЛЖ), что может отражать ухудшение утилизации жирных кислот миокардом (в качестве источника энергии) у этой категории больных.

Несколько неожиданно выглядит то, что в группе больных с концентрической гипертрофией ЛЖ уровень НЭ ЖК в плазме крови практически не отличается от такового у пациентов с ненарушенной геометрией ЛЖ. Необходимо учесть, что в группе больных с концентрической гипертрофией ЛЖ наиболее часто встречается нарушение диастолической функции ЛЖ, как это было показано выше. В связи с этим для установления патогенетической роли повышения концентрации НЭ ЖК в плазме крови решено было сопоставить указанный показатель в группах больных с гипертрофией ЛЖ и без таковой и/или с его диастолической дисфункцией (табл. 6.12).

При анализе представленных в таблице данных видно, что содержание в крови НЭ ЖК было достоверно больше в группе больных АГ с гипертрофией и диастолической дисфункцией ЛЖ. В этой же группе пациентов отмечен самый низкий уровень глицерина и соответственно самый высокий показатель НЭ ЖК/глицерин (по сравнению с остальными группами,  $p < 0,05$ ),

Таблица 6.12

Содержание НЭ ЖК и глицерина в плазме крови у больных гипертонической болезнью в зависимости от диастолических свойств миокарда ЛЖ ( $M \pm SD$ )

Группа больных	НЭ ЖК, мкмоль/л	Глицерин, мкг%	Коэффициент НЭ ЖК/глицерин, усл. ед.
Без ГЛЖ и без ДД ЛЖ ( $n = 14$ )	$816,41 \pm 127,15^*$	$5,70 \pm 1,18^*$	$143,23 \pm 10,14^{\&}$
Имеющие ГЛЖ, но без ДД ЛЖ ( $n = 12$ )	$896,53 \pm 160,48^*$	$6,49 \pm 1,14^{*,**}$	$138,84 \pm 11,09^{\&}$
Без ГЛЖ, имеющие ДД ЛЖ ( $n = 26$ )	$881,57 \pm 118,72^*$	$6,38 \pm 1,04^{*,**}$	$138,18 \pm 11,10^{\&}$
Имеющие ГЛЖ и ДД ЛЖ ( $n = 39$ )	$974,82 \pm 13,60^{*,\$}$	$5,25 \pm 1,33^*$	$185,68 \pm 12,05^{\&,\$}$
Контрольная ( $n = 30$ )	$560,59 \pm 96,75$	$3,37 \pm 0,45$	$166,35 \pm 12,45$

Примечание. \* —  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой; & —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой больных без ГЛЖ и без ДД ЛЖ и с группой больных, с ГЛЖ и ДД ЛЖ; \$ —  $p < 0,05$  по сравнению со всеми остальными группами.

т.е. можно сделать вывод, что для больных АГ, имеющих гипертрофию и диастолическую дисфункцию ЛЖ, характерен синдром нарушения утилизации жирных кислот миокардом.

Таким образом, уровни НЭ ЖК и глицерина в плазме крови больных ГБ зависят от степени тяжести АГ, типа геометрической модели ЛЖ и наличия или отсутствия диастолической дисфункции ЛЖ. Для больных с III ст. АГ, имеющих сочетание гипертрофии с диастолической дисфункцией ЛЖ, характерен синдром нарушения утилизации жирных кислот миокардом.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что одним из патогенетических механизмов формирования гипертонического сердца являются количественные изменения содержания неэстерифицированных жирных кислот и глицерина, выявленные у пациентов с гипертонической болезнью. У больных с тяжелой артериальной гипертензией определяется синдром нарушения утилизации жирных кислот, который сопровождается нарушением расслабления левого желудочка. Данные изменения могут служить дополнительным критерием ранней лабораторной диагностики диастолической дисфункции ЛЖ у больных ГБ, что может позволить своевременно проводить коррекцию лечения.

Однако определение только неэстерифицированных жирных кислот не позволяет получить полную информацию о возможных нарушениях субстратного метаболизма миокарда при гипертонической болезни, поскольку НЭ ЖК, определяемые в плазме крови, попадают в нее из различных источников, в большей степени в результате активации липолиза, и не могут в полной мере отразить состояние метаболизма именно сердечной мышцы. В связи с этим на следующем этапе исследования был оценен жирно-кислотный состав липидов плазмы крови.

Для лучшего понимания роли нарушений энергетического метаболизма миокарда в патогенезе диастолической дисфункции ЛЖ нами был изучен фракционный состав жирных кислот липидов плазмы крови и мембран эритроцитов у 61 больного гипертонической болезнью и у 22 здоровых лиц методом газовой хроматографии на газовом хроматографе Chrom 4 с пламенно-ионизационным детектором. В липидах плазмы крови определяли содержание следующих высших жирных кислот: миристиновой ( $C_{14:0}$ ), пальмитиновой ( $C_{16:0}$ ), стеариновой ( $C_{18:0}$ ), пальмитолеиновой ( $C_{16:1}$ ), олеиновой ( $C_{18:1}$ ), линолевой ( $C_{18:2\omega6}$ ),  $\alpha$ -линоленовой ( $C_{18:3\omega3}$ ),  $\gamma$ -линоленовой ( $C_{18:3\omega6}$ ), дигомо- $\gamma$ -линоленовой ( $C_{20:3\omega6}$ ), арахидоновой ( $C_{20:4\omega6}$ ). В липидах мембран эритроци-

тов, кроме всех вышеперечисленных кислот, определяли уровни и таких ЖК, как пентадекановая ( $C_{15:0}$ ), пентадеценная ( $C_{15:1}$ ), гептадекановая ( $C_{17:0}$ ), гептадеценная ( $C_{17:1}$ ), эйкозапентаеновая ( $C_{20:5\omega3}$ ) и докозапентаеновая ( $C_{22:5\omega3}$ ).

При анализе концентрации ЖК в липидах плазмы крови и мембран эритроцитов у больных ГБ в зависимости от степени АГ нами выявлены закономерные сдвиги в жирно-кислотном статусе, представленные в табл. 6.13 и 6.14.

Как видно из табл. 6.10, у больных с I и II ст. АГ имелось достоверное повышение содержания насыщенных ЖК (в среднем на 11 %) и снижение этого показателя у пациентов с III ст. АГ по сравнению с группой контроля (в среднем на 8 %) и с остальными группами (в среднем на 17 %,  $p < 0,05$ ). Содержание ненасыщенных ЖК изменялось в обратном направлении: этот показатель снижался при I и II ст. АГ (в среднем на 6 %) и повышался при III ст. АГ по сравнению с контрольной группой

Таблица 6.13

Жирно-кислотный состав липидов плазмы крови у больных гипертонической болезнью в зависимости от степени АГ ( $M \pm SD$ )

Шифр кислоты	Контроль (n = 12)	I ст. АГ (n = 14)	II ст. АГ (n = 32)	III ст. АГ (n = 15)
Содержание, %:				
$C_{14:0}$	1,21 ± 0,15	1,49 ± 0,77*	1,51 ± 0,86*	1,14 ± 0,92 <sup>§</sup>
$C_{16:0}$	26,02 ± 1,54	28,96 ± 2,32*	29,05 ± 2,98*	24,06 ± 2,51* <sup>§</sup>
$C_{16:1}$	4,10 ± 1,12	3,95 ± 1,14	4,52 ± 1,16	3,06 ± 1,21* <sup>**</sup>
$C_{18:0}$	6,70 ± 1,40	7,14 ± 1,32*	7,25 ± 1,26*	6,16 ± 1,04* <sup>§</sup>
$C_{18:1}$	23,79 ± 2,53	25,69 ± 2,54*	26,45 ± 2,86*	23,14 ± 2,18 <sup>§</sup>
$C_{18:2\omega6}$	29,94 ± 3,41	27,05 ± 3,01*	26,56 ± 2,55*	29,56 ± 2,46 <sup>§</sup>
$C_{18:3\omega3}$	2,95 ± 0,88	0,94 ± 0,06*	0,98 ± 0,08*	2,05 ± 0,16* <sup>§</sup>
$C_{18:3\omega6}$	0,76 ± 0,22	0,68 ± 0,06*	0,68 ± 0,11*	0,79 ± 0,18 <sup>§</sup>
$C_{20:3\omega6}$	0,94 ± 0,06	0,83 ± 0,05*	0,82 ± 0,06*	4,01 ± 1,13* <sup>§</sup>
$C_{20:4\omega6}$	3,58 ± 1,12	3,26 ± 0,14	2,17 ± 0,13*	5,02 ± 1,18* <sup>§</sup>
Сумма:				
$\sum_{\text{насыщ.к-т}}$	33,93 ± 1,68	37,52 ± 1,65*	37,81 ± 1,56*	31,36 ± 2,12* <sup>§</sup>
$\sum_{\text{ненасыщ.к-т}}$	66,07 ± 1,68	62,41 ± 1,65*	62,19 ± 1,56*	68,64 ± 2,12* <sup>§</sup>
$\sum_{\text{моноеновых}}$	27,89 ± 2,32	29,64 ± 2,32*	30,97 ± 2,44*	26,20 ± 2,38 <sup>§</sup>
$\sum_{\text{полиеновых}}$	38,17 ± 3,11	32,76 ± 2,45*	31,21 ± 3,02*	41,43 ± 3,56* <sup>§</sup>
$\sum_{\omega3 \text{ к-т}}$	2,95 ± 0,88	0,94 ± 0,06*	0,98 ± 0,08*	2,05 ± 0,16* <sup>§</sup>
$\sum_{\omega6 \text{ к-т}}$	35,22 ± 2,15	31,82 ± 2,51*	30,23 ± 2,32*	39,38 ± 3,16* <sup>§</sup>
Отношение, ед.:				
насыщ./ненасыщ.	0,51 ± 0,06	0,60 ± 0,07*	0,61 ± 0,08*	0,46 ± 0,05* <sup>§</sup>
поли/моно	1,37 ± 0,22	1,11 ± 0,86*	1,10 ± 0,91*	1,58 ± 0,88* <sup>§</sup>
$\omega3/\omega6$	0,083 ± 0,032	0,030 ± 0,010*	0,032 ± 0,010*	0,052 ± 0,012* <sup>§</sup>

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой 2; § —  $p < 0,05$  по сравнению с группами 1 и 2.

Таблица 6.14

Жирно-кислотный состав липидов мембран эритроцитов у больных гипертонической болезнью в зависимости от степени АГ ( $M \pm SD$ )

Шифр кислоты	Контроль ( $n = 12$ )	I ст. АГ ( $n = 14$ )	II ст. АГ ( $n = 32$ )	III ст. АГ ( $n = 15$ )
Содержание, %:				
C <sub>14:0</sub>	1,19 ± 0,24	1,43 ± 0,66*	1,47 ± 0,43*	1,13 ± 0,90 <sup>s</sup>
C <sub>15:0</sub>	0,50 ± 0,41	0,20 ± 0,12*	0,19 ± 0,11*	0,20 ± 0,11*
C <sub>15:1</sub>	0,80 ± 0,33	0,80 ± 0,41	0,75 ± 0,45	0,52 ± 0,15*
C <sub>16:0</sub>	24,86 ± 2,39	26,86 ± 5,51*	27,51 ± 4,32*	20,91 ± 2,33*
C <sub>16:1</sub>	2,99 ± 0,62	3,32 ± 1,13*	3,27 ± 1,17*	2,11 ± 0,89*
C <sub>17:0</sub>	0,34 ± 0,09	0,42 ± 0,12*	0,45 ± 0,13*	0,20 ± 0,06*
C <sub>17:1</sub>	0,86 ± 0,13	0,93 ± 0,37*	0,99 ± 0,51*	0,51 ± 0,26*
C <sub>18:0</sub>	15,20 ± 1,39	17,18 ± 2,73*	17,14 ± 2,04*	15,00 ± 4,82 <sup>s</sup>
C <sub>18:1</sub>	16,57 ± 2,35	18,45 ± 3,45*	17,98 ± 2,89*	16,02 ± 1,34 <sup>s</sup>
C <sub>18:2ω6</sub>	10,24 ± 1,22	8,75 ± 1,15*	9,45 ± 2,35*	12,72 ± 4,55 <sup>s</sup> §
C <sub>18:3ω3</sub>	3,07 ± 0,17	1,43 ± 0,92	0,95 ± 0,31*	2,61 ± 1,16 <sup>s</sup>
C <sub>18:3ω6</sub>	1,05 ± 0,76	0,91 ± 0,09*	0,85 ± 0,11*	2,68 ± 0,95 <sup>s</sup> §
C <sub>20:3ω6</sub>	0,82 ± 0,48	0,49 ± 0,11*	0,48 ± 0,08*	2,79 ± 1,14 <sup>s</sup> §
C <sub>20:4ω6</sub>	13,86 ± 2,07	11,44 ± 2,13*	11,45 ± 2,06*	12,61 ± 2,13 <sup>s</sup> §
C <sub>20:5ω3</sub>	3,23 ± 0,91	3,14 ± 0,98	2,51 ± 0,96*	3,91 ± 1,12 <sup>s</sup>
C <sub>22:5ω3</sub>	4,42 ± 1,78	3,25 ± 1,05*	3,15 ± 1,14*	5,05 ± 1,24 <sup>s</sup> §
Сумма:				
∑ насыщ. к-т	42,09 ± 2,14	45,99 ± 2,56*	46,76 ± 2,32*	37,44 ± 1,81 <sup>s</sup> §
∑ ненасыщ. к-т	57,91 ± 2,14	54,01 ± 2,56*	53,24 ± 2,32*	62,56 ± 1,81 <sup>s</sup> §
∑ моноеновых	21,22 ± 2,16	23,50 ± 2,32*	22,97 ± 2,42	19,16 ± 1,92 <sup>s</sup> §
∑ полиеновых	36,69 ± 2,32	29,41 ± 2,15*	28,84 ± 2,51*	42,39 ± 3,44 <sup>s</sup> §
∑ ω3 к-т	10,72 ± 1,16	7,82 ± 1,56*	6,61 ± 1,48*	11,59 ± 2,12 <sup>s</sup> §
∑ ω6 к-т	25,97 ± 2,15	21,59 ± 2,16*	22,23 ± 2,32*	30,80 ± 2,48 <sup>s</sup> §
Отношение, ед.:				
насыщ./ненасыщ.	0,73 ± 0,05	0,85 ± 0,06*	0,88 ± 0,06*	0,60 ± 0,05 <sup>s</sup> §
поли/моно	1,73 ± 0,25	1,25 ± 0,11*	1,26 ± 0,12*	2,21 ± 1,05 <sup>s</sup> §
ω3/ω6	0,41 ± 0,06	0,36 ± 0,06*	0,30 ± 0,05*	0,38 ± 0,06*

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; § —  $p < 0,05$  по сравнению с группами 1 и 2.

(в среднем на 4 %) и с остальными группами (в среднем на 10 %,  $p < 0,05$ ).

Из табл. 6.14 видно, что в липидах мембран эритроцитов содержание ЖК претерпело аналогичные изменения: при I и II ст. АГ увеличивался уровень насыщенных и снижался уровень ненасыщенных ЖК, а при III ст. АГ, напротив, уменьшалось содержание насыщенных и увеличивалось содержание ненасыщенных ЖК ( $p < 0,05$ ). При этом коэффициент отношения насыщенных кислот к ненасыщенным в липидах плазмы крови в группах 1 и 2 превышал на 19 % указанный показатель в группе контроля, а в группе 3 был ниже на 10 % ( $p < 0,05$ ).

В липидах мембран эритроцитов это отношение также было больше в группах 1 и 2 на 16 и 21 % соответственно по сравнению с контрольной группой, а в группе 3 — ниже на 18 % ( $p < 0,05$ ). Таким образом, отношение насыщенных ЖК к ненасыщенным достоверно увеличивалось при I и II ст. АГ, а при III ст. АГ, напротив, уменьшалось.

Анализируя содержание отдельных ЖК, можно отметить, что насыщенные ЖК липидов плазмы крови изменялись однонаправленно, как указано выше, а вот среди ЖК липидов мембран эритроцитов уровень пентадекановой кислоты был достоверно снижен во всех группах больных и составил в среднем 40 % от контрольного показателя. Среди ненасыщенных ЖК, мононенасыщенные и полиненасыщенные кислоты изменялись разнонаправленно. Так, в липидах плазмы крови уровень пальмитолеиновой кислоты в группах 1 и 2 больных не превышал таковой группы контроля, а у пациентов группы 3 — достоверно снижался по сравнению с группой 2 (на 48 %) и по сравнению с контрольной группой (на 34 %). Уровень олеиновой кислоты был достоверно выше при I и II ст. АГ и снижался при III ст. АГ по сравнению с остальными группами ( $p < 0,05$ ). В липидах мембран эритроцитов мононенасыщенные ЖК, за исключением пентадеценновой кислоты, изменялись однонаправленно: уровни их при I и II ст. АГ были выше, чем в контроле, а при III ст. АГ — достоверно снижались. Что касается пентадеценновой кислоты, то ее уровни в группах 1 и 2 не отличались от группы контроля, а в группе 3 ее содержание было достоверно ниже по сравнению с другими группами ( $p < 0,05$ ). При анализе содержания ПН ЖК можно заметить, что все они в отдельности и в липидах плазмы крови, и в липидах мембран эритроцитов изменялись так же, как и ненасыщенные ЖК в целом: уровни их достоверно снижались в группах 1 и 2 по сравнению с контролем и с группой 3, а при тяжелой АГ — достоверно повышались. При этом уровни некоторых ПН ЖК при III ст. АГ даже превышали таковые в контрольной группе: линолевой,  $\gamma$ -линоленовой, дигомо- $\gamma$ -линоленовой, арахидоновой, эйкозопентаеновой и докозапентаеновой. Коэффициент отношения полиненасыщенных ЖК к мононенасыщенным в липидах плазмы крови при I и II ст. АГ оказался сниженным и составил 81 и 80 %, а в липидах мембран эритроцитов — 91 и 92 % соответственно от показателя контроля, а при III ст. АГ это отношение увеличилось и составило 115 и 161 % соответственно



(все различия статистически значимы). Коэффициент, характеризующий отношение  $\omega 3$ - и  $\omega 6$ -ПН ЖК, был статистически значимо снижен у всех больных ГБ и составил в липидах плазмы крови при I–III ст. АГ 36, 39 и 62 % соответственно от уровня, зафиксированного в контроле, а в липидах мембран эритроцитов — 88, 73, 93 % соответственно.

Таким образом, жирно-кислотный состав липидов плазмы крови и мембран эритроцитов у больных ГБ существенно изменен по сравнению со здоровыми. При этом для пациентов с I и II ст. АГ характерно увеличение содержания насыщенных и мононенасыщенных ЖК и уменьшение содержания полиненасыщенных ЖК, а также увеличение отношения насыщенных кислот к ненасыщенным и снижение коэффициента отношения полиненасыщенных ЖК к мононенасыщенным. Для больных с III ст. АГ характерно обратное изменение концентраций ЖК и их коэффициентов. Отношение  $\omega 3$ - и  $\omega 6$ -ПН ЖК снижено у всех пациентов ГБ.

Как было показано выше, изменения в жирно-кислотном спектре носят разнонаправленный характер при I–III ст. АГ. Возможно, это связано с более частым развитием осложнений ГБ при III ст. АГ. Поэтому на следующем этапе исследования для установления взаимосвязи между особенностями жирно-кислотного состава липидов плазмы крови и мембран эритроцитов и механизмами формирования гипертонического сердца мы провели сравнение в группах больных, имевших диастолическую дисфункцию (на фоне гипертрофии ЛЖ или без нее), и больных с ненарушенной функцией диастолического наполнения (табл. 6.15 и 6.16).

Общее содержание насыщенных ЖК в липидах плазмы крови было достоверно выше в группах пациентов, имевших ДД ЛЖ с наличием гипертрофии ЛЖ или без нее. Содержание ненасыщенных ЖК у этой категории больных, напротив, было достоверно ниже по сравнению с остальными группами обследованных пациентов. При этом в пуле ненасыщенных ЖК общее содержание моноеновых кислот увеличивалось, а уровень полиеновых кислот уменьшался ( $p < 0,05$ ) (табл. 6.15).

При анализе отдельных полиненасыщенных кислот липидов плазмы крови можно заметить, что содержание линолевой,  $\alpha$ -линоленовой и  $\gamma$ -линоленовой кислот достоверно уменьшалось во всех группах обследованных больных по сравнению с контролем, кроме того,  $\alpha$ -линоленовая и арахидоновая кислоты

Таблица 6.15  
Жирно-кислотный состав липидов плазмы крови у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия гипертрофии и/или недостаточности левого желудочка ( $M \pm SD$ )

Шифр кислоты	Контроль (n = 20)	Без ГЛЖ и без ДД ЛЖ (n = 12)	Имеющие ГЛЖ, но без ДД ЛЖ (n = 13)	Без ГЛЖ, имеющие ДД ЛЖ (n = 12)	Имеющие ГЛЖ и ДД ЛЖ (n = 13)
<b>Содержание, %:</b>					
C <sub>14:0</sub>	1,21 ± 0,15	1,27 ± 0,14	1,43 ± 0,54*	1,53 ± 0,56*	1,54 ± 0,61*
C <sub>16:0</sub>	26,02 ± 1,54	26,80 ± 0,88	27,20 ± 1,15	28,98 ± 1,26*	29,78 ± 3,14* \$
C <sub>16:1</sub>	4,10 ± 1,12	3,78 ± 0,96	4,36 ± 1,12	4,85 ± 0,88*	4,91 ± 0,75*
C <sub>18:0</sub>	6,70 ± 1,40	6,74 ± 1,14	6,49 ± 0,88*	6,92 ± 0,98*	6,98 ± 1,02*
C <sub>18:1</sub>	23,79 ± 2,53	24,52 ± 1,58	24,27 ± 2,14	24,82 ± 2,55	26,69 ± 2,42*
C <sub>18:2:ω6</sub>	29,94 ± 3,41	27,15 ± 2,23*	27,04 ± 2,18*	27,25 ± 2,34*	25,71 ± 2,45*
C <sub>18:3:ω3</sub>	2,95 ± 0,88	1,12 ± 0,75*	1,40 ± 0,65*	0,85 ± 0,09*	0,65 ± 0,15* \$
C <sub>18:3:ω6</sub>	0,76 ± 0,22	0,53 ± 0,11*	0,52 ± 0,09*	0,48 ± 0,08*	0,48 ± 0,09*
C <sub>20:3:ω6</sub>	0,94 ± 0,06	1,02 ± 0,07	1,02 ± 0,06	0,78 ± 0,05* \$	0,77 ± 0,08* \$
C <sub>20:4:ω6</sub>	3,58 ± 1,12	6,05 ± 1,14*	4,81 ± 1,12*	2,53 ± 0,69* \$	2,48 ± 0,88* \$
<b>Сумма:</b>					
Σ насыщ.к-т	33,93 ± 1,68	34,81 ± 1,56	35,57 ± 1,65	37,43 ± 2,32* **	38,30 ± 2,15* \$
Σ ненасыщ.к-т	66,07 ± 1,68	65,19 ± 1,56	64,43 ± 1,65	62,57 ± 2,32* **	61,70 ± 2,15* \$
Σ моноеновых	27,89 ± 2,32	28,30 ± 2,32	28,63 ± 2,44	29,67 ± 2,14*	31,60 ± 2,88* \$
Σ полиеновых	38,17 ± 3,11	35,89 ± 2,54*	34,79 ± 2,88*	31,89 ± 2,32* \$	30,09 ± 2,66* \$
Σ ω3 к-т	2,95 ± 0,88	1,12 ± 0,75*	1,40 ± 0,65*	0,85 ± 0,09*	0,65 ± 0,15* \$
Σ ω6 к-т	35,22 ± 2,15	34,77 ± 2,88	33,39 ± 3,02*	31,04 ± 2,55* **	29,44 ± 2,42* \$
<b>Отношение, ед.:</b>					
насыщ./ненасыщ.	0,51 ± 0,06	0,53 ± 0,05	0,55 ± 0,05	0,60 ± 0,06* \$	0,62 ± 0,05* \$
поли/моно	1,37 ± 0,22	1,27 ± 0,17	1,22 ± 0,28	1,07 ± 0,18*	0,95 ± 0,08* \$
ω3/ω6	0,083 ± 0,032	0,032 ± 0,012*	0,042 ± 0,010*	0,027 ± 0,010*	0,022 ± 0,08* \$

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с группой 1; \$ —  $p < 0,05$  по сравнению с группами 1–2.

Таблица 6.16  
**Жирно-кислотный состав липидов мембран эритроцитов у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия гипертрофии и/или недостаточности левого желудочка ( $M \pm SD$ )**

Шифр кислоты	Контроль (n = 20)	Без ГЛЖ и без ДД (n = 12)		Имеющие ГЛЖ, но без ДД ЛЖ (n = 12)		Без ГЛЖ, имеющие ДД ЛЖ (n = 12)		Имеющие ГЛЖ и ДД ЛЖ (n = 13)	
		Без ГЛЖ (n = 12)	Без ДД (n = 12)	Без ДД ЛЖ (n = 12)	Без ГЛЖ (n = 12)	Без ДД ЛЖ (n = 12)	Без ГЛЖ (n = 12)	Без ДД ЛЖ (n = 12)	Без ГЛЖ (n = 13)
<b>Содержание, %:</b>									
C <sub>14:0</sub>	1,19 ± 0,24	1,61 ± 0,41*	1,47 ± 0,32*	1,63 ± 0,48*	1,64 ± 0,50*				
C <sub>15:0</sub>	0,50 ± 0,41	0,20 ± 0,08*	0,20 ± 0,13*	0,21 ± 0,11*	0,18 ± 0,12*				
C <sub>15:1</sub>	0,80 ± 0,33	0,82 ± 0,24	0,53 ± 0,22*	0,64 ± 0,24*	0,67 ± 0,40*				
C <sub>16:0</sub>	24,86 ± 2,39	24,02 ± 2,66	27,97 ± 1,94*	26,82 ± 2,04*	26,01 ± 2,84*				
C <sub>16:1</sub>	2,99 ± 0,62	3,45 ± 0,64*	3,68 ± 2,07*	3,46 ± 1,09*	3,25 ± 1,13*				
C <sub>17:0</sub>	0,34 ± 0,09	0,31 ± 0,19	0,49 ± 0,25*	0,41 ± 0,20*	0,41 ± 0,24*				
C <sub>17:1</sub>	0,86 ± 0,13	0,81 ± 0,33	0,89 ± 0,62	0,97 ± 0,82*	0,99 ± 0,64*				
C <sub>18:0</sub>	15,20 ± 1,39	17,11 ± 1,79*	16,40 ± 1,18*	16,35 ± 1,51*	16,62 ± 2,48*				
C <sub>18:1</sub>	16,57 ± 2,35	17,42 ± 4,22*	17,24 ± 3,31*	17,90 ± 2,80*	20,70 ± 5,26*				
C <sub>18:2ω6</sub>	10,24 ± 1,22	9,38 ± 1,74*	9,69 ± 2,48*	9,85 ± 3,61	9,07 ± 2,78*				
C <sub>18:3ω3</sub>	3,07 ± 0,17	0,86 ± 0,42**	1,14 ± 0,87**	0,99 ± 0,58**	0,87 ± 0,75**				
C <sub>18:3ω6</sub>	1,05 ± 0,76	0,91 ± 0,52	0,89 ± 0,43*	0,84 ± 0,59*	0,63 ± 0,13*				
C <sub>20:3ω6</sub>	0,82 ± 0,48	0,70 ± 0,40	0,70 ± 0,38	0,90 ± 0,58	0,81 ± 0,59				
C <sub>20:3ω6</sub>	13,86 ± 2,07	9,05 ± 2,07*	10,28 ± 2,63*	11,41 ± 2,65*	11,36 ± 2,06*				
C <sub>20:4ω6</sub>	3,23 ± 0,91	5,21 ± 1,41*	3,42 ± 0,16	3,25 ± 1,60	2,95 ± 0,82				
C <sub>22:3ω3</sub>	4,42 ± 1,78	6,23 ± 1,26*	5,00 ± 1,40	4,36 ± 1,41	3,83 ± 0,92				
<b>Сумма:</b>									
Σ насыщ.к-т	42,09 ± 2,14	43,27 ± 2,56	46,53 ± 1,65*	45,42 ± 2,16*	44,86 ± 2,32*				
Σ ненасыщ.к-т	57,91 ± 2,14	56,73 ± 2,56	53,47 ± 1,65*	54,58 ± 2,16*	55,14 ± 2,32*				
Σ моноеновых	21,22 ± 2,16	22,50 ± 1,82	22,34 ± 1,68	22,97 ± 1,81	25,61 ± 2,15*				
Σ полиеновых	36,69 ± 2,32	33,24 ± 1,86*	31,12 ± 2,52*	31,60 ± 2,56*	29,52 ± 2,65*, \$				
Σ ω3 к-т	10,72 ± 1,16	12,30 ± 1,18	9,56 ± 1,53	8,60 ± 1,07*, \$	7,65 ± 1,11*, \$				
Σ ω6 к-т	25,97 ± 2,15	20,94 ± 1,85*	21,56 ± 1,68*	23,00 ± 1,89*	21,87 ± 1,56*				
<b>Отношение, ед.:</b>									
насыщ./ненасыщ.	0,73 ± 0,05	0,76 ± 0,04	0,87 ± 0,05*	0,83 ± 0,05*	0,81 ± 0,06*				
поли/моно	1,73 ± 0,25	1,48 ± 0,17*	1,39 ± 0,27*	1,38 ± 0,19*	1,15 ± 0,21*, \$				
ω3/ω6	0,41 ± 0,06	0,59 ± 0,06*	0,44 ± 0,04	0,37 ± 0,05*	0,35 ± 0,05*				

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой; \$ —  $p < 0,05$  по сравнению с I группой.

имели достоверно самые низкие показатели в группе пациентов с гипертрофией ЛЖ и ДД ЛЖ, а у дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислоты отмечены достоверно самые низкие показатели в группах больных, имевших признаки нарушения наполнения ЛЖ (с наличием или отсутствием его гипертрофии). Коэффициент отношения  $\omega 3$ -ПН ЖК к  $\omega 6$ -ПН ЖК был наименьшим в группе пациентов с гипертрофией и ДД ЛЖ ( $p < 0,05$ ). При анализе представленных в таблице данных обращают на себя внимание различия между изучаемыми группами больных ГБ по относительному содержанию в липидах плазмы  $\alpha$ -линоленовой кислоты. Указанный показатель у всех пациентов был достоверно снижен и составил в группе 1 16,5 %, в группе 2 — 16,8 %, в группе 3 — 12,0 %, в группе 4 — 10,4 % по сравнению с контролем. При этом у пациентов, имевших гипертрофию ЛЖ, количество  $\alpha$ -линоленоеата было достоверно меньше, чем у пациентов с нормальной массой миокарда ЛЖ в среднем на 32 %. Среди больных с увеличенной массой миокарда указанный показатель у лиц с диастолической дисфункцией по сравнению с пациентами без таковой был достоверно снижен на 16 %. Обращает на себя внимание тенденция к увеличению относительного содержания арахидоната и дигомо- $\gamma$ -линоленоеата в группе пациентов, имевших диастолическую дисфункцию на фоне гипертрофии ЛЖ.

При анализе содержания ЖК в липидах мембран эритроцитов также были выявлены достоверные изменения (табл. 6.16). Так, общее содержание насыщенных ЖК было достоверно повышено в группах больных, имевших гипертрофию и/или диастолическую дисфункцию ЛЖ. Общее содержание мононенасыщенных ЖК было увеличено только в группе пациентов с гипертрофией и ДД ЛЖ. При этом анализ содержания отдельных ЖК показал, что имеются разнонаправленные сдвиги в пулах насыщенных и мононенасыщенных ЖК. Так, в пуле насыщенных кислот уровень пентадекановой кислоты был снижен во всех группах больных независимо от наличия или отсутствия гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ по сравнению с контролем. В пуле мононенасыщенных ЖК уровень пентадекановой кислоты был снижен только в группах пациентов, имевших гипертрофию и/или ДД ЛЖ. Таким образом, на содержание пентадекановой кислоты оказывало влияние развитие ГБ в целом, но не степень АГ, и не влияло наличие или отсутствие осложнений этого заболевания. В то же время на количество

пентадеценовой кислоты влияла степень тяжести гипертензии и развитие гипертрофии ЛЖ, диастолической дисфункции ЛЖ либо их сочетание.

Общее содержание ненасыщенных ЖК было снижено в группах больных, имевших гипертрофию и/или диастолическую дисфункцию по сравнению с уровнем, указанным в контроле ( $p < 0,05$ ). При этом общее содержание полиеновых кислот оказалось достоверно наименьшим у пациентов с гипертрофией и ДД ЛЖ, а количество  $\omega 3$ -ПН ЖК было самым низким в группах больных, имевших ДД ЛЖ (с гипертрофией или без нее).

При анализе содержания отдельных полиненасыщенных кислот в липидах мембран эритроцитов отмечено, что уровни дигомо- $\gamma$ -линоленовой, эйкозапентаеновой и докозапентаеновой кислот достоверно не отличались от соответствующих показателей контрольной группы. Содержание линолевой, арахидоновой и  $\alpha$ -линоленовой кислот было достоверно уменьшено во всех группах больных ( $p < 0,05$ ). Показатели суммы ПН ЖК, суммы  $\omega 3$ -ПН ЖК были достоверно ниже в группах больных, имевших диастолическую дисфункцию ЛЖ (с наличием или отсутствием гипертрофии ЛЖ).

Таким образом, у пациентов с увеличенной массой миокарда ЛЖ, нарушением его диастолической функции достоверно чаще наступают сдвиги в жирно-кислотном составе липидов плазмы крови и мембран эритроцитов.

### **6.5. Влияние селективного $\beta$ -адреноблокатора метопролола на показатели суточного профиля АД, диастолические свойства миокарда ЛЖ, энергетический обмен у больных гипертонической болезнью**

Несмотря на огромное количество исследований, посвященных изучению влияния  $\beta$ -адреноблокаторов на уровень артериального давления и проявление сердечной недостаточности, применение препаратов этой группы в лечении диастолической дисфункции ЛЖ окончательно не определено [6, 15, 25, 30]. В первую очередь это касается изучения патогенетических предпосылок их применения для коррекции метаболических нарушений, лежащих в основе начальных этапов развития гипертонического сердца.

Блокаторы β-адренергических рецепторов — конкурентные антагонисты катехоламинов, т.е. норадреналина (основного медиатора симпатической нервной системы) и адреналина (основного гормона мозгового вещества надпочечников) в отношении β-адренергических рецепторов. Они используются в клинике с начала 1960-х годов, и их значимость для медицины оказалась столь высока, что в 1988 г. ученые, принимавшие участие в создании β-адреноблокаторов, были награждены Нобелевской премией за «величайший прорыв в борьбе с болезнями сердца после открытия дигиталиса 200 лет назад» [21].

Каковы же основные требования к идеальному β-адреноблокатору в лечении ГБ в наше время? Этот препарат должен быть кардиоселективным, не иметь неблагоприятных метаболических эффектов, осуществлять необходимый контроль за АД на протяжении суток при однократном приеме, быть липофильным и не иметь внутренней симпатомиметической активности.

При этом, выбирая конкретный β-адреноблокатор для лечения, безусловно, следует ориентироваться на степень доказанности его эффекта. Об этом судят по результатам крупных плацебоконтролируемых исследований, в которых изучалось их влияние на «конечные точки». Под последними понимают в первую очередь вероятность смерти и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Далеко не все доступные в настоящее время β-адреноблокаторы обладают серьезной доказательной базой, оправдывающей их широкое применение у больных с высоким риском осложнений [68]. Описанным выше требованиям в наибольшей степени и удовлетворяет метопролол. Именно этот препарат использовался в значительной части исследований, проводившихся у больных артериальной гипертензией, ИБС и сердечной недостаточности [33, 47, 72].

Исследование MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertension) [69] считается одним из классических исследований, продемонстрировавших эффективность активной антигипертензивной терапии метопрололом в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без признаков ИБС и других проявлений атеросклероза. Включенные в MAPHY 3234 мужчины с мягкой и умеренной АГ были рандомизированы в 2 группы, получающие метопролол или диуретик. Несмотря на эквивалентное снижение АД в обеих группах, общая и сердечно-сосудистая смертность была ниже в группе пациентов, принимавших метопролол. Снижение смертности в основном

осуществлялось за счет уменьшения числа фатальных осложнений ИБС. Кроме того, число несмертельных осложнений ИБС также было меньше в группе метопролола. Число всех впервые возникших смертельных и несмертельных осложнений ИБС у пациентов, получавших метопролол, было меньше на 24 %.

Целью исследования SAFE (Safety After Fifty Evaluation, [21]) было изучение безопасности и эффективности метопролола при лечении АГ у больных старше 50 лет. В открытом исследовании 8-недельный курс лечения метопрололом получали 21 692 больных с мягкой и умеренной АГ (диастолическое АД 95–110 мм рт. ст.) в возрасте 50–75 лет. Доза препарата составляла 100 мг/сут. Во всех возрастных группах удалось достичь одинаковой степени снижения АД. Нормализация АД отмечена у 57 % пациентов при хорошей субъективной переносимости препарата у большинства (93,5 %) больных. Была продемонстрирована хорошая переносимость препарата — частота побочных эффектов не превышала 4,5 %.

Одним из самых демонстративных исследований, показавших роль  $\beta$ -адреноблокаторов вообще и метопролола в частности в лечении ХСН, было исследование MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) [6, 83]. В этом исследовании метопролола сукцинат CR/XL (или плацебо) добавляли к стандартной терапии 3991 больного с сердечной недостаточностью II–IV класса. Начальная доза метопролола составляла 12,5 мг для больных с сердечной недостаточностью III–IV класса и 25 мг для больных с сердечной недостаточностью II класса. Целевая доза препарата составляла 200 мг в сутки, она была достигнута у 64 % больных. Было показано, что метопролола сукцинат CR/XL способствовал достоверному снижению общей смертности (она составила 7,25 % среди больных, получавших метопролол, и 11 % среди больных, получавших плацебо), частоты внезапной смерти и смерти от прогрессирования сердечной недостаточности. Исследование было прекращено досрочно по этическим соображениям вследствие очевидного положительного влияния метопролола сукцината CR/XL на прогноз жизни больных.

В реальной клинической практике выбор препарата по-прежнему осуществляется методом проб и ошибок. Особенности течения ГБ принимаются в расчет редко. Нам не удалось обнаружить работ, посвященных возможности подбора антигипер-



тензивной терапии на основании степени ночного снижения АД. При этом в настоящее время с помощью метода суточного мониторирования АД установлено, что при недостаточном ночном снижении АД артериальная гипертензия характеризуется определенными и весьма значимыми особенностями течения, прогноза и, вероятно, патогенеза. Одним из основных патогенетических механизмов феномена недостаточного снижения АД считается повышенная активность симпатической нервной системы [5, 21]. Таким образом, представляется вполне обоснованным предположение о том, что у больных с неосложненной АГ и недостаточным ночным снижением АД может быть особенно эффективным применение препаратов, обладающих симпатолитической активностью, т.е. β-адреноблокаторов.

В исследование был включен 51 больной артериальной гипертензией II ст. тяжести; из них 27 женщин и 23 мужчины в возрасте от 32 до 65 лет (средний возраст  $52 \pm 3$  года). Пациентов осматривали через 2, 4, 8, 12 нед. Продолжительность исследования составила 12 нед. Регистрация АД проводилась по методу Короткова в положении сидя и стоя. Препарат метопролол назначался в начальной дозе 50 мг/сут. При недостаточном гипотензивном эффекте через 2 нед увеличивали дозу на 50 мг/сут до максимальной дозы 100 мг. Одновременно больным проводилось амбулаторное СМАД до и в конце лечения. Параметры оценки СМАД: средние суточные, средние дневные, средние ночные значения систолического АД, диастолического АД; нормальный уровень, по данным СМАД, менее 135/85 мм рт. ст.

Закончили исследование по протоколу все пациенты.

Через 12 нед лечения метопрололом уровня целевого АД (менее 140/90 мм рт. ст.) при офисном измерении достигли 16 чел. (60 %). У 9 пациентов, не достигших целевого АД, при офисном измерении среднее АД в положении сидя снизилось на 10 мм рт. ст. и более. В целом за период лечения 21 пациенту потребовалось увеличение дозы препарата до 200 мг/сут. До начала и после монотерапии метопрололом этой группе больных проводилось эхокардиографическое исследование и определялись основные показатели энергетического обмена миокарда.

При сравнительном анализе показателей офисного измерения и данных СМАД до и после лечения определено, что на фоне терапии метопрололом отмечалась положительная динамика. Гипотензивный эффект на фоне терапии метопрололом в режиме титрования доз развивался постепенно, динамика офис-

Таблица 6.17

Динамика офисного АД, ЧСС у больных ГБ на фоне терапии метопрололом ( $n = 51$ ) ( $M \pm SD$ )

Показатель	Исходное	Через 4 нед	Через 8 нед	Через 12 нед
САД, мм рт. ст.	165,6±9,5	152,7±8,9	143,8±8,1*	134,3±7,4*
ДАД, мм рт. ст.	95,2±5,6	93,9±5,2*	91,5±5,0*	88,0±4,6*
ЧСС, уд./мин·мин)	79,3±4,3	75,2±4,2	64,9±4,2*	62,8±4,1*

Примечание. \* —  $p < 0,05$  достоверность различий в сравнении с исходными данными.

ного АД и ЧСС у больных артериальной гипертензией, принимавших метопролол, представлены в табл. 6.17.

Как видно из данных, представленных в табл. 6.17, по результатам офисного измерения АД в результате лечения метопрололом достигнуто достоверное снижение систолического и диастолического АД в изучаемой группе больных.

Анализ исходных данных суточного мониторирования АД позволил выявить повышение среднесуточных, среднедневных и средненочных значений систолического и диастолического АД, нарушения суточного профиля АД (табл. 6.18).

Таблица 6.18

Показатели суточного мониторирования АД у больных гипертонической болезнью на фоне терапии метопрололом ( $n = 51$ ) ( $M \pm SD$ ), мм рт. ст.

Показатель	Исходное	Через 12 нед
Среднее:		
САД	161,0±5,7	135,3±4,3*
ДАД	96,3±3,5	80,2±4,8*
дневное САД	169,6±5,8	139,5±11,7*
дневное ДАД	102,8±4,6	88,5±7,0*
ночное САД	149,0±5,8	123,5±7,9*
ночное ДАД	93,5±3,4	79,7±5,1*
Средний индекс:		
САД	8,3±4,5	11,7±4,3*
ДАД	11,8±4,9	17,8±4,7*
Варианты:		
САД <sub>сут</sub>	17,5±2,1	11,9±12*
ДАД <sub>сут</sub>	14,2±1,7	10,2±1,1*
САД <sub>дн</sub>	26,2±1,9	13,2±2,8*
ДАД <sub>дн</sub>	17,2±1,2	12,4±1,8*
САД <sub>н</sub>	17,7±1,1	11,4±1,8*
ДАД <sub>н</sub>	12,5±0,6	10,1±0,8*
ЧСС <sub>сут</sub> , уд./мин	88±14,0	65±7,5*

\*  $p < 0,05$  — достоверность изменений в сравнении с исходными данными.

Все пациенты относились к группе повышенной variability АД (критический показатель variability среднего АД<sub>дн</sub> был более 15 мм рт. ст.). По степени ночного снижения АД 47 % больных представляли категорию дипперов, 37 — нондипперов, 12 % найтпикеров и 4 % овердипперов.

За 8 нед лечения, по данным суточного мониторирования, АД выявлено достоверное снижение среднесуточных, среднедневных, средненочных показателей

САД и ДАД. Зарегистрировано также достоверное снижение variabilityности САД и ДАД в дневные и ночные часы, также более выраженное для САД<sub>дн</sub> и САД<sub>н</sub> ( $p < 0,05$ ).

Через 2 мес терапии метопрололом суточный индекс для систолического и диастолического АД достоверно увеличился на 40,3 и 43,8 % соответственно, в связи с чем в группе обследованных больных не оказалось пациентов с чрезмерным ночным снижением АД. У 80 % больных группы найтпикеров зарегистрирована нормализация суточного ритма АД, доля пациентов с нормальным суточным ритмом АД (дипперы) с исходного 41,1 % достигла 64,7 %.

Таким образом,  $\beta$ -адреноблокатор метопролол обладает высокой клинической эффективностью при лечении больных с АГ II ст.; 12-недельная терапия метопрололом позволяет сохранить целевой уровень АД, снижать variabilityность АД в дневные и ночные часы, нормализовать степень ночного снижения систолического и диастолического АД. При изучении динамики клинических симптомов отмечено, что после лечения пациенты не предъявляли жалоб на боли в прекардиальной области, сердцебиение, перебои в работе сердца, чувство тревоги и пониженное настроение.

Антигипертензивная эффективность метопролола определяется его патогенетическим механизмом действия, а именно уменьшением прессорной активности симпатической части вегетативной нервной системы, что проявляется уменьшением концентрации норадреналина, ведущей к снижению минутного объема сердца и снижению общего периферического сопротивления. Результатом этих эффектов является положительная динамика показателей систолического и диастолического АД в дневные и ночные часы.

Одним из наиболее важных свойств метопролола, выявленным при проведении настоящего исследования, является его влияние на variabilityность АД в течение суток. Высокая variabilityность АД, отмеченная у больных АГ, — один из факторов риска развития различных осложнений, в том числе и миокарда ЛЖ [17, 18, 46, 54]. Поэтому полученные данные о том, что метопролол в течение 8-недельного приема достоверно снижал variabilityность систолического и диастолического АД как в дневное, так и в ночное время, свидетельствуют в пользу органопротективного действия препарата, как и всей группы  $\beta$ -адреноблокаторов, стандартным представителем которой он явля-

ется. Следовательно, у больных АГ метопролол в течение 12 нед обеспечивает снижение средних значений систолического и диастолического АД, а также вариабельности АД в дневные и ночные часы. Изучению органопротективного действия метопролола посвящены следующие разделы работы.

Поскольку наличие ДД ЛЖ значительно ухудшает прогноз у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, в последние годы одним из основных критериев при назначении антигипертензивной терапии является способность выбранного препарата вызывать улучшение функционального состояния миокарда [1, 7, 14]. В связи с этим проводится огромное количество исследований, в том числе и многоцентровых, посвященных решению данной проблемы. Однако результаты их противоречивы; возможно, это связано с различными дозами использованных препаратов и с разной длительностью терапии и наблюдения [30, 63, 82].

В настоящее время отрицательное инотропное действие  $\beta$ -адреноблокаторов, определяющее главное «противопоказание» к их использованию в лечении ХСН, перестало играть ключевую роль [1]. Создание теории «кардиомиопатии перегрузки», объяснявшей особое состояние кардиомиоцитов при сердечной недостаточности подвело теоретическую базу под изменение принципов лечения недостаточности кровообращения [7, 15]. Дальнейшее ее развитие в идее выявления различной жизнеспособности отдельных участков миокарда, способности кардиомиоцитов «впадать в спячку», не отвечая на внешние стимулы, но сохранять жизнеспособность, заставило пересмотреть казавшиеся незыблемыми правила. Препараты с отрицательным инотропным действием способны защитить миокард, сохранив его резервные возможности, что при длительном лечении может привести даже к улучшению насосной функции сердца [1, 30].

Исключительное значение для компенсации вышеописанных процессов придается активации нейрогуморальных систем. Это связано с тем, что в результате перегрузки давлением определенная часть кардиомиоцитов теряет способность к сокращению. В миокарде немедленно начинаются процессы, направленные на то, чтобы сохранить основную функцию сердца — перекачивание крови и снабжение кислородом органов и тканей организма. Это приводит к активации симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Начинается процесс, получивший название «ремоделирование» [79]. Он харак-

теризуется тем, что оставшиеся в живых кардиомиоциты переполняются кальцием, резко повышают свою контрактильность, а также пейсмекерную активность и начинают гиперплазироваваться. Все эти процессы позволяют временно поддерживать на адекватном уровне сердечный выброс [80, 89].

Однако, как каждый физиологический процесс, компенсаторное ремоделирование переходит в свою противоположность. Наступает время «расплаты». Гипертрофия миокарда, тахикардия, гиперконтрактильность — все это энергоемкие процессы, которые требуют доставки избыточного количества кислорода. Адекватность его доставки уменьшается и развивается хроническая гипоксия. Гипоксия кардиомиоцитов наряду с переполнением их кальцием стимулирует нарушение диастолического расслабления, повреждение мембран клеток и электрическую нестабильность миокарда. Увеличение сократимости клеток достигается за счет резкого увеличения потребления энергии, что требует колоссального возрастания потребности в кислороде, которая не может быть удовлетворена. Продолжается переполнение кардиомиоцитов кальцием, увеличивается повреждение мембран клеток, еще больше страдает процесс диастолического расслабления [5].

Применение  $\beta$ -адреноблокаторов приводит к снижению сократимости кардиомиоцитов и, как следствие, падению сердечного выброса [6, 15, 23, 28]. Но при этом происходит и снижение потребления миокардом кислорода, которое особенно ощутимо, если выражено и отрицательное хронотропное действие препарата. Уменьшается переполнение кардиомиоцитов кальцием, улучшается диастолическое расслабление. Это новое направление в терапии можно назвать миокардиальной разгрузкой [30, 53].

Таким образом, к настоящему времени сформировались представления о негативной роли хронической гиперактивации симпатико-адреналовой системы у больных с ХСН [6, 7].

В настоящий период все известные рекомендации по лечению сердечной недостаточности касаются только систолической формы заболевания [77]. Серьезных крупномасштабных исследований, посвященных проблеме лечения диастолической дисфункции ЛЖ у больных АГ, в мире практически не проводилось [1].

Известно, что у пациентов с АГ диастолическая дисфункция ЛЖ является самым ранним проявлением гипертонического сердца, причем даже при отсутствии гипертрофии миокарда

ЛЖ [2]. В принципе нарушение активной релаксации ЛЖ сопровождается любое повышение АД, поскольку скорость расслабления ЛЖ напрямую зависит от величины постнагрузки на ЛЖ: чем выше постнагрузка (АД), тем медленнее релаксация, и наоборот [82]. Кроме того, одним из самых распространенных осложнений ГБ является развитие гипертрофии миокарда ЛЖ-фактора, независимо от уровня АД замедляющего скорость активной релаксации, так и способствующего повышению жесткости миокарда ЛЖ. Способность  $\beta$ -адреноблокаторов наряду с гипотензивным свойством урезать ЧСС и улучшать баланс между потреблением и доставкой кислорода миокарду дает основания для изучения влияния препаратов этой группы на показатели заполнения ЛЖ [30, 31].

Необходимо отметить, что результаты клинических исследований, в которых оценивалось влияние  $\beta$ -адреноблокаторов у больных с АГ на эти показатели противоречивы. Ряд авторов отметили положительное влияние как неселективных, так и кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов на диастолическую функцию ЛЖ у больных ГБ [6, 15, 30]. Так, при длительной монотерапии неселективным  $\beta$ -адреноблокатором тертатололом и селективным  $\beta$ -адреноблокатором с периферическим вазодилатирующим эффектом карведилолом обнаружено улучшение диастолических показателей ЛЖ, которое предшествовало снижению массы миокарда ЛЖ [6]. По данным S. Lurye и соавт. (1999), селективный  $\beta$ -адреноблокатор небиволол в дозе 5 мг/сут снижал индекс массы миокарда ЛЖ после 16-недельного приема препарата, увеличивая соотношение  $E/A$  уже через 8 нед, и уменьшал время изоволюметрического расслабления ЛЖ спустя 16 нед лечения. М.Н.Алехин и соавт. (1997) оценивали влияние селективного  $\beta$ -адреноблокатора ацебутолола у больных с исходной ДД ЛЖ и обнаружили благоприятное распределение транзитного кровотока в пользу раннего наполнения независимо от выраженности гипотензивного действия препарата [21]. При этом у больных с исходно нормальной диастолической функцией ЛЖ ацебутолол не оказывал существенного влияния на структуру диастолы. R. Muller-Brunote и соавт. (1999) у молодых больных с мягкой и умеренной АГ и гипертрофией ЛЖ установили, что длительная (48 нед) терапия атенололом (50 мг/сут) приводила к достоверному улучшению диастолической функции ЛЖ и снижению ИММ ЛЖ, особенно при концентрической гипертрофии ЛЖ [21]. Показано, что улучшают отдаленный прогноз жизни у

больных с диастолической сердечной недостаточностью: метопролол, бисопролол и карведилол [5]. А такие β-адреноблокаторы, как метопролол, карведилол, пропранолол, атенолол и небиволол — снижают летальность [69]. В ряде работ отмечено, что к регрессии гипертрофированного миокарда ЛЖ при ГБ приводят: небиволол, бетаксоллол, бисопролол, атенолол, карведилол [21]. Бетаксоллол способствует уменьшению массы миокарда ЛЖ, небиволол достоверно снижает массу миокарда ЛЖ, уменьшает толщину задней стенки ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ [42]. Кроме того, небиволол достоверно снижает степень эксцентрической гипертрофии ЛЖ [28]. Бисопролол вызывает снижение массы миокарда ЛЖ [5], карведилол достоверно уменьшает ИММ ЛЖ [42]. Таким образом, большинство авторов сообщают о благоприятном влиянии как селективных, так и неселективных β-адреноблокаторов на диастолическое наполнение ЛЖ.

В то же время ряд исследователей не обнаружили благоприятного влияния на массу миокарда ЛЖ у пропранолола [5] и атенолола [42]. По данным J. Inoue и соавт., пропранолол при коротком курсе лечения не улучшал показателей заполнения ЛЖ. С этими данными согласуются результаты исследований, в которых влияние β-адреноблокаторов оценивали при длительном их приеме [20].

Как видно, результаты проведенных исследований противоречивы. Возможно, это связано с различными дозами использованных препаратов и с разной длительностью терапии.

У пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ неоспоримое значение имеет нормокардия [75]. Это продиктовано той большой ролью, которая отводится миокарду левого предсердия в обеспечении нормальной переносимости физических нагрузок. В норме, во время физической нагрузки, сопровождающейся повышением ЧСС и укорочением времени диастолического заполнения, для обеспечения адекватного прироста сердечного выброса требуется быстрое и достаточное заполнение ЛЖ. Организм успешно справляется с этой задачей за счет использования своего так называемого диастолического резерва — активации насосной функции левого предсердия [91]. В условиях значительного укорочения диастолы (в момент физической нагрузки) кровь чисто механически не успевает перетечь в ЛЖ за время ранней диастолической фазы и акцент заполнения ЛЖ смещается на позднюю диастолу, т.е. на систолу левого предсердия [92]. К началу предсердного сокращения в полости левого



предсердия скапливается избыточное количество крови, что через универсальный механизм Франка — Старлинга сопровождается сильным и энергичным сокращением миокарда левого предсердия — происходит «предсердная подкачка» [5]. Весьма важным с гемодинамической точки зрения представляется тот факт, что поддержание необходимого наполнения ЛЖ с помощью предсердной подкачки происходит без сколько-нибудь значимого повышения легочного венозного давления [92].

Поэтому у больных с диастолической дисфункцией ЛЖ большое значение имеет создание оптимальных условий для его заполнения, что достигается с помощью адекватного урежения ЧСС. Данная мера — самый простой и одновременно эффективный способ улучшения диастолического наполнения ЛЖ, поскольку автоматически приводит к увеличению продолжительности диастолы и соответственно нормализации диастолического заполнения ЛЖ. При тахикардии фаза диастазиса (временный промежуток между ранним диастолическим наполнением и систолой предсердий), как правило, отсутствует и сокращение левого предсердия наступает до того, как завершится раннее диастолическое заполнение ЛЖ. Это приводит к снижению толерантности к физическим нагрузкам, поскольку предсердная подкачка уже частично задействована в условиях покоя [76].

Для урежения ЧСС используют  $\beta$ -адреноблокаторы или антагонисты кальция [93]. Эти препараты служат весьма эффективными средствами лечения диастолической сердечной недостаточности. Однако урежение ЧСС должно явиться первоочередной мерой лишь у пациентов с изолированным нарушением активной релаксации, поскольку у таких лиц акцент заполнения ЛЖ смещен на систолу предсердий и удлинение диастолы создаст условия для полного завершения процессов активной релаксации (исходно замедленных) к моменту систолы левого предсердия. Это будет способствовать гемодинамической разгрузке левого предсердия, восстановлению «диастолического резерва» и повышению толерантности к физическим нагрузкам [93].

Сложнее дело обстоит с пациентами, имеющими псевдонормальный или рестриктивный трансмитральный диастолический поток, где акцент заполнения ЛЖ приходится уже на фазу ранней диастолы. При этом сократительной функции левого предсердия в обеспечении эффективного наполнения ЛЖ как в покое, так и во время физической нагрузки отводится незначительная роль, поскольку длительное воздействие высокого давления

на стенку левого предсердия и постоянное сокращение последнего против высокой постнагрузки (со стороны ригидного ЛЖ) приводит к истощению его сократительной способности. В этой связи удлинение периода диастолического наполнения ЛЖ не только не улучшит клинический статус таких пациентов, но и может сопровождаться гемодинамическим ухудшением, поскольку удлинение диастолы в условиях ригидного ЛЖ создаст предпосылки для диастолической митральной регургитации и еще большего повышения давления в левом предсердии. Следовательно, первоочередной мерой у пациентов с рестриктивным трансмитральным диастолическим потоком должна быть гемодинамическая разгрузка левого предсердия (с помощью мочегонных и/или нитратов) и лишь только после того, как удастся добиться снижения давления в левом предсердии (что на трансмитральном диастолическом потоке отразится появлением спектра с нарушенной релаксацией), оправданно использование отрицательных хронотропных препаратов, в том числе и  $\beta$ -адреноблокаторов [5].

Вопросы патогенетического лечения, т.е. непосредственного воздействия на основные детерминанты диастолического наполнения — активную релаксацию или пассивные свойства миокарда, в настоящее время не определены. Серьезных крупномасштабных исследований, посвященных этой проблеме, в мире практически не проводилось [1]. Теоретически патогенетическое лечение может быть направлено как на процессы активной релаксации, так и на пассивные (жесткостные) свойства миокарда [7]. Однако все большее число специалистов приходит к убеждению, что непосредственное воздействие на процессы активного расслабления миокарда с целью его улучшения на современном этапе не представляется таким уж однозначно позитивным эффектом [14].

Долгое время  $\beta$ -адреноблокаторам приписывалась способность оказывать прямое благоприятное действие на диастолическую функцию ЛЖ (помимо антигипертензивного и антиишемического действия). Выводы были сделаны на основании того, что в ходе лечения  $\beta$ -адреноблокаторами трансмитральный диастолический поток с нарушенной релаксацией приобретал черты нормального [6]. Однако, как было выяснено позже, при интерпретации динамики показателей трансмитрального диастолического потока следует учитывать феномен его «псевдонормализации», при котором дальнейшее прогрессирование диастолических нарушений приводит к тому, что трансмитральный диастолический поток по своему внешнему виду становится неотличимым от

нормального [21]. Проведение же исследований с одновременной катетеризацией левых отделов сердца, показало, что по крайней мере в острую фазу применение  $\beta$ -адреноблокаторов несколько не влияет на податливость ЛЖ и в действительности ухудшает процессы активной релаксации. Нормализация же трансмитрального диастолического потока в таких случаях отражала не улучшение диастолических свойств ЛЖ, а наоборот, свидетельствовала о росте давления его наполнения [93].

Следует помнить, что по мере прогрессирования диастолической дисфункции возрастает значимость высокого давления в левом предсердии в обеспечении надлежащего сердечного выброса. Поэтому чрезмерное снижение преднагрузки на ЛЖ (избыточный диурез при приеме диуретиков или венодилатация в случае с нитратами) у таких больных чреват резким снижением объема наполнения ЛЖ и соответственно снижением сердечного выброса. В таких случаях оправдана тактика аккуратного снижения давления в левом предсердии (преднагрузки на ЛЖ) до появления первых признаков «фиксации» сердечного выброса (быстрой утомляемости при физической нагрузке) [6].

Также не вызывает сомнений тот факт, что изучение метаболических изменений в развитии диастолической дисфункции у больных ГБ на самых ранних этапах ее развития поможет найти пути фармакологической коррекции вышеописанных изменений и замедлить или даже остановить прогрессирование болезни. Что касается влияния  $\beta$ -адреноблокаторов на энергетический метаболизм миокарда у больных с АГ и сердечной недостаточностью, то нами не обнаружено в доступной литературе данных об их влиянии ни на спектральный состав СЖК, ни на обмен макроэргических фосфатов. Однако, учитывая способность большинства  $\beta$ -адреноблокаторов вызывать обратное развитие гипертрофии миокарда ЛЖ, улучшать показатели диастолической функции сердца, уменьшать клинические симптомы сердечной недостаточности, мы предполагаем, что эта группа препаратов способна также благоприятно влиять и на энергетический метаболизм миокарда у данной категории больных, а именно, улучшать спектральный состав СЖК, уменьшать проявления синдрома нарушения утилизации ЖК миокардом, нормализовывать сдвиг в системе АТФ — АДФ — АМФ (устранить дефицит АТФ). В связи с этим представляется интересным проведение исследования, позволяющего разрешить возникающие в процессе изучения литературы вопросы.

При анализе изменений кардиогемодинамических параметров у больных гипертонической болезнью на фоне лечения селективным  $\beta$ -адреноблокатором метопрололом (табл. 6.19) была выявлена тенденция к снижению таких показателей структуры, как размеры левого предсердия, толщина задней стенки ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, относительная толщина стенки ЛЖ, масса миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ, а также конечный диастолический размер, конечный диастолический объем, конечный систолический размер, конечный систолический объем ЛЖ. Однако уменьшение величин этих параметров не достигло статистической значимости ( $p > 0,05$ ). При изучении показателей, характеризующих систолическую функцию, в динамике была обнаружена тенденция к некоторому уменьшению фракции выброса, систолического укорочения и ударного объема ЛЖ.

У больных с диастолической дисфункцией ЛЖ большое значение имеет создание оптимальных условий для заполнения ЛЖ, что достигается с помощью адекватного урежения ЧСС. Данная мера является одним из самых простых и одновременно эффективных способов улучшения диастолической функции ЛЖ, поскольку автоматически приводит к увеличению продолжительности диастолы и соответственно улучшению диастолического заполнения ЛЖ. В связи с этим интересно проследить изменения инструментальных признаков диастолической функции ЛЖ у больных ГБ на фоне лечения  $\beta$ -адреноблокаторами.

Анализ показателей, характеризующих глобальную диастолическую функцию ЛЖ, показал, что после приема метопролола произошло увеличение скорости пика  $E$  (на 10,4 %) при одновременном снижении скорости пика  $A$  (на 9,01 %) и соответственно увеличение отношения  $E/A$  (на 17,7 %). Время изоволюметрического расслабления ЛЖ приобретало тенденцию к уменьшению (в динамике снизилось на 6,3 %) (табл. 6.20).

Таблица 6.19

Кардиогемодинамические показатели у больных гипертонической болезнью до и после лечения метопрололом ( $M \pm SD$ )

Показатель	До лечения ( $n = 51$ )	После лечения ( $n = 51$ )
ЛП	3,95 $\pm$ 0,49	3,82 $\pm$ 0,48
КДР ЛЖ	4,85 $\pm$ 0,36	4,42 $\pm$ 0,32
КДО ЛЖ	110,98 $\pm$ 19,92	105,10 $\pm$ 17,29
КСР ЛЖ	3,23 $\pm$ 0,89	2,83 $\pm$ 0,26
КСО ЛЖ	36,38 $\pm$ 10,86	35,71 $\pm$ 10,13
ТМЖП	1,17 $\pm$ 0,08	1,13 $\pm$ 0,13
ТЗС ЛЖ	1,13 $\pm$ 0,08	1,12 $\pm$ 0,10
ОТС ЛЖ	0,47 $\pm$ 0,04	0,45 $\pm$ 0,04
ММ ЛЖ	251,00 $\pm$ 57,26	239,38 $\pm$ 56,08
ИММ ЛЖ	138,72 $\pm$ 24,79	118,14 $\pm$ 24,37
ФВ, %	68,00 $\pm$ 4,38	66,83 $\pm$ 5,48
СУ	38,83 $\pm$ 4,17	37,33 $\pm$ 4,13
УО ЛЖ	80,17 $\pm$ 20,06	79,87 $\pm$ 18,38

Таблица 6.20

Показатели диастолического наполнения у больных гипертонической болезнью до и после лечения метопрололом ( $M \pm SD$ )

Показатель	До лечения ( $n = 51$ )	После лечения ( $n = 51$ )
ВИВР	$95,17 \pm 15,31$	$89,32 \pm 17,71$
E	$69,09 \pm 10,33$	$77,32 \pm 16,10$
A	$78,33 \pm 11,72$	$71,67 \pm 18,65$
E/A	$0,88 \pm 0,11$	$1,07 \pm 0,25^*$

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой больных до лечения.

Было также оценено влияние  $\beta_1$ -адреноблокатора метопролола на диастолическую функцию ЛЖ у больных ГБ с помощью тканевого доплеровского исследования, позволяющего разграничить псевдонормальный спектр трансмитрального потока от нормального (табл. 6.21). Анализ результатов миокардиальной доплер-эхокардиографии у больных ГБ было решено провести с помощью простого арифметического подсчета дисфункционирующих сегментов по показателю  $e/a < 1,0$  и среднего времени изоволюметрического расслабления ( $IVRT_{cp}$ ) ЛЖ у каждого больного до и после 8-недельной терапии метопрололом. В результате этого выявлено, что количество дисфункциональных сегментов уменьшилось с исходных  $9,84 \pm 5,01$  до  $4,12 \pm 6,77$ , при параллельном уменьшении  $IVRT_{cp}$  с исходного показателя 97 до 78 мс в результате лечения ( $p < 0,001$ ).

Сегментарная диастолическая функция ЛЖ у больных гипертонической

№	Стенка	Сегмент	$V_e$ , см/с	
			Исход	2 мес терапии
1 7	Переднеперегородочная	Базальный	$17,41 \pm 2,39$	$17,91 \pm 4,9$
		Медиальный	$16,51 \pm 2,83$	$17,12 \pm 4,82$
2 8 14	Передняя	Базальный	$16,57 \pm 3,8$	$20,77 \pm 3,7$
		Медиальный	$15,37 \pm 3,16$	$15,88 \pm 4,65$
		Верхушечный	$12,22 \pm 3,23$	$13,11 \pm 4,76$
3 9 15	Боковая	Базальный	$14,36 \pm 3,52$	$14,88 \pm 4,12$
		Медиальный	$14,39 \pm 3,19$	$19,13 \pm 4,12$
		Верхушечный	$12,51 \pm 4,12$	$13,87 \pm 6,12$
4 10	Задняя	Базальный	$16,67 \pm 3,29$	$19,32 \pm 5,13$
		Медиальный	$17,53 \pm 4,1$	$21,23 \pm 4,88$
5 11	Нижняя	Базальный	$18,69 \pm 2,65$	$19,02 \pm 3,01$
		Медиальный	$18,51 \pm 2,79$	$19,04 \pm 3,87$
6 12	Нижнеперегородочная	Базальный	$14,18 \pm 2,44$	$17,33 \pm 3,14$
		Медиальный	$13,72 \pm 2,37$	$15,22 \pm 3,2$
13	Перегородочная	Верхушечный	$14,71 \pm 4,56$	$16,96 \pm 2,44$

Примечание. \* —  $p < 0,05$  в сравнении с группой больных ГБ до лечения.

Таким образом, наряду с хорошим гипотензивным эффектом, применение метопролола у больных ГБ с диастолической дисфункцией ЛЖ благоприятно повлияло на показатели диастолического наполнения ЛЖ, что было подтверждено с помощью тканевого доплера.

Данное заключение достаточно убедительно демонстрирует следующий клинический пример.

Пациент О., 51 год. Страдает по поводу артериальной гипертензии в течение последних 12 лет. При осмотре зарегистрировано АД 160/92 мм рт. ст. Клинических признаков коронарной недостаточности не выявлено. При проведении суточного мониторирования ЭКГ и АД — ишемических изменений не обнаружено, зарегистрирована артериальная гипертензия II ст. Протокол тканевой доплер-эхокардиографии представлен ниже.

**ПРОТОКОЛ ЭХОКАРДИОГРАФИИ  
С ОЦЕНКОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ  
И ТКАНЕВОЙ ДОПЛЕРОГРАФИЕЙ**

Ф.И.О. ... Возраст ... лет Дата 4.09.03 г.  
Рост 175 см. Вес 86 кг. Площадь поверхности тела 2,01 м<sup>2</sup>.  
АД систолическое — 135, диастолическое — 90, среднее — 105 мм рт. ст., ЧСС — 56 уд./мин

Таблица 6.21

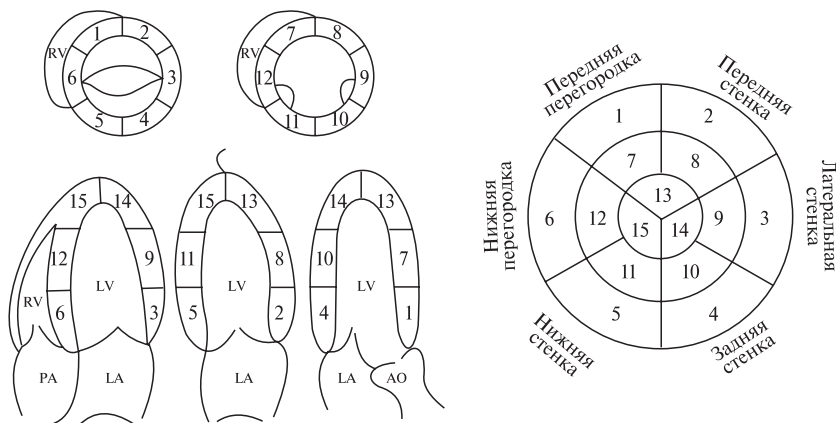
болезнью к 3-му месяцу монотерапии метопрололом ( $M \pm SD$ )

$Va$ , см/с		$e/a$		IVRT, мс	
Исход	2 мес терапии	Исход	2 мес терапии	Исход	2 мес терапии
11,21 ± 2,02	10,44 ± 3,04	1,54 ± 0,35	1,71 ± 0,32	73,50 ± 11,57	71,32 ± 12,78
11,91 ± 4,54	11,01 ± 3,65	1,38 ± 0,22	1,55 ± 0,23	87,7 ± 14,1	81,88 ± 13,01
13,93 ± 3,32	12,88 ± 2,98	1,19 ± 0,47	1,61 ± 0,54*	73,33 ± 10,51	72,13 ± 11,86
9,68 ± 2,77	8,98 ± 3,18	1,58 ± 0,49	1,76 ± 0,33	80,00 ± 10,36	67,4 ± 15,39
9,82 ± 2,23	9,01 ± 3,12	1,24 ± 0,43	1,46 ± 0,14	93,76 ± 9,18	78,44 ± 18,14
9,98 ± 3,79	8,92 ± 2,13	1,44 ± 0,57	1,66 ± 0,35	93,78 ± 9,45	82,3 ± 15,4
12,21 ± 2,85	11,22 ± 2,29	1,17 ± 0,55	1,70 ± 0,23*	93,94 ± 8,01	84,2 ± 15,1
13,69 ± 1,89	12,56 ± 4,33	0,91 ± 0,34	1,10 ± 0,11*	87,12 ± 12,65	82,12 ± 14,01
25,67 ± 5,21	19,22 ± 3,12	0,64 ± 0,42	1,01 ± 0,20*	100,77 ± 15,9	85,12 ± 13,22
22,63 ± 5,87	20,22 ± 3,12	0,77 ± 0,41	1,05 ± 0,42*	93,99 ± 17,9	87,54 ± 17,88
22,36 ± 2,49	14,98 ± 2,87	0,83 ± 0,32	1,27 ± 0,21	87,61 ± 11,83	74,32 ± 15,88
11,42 ± 2,26	10,23 ± 4,24	1,62 ± 0,34	1,86 ± 0,22	80,97 ± 12,29	72,12 ± 11,65
12,85 ± 3,07	10,01 ± 11,8	1,10 ± 0,31	1,73 ± 0,61*	80,78 ± 10,53	75,11 ± 15,98
11,43 ± 2,6	11,11 ± 2,76	1,20 ± 0,3	1,36 ± 0,4	73,48 ± 9,8	71,24 ± 16,88
11,62 ± 3,45	11,32 ± 3,34	1,26 ± 0,34	1,49 ± 0,23	93,14 ± 10,14	87,03 ± 13,23

Аорта	29 мм (норма до 37 мм)
Аортальный клапан, раскрытие	20 мм (норма 18 мм и больше)
Левое предсердие	43 мм (норма до 40 мм)
Правый желудочек КДР:	27 мм (норма до 30 мм)
КДО	96 мл
КСР	13 мм
КСО	42,9 мл
Левый желудочек КДР:	50 мм (норма до 57 мм)
КДО	120 мл
КСР	31 мм
КСО	40 мл
Межжелудочковая перегородка, толщина:	
в диастолу	14 мм (норма 7–11 мм)
в систолу	20 мм
систолическое утолщение	30 % (10–20 %)
Задняя стенка левого желудочка, толщина:	
в диастолу	13 мм (норма 7–11 мм)
в систолу	16 мм
систолическое утолщение	18 % (10–20 %)
Масса миокарда левого желудочка	208 г (норма до 200 г)
Индекс массы миокарда ЛЖ	103 г/м <sup>2</sup> (М < 134, Ж < 110)
Индекс объем/масса	0,56 (норма 0,67–0,85)
ЗС ЛЖ/КДР	0,26
МЖП/ЗС ЛЖ	1,07
Диастолическая функция левого желу- дочка:	
<i>E</i>	96 см/с
<i>A</i>	73 см/с
<i>E/A</i>	1,32 (норма > 1)
Время изоволюметрического расслабления (IVRT) 127 (30–80 мс)	
Диастолическая функция правого желу- дочка:	
<i>E</i>	57 см/с
<i>A</i>	48 см/с
<i>E/A</i>	1,18 (норма > 1)
Время изоволюметрического расслабления (IVRT) 89 (30–80 мс)	
Предсердно-желудочковое отношение (ЛП/КДР ЛЖ)	0,86 (норма 0,5–0,6)
Фракция выброса (EF):	
по Тейч — Хольцу	67 % (норма 55–75 %)
по Симпсону	58 %
Систолическое укорочение (FS)	38 % (норма 30–45 %)
Скорость циркулярного укорочения волокон по Fortuin (Vcf)	1,22 с (норма 0,9–1,45)
Ударный объем	80 мл (М 90–120, Ж 70–90)
Минутный объем	4,49 л/мин (норма 4–6)
Ударный индекс	39 мл (норма 35–55 мл)
Сердечный индекс	2,23 л/мин · м <sup>2</sup> (норма 2,5–5)



Общее периферическое сопротивление сосудов 1868,4 дин·с/см<sup>5</sup> (норма 900–1800)  
 Среднее давление в легочной артерии 19 мм рт. ст. (норма 10–20)



Показатели сегментарной гемодинамики левого желудочка (тканевая доплерография)

№	Стенка	Сегмент	$V_s$ , см/с	$V_e$ , см/с	$V_a$ , см/с	$e/a$	IVRT, мс
1	Переднеперегородочная	Базальный	16,7	21,5	15,5	1,3871	113
7		Медиальный	20,4	22,6	15,9	1,4214	147
2	Передняя	Базальный	15,5	21,1	14,8	1,4257	147
8		Медиальный	17	18,5	16,3	1,135	133
14		Верхушечный	14,8	19,6	14,4	1,3611	147
3	Боковая	Базальный	17,4	17,8	14,8	1,2027	157
9		Медиальный	16,3	18,1	19,6	0,9235	127
15		Верхушечный	16,3	18,5	22,9	0,8079	120
4	Задняя	Базальный	14,8	17,8	22,6	0,7876	127
10		Медиальный	15,5	19,2	22,6	0,8496	107
16		Верхушечный	15,9	17,8	21,8	0,8165	127
5	Нижняя	Базальный	13,3	18,1	19,6	0,9235	107
11		Медиальный	13	19,2	24,1	0,7967	127
6	Нижнеперегородочная	Базальный	15,2	20	15,9	1,2579	133
12		Медиальный	14,8	17	15,2	1,1184	153
13	Перегородочная	Верхушечный	17,8	21,5	18,1	1,1878	127

### Комментарии

полости обоих предсердий умеренно дилатированы, желудочки не расширены.

Миокард левого желудочка равномерно умеренно гипертрофирован.

Сокращение стенок синергичное, зон гипо- и акинезии не выявлено.

Глобальная диастолическая функция ЛЖ не нарушена.

Выявлено 7 дисфункционирующих сегментов левого желудочка по  $e/a < 1,0$ .

Диастолическая функция правого желудочка не нарушена.

При доплер-эхокардиографии патологических потоков не выявлено.

Показатели сократительной функции левого желудочка в пределах средних величин.

Показатели насосной функции желудочка в пределах нормы.

Периферическое сопротивление сосудов в пределах средних величин.

Среднее давление в легочной артерии в пределах средних величин.

### Заключение

Умеренная концентрическая гипертрофия левого желудочка с признаками сегментарной диастолической дисфункции. Умеренная дилатация обоих предсердий.

Эукинетический тип центральной гемодинамики с нормальным общим периферическим сосудистым сопротивлением, без признаков легочной гипертензией.

Диагноз: Гипертоническая болезнь, II стадия, II ст., риск III.

Лечение: меторолол 0,05 2 раза в день (утро — вечер).

При контрольном исследовании (через 2 мес от начала приема метопролола) отмечена положительная динамика — снижение артериального давления до 135/85 мм рт. ст., на фоне средней ЧСС 62 уд./мин. При проведении тканевой доплер-эхокардиографии зарегистрировано только 2 дисфункционирующих сегмента (базальный и медиальный сегмент задней стенки)

№	Стенка	Сегмент	$V_s$ , см/с	$V_e$ , см/с	$V_a$ , см/с	$e/a$	IVRT, мс
1	Переднеперегородочная	Базальный	10,5	17,8	11,2	1,5893	63
7		Медиальный	8,3	17,1	8,1	2,1111	87
2	Передняя	Базальный	9,2	16,9	7,9	2,1392	73
8		Медиальный	7,9	15,6	9,4	1,6596	80
14		Верхушечный	10,6	16,2	9,6	1,6875	93
3	Боковая	Базальный	10,2	14,8	9,8	1,5102	93
9		Медиальный	11	14,2	11	1,2909	93
15		Верхушечный	8,1	17,5	10	1,75	87
4	Задняя	Базальный	12,6	17	25,6	0,6641	100
10		Медиальный	10,2	17,5	22,6	0,7743	93
16		Верхушечный	11,9	16	12,7	1,2598	73
5	Нижняя	Базальный	9,6	16,8	10,4	1,6154	87
11		Медиальный	7,5	18,7	11,7	1,5983	80
6	Нижнеперегородочная	Базальный	12,9	15,2	11	1,3818	80
12		Медиальный	9,2	16,4	8,5	1,9294	73
13	Перегородочная	Верхушечный	10	16,7	10,6	1,5755	73

Для оценки возможной коррекции нарушений энергетического обмена миокарда у больных ГБ с диастолической дисфункцией ЛЖ нами было изучено влияние селективного  $\beta$ -адреноблокатора метопролола на основные показатели энергетического метаболизма миокарда и кардиогемодинамические параметры у 15 пациентов имеющих эхокардиографические признаки гипертонического сердца.

При анализе повторных измерений содержания адениловых нуклеотидов, НЭ ЖК и глицерина в крови больных ГБ отмечены следующие особенности (табл. 6.22): уровень АТФ после проведения монотерапии метопрололом увеличился на 55,5 %, а концентрация АДФ и АМФ снизились на 49,7 и 59,4 % соответственно по сравнению с этими показателями до начала лечения ( $p < 0,001$ ).

Как видно из данных, представленных в табл. 6.23, уровни адениловых нуклеотидов у пролеченных метопрололом больных приблизились к таковым у здоровых лиц и достоверно от них не отличались. Коэффициент АТФ/АДФ увеличился после лечения метопрололом приблизительно в 3,2 раза, а коэффициент НЭ ЖК/АТФ возрос в 3,1 раза по сравнению с показателями до начала лечения ( $p < 0,001$ ). Указанные коэффициенты также приблизились к параметрам контрольной группы и достоверно от них не отличались.

Что касается содержания НЭ ЖК и глицерина в плазме крови у больных гипертонической болезнью, то их уровни после лечения метопрололом уменьшились на 49,8 и 36,7 % соответственно и не отличались от соответствующих показателей,

Таблица 6.22

Содержание адениловых нуклеотидов, НЭ ЖК и глицерина в крови больных гипертонической болезнью до и после лечения метопрололом ( $M \pm SD$ )

Показатель	До лечения ( $n = 15$ )	После лечения ( $n = 15$ )	Контрольная группа ( $n = 12$ )
НЭ ЖК, мкмоль/л	913,03 $\pm$ 155,82*	458,11 $\pm$ 62,78*	560,59 $\pm$ 96,75
Глицерин, мкг %	6,08 $\pm$ 1,54	3,85 $\pm$ 0,45 <sup>§</sup>	3,37 $\pm$ 0,45
НЭ ЖК/глицерин, усл. ед.	151,69 $\pm$ 17,91	119,68 $\pm$ 18,51	166,35 $\pm$ 12,45
АТФ, ммоль/л	1,19 $\pm$ 0,18*	1,85 $\pm$ 1,00 <sup>§</sup>	2,14 $\pm$ 0,24
АДФ, ммоль/л	1,87 $\pm$ 0,23*	0,94 $\pm$ 0,14 <sup>§</sup>	0,85 $\pm$ 0,08
АМФ, ммоль/л	1,06 $\pm$ 0,18*	0,43 $\pm$ 0,11 <sup>§</sup>	0,50 $\pm$ 0,09
АТФ/АДФ, ед.	0,63 $\pm$ 0,23*	2,02 $\pm$ 0,37 <sup>§</sup>	2,51 $\pm$ 0,21
НЭ ЖК/АТФ, усл. ед.	787,63 $\pm$ 215,40*	252,33 $\pm$ 33,19 <sup>§</sup>	261,95 $\pm$ 24,16

Примечание. \* —  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой; § —  $p < 0,001$  по сравнению с группой больных до лечения.

Таблица 6.23

**Жирно-кислотный состав липидов плазмы крови у больных гипертонической болезнью до и после лечения метопрололом ( $M \pm SD$ )**

Шифр кислоты	Контрольная группа ( $n = 20$ )	До лечения ( $n = 15$ )	После лечения ( $n = 15$ )
Содержание, %:			
$C_{14:0}$	$1,21 \pm 0,15$	$1,49 \pm 0,78^*$	$1,29 \pm 0,25^s$
$C_{16:0}$	$26,02 \pm 1,54$	$29,12 \pm 2,52^*$	$26,19 \pm 1,68^s$
$C_{16:1}$	$4,10 \pm 1,12$	$4,35 \pm 1,14$	$4,19 \pm 1,15$
$C_{18:0}$	$6,70 \pm 1,40$	$7,39 \pm 1,26^*$	$6,98 \pm 1,62^s$
$C_{18:1}$	$23,79 \pm 2,53$	$26,28 \pm 2,59^*$	$24,67 \pm 2,44^s$
$C_{18:2\omega6}$	$29,94 \pm 3,41$	$26,14 \pm 2,55^*$	$29,76 \pm 2,65^s$
$C_{18:3\omega3}$	$2,95 \pm 0,88$	$0,96 \pm 0,07^*$	$1,76 \pm 0,65^{s,*}$
$C_{18:3\omega6}$	$0,76 \pm 0,22$	$0,69 \pm 0,12^*$	$0,73 \pm 0,19^s$
$C_{20:3\omega6}$	$0,94 \pm 0,06$	$0,84 \pm 0,07^*$	$0,92 \pm 0,07^s$
$C_{20:4\omega6}$	$3,58 \pm 1,12$	$2,72 \pm 0,65^*$	$3,49 \pm 1,16^s$
Сумма:			
$\sum_{\text{насыщ.к-т}}$	$33,93 \pm 1,68$	$38,00 \pm 1,65^*$	$34,46 \pm 2,06^s$
$\sum_{\text{ненасыщ.к-т}}$	$66,07 \pm 1,68$	$62,00 \pm 1,65^*$	$65,54 \pm 2,06^s$
$\sum_{\text{моноеновых}}$	$27,89 \pm 2,32$	$30,63 \pm 2,32^*$	$28,86 \pm 2,44^s$
$\sum_{\text{полиеновых}}$	$38,17 \pm 3,11$	$31,35 \pm 2,95^*$	$36,66 \pm 3,14^s$
$\sum_{\omega3 \text{ к-т}}$	$2,95 \pm 0,88$	$0,96 \pm 0,07^*$	$1,76 \pm 0,65^{s,*}$
$\sum_{\omega6 \text{ к-т}}$	$35,22 \pm 2,15$	$30,39 \pm 2,44^*$	$34,90 \pm 2,56^s$
Отношение, усл. ед.:			
$\frac{\sum_{\text{насыщ.}}}{\sum_{\text{ненасыщ.}}}$	$0,51 \pm 0,06$	$0,61 \pm 0,06^*$	$0,52 \pm 0,05^s$
$\frac{\sum_{\text{поли}}}{\sum_{\text{моно}}}$	$1,37 \pm 0,22$	$1,02 \pm 0,88^*$	$1,27 \pm 0,65^s$
$\frac{\sum_{\omega3}}{\sum_{\omega6}}$	$0,083 \pm 0,032$	$0,030 \pm 0,010^*$	$0,050 \pm 0,010^s$

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой;  $s$  —  $p < 0,05$  по сравнению с группой больных до лечения.

лиц контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Коэффициент НЭ ЖК/глицерин достоверно снизился на 21,1 % по сравнению с таковым до начала лечения метопрололом.

При сопоставлении содержания отдельных ЖК липидов плазмы крови и мембран эритроцитов, выявленных до и после проведения монотерапии метопрололом (табл. 6.23, 6.24), обнаружены следующие особенности: повышенное содержание насыщенных ЖК снизилось на 9,3 % в плазме крови и на 11,9 % — в эритроцитах, а пониженное содержание ненасыщенных ЖК, напротив, увеличилось на 5,7 и 11,1 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Вследствие этого наблюдалось достоверное снижение отношения насыщенных кислот к ненасыщенным на 14,8 % в липидах плазмы крови и на 21,5 % — в липидах мембран эритроцитов. При этом содержание отдельных насыщенных и ненасыщенных ЖК, их суммы, а также коэффициенты отношения насыщенных ки-

Таблица 6.24

**Жирно-кислотный состав липидов мембран эритроцитов у больных гипертонической болезнью до и после лечения метопрололом ( $M \pm SD$ )**

Шифр кислоты	Контрольная группа ( $n = 20$ )	До лечения ( $n = 15$ )	После лечения ( $n = 15$ )
Содержание, %:			
C <sub>14:0</sub>	1,19 ± 0,24	1,45 ± 0,41*	1,20 ± 0,36 <sup>§</sup>
C <sub>15:0</sub>	0,50 ± 0,41	0,29 ± 0,13*	0,49 ± 0,25 <sup>§</sup>
C <sub>15:1</sub>	0,80 ± 0,33	0,78 ± 0,55	0,81 ± 0,36
C <sub>16:0</sub>	24,86 ± 2,39	28,03 ± 4,51*	25,20 ± 2,46 <sup>§</sup>
C <sub>16:1</sub>	2,99 ± 0,62	3,34 ± 1,21*	2,90 ± 0,88 <sup>§</sup>
C <sub>17:0</sub>	0,34 ± 0,09	0,47 ± 0,15*	0,38 ± 0,05 <sup>§</sup>
C <sub>17:1</sub>	0,86 ± 0,13	1,06 ± 0,42*	0,92 ± 0,07 <sup>§</sup>
C <sub>18:0</sub>	15,20 ± 1,39	17,35 ± 2,15*	15,19 ± 2,45 <sup>§</sup>
C <sub>18:1</sub>	16,57 ± 2,35	18,28 ± 3,65*	16,98 ± 3,11 <sup>§</sup>
C <sub>18:2<math>\omega</math>6</sub>	10,24 ± 1,22	9,15 ± 2,32*	10,21 ± 1,86 <sup>§</sup>
C <sub>18:3<math>\omega</math>3</sub>	3,07 ± 0,17	1,05 ± 0,36*	2,96 ± 2,14 <sup>§</sup>
C <sub>18:3<math>\omega</math>6</sub>	1,05 ± 0,76	0,87 ± 0,16*	1,02 ± 0,74 <sup>§</sup>
C <sub>20:3<math>\omega</math>6</sub>	0,82 ± 0,48	0,48 ± 0,07*	0,79 ± 0,06 <sup>§</sup>
C <sub>20:4<math>\omega</math>6</sub>	13,86 ± 2,07	11,23 ± 2,45*	13,36 ± 2,05 <sup>§</sup>
C <sub>20:5<math>\omega</math>3</sub>	3,23 ± 0,91	2,36 ± 0,88*	3,24 ± 0,86 <sup>§</sup>
C <sub>22:5<math>\omega</math>3</sub>	4,42 ± 1,78	3,19 ± 1,12*	4,34 ± 1,15 <sup>§</sup>
Сумма:			
$\Sigma$ насыщ.к-т	42,09 ± 2,14	48,19 ± 2,56*	42,46 ± 2,42 <sup>§</sup>
$\Sigma$ ненасыщ.к-т	57,91 ± 2,14	51,81 ± 2,56*	57,54 ± 2,42 <sup>§</sup>
$\Sigma$ моноеновых	21,22 ± 2,16	23,46 ± 2,25*	21,61 ± 2,51 <sup>§</sup>
$\Sigma$ полиеновых	36,69 ± 2,32	28,33 ± 2,65*	35,92 ± 3,11 <sup>§</sup>
$\Sigma \omega 3$ к-т	10,72 ± 1,16	6,60 ± 1,46*	10,54 ± 1,35 <sup>§</sup>
$\Sigma \omega 6$ к-т	25,97 ± 2,15	21,73 ± 2,15*	25,38 ± 2,56 <sup>§</sup>
Отношение, усл. ед.:			
$\Sigma$ насыщ./ $\Sigma$ ненасыщ.	0,73 ± 0,05	0,93 ± 0,06*	0,73 ± 0,06 <sup>§</sup>
$\Sigma$ поли/ $\Sigma$ моно	1,73 ± 0,25	1,20 ± 0,14*	1,66 ± 0,18 <sup>§</sup>
$\Sigma \omega 3/\Sigma \omega 6$	0,41 ± 0,06	0,30 ± 0,06*	0,41 ± 0,05 <sup>§</sup>

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; § —  $p < 0,05$  по сравнению с группой больных до лечения.

слот к ненасыщенным приблизились к показателям, вычисленным в группе контроля и достоверно от них не отличались.

Относительное содержание моноеновых кислот после лечения метопрололом уменьшилось на 5,8 % в липидах плазмы крови и на 7,9 % — в липидах мембран эритроцитов, а суммы полиеновых кислот, напротив, увеличились на 16,9 и 26,8 % соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом относительное содержание  $\omega 3$ -ПН ЖК возросло в большей мере, чем содержание  $\omega 6$ -ПН ЖК: на 83,3 % в плазме крови и на 59,7 % — в мембранах эритроцитов против увеличения  $\omega 3$ -ПН ЖК на 14,8 и 16,8 % соответственно (во всех случаях  $p < 0,05$ ).

Как известно, при развитии артериальной гипертензии происходит увеличение симпатической активности, которое приводит к выбросу катехоламинов и, как следствие этого, к активации тканевых липаз, увеличению гидролиза триглицеридов и повышению концентрации освобождающихся при этом жирных кислот [28]. Однако в условиях гипоксии нарушается процесс окисления и эстерификации жирных кислот, в результате чего происходит избыточное накопление их в клетках миокарда. Это ведет к увеличению образования ацетилКоА, который, ингибируя транслокационный перенос АТФ, увеличивает его дефицит, что в дальнейшем приводит к угнетению мышечных сокращений и развитию сердечной недостаточности [42, 43]. Кроме того, дефицит АТФ оказывает влияние и на расслабление миокарда левого желудочка, поскольку этот процесс является активным и на него расходуется около 15 % всех энергетических затрат сердечной мышцы [27], что приводит к нарушению диастолических свойств миокарда левого желудочка.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что наряду с хорошим гипотензивным эффектом, применение селективного  $\beta$ -адреноблокатора метопролола у больных гипертонической болезнью с диастолической дисфункцией ЛЖ привело к нормализации сдвигов в системе АТФ — АДФ — АМФ в сторону устранения дефицита АТФ и избытка АДФ, АМФ. На фоне лечения наблюдалось существенное снижение повышенных уровней НЭ ЖК и глицерина в плазме крови, а также уменьшение коэффициента НЭ ЖК/АТФ, характеризующего степень тяжести сердечной недостаточности. Указанные изменения свидетельствуют об усилении процессов утилизации жирных кислот миокардом у исследованных больных на фоне лечения метопрололом и тем самым улучшении энергообеспечения миокарда. Кроме того, на фоне лечения метопрололом в липидах плазмы крови и мембран эритроцитов наблюдалось достоверное увеличение отношения полиненасыщенных жирных кислот к мононенасыщенным и  $\omega$ 3-ПН ЖК к  $\omega$ 6-ПН ЖК.

Учитывая полученные ранее данные о благоприятном влиянии селективного  $\beta$ -адреноблокатора метопролола на показатели диастолического наполнения левого желудочка, можно сделать вывод о наличии патогенетической связи выявленных метаболических нарушений в формировании гипертонического сердца.

Изучение биохимических механизмов, принимающих непосредственное участие в развитии гипертонического сердца у

больных артериальной гипертензией, приобретает все большее значение. В этой связи исследование, оценивающее патогенез гипертонического сердца с точки зрения влияния на диастолическую функцию левого желудочка variability суточного профиля АД, особенностей архитектоники левого желудочка, изменений в жирно-кислотном составе липидов плазмы крови, мембран эритроцитов, макроэргических фосфатов, позволило расширить представления об этой сложной и по-прежнему недостаточно изученной проблеме.

Применение в диагностике тканевого доплеровского исследования позволило выявить дисфункцирующие сегменты левого желудочка на самых ранних этапах их возникновения.

Известно, что  $\beta$ -адреноблокаторы, являясь антагонистами катехоламинов, ингибируют липолиз. Тем самым они уменьшают выраженность нарушения утилизации жирных кислот, приводят к нормализации жирно-кислотного состава крови и в конечном итоге улучшают энергообеспечение миокарда. Это подтверждает динамика сегментарных диастолических расстройств миокарда ЛЖ на фоне применения  $\beta$ -адреноблокаторов. Применение метопролола сопровождалось нормализацией суточного профиля АД, снижением систолического и диастолического артериального давления, уменьшением повышенной variability артериального давления, а также уменьшением количества дисфункцирующих сегментов ЛЖ.

Таким образом, применение  $\beta$ -адреноблокаторов у больных гипертонической болезнью с диастолической дисфункцией левого желудочка целесообразно и патогенетически обоснованно.

### **Библиографический список**

1. Агеев Ф.Т. Как лечить диастолическую дисфункцию сердца? / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников, В.Ю. Мареев // *Consilium medicum*. — 2002. — № 3. — С. 114–117.
2. Агеев Ф.Т. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца / Ф.Т. Агеев, К.Т. Овчинников // *Сердечная недостаточность*. — 2002. — № 4. — С. 186–193.
3. Алехин М.Н. Факторы, влияющие на диастолическую функцию левого желудочка у больных гипертонической болезнью / М.Н. Алехин, В.П. Седов // *Тер. арх.* — 1996. — № 9. — С. 23–25.
4. Алехин М.Н. Возможности практического использования тканевого доплера / М.Н. Алехин // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — № 3. — 2002. — С. 115–125.
5. Арабидзе Г.Г. Артериальная гипертензия / Г.Г. Арабидзе, Ю.Б. Белоусов, Ю.А. Карпов. — М.: Ремидиум, 1999. — 39 с.



6. Арутюнов Г.П.  $\beta$ -Блокаторы в лечении сердечной недостаточности. Клиническое значение исследования MERIT-HF / Г.П. Арутюнов, А.К. Рылова // Кардиология. — 2000. — № 12. — С. 59–60.
7. Арутюнов Г.П. Терапия ХСН. Всегда ли детерминирован выбор первого препарата? / Г.П. Арутюнов // Рус. мед. журн. — 2006. — № 2. — С. 137–142.
8. Байматова Д.Д. Клиническое значение особенностей дислипидемий при артериальной гипертензии: дис. ... канд. мед. наук / Д.Д. Байматова. — М., 1984. — 175 с.
9. Беленков Ю.Н. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: Новая теория старого заболевания? / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. — 2000. — Т. 1, № 4. — С. 135–138.
10. Беленков Ю.Н. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. — 2001. — № 2. — С. 40–44.
11. Беленков Ю.Н. Диастолическая функция сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и методы диагностики ее нарушений с помощью тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии / Ю.Н. Беленков, Э.Т. Агманова // Кардиология. — 2003. — № 11. — С. 58–65.
12. Беленков Ю.Н. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: Состояние вопроса / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. — 2002. — № 12. — С. 57–58.
13. Беленков Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 7–14.
14. Беленков Ю.Н. Должны ли мы лечить диастолическую сердечную недостаточность так же, как и систолическую? / Ю.Н. Беленков, А.Г. Овчинников // Сердечная недостаточность. — 2004. — № 4. — С. 116–121.
15. Белоусов Ю.Б.  $\beta$ -Адреноблокаторы: Современные аспекты применения в кардиологии / Ю.Б. Белоусов // Кардиология. — 1998. — № 2. — С. 84–96.
16. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: Особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА — О — ХСН) / Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. — 2004. — № 1. — С. 4–7.
17. Вебер В.Р. Прогноз развития сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией с различными вариантами ремоделирования сердца / В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — № 6. — С. 21–24.
18. Взаимосвязь суточного профиля артериального давления с изменениями сердца у больных с эссенциальной гипертензией / Е.Н. Павлюкова, К.В. Пузырев, Е.В. Цымбалюк, Р.С. Карпов // Клин. мед. — 1999. — № 10. — С. 11–14.

19. Волков В.С. Взаимосвязь циркадного ритма артериального давления и вторичных изменений сердца у больных гипертонической болезнью / В.С. Волков, Е.С. Мазур // Кардиология. — 2000. — № 3. — С. 27–30.
20. Говорин А.В. Нестабильная стенокардия: Вопросы патогенеза и принципы фармакотерапии с учетом психопатологических нарушений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1991. — 35 с.
21. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь / Е.Е. Гогин. — М., 1997. — 400 с.
22. Горбунов В.М. 24-часовое автоматическое мониторирование артериального давления (рекомендации для врачей) / В.М. Горбунов // Кардиология. — 1997. — № 7. — С. 96–104.
23. Демидова Н.Ю. Возможности эхокардиографии в определении тяжести поражения сердца при артериальной гипертонии / Н.Ю. Демидова, Ю.В. Белоусов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2007. — № 3. — С. 89.
24. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко, И.В. Демидова, Л.Г. Александрия, Ф.Т. Агеев // Consilium-medicum. — 2000. — Т. 1, № 2. — С. 12–20.
25. Ивлева А.Я. Современные представления о клинической ценности β-адреноблокаторов / А.Я. Ивлева, Е.Б. Сивкова. — М., 2004. — 189 с.
26. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. — СПб.: Питер, 1999. — С. 291–360.
27. Кобалава Ж.Д. Мониторирование артериального давления: Методические аспекты и клиническое значение / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская. — М., 1999. — 234 с.
28. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь) / М.С. Кушаковский. — СПб.: Фолиант, 2002. — 416 с.
29. Лакомкин В.Л. Функция и энергетическое состояние изолированного сердца крыс со спонтанной гипертензией / В.Л. Лакомкин, И.М. Студнева, О.И. Писаренко // Кардиология. — 2000. — № 8. — С. 53–61.
30. Мареев В.Ю. Изменение стратегии лечения ХСН. Время β-адреноблокаторов / В.Ю. Мареев // Кардиология. — 1998. — № 12. — С. 4–11.
31. Мареев В.Ю. Новые идеи в лечении хронической СН. Инотропная стимуляция сердца в эру ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов / В.Ю. Мареев // Кардиология. — 2001. — № 12. — С. 4–13.
32. Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 г. (ч. 1) / В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 25–31.
33. Марцевич С.Ю. Лечение β-адреноблокаторами сердечно-сосудистых заболеваний: Место метопролола и его различных лекарственных форм / С.Ю. Марцевич // Кардиология. — 2003. — № 12. — С. 78–81.
34. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон. — М., 1984. — С. 117–135.
35. Метаболизм миокарда при ХСН и современные возможности метаболической терапии / Е.В. Шляхто, М.М. Галагудза, Е.М. Нифонтов [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2005. — № 4. — С. 148–155.

36. **Нарушение** диастолической функции левого желудочка при эссенциальной артериальной гипертензии. Ч. 1: Клиническое значение, типы нарушения диастолической функции левого желудочка и методы их диагностики. Частота и основные механизмы нарушения диастолической функции левого желудочка при артериальной гипертензии / А.И. Мартынов, О.Д. Остроумова, С.Ю. Гедгафова [и др.] // Кардиология. — 2001. — № 5. — С. 74–78.
37. **Национальные** рекомендации по диагностике и лечению ХСН // Сердечная недостаточность. — 2010. — № 6. — С. 276–297.
38. **Неверов И.В.** Лабораторная диагностика инфаркта миокарда / И.В. Неверов, А.В. Говорин, В.Н. Иванов. — Чита, 1990. — С. 50–66.
39. **Никитин Н.П.** Применение тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии в кардиологии / Н.П. Никитин, Джон Дж. Клиланд // Кардиология. — 2002. — № 3. — С. 66–79.
40. **Новиков В.И.** Оценка диастолической функции сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности / В.И. Новиков // Кардиология. — 2001. — № 2. — С. 78–85.
41. **Овчинников А.Г.** Методические аспекты применения доплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. — 2001. — № 1. — С. 66–70.
42. **Ольбинская Л.И.** Артериальные гипертензии / Л.И. Ольбинская. — М., 1998. — 235 с.
43. **Ольбинская Л.И.** Коронарная и миокардиальная недостаточность / Л.И. Ольбинская, П.Ф. Литвицкий. — М.: Медицина, 1986. — С. 75–152.
44. **Опи Л.Х.** Обмен веществ и энергии в миокарде / Л.Х. Опи // Физиология и патофизиология сердца: в 2 т.; под ред. Н. Сперелакиса. — М.: Медицина, 1990. — Т. 2. — С. 7–62.
45. **Первые** результаты национального эпидемиологического исследования — эпидемиологическое обследование больных с ХСН в реальной практике (по общей обращаемости ЭПОХА — О — ХСН) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян // ХСН. — 2003. — № 3. — С. 116–120.
46. **Первый** доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертензии Всероссийского общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1). Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации // Клин. фармакол. — 2000. — № 9 (3). — С. 5–30.
47. **Подзолков В.И.** Клиническая эффективность  $\beta$ -адреноблокатора метопролола у больных гипертонической болезнью / В.И. Подзолков, О.Ю. Исайкина // Рос. кардиол. журн. — 2000. — № 4. — С. 41–44.
48. **Показатели** вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью, взаимосвязь с параметрами гемодинамики и структурно-функциональным состоянием миокарда / В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто, А.О. Конради [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2000. — № 1. — С. 7–11.

49. **Прогностическое** значение данных мониторинга артериального давления, проведенного в условиях стационара / В.М. Горбунов, В.И. Метелица, О.В. Лерман [и др.] // Кардиология. — 1996. — № 6. — С. 83–84.
50. **Продольная** глобальная и сегментарная функции левого желудочка у больных гипертонической болезнью по данным тканевой доплер-эхокардиографии / Е.Н. Павлюкова, О.В. Гусева, В.В. Поддубный [и др.] // Кардиология. — 2003. — № 8. — С. 45–51.
51. **Распространенность** артериальной гипертонии в Европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003 г. / Ф.Т. Агеев, И.В. Фомин, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Кардиология. — 2004. — № 11. — С. 50–55.
52. **Сегментарная** систолическая и диастолическая функции левого желудочка у практически здоровых лиц (по результатам импульсно-волнового тканевого доплеровского исследования) / Е.Н. Павлюкова, А.В. Шмырин, А.И. Дамбаев [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2002. — № 3. — С. 71–76.
53. **Сидоренко Б.А.** Бета-адреноблокаторы / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский. — М., 1996. — 134 с.
54. **Шиллер Н.** Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М.А. Осипов. — М.: Практика, 1993. — С. 66–80.
55. **Ambulatory** blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension / P. Verdecchia, C. Porsellati, G. Schillaci [et al.] // Hypertension. — 1994. — Vol. 24, N 6. — P. 793–801.
56. **Ambulatory** blood pressure monitoring / G. Manchia, P. Gamba, S. Omboni [et al.] // J. Hypertens. — 1996. — Vol. 14, N 2. — P. S61–S68.
57. **Angeja B.G.** Evaluation and management of diastolic heart failure / B.G. Angeja, W. Grossman // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 659–663.
58. **A polyunsaturated** fatty acid diet lowers blood pressure and improves antioxidant status in spontaneously hypertensive rats / J.-M.R. Frenoux, E.D. Prost, J.L. Belleville, J.L. Prost // J. Nutr. — 2001. — Vol. 131. — P. 39–45.
59. **Barger P.M.** Fatty acid utilization in the hypertrophied and failing heart: Molecular regulatory mechanisms / P.M. Barger, D.P. Kelly // Am. J. Med. Sci. — 1999. — Vol. 318, N 1. — P. 36–42.
60. **Basic** mechanisms in heart failure: The cytokine hypothesis / Y. Seta, K. Shan, B. Bozkurt [et al.] // J. Cardiac. Failure. — 1996. — Vol. 2. — P. 243–249.
61. **Betta-blocker** therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction / D.T. Ko, P.R. Hebert, C.S. Coffey [et al.] // J.A.M.A. — 2002. — Vol. 288. — P. 351–357.
62. **Braunwald E.** Congestive heart failure: Fifty years of progress / E. Braunwald, M.R. Bristow // Circulation. — 2000. — Vol. 102 (20 Suppl. 4). — Vol. 4. — P. 14–23.
63. **Brutsaert D.L.** Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications / D.L. Brutsaert, S.U. Sys, T.C. Gillebert // J. Am. Coll. Cardiol. — 1993. — Vol. 22. — P. 318–325.

64. **Changes** in left ventricular structure and geometry with treatment hypertension in the HOT study / I.V. Amerena, M. Zabalgoitia, M. Valentini [et al.] // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 3. — P. S73.
65. **Chi Y.** Alterations in membrane fatty acid unsaturation and chain length in hypertension as observed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy / Y. Chi, R.K. Gupta // *Am. J. Hypertens.* — 1998. — Vol. 11 (Suppl. 3). — Pt. 1. — P. 340–348.
66. **Christensen J.N.** *n*-3 Fatty acids and risk of sudden cardiac death assessed by 24-hour heart rate variability / J.N. Christensen, J. Dyerberg, E.B. Schmidt // *Lipids.* — 1999. — Vol. 34. — P. 197.
67. **Circadian** variation of left ventricular diastolic function in healthy people / S. Voutilainen, M. Kupari, M. Hipellainen [et al.] // *Heart.* — 1996. — Vol. 75. — P. 35–39.
68. **Clinical** value of blood pressure variability / C. Parati, L. Ulian, C. Santucci [et al.] // *Blood Press. Suppl.* — 1997. — Vol. 2. — P. 91–96.
69. **Dahlof B.** Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: A meta-analysis of 109 treatment studies / B. Dahlof, K. Pennert, L. Hansson // *Am. J. Hypertens.* — 1992. — Vol. 5. — P. 95–110.
70. **Das U.N.** Beneficial effect(s) of *n*-3 fatty acids in cardiovascular diseases: But, why and how? / U.N. Das // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* — 2000. — Vol. 63, N 6. — P. 351–362.
71. **Docosahexaenoic** acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans / T.A. Mori, D.Q. Bao, V. Burke [et al.] // *Hypertension.* — 1999. — Vol. 34. — P. 253–260.
72. **Effects** of metoprolol CR/XL on mortality and hospitalization in patients with heart failure and history of hypertension / J. Herlitz, J. Wikstrand, M. Denny [et al.] // *J. Cardiol. Fail.* — 2002. — N 8. — P. 8–14.
73. **Effects** of *n*-3 polyunsaturated fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension. A randomized, controlled study / I. Toft, K.H. Bonaa, O.C. Ingebresten [et al.] // *Ann. Inter. Med.* — 1995. — Vol. 123, N 12. — P. 950–952.
74. **Garcia-Fernandez M.A.** Doppler tissue imaging echocardiography / M.A. Garcia-Fernandez, J. Zamorano, J. Azevedo. — Madrid: McGraw-Hill, 1998. — 155 p.
75. **Grossman W.** Defining diastolic dysfunction / W. Grossman // *Circulation.* — 2001. — Vol. 101. — P. 2002–2021.
76. **Harris W.S.** *n*-3 fatty acids and lipoproteins: Comparison of results from human and animal studies / W.S. Harris // *Lipids.* — 1996. — Vol. 31. — P. 243–252.
77. **Jessup M.** Heart failure / M. Jessup, S. Brozena // *New. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 2007–2018.
78. **Lengyel M.** Tissue Doppler echocardiography: A new technique to assess diastolic function / M. Lengyel, A. Nagy, A. Zorandy // *Orv. Hetil.* — 2002. — Vol. 143. — P. 333–339.
79. **Left** ventricular hypertrophy and geometric remodelling in hypertension: stimuli, functional consequences and prognostic implications / R.B. Devereux, G. De Simone, A. Canau [et al.] // *J. Hypertens.* — 1994. — Vol. 12. — P. S117–S127.

80. **Maisch B.** Ventricular remodelling / B. Maisch // *Cardiology*. — 1996. — Vol. 87, Suppl. 1. — P. 2–10.
81. **Mansoor G.F.** Ambulatory blood pressure monitoring in cerebrovascular and retinal vascular disease / G.F. Mansoor, W.B. White // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 1997. — Vol. 6. — P. 313–316.
82. **Mechanisms**, diagnosis and treatment of diastolic heart failure / D.J. Lenihan, M.C. Gerson, B.D. Hoit, R.A. Walsh // *Am. Heart J.* — 1995. — Vol. 130. — P. 153–166.
83. **MERIT-HF Study group.** Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet*. — 1999. — Vol. 353. — P. 2001–2007.
84. **Metabolic** remodelling of the failing heart: The cardiac burn out syndrome? / M. van Bilsen, P.J. Smeets, A.J. Gulde [et al.] // *Cardiovasc. Res.* — 2004. — Vol. 61 (2). — P. 218–226.
85. **Myocardial** free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure / T. Wallchaus, M. Taylor, T. DeGrado [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103, N 20. — P. 2441–2446.
86. **Omega-3** fatty acids improve blood pressure control and preserve renal function in hypertensive heart transplant recipients / T. Holm, A. Andreasen, P. Aukrust [et al.] // *Eur. Heart Journ.* — 2001. — Vol. 22. — P. 428–436.
87. **Omega-3** polyunsaturated fatty acid supplements and ambulatory blood pressure monitoring parameters in patients with mild essential hypertension / C. Russo, O. Olivieri, D. Girelli [et al.] // *J. Hypertens.* — 1995. — Vol. 13, N 12. — P. 1823–1826.
88. **Simopoulos A.P.** Essential fatty acids in health and chronic disease / A.P. Simopoulos // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 70, N 3. — P. 560S–569S.
89. **Swynghedauw B.** Molecular mechanisms of myocardial remodeling // *Physiol Rev.* — 1999. — N 79. — P. 215–262.
90. **Wallchaus H.** Energy metabolism of the heart: From basic concepts to clinical applications // *Curr. Prob. Cardiol.* — 1994. — Vol. 19. — P. 59–113.
91. **Vasan R.S.** Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function / R.S. Vasan, E.J. Benjamin, D. Levy // *Arch. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 156. — P. 146–157.
92. **Zile M.R.** New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. — Pt. II: Causal mechanisms and treatment / M.R. Zile, D.L. Brutsaert // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 1503–1508.
93. **Wiusonge C.** Beta-blockers for hypertension. *Cochrain Database Rev.* / C. Wiusonge, H. Bradley, B. Mayosi [et al.]. — 2007.

### 7.1. Мочевая кислота — маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Подагра — системное тофусное заболевание с отложением кристаллов МУН в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [38]. Современные представления о подагре определяются целым рядом весьма существенных особенностей. Во-первых, в последние десятилетия наблюдается резкий рост заболеваемости подагрой, на долю которой приходится до 2 % в России и мире. Подагра является наиболее частой причиной воспалительного артрита у мужчин старше 30 лет и, вероятно, занимает второе место по частоте воспалительных артритов в США [122]. Во-вторых, несмотря на своеобразие клинической картины, подагру своевременно не выявляют. Результаты обследования 650 больных подагрой, госпитализированных в течение последних 30 лет в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, свидетельствуют о том, что при первом обращении к врачу по поводу типичного подагрического артрита подагра была распознана менее чем у 3 % из них, в течение 3–5 лет правильный диагноз был сформулирован у 33,5 %, а у 5 % подагра осталась недиагностированной и при 10-летнем клиническом «стаже» болезни [36]. В-третьих, важное обстоятельство — это поражение более ранних возрастных групп. В настоящее время положение о том, что подагрой преимущественно страдают взрослые мужчины (отношение мужчины/женщины составляет 9:1) с пиком заболеваемости в 40–50 лет, к сожалению, начинает меняться. Подагра может развиваться и в более молодом возрасте и отмечается даже у детей [3]. И наконец, в настоящее время интерес к проблеме подагры обусловлен «системностью» и многогранностью клинических проявлений заболевания, а не только поражением опорно-двигательного аппарата и почек.

\* Совместно с Н.Н. Кушнарченко.



Результатами многочисленных клинических исследований доказано, что наличие гиперурикемии является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [147]. Установлено, что большинство пациентов с подагрой (около 70 %) имеют более двух факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [98]. Известно, что сочетание нескольких, даже умеренно выраженных, кардиоваскулярных факторов риска прогностически более неблагоприятно, чем существенное нарастание одного сердечно-сосудистого фактора.

Первые предположения о положительной связи между уровнем мочевой кислоты (МК) и сердечно-сосудистыми заболеваниями появились еще почти 50 лет назад [81]. Эти клинические наблюдения дали толчок официальным эпидемиологическим исследованиям второй половины XX в. [32]. Исследование А.В. Gutman (1972), изучавшего исходы подагры за 20-летний период, показало, что большинство больных подагрой погибают именно от связанных с атеросклерозом сердечно-сосудистых осложнений и только менее 25 % — от хронической почечной недостаточности [116].

Данные, касающиеся значения МК как фактора риска сердечно-сосудистой патологии, носят противоречивый характер [123]. В начале 1960-х годов проводилось 12-летнее проспективное исследование Chicago Industry Heart Study [81], в котором было обнаружено, что уровень МК независимо связан с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, но только у женщин. Подобная тенденция наблюдалась и у мужчин, однако учет других важных факторов риска сделал эту связь незначимой. Так, по результатам исследований ARIC и Framingham Heart Study [150], не обнаружено какой-либо связи между уровнем МК и кардиоваскулярной заболеваемостью [19, 115].

В ряде работ показано, что повышение уровня МК может благоприятно влиять на организм [138]. Многочисленные исследования в 1960–70-х годах подтверждали, что люди с гиперурикемией отличаются более высоким интеллектом и быстротой реакции [90]. МК может быть нейротрансмиттером, так как оказывает перmissive действие на эффекты катехоламинов, угнетая фосфодиэстеразу. Она создает условия, при которых даже низкие концентрации адреналина и норадреналина стимулируют центральную нервную систему, повышая в свою очередь умственную и физическую активность [100].

В исследованиях ряда авторов показано, что МК обладает определенными антиоксидантными свойствами и таким образом может оказывать определенный «протективный» эффект по крайней мере в отношении кардиоваскулярной патологии, являясь своего рода компенсаторным механизмом, направленным на преодоление окислительного стресса [137]. Полагают, что ураты могут оказывать нейропротекторное действие и при патологии центральной нервной системы, выступая в роли «захватчиков» супероксидного аниона  $O_2^-$ , подавляя пероксинитрит-опосредованное образование нитротирозина и спонтанную денатурацию белков [66]. Возможно поэтому уровень МК в плазме крови понижен при рассеянном склерозе, болезнях Паркинсона и Альцгеймера, а инфузия МК может уменьшать неврологические проявления, полученные экспериментальным путем (например, при аллергическом энцефаломиелите) [126]. Недавние исследования показали, что благоприятный эффект МК при этих состояниях связан, скорее, не с ее нитротирозин-подавляющим антиоксидантным действием, а со способностью блокировать гематоэнцефалический барьер или с воздействием на астроглиальные клетки [88].

В настоящее время вопрос о том, является ли высокий уровень МК независимым фактором риска развития коронарных заболеваний, случайным повышением или маркером дегенеративных сосудистых заболеваний, пока еще не решен. Существует несколько потенциальных механизмов, с помощью которых ГУ, и/или повышенная активность ксантиноксидазы, могут способствовать сосудистому повреждению:

1) адгезия и агрегация тромбоцитов;

2) дисфункция эндотелия, которую вызывает МК. Уровень МК и ксантиноксид определяются в гораздо большей концентрации в сосудах, пораженных атеросклерозом, чем в здоровой сосудистой ткани. В эндотелиальных клетках присутствует ксантиноксид, стимулирующий перекисное окисление липидов, ответственное за утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий [82];

3) гиперурикемия, которая является интегральным тестом усиления *in vivo* деструктивных процессов в клетках, независимо от того, происходит это при хронической гипоксии, усилении катаболизма макроэргических соединений и гибели клеток разных тканей по типу некроза или апоптоза;

4) МК, вызывающая пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов *in vitro* [147], активирующая факторы транскрипции и

сигнальные молекулы МАПК, NF- $\kappa$ B, AP-1, гиперэкспрессию ЦОГ-2, тромбоцитарный фактор роста и моноцитарного хемоаттрактантного белка;

5) повышенное содержания МК, обуславливающее «биологическое замусоривание» межклеточной среды организма — эндогенными флогогенами малой молекулярной массы (сама МК) и флогогенами большой молекулярной массы (кристаллы МК). Накопление этих флогогенов ведет к нарушению биологической функции поддержания «чистоты» межклеточной среды организма (функции эндоэкологии) [66];

6) синдром системного воспалительного ответа и синдром компенсаторной противовоспалительной защиты [149], которые активизирует организм, чтобы удалить из межклеточной среды флогогены большой молекулярной массы — кристаллы МК.

Таким образом, гиперурикемия может реализовывать свое патологическое влияние на сосуды различными путями. Представленные функциональные закономерности позволяют обоснованно говорить, что МК может быть точным маркером биологического феномена, тесно связанного с прогрессированием атеросклероза [71].

Развитие учения о подагре в течение последнего столетия показало, что подагра является метаболическим заболеванием, при котором нарушение одного обменного компонента ведет к возникновению каскада патогенетических реакций и в итоге приводит к изменению всех других видов обмена [32].

Уже в начале 20-х годов прошлого столетия Г.Ф. Ланг отметил частое сочетание различных метаболических расстройств: АГ, сахарного диабета, подагры, нарушений липидного обмена. В 1926 г. А.Л. Мясников обратил внимание на частую комбинацию АГ, ожирения и гиперурикемии, а спустя несколько десятилетий предположил общность патогенеза подагры и связанных с атеросклерозом заболеваний. Схожие ассоциации метаболических нарушений были описаны Е.М. Тареевым, А. Myers, J. Vague и др. Так, Е.М. Тареев указал на высокую вероятность развития АГ при наличии ожирения и гиперурикемии [12]. J. Vague обратил внимание на взаимосвязь между абдоминальным ожирением, АГ, нарушением углеводного и пуринового обмена и обмена липидов, относя их к факторам риска развития атеросклероза [163]. А. Myers опубликовал данные крупного популяционного исследования, показав зависимость между гиперурикемией и развитием связанных с атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний

[157]. В 1966 г. J. Gamas ввел понятие «метаболического трисиндрома», включающего в себя сахарный диабет типа 2, подагру и гиперлипидемию. Наконец, в 1988 г. G.M. Reaven опубликовал концепцию «синдрома X», согласно которой гиперинсулинемия, АГ, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия могут быть проявлением нарушения инсулин-опосредованной утилизации глюкозы периферическими тканями — инсулинорезистентности [143]. В 1989 г. N.M. Kaplan дополнил данную теорию представлением о том, что решающим фактором в развитии инсулинорезистентности является андрогенный тип ожирения, а для развернутой клинической картины данного метаболического нарушения предложил термин «смертельный квартет», подчеркивая тем самым, что упомянутое сочетание ведет к повышению летальности от сердечно-сосудистых заболеваний [125].

В настоящее время наиболее употребимым термином является «метаболический синдром», а его составляющие рассматриваются уже не как отдельные факторы риска ИБС, а как единое «генерализованное сердечно-сосудисто-метаболическое заболевание», конечными точками которого являются нарушения коронарного и мозгового кровообращения.

Таким образом, современные представления о подагре выходят за рамки нарушений пуринового обмена, вызывающих классический подагрический артрит и представляют комплекс гормональных, метаболических и структурно-функциональных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, способствующих возникновению и прогрессированию кардиоваскулярной патологии у данной категории больных.

## **7.2. Клинические закономерности течения артериальной гипертензии у больных подагрой. Метаболический синдром при подагре**

По данным разных исследователей, частота АГ среди пациентов с подагрой колеблется от 2 до 52 %, составляя в среднем 40 %, а при сочетании с метаболическим синдромом увеличивается до 72 % [99]. Результаты проспективных исследований показали прогностическую роль повышенного содержания МК в сыворотке крови в развитии артериальной гипертензии [97]. В крупном исследовании PIUMA (2000) установлено, что не только гиперурикемия, но и уровни МК в крови несколько выше физиологической нормы являются факторами риска развития ССЗ

у больных гипертонической болезнью без других факторов риска: метаболического синдрома, сахарного диабета, инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе [165]. Мнения исследователей о роли МК в развитии поражения органов-мишеней у пациентов с АГ противоречивы. В ряде исследований установлена взаимосвязь гиперурикемии с массой миокарда ЛЖ и другими маркерами органного поражения [148]. Другие авторы не выявили значимой ассоциации МК с массой ЛЖ, каротидными нарушениями или микроальбуминурией [127]. Вместе с тем у больных с поражением двух или трех органов-мишеней уровни МК в крови были выше, чем у больных без поражения органов-мишеней или с поражением только одного органа [2].

О сочетании отдельных компонентов МС и подагры в последние десятилетия накоплено достаточно данных. Отдельные работы посвящены изучению инсулинорезистентности (ИР), диабету типа 2, нарушениям липидного обмена при подагре, частота которых, по данным разным авторов, составляет от 7 до 95 % [15]. Целым рядом исследований подтверждено существование при подагре различных признаков ИР: нарушения толерантности к глюкозе, гиперлипидемии и ожирения [54]. В работе S. Takahashi (2001) сообщается, что у пациентов с подагрой имеются признаки ИР, которые становятся более выраженными при сочетании с висцеральным ожирением, внося свою лепту в развитие атеросклероза у таких больных [121]. Мнение о том, что гиперурикемия может быть показателем ИР, подтвердилось 8-летним исследованием, доказавшим связь между уровнем МК и инсулинорезистентностью [122]. Механизмы, объясняющие повышение уровня МК при инсулинорезистентности, пока полностью не ясны.

Выделяют несколько гипотез, объясняющих взаимосвязь гиперурикемии и ИР: 1) в 70-е годы прошлого века была высказана версия, что МК, структурно схожая с аллоксаном, оказывающим мощный диабетогенный эффект, может вызывать гибель инсулинпродуцирующих  $\beta$ -клеток [16]; 2) другим возможным фактором, предопределяющим диабетогенный эффект МК и подагры, может быть опосредованное подострое хроническое воспаление, в частности, благодаря ассоциации с гиперпродукцией IL-1 и фактором некроза опухоли, снижающих чувствительность к инсулину и индуцирующих воспаление в клетках островков поджелудочной железы; 3) T. Nakagawa и соавт. (2006) в опытах на животных продемонстрировали прогностическую роль индуцированной потреблением фруктозы гиперурикемии в

развитии метаболического синдрома (МС). Основную роль авторы работы отводят ингибирующему действию МК на биосинтез NO, который стимулирует поглощение глюкозы [78]; 4) высказывается также версия о том, что приступы артрита у больных подагрой сопровождаются синтезом большого количества ретинолсвязывающего белка-4, а уровень последнего коррелирует с уровнем МК и может способствовать развитию ИР и сахарного диабета типа 2 [128].

Кроме того, гиперурикемия может служить суррогатным маркером инсулинорезистентности [112]. Схожие результаты получены М.С.Елисеевым (2006): наличие ИР и гиперинсулинемии у больных подагрой четко ассоциировалось с более высоким уровнем у них МК и тяжестью течения заболевания [15]. Исходя из данных экспериментальных работ, МК обладает способностью непосредственно блокировать секрецию инсулина  $\beta$ -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Таким образом, в условиях инсулинорезистентности, присущей ожирению, особенно абдоминальному, избыток МК может препятствовать высвобождению большого количества инсулина, опасного для тканей-мишеней (сосудистая стенка, миокард, почечная ткань) [61] в связи с мощным профиброгенным действием. Вместе с тем гиперурикемия, по крайней мере частично предупреждающая гиперинсулинемию, сама начинает индуцировать повреждение тех же органов.

В этой связи несомненный интерес представляет роль инсулинорезистентности в развитии АГ. Согласно современным представлениям, рассматриваются следующие механизмы развития и прогрессирования артериальной гипертензии в условиях гиперинсулинемии:

- стимуляция активности симпатической нервной системы;
- активация РААС;
- повышение реабсорбции  $\text{Na}^+$  в проксимальных и дистальных канальцах нефрона и развитие гиперволемии;
- блокада трансмембранных ионообменных механизмов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой АТФазы), повышение внутриклеточного содержания  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  и уменьшение уровня  $\text{K}^+$  и увеличение чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям;
- стимуляция МАПК, различных факторов роста, что ведет к пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки и усилению процессов сосудистого ремоделирования, и нако-

нец, влечет за собой сужение артериол и повышение общего периферического сопротивления.

Наличие абдоминального типа ожирения играет важную роль в ассоциации АГ и ИР. Так, в адипоцитах, локализованных в брыжейке и сальнике, идет резистентный к ингибирующему действию инсулина липолиз — усиленный синтез НЭ ЖК, уровень которых в сыворотке крови при этом существенно возрастает. Установлено, что повышение концентрации НЭ ЖК способствует ухудшению продукции оксида азота и уменьшению эндотелийзависимой вазодилатации, повышению АД, а также усугублению ИР [94]. Повышенный уровень НЭ ЖК может влиять на повышение АД не только посредством вмешательства в метаболизм NO, но и увеличивая  $\alpha$ -адренорецептор-опосредованную сосудистую проницаемость, индуцируя миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и провоцируя оксидативный стресс [107]. Адипоцит имеет независимую РААС, которая влияет на уровень АД через вазоконстрикторный эффект. Это может увеличивать периферическую инсулинорезистентность и приводить к АГ [17]. Ангиотензин II также вызывает подавление секреции адипонектина, увеличивая образование свободных радикалов — механизма, который объясняет снижение риска сахарного диабета типа 2 у пациентов, получающих ингибиторы АПФ. В одном из недавно проведенных исследований выявлено, что адипоциты секретируют минерал-кортикоид-высвобождающие факторы, названные адипотензинами, которые представляют собой еще одну молекулярно-опосредованную связь между ожирением и гипертензией [154]. Кроме того, в последние годы активно обсуждается новая теория патогенеза АГ при ожирении, связанная с гиперлептинемией у этих больных. Лептин («голос жировой ткани») — многофункциональный гормон жировой ткани, регулирует пищевое поведение, воздействуя на гипоталамический центр насыщения; способствует гиперсимпатикотонии; подавляет синтез инсулина; воздействует на инсулиновый рецептор клетки, снижая транспорт глюкозы. При ожирении наблюдается относительная лептинорезистентность, несмотря на повышенное содержание его в крови [159]. Ассоциируется с гиперлептинемией и высокий уровень МК [75].

При этом одним из главных патогенетических моментов в формировании как хронической неконтролируемой подагры, так и АГ является уменьшение экскреции уратов при эугликемической гиперинсулинемии за счет усиления реабсорбции не только натрия, хлоридов и гидрокарбонатов, но и органических



анионов, к которым относятся и ураты [32]. Гиперинулинемия способна повышать активность симпатической нервной системы, которая может способствовать повышению уровня МК в крови. Таким образом, гиперурикемия у пациентов с АГ может свидетельствовать об ИР, которая определенно связана с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости. Под воздействием вышеперечисленных механизмов постоянное повышение системного АД, сопровождающееся снижением периферического кровотока и дисфункцией эндотелия по принципу обратной связи, в конечном счете также усиливает ИР. Образовавшийся замкнутый круг приводит к нарушению гемодинамики и структурно-функциональных параметров органов-мишеней, в первую очередь миокарда.

Таким образом, проблема особенностей течения артериальной гипертензии у мужчин с подагрой, а также взаимоотношений показателей суточного профиля АД с поражением миокарда и метаболическими расстройствами далека от разрешения, многие вопросы требуют дальнейшего обсуждения.

В наше исследование были включены 175 мужчин, страдающих подагрой. Для постановки диагноза этого заболевания применялись классификационные критерии по S.L. Wallace, 1977 [140], которые включали следующие признаки:

а) наличие типичных моонатриевых уратных кристаллов в синовиальной жидкости;

б) подтвержденный тофус (химическим анализом или поляризационной микроскопией);

в) наличие 6 из 12 признаков:

- более одной атаки острого артрита в анамнезе;
- воспаление сустава, достигающее максимума в первый день заболевания;
- моноартикулярный характер артрита;
- гиперемия кожи над пораженным суставом;
- припухание и боль в 1-м плюснефаланговом суставе (большом пальце стопы);
- одностороннее поражение 1-го плюснефалангового сустава;
- одностороннее поражение суставов стопы;
- узелковые образования, подозрительные на тофусы;
- гиперурикемия;
- асимметричный отек суставов;
- субкортикальные кисты без эрозий (рентгенография);
- отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости.

У 92,5 % обследованных нами больных было выявлено шесть и более перечисленных признаков заболевания. Критериями исключения из исследования явились: возраст старше 55 лет, дебют АГ до возникновения подагрического артрита, сосудистые заболевания головного мозга, наличие ИБС, эндокринные нарушения, использование некоторых лекарственных средств (цитостатики, тиазидные диуретики, противотуберкулезные и др.), злокачественные образования, хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, заболевания почек (поликистозная болезнь почек, мочекаменная болезнь, хронический гломерулонефрит), хроническая почечная и печеночная недостаточность, лимфо- и миелопролиферативные заболевания, истинная полицитемия, воспалительные заболевания (острые, хронические в стадии обострения), психические заболевания, остеоартроз, ревматоидный артрит, кристаллические артропатии.

Большинство отечественных и зарубежных авторов указывают на моноартикулярное начало заболевания с преимущественной локализацией первого плюснефалангового сустава с частотой 50–90 % [141]. Мы проанализировали различные клинические варианты начала заболевания, предложенные М.Г. Астапенко (1980):

1. Типичный острый (классический) приступ чаще всего возникает среди полного благополучия, внезапно, в ранние предутренние часы. Приступ начинается внезапно, появляются резчайшие боли в 1-м плюснефаланговом суставе (большом пальце стопы), сустав быстро припухает, кожа над ним краснеет, затем становится синевато-багровой, горячей, кожа над суставом блестит, напряжена, функция сустава нарушена, больной обездвижен. Для первого приступа подагры характерны моноартрит с преимущественным поражением суставов стопы (суставов большого пальца, плюснефаланговых, предплюсневых и др.). Через 3–10 дней функция сустава полностью восстанавливается.

2. Подострая форма протекает в виде моноартрита типичной локализации в суставах большого пальца, с незначительной болью и умеренными экссудативными явлениями; возможен подострый моно-олигоартрит крупных и средних суставов.

3. Ревматоидно-подобный вариант характеризуется первичным поражением мелких суставов кистей, лучезапястных суставов или моно-, олигоартритом при затяжном течении приступа.

4. Псевдофлегмонозная форма проявляется моноартритом любой локализации с резко выраженными воспалительными явлениями в области сустава и окружающих тканей с высокой температурой тела, ознобом, лейкоцитозом, увеличением СОЭ, т.е. клиника сходна с клинической картиной флегмоны или острого инфекционного артрита.

5. Подагра, протекающая по типу инфекционно-аллергического полиартрита, проявляется как мигрирующий полиартрит с быстрым обратным развитием воспалительных явлений, что напоминает инфекционно-аллергический полиартрит.

6. Малосимптомная форма. Отмечается лишь небольшая боль, изредка с легкой гиперемией кожи в области пораженного сустава.

7. Периартритическая форма — с локализацией процесса в сухожилиях и бурсах (чаще всего в пяточном сухожилии с его уплотнением и утолщением) при интактных суставах.

Согласно нашим данным, у большинства пациентов (75,5 %) наблюдалось классическое начало заболевания (интенсивные боли в I-м плюснефаланговом суставе большого пальца стопы), у 24,5 % мужчин начало болезни имело атипичную картину. Анализируя различные клинические варианты начала заболевания, можно понять, что послужило причиной поздней диагностики подагры. В обычной клинической практике врачи нередко ориентируются только на типичный острый артрит I-го плюснефалангового сустава, ошибочно интерпретируя внесуставные проявления заболевания. Среди других заболеваний, ошибочно предполагаемых у больных подагрой, лидирует подострая форма, которая у части пациентов протекала в виде асимметричного моно-олигоартрита коленных или голеностопных суставов и была первично диагностирована как болезнь Рейтера. У 4,6 % мужчин подагрический артрит был принят за дебют ревматоидного артрита или атаку ревматической лихорадки, наши пациенты отмечали уменьшение болевых ощущений при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Среди других заболеваний диагностировали ревматоидный артрит, который должен был показаться неправдоподобным в связи с быстрой, полной и спонтанной обратимостью суставного поражения. Особое место занимает псевдофлегмонозный вариант артрита, когда подагрический артрит, расцененный как гнойный, заставляет хирургов прибегать к необоснованной в этой ситуации пункции сустава, хотя выявление характерных измене-

ний в полученной жидкости может быть критерием диагноза подагрического артрита.

Результаты обследования всех больных подагрой, включенных в наше исследование, свидетельствуют о том, что при первом обращении к врачу по поводу типичного подагрического артрита подагра не была распознана более чем у трети пациентов. При первом обращении к врачу по поводу нетипичного проявления заболевания подагра была распознана лишь у каждого пятого больного. В течение 5 лет наблюдения за пациентом правильный диагноз был сформулирован у 15,9 % пациентов с классической подагрой и у половины больных с нетипичным течением подагрического артрита. У пятой части пациентов подагра осталась недиагностированной и при 10-летнем клиническом «стаже» болезни у больных с классической подагрой и у трети пациентов с атипичным течением заболевания. Среди включенных в исследование пациентов преобладала возрастная группа от 50 до 55 лет (49,2 %), 35,4 % больных были в возрастной категории от 40 до 49 лет и менее 40 лет — 15,4 % мужчин. Обращает на себя внимание то, что практически у половины мужчин заболевание дебютировало в возрасте 40–49 лет, у 17,7 % мужчин первый приступ подагры возник в возрасте от 30 до 39 лет; среди наблюдавшихся был один 14-летний подросток. Медиана возраста начала подагры составила 43,0 [36,0; 47,0] лет. Интересно отметить, что средний возраст дебюта подагры в РФ составляет 42,1 [35,8; 60,6] года [371], в Великобритании — 50,5 лет, в США — 49,5 лет, в Китае —  $41,6 \pm 4,7$  год [168]. При анализе семейного анамнеза установлено, что 36 % мужчин указывали на наличие подагры у кровных родственников (брат, отец, дед, дядя) и 22,3 % пациентов — на наличие сахарного диабета. У обследованных пациентов из анамнеза уточнялись провоцирующие факторы рецидива артрита. Оказалось, что в половине случаев причиной рецидивирующего артрита является нарушение малопуриновой диеты, на втором месте — прием алкоголя и переохлаждение, менее значительную роль играют роль физические нагрузки и травмы различного происхождения, простудные и инфекционные заболевания, 5 % пациентов причины данного состояния уточнить не смогли.

Среди обследованных 66,8 % пациентов имели рецидивирующее течение заболевания, у трети пациентов течение подагры было хроническим; среди них у трети пациентов диагностирована тофусная форма. Локализация тофусов была различной:

в области локтевых суставов, ушных раковин, на кистях (вокруг мелких суставов и на мягких тканях пальцев) и стопах (большой палец, тыл стопы) — у 43 % больных с тофусной формой заболевания. Пациентам проводили пункцию пораженного сустава или содержимого тофуса и поляризационную микроскопию, в результате которой были выявлены кристаллы моноурата натрия игольчатовидной и булавовидной формы.

Установлено, что больные с рецидивирующей подагрой были моложе пациентов с хронической стадией заболевания — 46 [43; 47] и 49 [45; 52] лет соответственно ( $p < 0,05$ ). У пациентов с рецидивирующим течением длительность подагры составила в среднем 3 года [1,5; 5,0], а у больных с хроническим течением — 15 [8; 18] лет. Необходимо отметить, что количество пораженных суставов у мужчин с хроническим течением подагры было больше в 3 раза, а подагрические атаки в течение года — происходили в 3,5 раза чаще, чем у пациентов с рецидивирующим типом заболевания. Гиперурикемия выявлена в обеих группах, интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ была одинаковой.

Учитывая достаточно частое развитие у больных подагрой метаболического синдрома, который вносит свой неблагоприятный вклад в развитие и прогрессирование поражения многих органов и систем, при обследовании пациентов мы оценивали наличие избыточной массы тела, для чего вычисляли ИМТ по общепринятой методике. Окружность талии у пациентов с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> составила  $112,4 \pm 18,2$  см. Установлено, что 101 (57,7 %) мужчина имел избыточную массу тела или ожирение.

Кроме того, клинически и путем проведения СМАД оценивали уровень артериального давления у каждого пациента с целью выявления синдрома артериальной гипертензии. Диагноз АГ выставляли лишь тем пациентам, у которых он был подтвержден проведением суточного мониторинга артериального давления. На основании показателей СМАД выделены пациенты, страдающие подагрой с нормальным артериальным давлением (74 мужчины) — группа 1 и в сочетании с артериальной гипертензией (101 мужчина) — группа 2. Больные подагрой с АГ были старше пациентов с нормальным АД и у них было более длительное течение заболевания. Мужчины с подагрой в сочетании с АГ имели более высокий уровень мочевой кислоты сыворотки крови по сравнению с больными подагрой с нормальным АД. Количество вовлеченных в воспалительный процесс суставов у

Таблица 7.1

Клиническая характеристика больных подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Нормотоники (n = 74)	Больные с АГ (n = 101)
Мочевая кислота, мкмоль/л	476,0 [426,0; 514,0]	522,0 [464,0; 610,0]*
Длительность заболевания, лет	3,0 [2,0; 4,0]	8,0 [5,0; 15,0]*
Число пораженных суставов	2,0 [1,0; 2,0]	5,0 [2,0; 7,0]*
Число атак в год	2,0 [0,5; 2,0]	3,0 [2,0; 7,0]*
Интенсивность боли по ВАШ, мм	48,5 [33,5; 47,0]	64,5 [47,0; 72,0]*

Примечание. \* — статистическая значимость различий по сравнению с группой нормотоников ( $p < 0,05$ ).

больных подагрой с АГ превышало таковое у больных подагрой с нормальным АД. Больные подагрой с АГ в течение последнего года наблюдения чаще демонстрировали атаки подагрического артрита и выраженность болевого синдрома, оцениваемого по шкале ВАШ по сравнению с нормотониками (табл. 7.1).

При анализе частоты встречаемости АГ установлено, что ее распространенность увеличивалась у больных с хроническим течением заболевания (50,4 и 70,5 % соответственно,  $p = 0,0042$ ). При анализе особенностей суточного профиля АД в зависимости от тяжести клинического течения заболевания различий не выявлено (табл. 7.2).

Таким образом, у 43,5 % пациентов выявлен физиологический суточный профиль АД (дипперы), остальные мужчины демонстрировали тот или иной тип патологического суточного профиля. Примерно у трети пациентов, по данным СМАД, регистрировалось недостаточное снижение артериального давления в ночные часы (нондипперы), а у четвертой части пациентов было избыточное снижение АД в ночные часы (гипердипперы); значительно меньше было найтпикеров — они встречались у пациентов с хроническим течением заболевания.

При изучении показателей углеводного обмена у больных подагрой у 46,7 % были нормальные показатели индекса

Таблица 7.2

Распределение больных по типу суточного профиля АД

Тип суточного профиля	Рецидивирующее течение	Хроническое течение
Дипперы	52/44,4	24/41,4
Нондипперы	35/29,9	19/32,8
Гипердипперы	30/25,7	13/22,4
Найтпикеры	—	2/3,4
Всего...	117/100	58/100

Примечание. Статистически значимых различий нет; в числителе — число больных, в знаменателе — процент.

НОМА-IR, у 53,3 % больных показатели индекса НОМА-IR были выше 2,77 ед., этих пациентов считали инсулинорезистентными [32]. Число пораженных суставов у мужчин с наличием синдрома ИР было в 2,5 раза больше, а подагрические атаки за этот период происходили в 3 раза чаще по сравнению с пациентами без ИР. Интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ у больных с ИР была более выражена, чем у мужчин без ИР. Учитывая, что 57,7 % больных подагрой страдали артериальной гипертензией, мы проанализировали прием гипотензивных препаратов на амбулаторном этапе. Установлено, что практически половина мужчин антигипертензивную терапию не принимали. Ингибиторы АПФ получали 13,8 % пациентов,  $\beta$ -адреноблокаторы — 15,8, антагонисты кальция — 18,8, диуретики — 6,9 % пациентов, а сартаны принимали лишь 3 чел. Комбинированную терапию ингибиторами АПФ и антагонистами кальция получали 11 больных, ингибиторами АПФ и тиазидными диуретиками — 4 мужчин.

При изучении анамнеза заболевания отдельно проводился анализ гипоурикемической терапии у всех пациентов. Среди пациентов, включенных в исследование, 68,6 % мужчин базисную терапию аллопурином не принимали, 10,3 % больных принимали аллопуринол нерегулярно, а 9,1 % использовали аллопуринол с целью купирования атаки подагрического артрита. Установлено, что регулярно принимали аллопуринол лишь 12 % больных подагрой. При анализе липидного профиля у мужчин с подагрой установлено частое развитие дислипидемии. В нашем исследовании повышение уровня общего холестерина выявлено у 84,6 % больных, снижение содержания ХС ЛПВП — у 66,8, гипертриглицеридемия — у 76,6, повышение уровня ХС ЛПНП — 9,7 % обследованных. Всем пациентам были даны рекомендации по немедикаментозной терапии: расширение режима двигательной активности, снижение массы тела, соблюдение гипохолестеринемической диеты, а также назначены статины.

### **7.3. Структурно-функциональные нарушения миокарда у больных подагрой**

Известно, что при АГ поражение сердца является одним из наиболее серьезных проявлений этого заболевания и мощным фактором риска развития ИБС, сердечно-сосудистых осложнений и смерти [48]. У пациентов с АГ наиболее харак-



терным изменением сердца является гипертрофия левого желудочка. Считают, что ведущая роль в развитии гипертрофии ЛЖ принадлежит механическим (систолическое напряжение стенок левого желудочка, увеличение ОЦК и ее вязкости, общего периферического сопротивления и др.) и нейрогуморальным (влияние ренин-ангиотензиновой и симпатической систем) факторам. Среди других нейротрофических гормонов, которые могут играть определенную роль в развитии гипертрофии ЛЖ, называют инсулин и трийодтиронин [135], а также предсердный натрийуретический пептид [135]. В формирование гипертрофии ЛЖ определенный вклад может вносить и наличие избыточной массы тела, особенно андроидного ожирения [58]. Особое влияние на сосудистый тонус и сократимость миокарда оказывают эндотелины [18]. В нормальном миокарде эндотелин-1 оказывает положительный инотропный эффект, не влияя при этом на хронотропный ответ сердца [109]. В ряде экспериментальных исследований показано, что при синдроме сердечной недостаточности эндотелин-1, концентрация которого повышается пропорционально степени недостаточности гемодинамики, оказывает депрессивное воздействие на сократимость миокарда и тем самым играет существенную роль в развитии сердечной недостаточности [108].

По мнению некоторых авторов, при действии на миокард повреждающих факторов, в частности гипоксии, возникает дефицит макроэргических фосфатов [42], что, в свою очередь, может вызывать развитие гипертрофии. Характерной особенностью компенсаторной гипертрофии миокарда является то, что она протекает как несбалансированный рост, причем изменения выявляются как на уровне органа в целом, так и на уровне отдельных клеток и внутриклеточных органелл. Внутри клетки масса митохондрий оказывается уменьшенной по сравнению с массой миофибрилл, что ведет к снижению мощности систем энергообеспечения кардиомиоцита. Таким образом, происходит снижение функциональных возможностей гипертрофированной сердечной мышцы.

Установлено, что существует прямая связь нарушений пуринового обмена с поражением миокарда [21]. Считается, что «подагрическая» кардиопатия обусловлена либо развитием сопутствующей ИБС, которая встречается значительно чаще, чем в популяции, либо формированием пороков сердца вследствие отложения уратов на клапанном аппарате [45]. Сведения о состоя-

нии диастолической функции, процессов ремоделирования сердца у больных подагрой в литературе немногочисленны. Так, в ряде исследований показана связь гиперурикемии с массой миокарда ЛЖ и другими маркерами органного поражения [120]. При исследовании П.Х. Джанашиа и соавт. (2001) было показано, что урикемия достоверно коррелировала с показателем  $E/A$  и зависимость носила обратный характер, т.е. уровень МК нарастал по мере ухудшения диастолической функции ЛЖ; зависимость степени урикемии от показателей САД, ДАД и ИММ ЛЖ не носила достоверного характера [12]. В исследованиях О.В. Синяченко и соавт. (1997) проводилось изучение характера поражения сердца у больных подагрой [45]. В результате при проведении ЭКГ и ЭхоКГ у 82 % пациентов выявлена патология со стороны сердца: гипертрофия ЛЖ, поражение клапанного аппарата, увеличение межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ; диастолическая дисфункция ЛЖ регистрировалась в 31 % случаев. Исследователями установлено, что различные нарушения ритма сердца и проводимости с преобладанием желудочковой экстрасистолии наиболее часто регистрировались при хронической форме подагрического артрита; развитие кардиомиопатии было взаимосвязано с содержанием МК и ксантиноксидазы в крови.

Таким образом, проблема взаимоотношений структурных изменений миокарда с функциональными характеристиками ЛЖ у больных подагрой является актуальной задачей.

Эхокардиографическое исследование проведено всем мужчинам с подагрой. Известно, что при гипертонической болезни происходит процесс ремоделирования ЛЖ, в результате чего формируются различные геометрические модели его архитектоники [133]. Наиболее распространено выделение четырех геометрических моделей на базе таких показателей, как масса миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) и относительная толщина его стенки (ОТС ЛЖ) [33]:

- концентрическая гипертрофия (КГ ЛЖ) — увеличение ММ ЛЖ и ОТС ЛЖ;
- эксцентрическая гипертрофия (ЭГ ЛЖ) — увеличение ММ ЛЖ при нормальной ОТС ЛЖ;
- концентрическое ремоделирование (КР ЛЖ) — увеличение ОТС ЛЖ при нормальной массе миокарда ЛЖ;
- нормальная геометрия ЛЖ (НГ ЛЖ) — характеризуется нормальными уровнями ММ ЛЖ и ОТС ЛЖ.

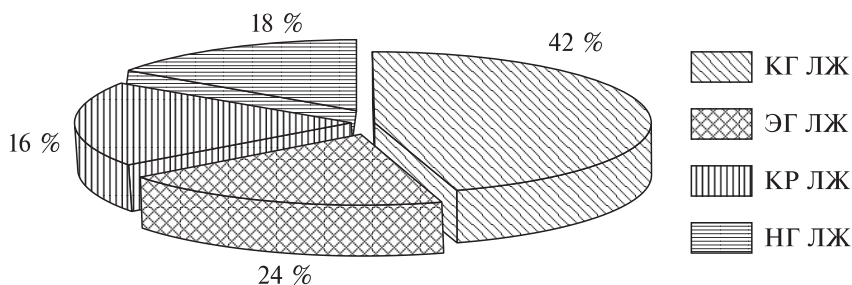


Рис. 7.1. Распределение больных в зависимости от типа архитектуры ЛЖ.

В нашем исследовании также выделены группы больных, имеющих тот или иной тип архитектуры ЛЖ (рис. 7.1), на основании чего сформированы 4 группы пациентов (%): 1 — 32 (18,3) с нормальной геометрией ЛЖ (НГ ЛЖ); 2 — 28 (16) с концентрическим ремоделированием ЛЖ (КР ЛЖ); 3 — 74 (42,3) с концентрической гипертрофией (КГ ЛЖ) и 4 — 41 (23,4) с эксцентрической гипертрофией ЛЖ (ЭГ ЛЖ).

В зависимости от тяжести клинического течения подагры выявлены различные варианты архитектуры ЛЖ. При анализе частоты встречаемости той или иной геометрической модели архитектуры ЛЖ: у пациентов с подагрой в зависимости от течения заболевания выявлены статистически значимые различия. У пациентов с хроническим течением заболевания преобладающими вариантами ремоделирования ЛЖ были концентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование. В группе мужчин с рецидивирующим течением подагры нормальные показатели геометрии ЛЖ были у каждого пятого пациента; концентрическая гипертрофия ЛЖ и эксцентрическая геометрия ЛЖ формировалась у трети пациентов (табл. 7.3).

У всех больных при проведении эхокардиографического исследования изучены параметры трансмитрального потока, на основании которых выявлены нормальный и гипертрофический типы спектра (табл. 7.4).

У 117 (66,8 %) пациентов с подагрой регистрировалась диасто-

Таблица 7.3

Частота геометрических моделей ЛЖ в зависимости от клинического течения подагры, %

Тип геометрии ЛЖ	Рецидивирующее течение (n = 117)	Хроническое течение (n = 58)	p
КГ ЛЖ	36,7	53,4	0,026
ЭГ ЛЖ	29,9	10,4	0,002
КР ЛЖ	11,1	25,8	0,012
НГ ЛЖ	22,3	10,4	0,040

Таблица 7.4

Показатели трансмитрального потока у исследованных больных подагрой (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Нормальный тип спектра (диастолическая функция ЛЖ не нарушена), $n = 58$	Гипертрофический тип спектра (нарушение диастолической функции ЛЖ), $n = 117$
$E$ , см/с	77,8 [69,2; 86,3]	63,4 [55,2; 67,0]*
$A$ , см/с	68,2 [54,0; 77,3]	71,1 [66,4; 83,2]*
$E/A$	1,15 [1,01; 1,73]	0,84 [0,76; 0,94]*
ВИВР, мс	57,5 [53,1; 69,5]	119,7 [98,0; 144,2]*
ФМН, мс	176,0 [158,0; 198,3]	108,5 [92,5; 131,5]*

Примечание. \* — статистическая значимость различий между группами ( $p < 0,001$ ).

лическая дисфункция ЛЖ, частота которой зависела от тяжести клинического течения заболевания. Установлено, что диастолическая дисфункция ЛЖ формируется у 62 % пациентов с рецидивирующим течением и у 77 % пациентов с хронической подагрой. Установлено, что частота развития диастолической дисфункции у пациентов с подагрой, страдающих артериальной гипертензией, возростала в 2 раза по сравнению с больными, имеющими нормальный уровень артериального давления.

Сведений, касающихся распространенности нарушений диастолического наполнения в зависимости от типа геометрии ЛЖ у мужчин с подагрой, нам обнаружить не удалось, была проанализирована частота встречаемости диастолической дисфункции в зависимости от типа

Таблица 7.5

Частота встречаемости нарушений диастолического наполнения в зависимости от геометрической модели ЛЖ, %

Тип геометрии ЛЖ	Число больных с ДД ЛЖ	Процент больных с ДД ЛЖ
КГ ЛЖ ( $n = 74$ )	62	83,7*. **
ЭГ ЛЖ ( $n = 41$ )	29	70,7*. **
КР ЛЖ ( $n = 28$ )	18	64,3***
НГ ЛЖ ( $n = 32$ )	8	25***

Примечание. \* — статистическая значимость различий по сравнению с пациентами, имевшими НГ ЛЖ ( $p < 0,0001$ ); \*\* — по сравнению с пациентами, имевшими КР ЛЖ ( $p < 0,01$ ); \*\*\* — по сравнению с пациентами, имевшими ЭГ ЛЖ ( $p < 0,01$ ).

архитектоники ЛЖ (табл. 7.5). Как видно из данных, представленных в табл. 7.5, нарушения диастолической функции достаточно часто встречались у большинства мужчин с концентрической, эксцентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием ЛЖ.

Установлено, что у больных с повышенным артериальным давлением, достоверно чаще формировалась КГ

ЛЖ, а у мужчин с нормальным АД чаще встречались КГ ЛЖ, НГ ЛЖ и ЭГ ЛЖ. Из представленных в таблице данных видно, что нарушения геометрии ЛЖ у больных подагрой с нормальным артериальным давлением развиваются практически у 70 % пациентов (табл. 7.6).

Известно, что при гипертонической болезни особенности суточного профиля АД вносят определенный вклад в формирование нарушений архитектоники ЛЖ [7]. В связи с этим проанализирована взаимосвязь между частотой встречаемости той или иной модели архитектоники ЛЖ и особенностями циркадных колебаний АД. В литературе мы практически не встретили сведений о том, как взаимосвязаны указанные характеристики у мужчин с подагрой. Результаты частоты различных геометрических моделей ЛЖ у мужчин с подагрой в зависимости от типа суточного профиля АД представлены в табл. 7.7. Выявлено, что нормальная геометрия ЛЖ одинаково часто встречается у дипперов и нондипперов (23,7 и 21,4 % соответственно) и лишь у 4,6 % пациентов-гипердипперов ( $p < 0,01$ ). В группе гипердипперов максимальной оказалась частота эксцентрического ремоделирования ЛЖ — более чем у половины (60,5 %) пациентов, при этом в группе нондипперов этот показатель был низким и составил 3,6 % ( $p < 0,01$ ), а в группе дипперов — 17,1 % ( $p < 0,01$ ). Концентрическая гипертрофия была сформирована у половины

Таблица 7.6

Частота различных геометрических моделей ЛЖ в зависимости от наличия артериальной гипертензии, %

Показатель	НГ ЛЖ	КР ЛЖ	КГ ЛЖ	ЭГ ЛЖ
АГ выявлена ( $n = 101$ )	9,9	20,8	52,5	16,8
АГ отсутствует ( $n = 74$ )	29,7	9,5	28,4	32,4
$p$	0,0008	0,033	0,001	0,013

Таблица 7.7

Частота различных типов геометрии ЛЖ в зависимости от особенностей суточного профиля АД, %

Тип суточного профиля АД	НГ ЛЖ	КР ЛЖ	КГ ЛЖ	ЭГ ЛЖ
Дипперы ( $n = 76$ )	23,7	10,5**	48,7	17,1**
Нондипперы/найтпикеры ( $n = 56$ )	21,4	28,6*	46,4	3,6*
Гипердипперы ( $n = 43$ )	4,6*	9,3*,**	25,6*,**	60,5*,**

Примечание. \* — статистическая значимость различий по сравнению с дипперами ( $p < 0,01$ ); \*\* — статистическая значимость по сравнению с нондипперами ( $p < 0,01$ ).

пациентов-дипперов и нондипперов, что статистически значимо больше указанного показателя в группах гипердипперов (25,6 %,  $p < 0,01$ ). Концентрическое ремоделирование выявлено у трети нондипперов, что больше указанного показателя в группах дипперов (10,5 %,  $p < 0,01$ ) и гипердипперов (9,3 %,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, концентрические типы ремоделирования, наиболее неблагоприятные в плане развития сердечной недостаточности и ИБС, чаще всего формируются у гипердипперов и нондипперов.

При анализе циркадных нарушений АД у 137 пациентов, у которых было изучено состояние углеводного обмена, получены следующие результаты: 59 чел. (43 %) имели физиологический суточный профиль АД (дипперы), 46 пациентов (33,6 %) — отсутствие ночного снижения АД (нондипперы) и чрезмерное повышение артериального давления в ночные часы и 32 мужчины (23,4 %) — избыточное ночное снижение АД (гипердипперы).

Выявлено, что частота физиологического суточного профиля АД (дипперы) была статистически выше у мужчин с подагрой без наличия синдрома ИР. Пациенты с отсутствием ночного снижения АД (нондипперы) достоверно чаще встречались среди больных с наличием синдрома ИР. При этом у пациентов без синдрома ИР и с ИР суточный профиль с избыточным ночным снижением АД (гипердипперы) и избыточным повышением АД в ночные часы (найтпикеры) встречался одинаково часто (табл. 7.8).

Установлено, что у больных с наличием синдрома ИР достоверно чаще формировалась КГ ЛЖ (53,4 %), а у мужчин с нормальными показателями индекса НОМА-IR — КР ЛЖ и НГ ЛЖ (табл. 7.9).

Анализируя частоту встречаемости ДД ЛЖ у больных подагрой, можно сделать вывод, что данное нарушение регистрирует-

Таблица 7.8

**Распространенность типов суточного профиля АД у мужчин с подагрой в зависимости от наличия синдрома инсулинорезистентности**

Тип суточного профиля АД	Пациенты без ИР (n = 64)	Пациенты с ИР (n = 73)	p
Дипперы	34/53,2 %	25/32,3 %	0,01
Нондипперы/найтпикеры	15/23,4 %	31/42,4 %	0,01
Гипердипперы	15/23,4 %	17/25,3 %	NS

Примечание. NS — отсутствие статистически значимых различий между группами. В числителе — число больных; в знаменателе — %.

Таблица 7.9

Частота различных геометрических моделей ЛЖ в зависимости от наличия синдрома инсулинорезистентности, %

Показатель	НГ ЛЖ	КР ЛЖ	КГ ЛЖ	ЭГ ЛЖ
ИР выявлена ( $n = 73$ )	11	6,9	53,4	28,7
ИР отсутствует ( $n = 64$ )	26,6	26,6	32,8	14
$p$	0,016	0,001	0,01	0,029

ся в 1,4 раза чаще в группе пациентов с ИР по сравнению с мужчинами без нарушений углеводного обмена ( $p = 0,009$ ).

Таким образом, частота развития артериальной гипертензии не зависит от течения заболевания, а взаимосвязана с особенностями ремоделирования ЛЖ. Наличие артериальной гипертензии обуславливает более частое формирование такой гемодинамически невыгодной модели архитектоники, как концентрическая гипертрофия ЛЖ. Частота встречаемости диастолической дисфункции ЛЖ статистически значимо нарастает в зависимости от тяжести клинического течения подагры. Нарушения архитектоники ЛЖ и его диастолической функции выявлены также у подавляющего большинства больных с нормотонией. Нарушения диастолического наполнения ЛЖ зависят не только от нарастания массы миокарда ЛЖ, но и от характеристик его полости, т.е. от геометрической модели архитектоники ЛЖ. У больных подагрой с ИР значительно чаще выявляется артериальная гипертензия, развиваются морфофункциональные расстройства и ДД ЛЖ.

#### 7.4. Роль воспаления в развитии сердечно-сосудистых нарушений у больных с подагрой

В настоящее время механизмы развития подагрического воспаления являются предметом изучения многих исследователей. Отложение кристаллов МУН в суставах и периартикулярных тканях — основной механизм патогенеза острого и хронического подагрического артрита [145]. При подагрическом артрите кристаллы МУН активируют классический и альтернативный пути комплемента, фагоцитируются моноцитами и нейтрофилами, приводя к мощному воспалительному ответу с выработкой широкого спектра провоспалительных медиаторов — цитокинов, хемокинов, лейкотриенов В<sub>4</sub>, метаболитов арахидоновой кислоты, активных кислородных радикалов, простагландинов, бради-



кина, лизосомальных гидролаз и коллагеназ, которые играют важнейшую роль в альтерации тканей суставов [84].

Под влиянием как экзогенных, так и эндогенных сигналов тревоги в клетках иммунной системы образуется мультимолекулярный белковый комплекс инфламасома, от функциональной активности которого зависят образование и секреция провоспалительных цитокинов: IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33 [46]. Центральным компонентом инфламмасы являются члены семейства специализированных внутриклеточных рецепторов NLR. Наибольшую роль в воспалительном процессе играют инфламасома NLRP3 (криопирин), а также инфламмасы NLRC4 и NLRP1. Инфламмасы имеют ведущее значение в развитии воспаления и иммунного ответа, особенно стерильного воспаления, лежащего в основе патогенеза многих аутоиммунных заболеваний. К факторам, выделяющимся из клеток под влиянием участвующих в активации инфламмасы NLRP3, относится и МК [46]. Этот метаболит является конечным продуктом пуринового обмена и постоянно присутствует во всех биологических жидкостях и цитозоле здоровых клеток. МК — типичный представитель сигналов тревоги. Выделяясь при гибели клеток, она связывается с внеклеточным натрием, в результате чего образуются ураты — соли МК. Ураты являются биологически активными соединениями, вызывающими сборку инфламмасы NLRP3, секрецию IL-1 $\beta$  и развитие воспаления [114]. Ураты оказывают адьювантное действие на адаптивный иммунный ответ, повышая функциональную активность Т-клеток, и способствуют развитию цитотоксических лимфоцитов. Вместе с тем хроническое воспаление, вызываемое этими веществами, лежит в основе развития подагры и ряда других воспалительных процессов, включая рассеянный склероз и заболевания сердечно-сосудистой системы [134]. Аналогичный с уратами механизм действия на инфламмасому NLRP3 имеют такие химические соединения, как кремнезем и асбест, которые провоцируют развитие соответственно силикоза и асбестоза [93]. Крупные частицы и кристаллы из уратов, кремнезема, асбеста вызывают у макрофагов так называемый расстроенный фагоцитоз (*frustrated phagocytosis*), проявляющийся в неспособности элиминировать эти частицы. При расстроенном фагоцитозе происходят образование активных форм кислорода, активация каспазы-1 и секреция IL-1 $\beta$  [103].

Обсуждается патофизиологическое значение и других медиаторов воспаления, в частности оксида азота [86]. В отношении

участия NO в патогенезе подагрического воспаления получены противоречивые сведения. В одном исследовании показано, что кристаллы МУН не обладают способностью непосредственно стимулировать синтез NO макрофагальными клетками J774 и костно-мозговыми макрофагами [124], однако они индуцируют экспрессию иРНК и белка индуцируемой NO-синтетазы и синтез самого NO. Этот процесс связан с ядерной транслокацией NK-κB в ответ на стимуляцию интерфероном. Кристаллы МУН индуцируют синтез NO хондроцитами с участием митогенактивированной протеинкиназы, блокирование которой отменяет провоспалительный эффект кристаллов МУН.

В настоящее время актуальной проблемой для исследователей остается изучение патогенеза сердечной недостаточности при различной патологии. Возможно, что одним из пусковых механизмов формирования нарушений внутрисердечной гемодинамики является активация иммунной системы. Наиболее важное значение в патогенезе сердечной недостаточности при различных заболеваниях отводят факторам воспалительного ответа, осуществляемого посредством многочисленных путей, включая активацию системы комплемента, синтез цитокинов, активацию нейтрофилов, молекул адгезии и множества воспалительных медиаторов [72]. Особое место среди цитокинов в развитии повреждения миокарда занимает TNF-α, который в значительной степени влияет на инотропное состояние миокарда, подавляя его и вызывая дилатацию желудочков сердца и гипертрофию кардиомиоцитов, нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол, усиление процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры [105]. Но, пожалуй, наиболее важными для формирования синдрома ХСН являются «долговременные» эффекты провоспалительных цитокинов, характеризующиеся постепенным разрушением внеклеточного коллагенового матрикса миокарда с последующей дилатацией желудочков и гипертрофией кардиомиоцитов [105].

Существует несколько гипотез, объясняющих повышенный уровень цитокинов (и прежде всего TNF-α) при ХСН. Самой популярной является гипотеза миокардиальной продукции цитокинов [158]. Известно, что здоровое сердце не «производит» цитокинов. Однако экспериментальные исследования показывают, что кардиомиоциты способны продуцировать TNF-α, причем количество «производимого» цитокина находится в прямой зависимости от степени напряжения стенки миокарда («диастолическо-

го стресса») и тем больше, чем выше уровень конечного диастолического давления в ЛЖ [41]. TNF- $\alpha$  продуцируется всеми типами макрофагов, которые известны в настоящее время, включая пульмональные, печеночные, перитонеальные и костно-мозговые, также его могут вырабатывать Т-лимфоциты, тучные, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, нейтрофилы, моноциты и др. [53]. Кроме того, важнейшим источником цитокинов при сердечной недостаточности являются периферические ткани и скелетная мускулатура, где продукция цитокинов стимулируется тканевой гипоксией и избытком свободных радикалов [23].

Биологическая активность TNF- $\alpha$  опосредуется связыванием со специфическими мембранными рецепторами [43]. TNF- $\alpha$  проявляет многочисленные иммуномодулирующие и провоспалительные эффекты: индуцирует экспрессию молекул адгезии, фактора Виллебранда, стимулирует синтез провоспалительных медиаторов, рост новых сосудов (неоангиогенез) и пролиферацию фибробластов [37]. Помимо этого, TNF- $\alpha$ , усиливая активность синтазы оксида азота, приводит к увеличению его концентрации в сердечной мышце [117]. Оксид азота вызывает деградацию фибриллярного коллагена, депрессию сократительной функции ЛЖ, его ремоделирование, проявляющееся увеличением полости в сочетании с уменьшением толщины стенок. Другие механизмы, через которые реализуется отрицательное действие TNF- $\alpha$  на миокард — это ухудшение функции митохондрий, активация процессов оксидативного стресса, индукция апоптоза кардиомиоцитов. На поверхности кардиомиоцитов взрослого человека экспрессируются так называемые рецепторы «смерти», TNF- $\alpha$  запускает процесс апоптоза, связываясь с вышеназванным типом рецепторов. Наиболее важными для формирования синдрома ХСН являются «долговременные» эффекты провоспалительных цитокинов, проявляющиеся постепенным разрушением внеклеточного коллагенового матрикса миокарда с последующей дилатацией желудочков и гипертрофией кардиомиоцитов [105].

В недавних исследованиях было показано, что не только кристаллы МУН, но и растворимая МК при бессимптомной гиперурикемии могут индуцировать синтез медиаторов, участвующих в развитии системного воспаления [119]. Установлено, что активированные эндотелиальные клетки способны экспрессировать различные цитокины — IL-1, TNF- $\alpha$ , а также хемокины (хемоаттрактант-протеин моноцитов, IL-8) и факторы роста. Провоспалительные цитокины (IL-1, TNF- $\alpha$ ), секретируемые мо-

ноцитами или лимфоцитами, играют ключевую роль в привлечении лейкоцитов к эндотелию, увеличивают связывание эндотелиоцитов с липопротеидами низкой плотности, изменяют гомеостатические свойства эндотелия, в конечном итоге способствуя формированию протромботического статуса [23]. Кроме того, TNF- $\alpha$ , обладая способностью индуцировать апоптоз, вызывает генерацию в клеточных мембранах активных форм кислорода, а также усиливает экспрессию на эндотелии молекул адгезии, повышает секрецию простагландинов и обуславливает синтез белков острой фазы воспаления [23]. Известно, что IL-8 является представителем семейства хемокинов, играющим важнейшую роль в привлечении в зону воспаления нейтрофилов, макрофагов, активации системы комплемента [23]. Усиление продукции хемокинов выступает индикатором активации эндотелия и может иметь большое значение в процессах трансэндотелиальной миграции, развитии эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии. Воспаление изменяет все физиологические функции эндотелия, в том числе и регуляцию периферического сопротивления кровотоку: нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, повышение ригидности артерий и артериального давления. Известно, что под влиянием IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  происходит интенсификация процессов ПОЛ, которая имеет важное патогенетическое значение в развитии и прогрессировании АГ.

IL-1 $\beta$  — секреторный цитокин, осуществляющий влияние на метаболизм соединительной ткани, способствуя резорбции хряща и кости. Считают, что sTNF-R обеспечивает большинство биологических активностей TNF- $\alpha$ . Растворимый sTNF-R способствует длительному персистированию основного провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  в системном кровотоке, приводя к возникновению некупирующегося хронического воспаления. Через рецепторы к TNF- $\alpha$  осуществляется экспрессия vWF, тканевого фактора (TF), ингибиторов фибринолиза, что отражается на состоянии системы гемостаза [23]. Взаимодействие растворимых рецепторов SR IL-6 с IL-6, получившее название трансигналинга, встречается достаточно редко среди рецепторов цитокинов и может иметь важное значение для проявления биологической активности IL-6. Ряд TNF-индуцибельных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6) обладают способностью индуцировать ИР за счет снижения активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и торможения экспрессии внутриклеточных переносчиков глюкозы в мышечной и жировой ткани. Как известно, возни-

кающая при этом ГИ является независимым фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза.

В настоящее время предметом изучения исследователей стала так называемая «цитокиновая» теория патогенеза атеросклероза, основную роль в развитии которой отводят про- и антиатерогенным цитокинам:

- IL-1 усиливая адгезию лейкоцитов к эндотелию и их миграцию через сосудистую стенку, вызывает экспрессию адгезивных молекул;
- IL-2 участвует в дифференциации Т-лимфоцитов и формировании атеросклеротических бляшек;
- IL-8 стимулирует неоангиогенез и способен вызывать дестабилизацию атеросклеротической бляшки за счет металлопротеазной активности;
- IL-4 является плеiotропным цитокином с широким спектром биологической активности, важнейшими функциями которого может служить подавление продукции провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-8, пролиферации гладкомышечных клеток и адгезивной активности в макрофагах. В то же время он повышает цитокинетическую активность макрофагов, способствует миграции в очаг воспаления нейтрофилов, усиливает выработку колониестимулирующих факторов и стимуляцию пролиферации фибробластов;
- IL-10, который продуцируется активированными лимфоцитами, макрофагами и тучными клетками, является одним из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов, а также подавляет активность макрофагов.

Таким образом, артрит — первое клиническое проявление заболевания у больных подагрой, всего лишь верхушка айсберга. Подводная часть айсберга — синдром системного воспалительного ответа. Хроническое воспаление обуславливает синтез провоспалительных цитокинов, аларминов, белков теплового шока, ферментов, компонентов соединительной ткани, факторов роста, ангиогенез, развитие регенеративных процессов, развитие адаптивного иммунного ответа к аутоантигенам. Расшифровка механизмов этих нарушений может иметь важное значение для обоснования новых терапевтических подходов к лечению подагрического артрита и сердечно-сосудистых осложнений.

Нами установлено [26], что у больных подагрой с АГ происходит существенное увеличение продукции ключевых провоспалительных цитокинов — IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и растворимых

рецепторов SRp55 TNF- $\alpha$  (табл. 7.10). Выявлено, что у больных подагрой с АГ содержание TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  превышало показатели здоровых мужчин в 3,9 и 7,6 раза и больных подагрой без АГ в 1,4 и 1,7 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Содержание IL-6 у больных с АГ в 2,1 раза превысило контрольные значения и в 1,5 раза — показатели пациентов с нормальным артериальным давлением ( $p < 0,05$ ). Уровень растворимых рецепторов сыворотки крови SRp55 TNF- $\alpha$  увеличивался у больных подагрой с АГ в 1,7 раза по сравнению со здоровыми мужчинами и лишь на 10 % по сравнению с нормотониками ( $p < 0,05$ ). Уровень растворимых рецепторов SR IL-6 у больных подагрой с АГ, напротив, был снижен на 36,3 % по сравнению с контролем и на 12,7 % — с нормотониками ( $p < 0,05$ ).

Таблица 7.10

Показатели цитокинов и растворимых рецепторов цитокинов сыворотки крови (пкг/мл) у мужчин с подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контрольная группа ( $n = 23$ )	Группа 1 (нормотоники) ( $n = 58$ )	Группа 2 (с АГ) ( $n = 79$ )
IL-1 $\beta$	1,8 [1,4; 2,3]	7,9* [4,1; 13,8]	13,8* ** [9,2; 18,3]
TNF- $\alpha$	2,9 [1,4; 3,7]	8,3* [2,4; 11,6]	11,5* ** [9,7; 12,1]
IL-2	2,4 [1,6; 8,6]	8,8* [3,8; 17,8]	11,6* [4,1; 16,9]
IL-4	2,6 [1,4; 3,2]	2,0 [1,1; 3,1]	1,9 [1,1; 2,8]
IL-6	3,5 [0,6; 4,7]	4,8* [2,8; 14,3]	7,4* ** [4,8; 16,3]
IL-8	17,1 [13,1; 38,2]	38,0* [27,3; 51,2]	52,2* ** [38,6; 71,3]
IL-10	6,4 [3,1; 9,9]	11,2* [4,7; 25,9]	8,8* ** [2,8; 12,9]
IL-20	4,3 [2,4; 6,6]	7,5* [3,5; 12,9]	12,2* ** [7,3; 19,4]
IL-23	44,3 [30,2; 107,2]	103,1* [81,2; 132,4]	123,6* ** [111,2; 204,6]
SRp55 TNF- $\alpha$	38,7 [28,5; 57,6]	61,4* [46,3; 69,9]	67,2* ** [60,1; 71,0]
SR IL-6	1617,2 [1410,3; 1863,3]	1180,6* [1069,9; 1384,2]	1030,3* ** [958,5; 1106,5]

Примечание. \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной ( $p < 0,05$ ); \*\* — по сравнению с 1 группой ( $p < 0,05$ ).

У больных подагрой в сочетании с АГ выявлено значительное увеличение содержания в сыворотке крови ИЛ-2, уровень которого превышал в 4,8 раза показатели здоровых лиц ( $p < 0,05$ ); при этом группы пациентов не различались по указанному показателю. Содержание в крови ИЛ-4 не отличалось от контрольных значений, а уровень ИЛ-8 в сыворотке крови мужчин с АГ был достоверно выше не только уровня, зафиксированного в контроле, но и отличался от такового у пациентов с нормальным АД (в 2,2 раза выше,  $p < 0,05$ ). При изучении ИЛ-10 и ИЛ-20 у больных подагрой с АГ получены неоднозначные результаты: ИЛ-20 увеличивался (в 1,6 раза,  $p < 0,05$ ), а ИЛ-10 уменьшался на 21,4 % по сравнению с показателями у больных подагрой с нормальным АД. Установлено выраженное повышение уровня ИЛ-23 у больных подагрой с АГ в 4,6 и 1,7 раза по сравнению с показателями у здоровых лиц и пациентов с нормальным АД соответственно ( $p < 0,05$ ). Содержание растворимых рецепторов цитокинов в крови больных подагрой с АГ было разнонаправленным: содержание SRp55 TNF- $\alpha$  нарастало на фоне снижения концентрации SR ИЛ-6 (табл. 7.11).

Установлено, что у больных подагрой с нарушениями диастолического наполнения ЛЖ происходит максимальное увеличение ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-20, ИЛ-23 и растворимых рецепторов SRp55 TNF- $\alpha$  с одновременным снижением концентрации ИЛ-4 и растворимых рецепторов сыворотки крови SR ИЛ-6. Содержание ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  у мужчин с нарушениями диастолы превышало показатели здоровых мужчин в 5,2 и 3,6 раза соответственно, а также пациентов группы 1 — в 1,9 и 1,5 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Аналогичные изменения выявлены в отношении ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИЛ-23: у мужчин с нарушениями диастолы их уровень возрастал в 2,3; 1,5; 1,7 и 1,4 раза по сравнению с мужчинами с сохраненной функцией диастолического наполнения (см. табл. 7.11). От показателей контрольной группы аналогичные показатели мужчин с сохраненной функцией диастолы отличались в 1,5; 1,9; 1,3 и 1,8 раза для ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИЛ-23. Содержание ИЛ-6 и ИЛ-20 у пациентов групп 1 и 2 превышало в 1,4 и 1,9 раза показатели у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ), при этом указанные цитокины у больных групп 1 и 2 между собой не различались. Содержание ИЛ-4 у больных подагрой с нарушениями диастолы, напротив, снижалось в 1,7 раза по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,05$ ), а у па-



Таблица 7.11

Содержание цитокинов и растворимых рецепторов цитокинов сыворотки крови у мужчин с подагрой в зависимости от наличия ДД ЛЖ (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контрольная группа (n = 23)	Группа 1. Нормальные параметры трансмитрального потока (n = 91)	Группа 2. Признаки ДД ЛЖ (n = 46)
IL-1 $\beta$ , пкг/мл	1,8 [1,4; 2,3]	4,9* [3,3; 10,1]	9,4* ** [4,7; 14,7]
TNF- $\alpha$ , пкг/мл	2,9 [1,4; 3,7]	7,3* [2,8; 11,1]	10,6* ** [8,1; 12,6]
IL-2, пкг/мл	2,4 [1,6; 8,6]	3,7* [2,7; 10,1]	8,6* ** [4,2; 15,2]
IL-4, пкг/мл	2,6 [1,4; 3,2]	1,9 [1,2; 3,0]	1,5* ** [0,9; 2,3]
IL-6, пкг/мл	3,5 [0,6; 4,7]	3,9* [3,4; 6,6]	4,9* [3,9; 14,3]
IL-8, пкг/мл	17,1 [13,1; 38,2]	33,3* [25,4; 65,6]	49,1* ** [35,5; 72,3]
IL-10, пкг/мл	6,4 [3,1; 9,9]	7,2* [4,5; 15,7]	12,7* ** [6,0; 20,9]
IL-20, пкг/мл	4,3 [2,4; 6,6]	6,6* [3,5; 10,3]	8,1* [5,4; 13,6]
IL-23, пкг/мл	44,3 [30,2; 107,2]	78,9* [61,8; 118,0]	112,3* ** [95,3; 152,3]
SR55 TNF- $\alpha$ , пкг/мл	38,7 [28,5; 57,6]	51,9* [34,1; 66,3]	60,3* ** [46,3; 70,5]
SR IL-6, пкг/мл	1617,2 [1410,3; 1863,3]	1341,6* [1075,1; 1492,1]	1112,6* ** [984,1; 1324,2]

Примечание. \* — статистическая значимость различий показателей с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); \*\* — по сравнению с группой 1 ( $p < 0,05$ ).

циентов группы 1 не отличалось от условной нормы. Содержание растворимых рецепторов SRp55 TNF- $\alpha$  у больных с нарушениями диастолы превышало показатели здоровых мужчин и пациентов без нарушения диастолической функции в 1,6 раза и на 16 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Уровень растворимых рецепторов цитокинов SR IL-6 у больных группы 2, напротив, был снижен в 1,5 раза и на 17 % по сравнению с показателями контрольной группы и группы 1 ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, установлена роль иммунологических сдвигов в развитии артериальной гипертензии и функциональными нарушениями ЛЖ.

## **7.5. Роль нарушений процессов липопероксидации, энергетического и субстратного метаболизма в развитии сердечно-сосудистой патологии у пациентов с подагрой**

Исследованиями последних лет установлено, что окислительно-восстановительные процессы во многом определяют стабильность гомеостаза живого организма. В физиологических условиях ПОЛ протекает на крайне низком уровне, что предохраняет организм от накопления токсичных продуктов (липоперекисей, альдегидов, кетонов, оксикислот) в концентрациях, опасных для жизнедеятельности. В последние годы при оценке активации процессов свободнорадикального окисления, приводящих к серьезным деструктивным изменениям во внутриклеточном метаболизме, применяется термин «окислительный стресс», или «кислородный взрыв». Он возникает в результате нарушения баланса в системе образования свободных радикалов, активированных кислородных метаболитов и механизмов антиоксидантной защиты [28]. Нарушение баланса антиоксиданты — прооксиданты запускает каскад биохимических реакций, при которых процесс ПОЛ становится неконтролируемым [10].

Установлено, что активация процессов липопероксидации при одновременном снижении антирадикальной защиты имеет значение в патогенезе «повреждения» сердечной мышцы [57]. Избыточное образование активных форм кислорода приводит к усилению и пролиферации гладкомышечных клеток и их гипертрофии, что инициирует ремоделирование, приводит к накоплению ионов кальция, которые играют ведущую роль в регуляции расслабления и сокращения миокарда, в свободном пространстве вокруг миофиламентов и в саркоплазматическом ретикулуме [28]. Окислительный стресс, воспаление, гипоксия и другие факторы способны усиливать синтез цитокинов, которые экспрессируют iNOS, а она в соответствии с ее уровнем активности генерирует высокий уровень NO. В этих условиях гиперпродукция NO — явление, негативное для организма. Основу этого негативного влияния NO на организм составляет сопряженная реакция супероксидного анион-радикала ( $O_2^-$ ) с NO, в результате которой образуется пероксинитрит ( $ONOO^-$ ), который обладает мощным проапоптотическим действием. Цитотоксическое дей-

ствии NO, подобно эффекту других активированных форм  $O_2$ , может проявляться и в отношении собственных клеток организма. Эксперименты с различными клеточными культурами показали, что деструктивному действию NO наиболее подвержены  $\beta$ -клетки островков Лангерганса, деструкция которых является ключевым звеном развития сахарного диабета типа 2.

Вместе с тем данные литературы о состоянии процессов свободнорадикального окисления у больных подагрой немногочисленны и часто противоречивы. В некоторых источниках упомянут тот факт, что МК является эндогенным антиоксидантом [139], в то же время гиперурикемия является маркером тяжести активированного свободнорадикального окисления и в определенных условиях играет роль прооксиданта. Так, исходя из химической структуры, МК может быть акцептором активных форм кислорода, в частности супероксида анионов  $O_2^-$ . Однако это действие МК установлено *in vitro*, и константа окисления МК не способна соперничать с высокоактивными эндогенными акцепторами форм кислорода [65]. В одной из работ показана существенная роль ксантиноксидазы, которая в условиях ишемии и гипоксии приводит к изменению метаболизма ксантинов, превращению МК из антиоксиданта в прооксидант. Ксантиноксидаза, кроме катаболизма пуринов до МК, в сопряженной реакции восстанавливает кислород до супероксида, спонтанно дисмутирующего в пероксид водорода, образует реактивные формы кислорода, способные запускать оксидативный стресс [66]. В работах В.Н.Титова (2009) показано, что образуемые *in vivo* кристаллы МК становятся эндогенными инициаторами воспаления, способными запускать синдром системного воспалительного ответа и усиление свободнорадикального окисления, которое является компонентом биологической реакции воспаления [66]. Е.Десятникова и соавт. (2007) при исследовании пациентов с хронической тофусной подагрой выявили повышение уровня малонового диальдегида и депрессию глутатионпероксидазы, причем степень выраженности этих изменений коррелировала с формой и длительностью подагры [11]. О.В. Pishak и соавт. (2006) показали, что при подагрическом артрите наблюдаются существенные нарушения в системе ПОЛ — антиоксиданты, характеризующиеся повышением уровня малонового диальдегида в сыворотке крови наряду с угнетением активности глутатиона и каталазы эритроцитов. Авторами установлено понижение активности ПОЛ и повышение антиоксидантной защиты после про-

ведения противовоспалительной терапии. В исследовании М.К. Адейшвили-Сыромятниковой (2009) установлено, что при исходном состоянии антиоксидантной защиты у больных подагрой наблюдались разнонаправленные изменения данного вида физиологической защиты с признаками истощения ее ферментного звена, снижение активности церулоплазмينا, а активность СОД, напротив, имела выраженную тенденцию к повышению [1]. Таким образом, изучение процессов липопероксидации и антирадикальной защиты у больных подагрой в развитии артериальной гипертензии и кардиогемодинамики является актуальной задачей.

Выявлено, что у всех больных подагрой, независимо от типа архитектоники ЛЖ, содержание начальных и промежуточных продуктов ПОЛ было повышено по сравнению с контролем. При этом наиболее выраженные изменения отмечены у пациентов с КГ ЛЖ и ЭГ ЛЖ: увеличение КД и СТ в среднем в 2 раза, соотношения  $E_{232/220}$  и  $E_{278/220}$  — в 2,5 раза, а ТБК-активных продуктов в сыворотке и эритроцитах крови — в 1,3 раза, тогда как содержание конечных продуктов ПОЛ в эритроцитах крови повышалось у больных всех исследуемых групп ( $p < 0,05$ ). Коэффициент ОШ/ДК + ТК был максимально увеличен у пациентов с ЭГ ЛЖ. ПРЭ у всех исследуемых больных была повышена, причем наибольшие ее показатели зафиксированы у пациентов с ЭГ ЛЖ. При анализе параметров антиоксидантной защиты установлено, что активность исследуемых антиокислительных ферментов во всех группах по отношению к контролю, независимо от типа геометрии ЛЖ, была снижена. Так, максимальное снижение АОА, угнетение активности СОД, ГПО и ГР эритроцитов выявлено у больных с ЭГ ЛЖ ( $p < 0,05$ ) (табл. 7.12).

Таблица 7.12

Показатель	Состояние системы ПОЛ — антиоксиданты в зависимости от типа геометрии ЛЖ (Ме [25-й; 75-й перцентили])			
	Группа			
	1	2	3	4
Контроль (n = 29)	НГ ЛЖ (n = 32)	КР ЛЖ (n = 28)	КГ ЛЖ (n = 74)	ЭГ ЛЖ (n = 41)
ДК, $\Delta E_{232}/\text{мг}$ липидов	1,84* [1,75; 1,89]	1,81* [1,69; 1,92]	1,72* [1,64; 1,82]	1,75* [1,59; 1,85]
	1,29 [1,14; 1,48]			

КД и СТ, $\Delta E_{278}$ /мг липидов	0,59	0,74*	0,81*	1,03 <sup>*,**,&amp;</sup>	1,04 <sup>*,**,&amp;</sup>
$E_{232/220}$	[0,53; 0,86]	[0,74; 0,84]	[0,80; 0,84]	[0,98; 1,12]	[0,95; 0,90]
$E_{278/220}$	0,42 [0,41; 0,42]	0,75* [0,73; 0,76]	0,75* [0,74; 0,76]	0,92 <sup>*,**,&amp;</sup> [0,83; 0,96]	1,21 <sup>*,**,&amp;,\$</sup> [1,18; 1,24]
ТБК-активные продукты сыворотки, мкмоль/мг липидов	0,44 [0,25; 0,44]	0,58* [0,56; 0,59]	0,66 <sup>*,**</sup> [0,59; 0,68]	0,90 <sup>*,**,&amp;</sup> [0,85; 0,94]	1,23 <sup>*,**,&amp;,\$</sup> [0,98; 1,60]
ТБК-активные продукты эритроцитов, мкмоль/мг липидов	1,48 [1,44; 1,50]	1,90* [1,90; 2,00]	1,90* [1,90; 2,00]	1,95* [1,90; 2,10]	1,99* [1,90; 2,00]
Основания Шиффа эритроцитов, усл. ед./мг липидов	59,5 [58,60; 60,20]	70,95* [69,45; 71,90]	69,95* [68,5; 70,80]	69,95* [69,20; 70,80]	78,5 <sup>*,**,&amp;,\$</sup>
ОШ/ДК + ТК	1,32 [1,13; 1,63]	2,21* [2,07; 2,51]	2,50* [2,46; 2,66]	2,76 <sup>*,**,&amp;</sup> [2,24; 2,83]	3,16 <sup>*,**,&amp;,\$</sup> [2,33; 3,25]
АОА, %	1,69 [1,42; 2,04]	1,98 [1,96; 2,15]	2,10* [0,80; 2,34]	2,35 <sup>*,**,&amp;</sup> [1,13; 2,81]	2,59 <sup>*,**,&amp;</sup> [2,28; 2,69]
Каталаза сыворотки, нмоль/(с·мг белка)	27,8 [26,80; 28,30]	12,3* [12,10; 12,80]	11,8* [11,70; 12,30]	12,3* [11,8; 12,6]	12,00* [11,80; 12,40]
Каталаза эритроцитов, нмоль/(с·мг белка)	2,65 [2,25; 2,90]	2,10* [2,05; 2,15]	2,00* [2,00; 2,10]	2,10* [2,00; 2,20]	2,00* [2,00; 2,10]
ПРЭ, % гемолизированных клеток	2,07 [2,00; 2,37]	4,55* [4,25; 4,85]	4,75* [4,30; 6,00]	6,10 <sup>*,**,&amp;</sup> [5,70; 7,00]	8,60 <sup>*,**,&amp;,\$</sup> [6,30; 10,20]
Активность СОД эритроцитов, мкмоль/(с·мг белка)	51,18 [38,80; 57,54]	39,32* [30,42; 51,19]	37,16* [33,76; 40,51]	30,11 <sup>*,**,&amp;</sup> [18,80; 35,21]	19,13 <sup>*,**,&amp;,\$</sup> [15,16; 21,96]
Активность ГПО эритроцитов, мкмоль/(с·мг белка)	121,24 [68,52; 152,52]	80,89* [43,99; 119,16]	59,98* [28,58; 110,08]	37,28 <sup>*,**</sup> [18,21; 73,03]	29,18 <sup>*,**</sup> [27,15; 31,65]
Активность ГР эритроцитов, мкмоль/(с·мг белка)	77,70 [45,25; 100,15]	39,27* [38,69; 65,06]	43,40* [36,03; 53,44]	33,12 <sup>*,**</sup> [16,93; 42,09]	20,45 <sup>*,**,&amp;,\$</sup> [11,96; 27,73]

Примечание. \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); \*\* — по сравнению с группой 1 ( $p < 0,05$ ); & — по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ); \$ — по сравнению с группой 3 ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, показано, что нарушения в системе липопероксидации существенно зависят от видов архитектоники ЛЖ. Максимальные отклонения выявлены у мужчин, у которых remodelирование ЛЖ протекало с увеличением массы его миокарда, причем существенные изменения показателей системы ПОЛ — АОА отмечены у больных с ЭГ ЛЖ.

В настоящее время большой интерес представляет изучение энергетического и субстратного метаболизма миокарда при поражении сердца, обусловленном нарушением пуринового обмена.

При поражении сердечной мышцы закономерно происходят изменения энергетического метаболизма. В результате проведения клинических исследований установлено, что при ряде патологических состояний (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность) развивается синдром нарушения утилизации жирных кислот миокардом [56]. Этот синдром характеризуется увеличением содержания жирных кислот в крови при относительном снижении содержания глицерола. В развитии синдрома нарушения утилизации жирных кислот важная роль принадлежит активации симпатико-адреналовой системы. Повышенное высвобождение катехоламинов, наблюдаемое при этих состояниях, приводит к активации тканевых липаз, увеличению гидролиза триглицеридов и повышению концентрации освобождающихся при этом жирных кислот. Однако в условиях гипоксии нарушается процесс окисления и этерификации жирных кислот, в результате чего происходит избыточное накопление их в клетках миокарда. Это ведет к увеличению образования ацетилКоА, который, ингибируя транслокационный перенос АТФ, увеличивает его дефицит, что в дальнейшем приводит к угнетению мышечных сокращений и развитию сердечной недостаточности [40]. О темпах утилизации СЖК можно судить по соотношению СЖК/глицерин. Этот коэффициент значительно возрастает у больных с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, при сердечной недостаточности [40]. Избыток жирных кислот вызывает ряд неблагоприятных эффектов, а именно: повышение потребления миокардом кислорода, разобщение окислительного фосфорилирования, торможение митохондриальных ферментов и снижение скорости энергообеспечения мышечного сокращения [64]. Избыточное встраивание СЖК в мембраны клеток, возникающее при повышении содержания жирных кислот в крови, нарушает их структуру и обуславливает состояние дисфункции эндотелия. В мембране жирные ки-

слоты формируют локальные участки, в которых образуются ионные каналы, через которые начинается поток одно- и двухвалентных катионов по электрохимическому градиенту (градиенту концентрации). В цитозоль устремляются  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , клетку покидают  $\text{K}^+$  и  $\text{Mg}^+$  [77], что приводит к нарушению функции клеток. Кроме того, в условиях гипоксии СЖК проявляют выраженное аритмогенное действие [9]. По мнению В.Н. Титова, действие свободных жирных кислот приводит в состояние так называемого метаболического стресс-синдрома, основу которого составляют повышенный уровень СЖК и их токсическое влияние на клеточные структуры [69].

В условиях гиперфункции сердца увеличивается потребление кислорода миокардом. Однако, несмотря на это, окислительный синтез АТФ отстает от возрастающего расхода АТФ, поэтому концентрация его снижается на 10–20 %, а креатинфосфата на 50 % [69]. Одновременно увеличивается концентрация АДФ, АМФ, аденозина и неорганического фосфора и соответственно возрастают такие важные параметры, характеризующие мощность аппарата ресинтеза АТФ, как отношения  $\text{АДФ} + \text{Ф}_\text{н} / \text{АТФ}$  и  $\text{Кр} / \text{КрФ}$ . Изменения этих показателей обусловлено не повреждением органелл, а изменением регуляции их работы, что составляет сущность нарушений энергообеспечения в условиях ГЛЖ. Существуют две концепции недостаточности гипертрофированного сердца: нарушение утилизации энергии АТФ в сократительном аппарате миофибрилл (теория нарушения утилизации) и возникновение дефицита АТФ, обусловленного нарушением окислительного фосфорилирования (теория энергетического дефицита). Таким образом, в миокарде снижаются мощность системы окислительного фосфорилирования и способность миофибрилл утилизировать энергию АТФ [69]. Согласно мембранной теории патогенеза первичной АГ особенностью энергетического метаболизма в различных органах и тканях, в том числе и в миокарде, также являются сдвиги в системе АТФ — АДФ — АМФ в сторону усиленного образования АМФ, а затем аденозина, с выходом последнего в экстрацеллюлярное пространство и метаболизацией до конечных продуктов. Результатом является хронический энергетический дефицит в тканях, в том числе и в миокарде [59].

Известно, что избыток НЭ ЖК вызывает целый ряд неблагоприятных эффектов: разобщение окислительного фосфорилирования и биологического окисления в кардиомиоцитах [14],



торможение митохондриальных ферментов, снижение скорости энергообеспечения мышечного сокращения [39]. Кроме того, НЭ ЖК в избыточных концентрациях способствуют активации процессов ПОЛ путем изменения расположения фосфолипидов клеточных мембран, влияя на их проницаемость для ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , избыток которого активируют фосфолипазы [107]. В свою очередь активные формы кислорода могут окислять пальмитиновую и стеариновую жирные кислоты [68]. Данные процессы играют значимую роль в повреждении клеточных мембран, гибели кардиомиоцитов и возникновении некоронарогенных участков повреждения миокарда [107].

Эксперименты показали, что нарушение метаболизма НЭ ЖК — ключевое событие, ведущее к инсулинорезистентности [94]. Устойчивое повышение концентрации НЭ ЖК в плазме снижает чувствительность к инсулину, поглощение глюкозы клеткой и вызывает ИР, а также снижает секрецию инсулина. Так, в исследовании М. Вajaј и соавт. (2005) отмечено, что снижение концентрации НЭ ЖК у больных сахарным диабетом после введения аципимокса (ингибитор липолиза) улучшает гликемические показатели и повышает чувствительность тканей к действию инсулина [106]. И.Л.Телковой (2004) обнаружено, что гипергликемия является метаболическим маркером тяжести энергетического дефицита в миокарде, а некорригированная ИР способствует развитию внутриклеточной инсулиновой недостаточности и гибели кардиомиоцитов [60]. В итоге возникает «порочный круг»: повышение концентрации НЭ ЖК в плазме вызывает ИР, в том числе и в жировой ткани. Как следствие, антилиполитическое влияние инсулина на жировую ткань снижается, что приводит к усилению липолиза и дальнейшему повышению концентрации НЭ ЖК в плазме [156]. Установлено, что повышенное содержание НЭ ЖК является ранним маркером ишемии. Кроме того, при наличии ишемии еще больше повышается уровень НЭ ЖК. Это приводит к существенным изменениям в миокарде: в условиях ишемии утилизация глюкозы преобладает над использованием НЭ ЖК; метаболизм НЭ ЖК становится патологическим, внутри ишемизированных клеток образуются лактат и ионы водорода; это ведет к деградациии контрактильности миокарда, диастолической дисфункции и снижает аритмогенный порог кардиомиоцитов. Итак, повышенные плазменные уровни НЭ ЖК, независимо от других параметров, связаны с диастолической дисфункцией ЛЖ и приводят к кардиомиопатии [5].

Таким образом, представляет интерес изучение взаимосвязи содержания жирных кислот и макроэргических фосфатов со структурно-функциональным состоянием сердца у больных подагрой.

Дисбаланс жирных кислот, особенно дефицит эссенциальных ПН ЖК (арахидоновой, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой), играет важную патогенетическую роль в возникновении системного воспалительного ответа и формировании артериальной гипертензии и атеросклероза [74]. Эссенциальные ПН ЖК являются субстратом для синтеза про- или противовоспалительных эйкозаноидов — простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов [63]. В физиологических условиях клетки человека в качестве предшественника в синтезе эйкозаноидов используют  $\omega 6$  арахидоновую кислоту. При этом синтезированные эйкозаноиды имеют две двойные связи. Такие простагланцины расслабляют гладкомышечные клетки стенки артерий и проявляют гипотензивное действие в пределах нормального интервала АД [76], тромбоксаны оказывают умеренное проагрегантное действие, а лейкотриены слабо ингибируют синдром системного воспалительного ответа. При увеличении поступления с пищей  $\omega 3$  ПН ЖК (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой) эти кислоты конкурентно вытесняют арахидонат и сами становятся субстратами для синтеза эйкозаноидов, при этом все  $\omega 3$  эйкозаноиды имеют в своей структуре три двойные связи. Такие простагланцины вызывают более выраженную дилатацию артерий, проявляя умеренное гипотензивное действие в покое,  $\omega 3$  тромбоксаны активно ингибируют агрегацию тромбоцитов, а  $\omega 3$  лейкотриены выражено ингибируют синдром системного воспалительного ответа [76]. При дефиците эссенциальных ПН ЖК клетки вынуждены синтезировать эйкозаноиды из эндогенной  $\omega 9$  дигомо- $\gamma$ -линоленовой ПН ЖК. Эти эйкозаноиды имеют только одну двойную связь. Такие  $\omega 9$  простагланцины активируют сокращение гладкомышечных клеток, тромбоксаны инициируют гипер-агрегацию тромбоцитов, а лейкотриены с одной двойной связью активируют воспаление независимо от его этиологии [76].

Потенциальные механизмы влияния  $\omega 3$  ПН ЖК на развитие атеросклероза и сердечно-сосудистые риски [51]:

- антифибрилляторная активность (модификация натриевых каналов);
- противовоспалительный эффект, опосредуемый через подавление выработки TNF- $\alpha$ , IL-1 и увеличение синтеза IL-10;

- влияние на течение аутоиммунных и иммунологических процессов путем подавления образования лейкотриена В<sub>4</sub>, являющегося сильной хемотаксической и хемокинетической субстанцией нейтрофилов;
- нейропротекторное действие;
- стимуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового противовоспалительного ответа;
- мягкое гипотензивное действие;
- влияние на гемостаз и реологию крови — снижение уровня фибриногена, повышение уровня тканевого активатора плазминогена и снижение активности его ингибитора, снижение активности фактора фон Виллебранда, фактора агрегации тромбоцитов, уменьшение вязкости цельной крови, повышение текучести оболочки и самих эритроцитов, что улучшает их проходимость в токе крови;
- гиполипидемический эффект (снижение уровней ЛПОНП, усиление клиренса ТГ, повышение ЛПВП);
- модификация ЛПВП, оказывающая влияние на текучесть липидов в составе ЛПВП и на движение холестерина внутрь этих частиц, в результате чего облегчается удаление холестерина из клетки и реализуется антиатерогенный эффект.

Ряд работ посвящен изучению жирно-кислотного статуса у пациентов с метаболическим синдромом. Так, Т.П. Новгородцева и соавт. (2010) выявили у таких пациентов накопление полиеновых жирных кислот (линолевой и  $\alpha$ -линоленовой) и снижение пула насыщенных ЖК (лауриновой, миристиновой, пальмитиновой и маргариновой) в зависимости от наличия выраженной ИР [52].

Сведений о взаимосвязи нарушений жирно-кислотного состава мембран эритроцитов крови и структурно-функционального состояния ЛЖ у мужчин с подагрой в доступной литературе мы не обнаружили.

Для определения возможной роли содержания НЭ ЖК и глицерола в сыворотке крови, адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ) в эритроцитах крови в формировании изменений архитектоники ЛЖ проводилось сопоставление изучаемых параметров в группах больных подагрой с различными геометрическими моделями ЛЖ (табл. 7.13).

Выявлено, что у всех больных подагрой, независимо от типа архитектоники ЛЖ, отмечались изменения показателей субстратного и энергетического метаболизма. При этом наиболее выраженные изменения отмечены у пациентов с КГ ЛЖ и ЭГ ЛЖ.

Таблица 7.13

Содержание НЭ ЖК в плазме крови и адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови у больных подагрой в зависимости от типа геометрии ЛЖ (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль (n = 29)	Группа			
		1 НГ ЛЖ (n = 32)	2 КР ЛЖ (n = 28)	3 КГ ЛЖ (n = 74)	4 ЭГ ЛЖ (n = 41)
НЭ ЖК, мкмоль/л	456,27 [409,35; 488,78]	554,34* [470,19; 624,26]	628,790** [606,78; 778,58]	714,29** [479,59; 788,94]	880,03** [749,17; 892,02]
Глицерол, мкг/дл	3,44 [2,89; 3,96]	2,68* [2,51; 2,70]	2,48** [2,25; 2,86]	2,32** [1,92; 2,59]	2,01** [1,70; 2,42]
НЭ ЖК/глицерол, усл. ед.	131,59 [119,14; 149,28]	232,93* [188,08; 243,42]	282,22* [199,28; 301,63]	295,91** [202,39; 405,35]	437,83** [313,46; 524,72]
АТФ, ммоль/л	1,88 [1,72; 1,96]	1,51* [1,07; 1,60]	1,34* [1,03; 1,50]	1,06** [0,67; 1,52]	0,79** [0,35; 0,99]
АДФ, ммоль/л	1,16 [1,04; 1,24]	1,14 [1,03; 1,17]	1,10 [0,95; 1,19]	0,94** [0,69; 0,99]	0,84** [0,42; 0,93]
АМФ, ммоль/л	0,94 [0,76; 0,97]	1,30* [1,09; 1,74]	1,44* [1,25; 1,88]	1,51* [0,89; 1,77]	1,72** [1,41; 2,05]
АТФ/АДФ, ед.	1,62 [1,50; 1,79]	1,21* [0,92; 1,46]	1,26* [0,92; 1,44]	1,47* [0,72; 1,86]	0,95** [0,83; 1,60]
АДФ × АМФ/АТФ, ед.	0,56 [0,47; 0,63]	1,18* [0,75; 1,72]	1,0* [0,93; 1,94]	1,06* [0,50; 2,10]	2,06** [1,02; 2,13]
НЭ ЖК/АТФ, ед.	237,04 [216,35; 273,26]	424,46* [373,43; 439,43]	472,76* [421,22; 775,57]	520,45** [428,59; 1122,77]	1113,96** [486,47; 2548,63]

Примечание. \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); \*\* — по сравнению с группой 1 ( $p < 0,05$ ); & — по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ); \$ — по сравнению с группой 3 ( $p < 0,05$ ).

Так, содержание НЭ ЖК в сыворотке крови увеличивалось у больных 1–4 групп на 22, 38, 57 и 93 % соответственно по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ). Показатели глицерола в плазме крови были наиболее низкими у больных с ЭГ ЛЖ: на 25, 19, 13 и 42 % ниже по сравнению с группами 1–3 и контролем соответственно ( $p < 0,01$ ). Максимальное значение коэффициента НЭ ЖК/глицерол отмечено у больных с ЭГ ЛЖ и превышало в 3,3 раза показатель контрольной группы и в 1,9 раза показатель больных группы 1, в 1,6 раза — группы 2 и в 1,5 раза — группы 3 ( $p < 0,01$ ).

Содержание АТФ в эритроцитах крови во всех группах больных подагрой было снижено по сравнению с контрольной группой. Так, у больных всех исследуемых групп содержание АТФ было снижено на 20, 29, 44 и 58 % по сравнению с контролем соответственно ( $p < 0,01$ ). При этом отмечалось снижение уровня АТФ у пациентов с ЭГ ЛЖ на 48 и 41 % по сравнению с аналогичным показателем больных с НГ ЛЖ и КР ЛЖ соответственно ( $p < 0,01$ ). Содержание АДФ в эритроцитах крови пациентов групп 3 и 4 также было снижено на 19 и 28 % соответственно, при этом отмечалась статистически значимая разница между показателями этих двух групп ( $p < 0,01$ ). При этом наблюдалось однонаправленное снижение отношения АТФ/АДФ. Выявлено повышение уровня АМФ в эритроцитах крови у больных подагрой независимо от типа геометрии ЛЖ. При этом максимальное повышение данного показателя зарегистрировано у пациентов с ЭГ ЛЖ: в 1,8 раза больше по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, отмечалась статистически значимая разница между уровнем данного показателя больных ЭГ ЛЖ и КГ ЛЖ ( $p < 0,01$ ). Коэффициент АДФ  $\times$  АМФ/АТФ превышал контрольный показатель во всех исследуемых группах, но максимальное повышение зафиксировано у пациентов группы 4 — в 3,7 раза. Коэффициент НЭ ЖК/АТФ превышал данный показатель контрольной группы в 1,8 раза у больных с НГ ЛЖ, в 2 раза — у пациентов с КР ЛЖ, в 2,2 и 4,7 раза — у мужчин с КГ ЛЖ и ЭГ ЛЖ соответственно ( $p < 0,01$ ). При этом наблюдалась статистически значимая разница внутри исследуемых групп. Так, наибольшее значение коэффициента НЭ ЖК/АТФ обнаружено у больных группы 4: он был выше в 2,6 раза, в 2,4 и в 2,1 раза по сравнению с группами 1, 2 и 3 соответственно ( $p < 0,01$ ).

При изучении основных показателей субстратного и энергетического метаболизма миокарда у больных подагрой в зависи-

мости от наличия или отсутствия АГ выявлены значительные изменения [24]. Данные показатели исследованы у 74 пациентов с нормальным уровнем АД (группа 1) и 101 мужчины с формированием АГ (группа 2) (табл. 7.14). Содержание НЭ ЖК у больных группы 2 составило 158 % по отношению к показателю контрольной группы и 128 % больных группы 1. Показатели глицерола в плазме крови были наиболее низкими у больных с наличием АГ, отличаясь от аналогичного параметра в контрольной группе и в группе больных без АГ: на 41 и 24 % ниже соответственно ( $p < 0,01$ ). Максимальное значение коэффициента НЭ ЖК/глицерол, отмеченное у больных группы 2, превышало в 2,9 раза показатель контрольной группы и в 1,8 раза — группы 1 ( $p < 0,01$ ). Концентрация АТФ и АДФ в эритроцитах крови у всех больных подагрой была снижена по сравнению с контрольной группой. Так, у больных группы 1 содержание АТФ

Таблица 7.14

Содержание НЭ ЖК в плазме крови и адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови у больных подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контрольная группа ( $n = 29$ )	Группа 1 Нормотоники ( $n = 74$ )	Группа 2 Пациенты с АГ ( $n = 101$ )
		560,26* [540,63; 576,34]	718,57*, ** [608,82; 880,03]
Глицерол, мкг/дл	3,44 [2,89; 3,96]	2,67* [2,23; 3,17]	2,02*, ** [1,79; 2,23]
НЭ ЖК/глицерол, усл. ед.	131,59 [119,14; 149,28]	208,71* [174,30; 267,35]	374,60*, ** [266,81; 449,94]
АТФ, ммоль/л	1,88 [1,72; 1,96]	1,45* [1,33; 1,54]	0,91*, ** [0,71; 0,99]
АДФ, ммоль/л	1,16 [1,04; 1,24]	0,98* [0,87; 1,14]	0,89*, ** [0,78; 0,95]
АМФ, ммоль/л	0,94 [0,76; 0,97]	1,21* [0,88; 1,26]	1,99*, ** [1,59; 2,33]
АТФ/АДФ, ед.	1,62 [1,50; 1,79]	1,38* [1,25; 1,70]	1,01*, ** [0,87; 1,16]
АДФ × АМФ/АТФ, ед.	0,56 [0,47; 0,63]	0,75* [0,62; 0,88]	2,04*, ** [1,58; 2,34]
НЭ ЖК/АТФ, ед.	237,04 [216,35; 273,26]	389,90* [351,42; 459,08]	880,03*, ** [652,19; 984,08]

Примечание. \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ); \*\* — по сравнению с группой 1 ( $p < 0,01$ ).

было снижено в 1,3 раза, у пациентов группы 2 — в 2,1 раза по сравнению с контрольной группой соответственно. В свою очередь содержание АТФ у больных с наличием АГ было снижено на 37 % по сравнению с группой нормотоников. Уровень АДФ в эритроцитах крови больных подагрой групп 1 и 2 также был снижен на 16 и 23 % соответственно, при этом внутри исследуемых групп также выявлена статистически значимая разница. Содержание АМФ в эритроцитах крови у больных подагрой было увеличено по сравнению со здоровыми лицами. Так, уровень АМФ у больных групп 1 и 2 превышал показатель контрольной группы на 29 % и 2,1 раза соответственно. Содержание АМФ у больных группы 2 на 65 % превышало таковой показатель пациентов группы 1 ( $p < 0,01$  во всех случаях).

Коэффициент АТФ/АДФ в группе пациентов с подагрой, имевших АГ, оказался на 38 % ниже, чем в контрольной группе, и на 27 % ниже, чем в группе больных с нормальным АД ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о выраженном снижении процессов окислительного фосфорилирования у данной категории больных. В группе больных без АГ этот коэффициент составил 85 % от контрольного показателя ( $p < 0,01$ ). Коэффициент АДФ  $\times$  АМФ/АТФ превышал контрольный показатель на 34 % у пациентов группы 1 и на 264 % — у больных группы 2, при этом отмечалась статистически значимая разница по данному показателю среди больных подагрой ( $p < 0,01$ ). Коэффициент НЭ ЖК/АТФ увеличивался в 3,7 раза у пациентов с АГ и в 1,6 раза у мужчин без АГ по сравнению с группой здоровых лиц. При этом отношение НЭ ЖК/АТФ у пациентов группы 2 превышало указанный показатель по сравнению с группой 1 в 2,3 раза.

Таким образом, у пациентов с подагрой выявлены существенные сдвиги в состоянии субстратного и энергетического метаболизма, максимальные нарушения обнаружены у больных подагрой с наличием артериальной гипертензии.

Установлено, что максимальные сдвиги в жирно-кислотном составе липидов плазмы крови зафиксированы у пациентов, имеющих нарушения диастолического наполнения на фоне увеличения массы миокарда ЛЖ. Так, в пуле насыщенных жирных кислот в группе 4 отмечалось увеличение содержания стеариновой кислоты на 15, 11, 11 и 12 % по сравнению с группой контроля, группами 1–3 соответственно ( $p < 0,05$ ); группы 2–4 по содержанию стеариновой кислоты достоверно не различались.



Содержание пентадекановой, пальмитиновой и гептадекановой кислот было увеличено у всех мужчин с подагрой, однако в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии и ДД ЛЖ различий не выявлено. Суммарное же количество насыщенных жирных кислот у больных группы 4 было увеличено на 20, 6 и 6 % по сравнению с группой контроля группами 1 и 3 соответственно ( $p < 0,05$ ).

У больных подагрой во всех указанных группах найдено достоверное увеличение мононенасыщенных жирных кислот, при этом группа 4 пациентов демонстрировала достоверные отличия не только от аналогичных показателей в контрольной группе, но и от параметров в группах 1–3 по содержанию лишь олеиновой кислоты (табл. 7.15). Так, содержание олеиновой кислоты у пациентов с гипертрофией и диастолической дисфункцией ЛЖ составило 123, 111, 111 и 112 % по отношению к уровню, зафиксированному в контрольной группе и группах 1, 2 и 3 соответственно ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Суммарное содержание мононенасыщенных ЖК у больных группы 4 было увеличено на 18 % по сравнению со здоровыми и в среднем на 9 % по сравнению с группами 1–3 соответственно ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что группы пациентов 1–3 по содержанию мононенасыщенных кислот не отличались друг от друга.

Наиболее существенные различия выявлены при сопоставлении содержания полиненасыщенных жирных кислот, преимущественно  $\omega 3$  класса. Так, концентрация  $\alpha$ -линоленовой кислоты была значительно снижена у всех пациентов подагрой и составила 33, 36, 35 и 35 % от уровня, зарегистрированного в контроле, в группах 1–4 соответственно ( $p < 0,05$ ), при этом внутри групп указанный показатель не различался. Уровень эйкозапентаеновой кислоты у мужчин групп 1–4 составил 74, 72, 72 и 59 % от аналогичного параметра контрольной группы; при этом пациенты с сочетанием гипертрофии ЛЖ и диастолической его дисфункции имели самые низкие показатели по сравнению с мужчинами групп 1–3 — 81, 83 и 87 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Относительное содержание докозапентаеновой кислоты было уменьшено еще в большей степени: данный параметр в группах 1–4 составил 40, 39, 46 и 26 % по отношению к уровню в группе здоровых мужчин, межгрупповые различия также были статистически значимы. В итоге суммарное содержание  $\omega 3$  ПН ЖК у мужчин с подагрой было снижено в среднем в 2 раза

Таблица 7.15  
**Жирно-кислотный состав липидов мембран эритроцитов у мужчин с подагрой в зависимости от наличия гипертрофии и/или диастолической дисфункции левого желудочка (Ме [25-й; 75-й перцентили])**

Показатель	Контрольная группа (n=29)	Группа			
		1 Больные без ГЛЖ и без ДД ЛЖ (n = 38)	2 Больные без ГЛЖ, имеющие ДД ЛЖ (n = 43)	3 Больные, имеющие ГЛЖ, но без ДД ЛЖ (n = 27)	4 Больные, имеющие ГЛЖ и ДД ЛЖ (n = 63)
Содержание, %:					
C <sub>14:0</sub>	1,13 [1,03; 1,25]	1,33* [1,03; 1,55]	1,32* [1,03; 1,80]	1,34* [1,04; 1,66]	1,40* [1,07; 1,66]
C <sub>15:0</sub>	0,52 [0,50; 0,66]	1,23* [1,16; 1,78]	1,22* [1,08; 2,01]	1,29* [1,17; 2,17]	1,28* [1,19; 2,17]
C <sub>15:1</sub>	0,90 [0,67; 1,12]	1,31* [0,86; 1,59]	1,39* [1,04; 1,70]	1,39* [1,04; 1,79]	1,44* [1,21; 2,17]
C <sub>16:0</sub>	24,86 [22,38; 25,60]	26,80* [25,00; 29,88]	27,03* [25,73; 29,92]	26,77* [25,73; 29,32]	28,50* [26,18; 30,60]
C <sub>16:1</sub>	3,18 [2,20; 3,54]	2,73* [1,84; 3,03]	2,58* [1,49; 3,19]	2,75* [1,96; 3,67]	2,21* [1,82; 3,62]
C <sub>17:0</sub>	0,54 [0,31; 0,63]	1,37* [1,20; 1,63]	1,38* [1,27; 1,93]	1,43* [1,32; 2,20]	1,37* [1,27; 1,44]
C <sub>17:1</sub>	0,94 [0,69; 1,04]	0,96 [0,79; 1,48]	1,11* [0,82; 1,51]	1,29* [0,87; 1,41]	1,06* [0,78; 1,41]
C <sub>18:0</sub>	15,94 [14,25; 16,50]	16,69* [15,45; 17,90]	17,79* [17,14; 19,38]	16,79* [16,31; 17,90]	18,41* <sup>*,§</sup> [16,79; 19,81]
C <sub>18:1</sub>	15,57 [14,71; 17,09]	17,06* [15,76; 18,08]	17,06* [15,09; 18,84]	16,90* [15,25; 17,57]	18,94* <sup>*,**,\$</sup> [17,57; 20,17]
C <sub>18:2:ω6</sub>	10,30 [9,98; 10,47]	9,65 [9,37; 11,97]	9,98 [9,21; 10,90]	9,95 [8,72; 11,47]	10,17 [9,44; 11,97]
C <sub>18:3:ω3</sub>	3,94 [3,39; 4,39]	1,40* [1,21; 2,39]	1,26* [1,21; 1,58]	1,37* [1,18; 2,18]	1,29* [1,18; 1,53]
C <sub>18:3:ω6</sub>	1,05 [0,78; 1,70]	2,39* [1,70; 2,72]	1,82* <sup>**,§</sup> [1,41; 2,22]	1,70* <sup>**,§</sup> [1,50; 2,56]	1,97* <sup>**,§</sup> [1,57; 2,88]

С <sub>20:306</sub>	1,01	2,31*	2,37*	2,38*	2,99**
	[0,79; 1,08]	[2,17; 2,89]	[2,23; 2,89]	[2,23; 2,99]	[2,49; 3,38]
С <sub>20:406</sub>	10,08	5,02*	4,33*	4,89*	3,55**
	[9,25; 11,05]	[4,32; 6,40]	[3,32; 5,14]	[4,27; 5,70]	[3,28; 4,35]
С <sub>20:503</sub>	4,23	3,13*	3,04*	2,89*	2,53**
	[3,97; 5,14]	[2,49; 4,66]	[2,62; 3,61]	[2,62; 3,99]	[1,62; 2,57]
С <sub>22:503</sub>	6,18	2,51*	2,47*	2,89*	1,62**
	[3,83; 7,97]	[1,88; 3,29]	[1,68; 3,47]	[2,18; 3,29]	[1,49; 1,89]
Сумма:					
Σ насыщ.к-т	42,51	48,23*	50,29*	48,22*	51,08**
	[40,25; 43,95]	[45,64; 50,93]	[46,88; 52,31]	[46,88; 50,93]	[48,29; 52,75]
Σ ненасыщ.к-т	57,49	51,77*	49,71*	51,78*	48,92**
	[55,93; 59,75]	[49,07; 54,36]	[47,69; 53,12]	[49,07; 53,12]	[47,25; 51,71]
Σ моноеновых	20,59	22,66*	22,45*	22,69*	24,29**
	[19,11; 21,68]	[20,77; 23,28]	[21,09; 24,28]	[21,85; 23,63]	[22,58; 26,19]
Σ полиеновых	37,64	29,09*	27,36**	28,79**	24,30**
	[35,45; 39,46]	[25,77; 33,48]	[23,48; 29,15]	[25,84; 29,15]	[22,48; 26,17]
Σ <sub>03</sub> к-т	15,09	7,64*	7,42*	7,96*	5,50**
	[13,42; 16,33]	[6,96; 9,52]	[6,06; 8,83]	[7,18; 8,83]	[4,82; 6,06]
Σ <sub>06</sub> к-т	22,38	19,67*	19,06*	20,32*	19,02**
	[21,26; 23,29]	[18,37; 23,92]	[17,42; 21,37]	[18,71; 21,61]	[16,99; 19,94]
Отношение, ед.:					
Σ насыщ./ненасыщ.	0,74	0,93*	1,01*	0,93*	1,04**
	[0,67; 0,78]	[0,84; 1,04]	[0,88; 1,10]	[0,88; 1,04]	[0,93; 1,12]
Σ поли/моно	1,80	1,28*	1,17*	1,26*	1,02**
	[1,70; 2,01]	[1,15; 1,59]	[1,02; 1,29]	[1,17; 1,29]	[0,89; 1,06]
ω3/ω6	0,66	0,38*	0,37*	0,43*	0,30**
	[0,57; 0,73]	[0,33; 0,45]	[0,33; 0,46]	[0,35; 0,45]	[0,24; 0,34]
ИН	154,02	119,65*	111,84**	118,63**	100,23**
	[146,33; 165,85]	[105,56; 134,52]	[99,79; 120,58]	[105,56; 119,87]	[94,28; 105,14]

Примечание. \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); \*\* — статистическая значимость различий по сравнению с группой 1 ( $p < 0,05$ ); \*\*\* — статистическая значимость различий по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ); \$ — статистическая значимость различий по сравнению с группой 3 ( $p < 0,05$ ).

по сравнению с контрольной группой, при этом минимальное их количество отмечалось в группе 4: 72, 74 и 69 % в сравнении с группами 1–3 соответственно ( $p < 0,05$ ). В классе  $\omega 6$  ПН ЖК выявлено значительное снижение арахидоновой кислоты: оно составило в группах 1–4 49, 43, 48 и 35 % от уровня, зарегистрированного у здоровых мужчин ( $p < 0,05$ ). При этом пациенты группы 4 отличались от остальных больных самыми низкими показателями: указанный параметр в этой группе был на 29, 18 и 27 % меньше, чем в группах 1–3 соответственно ( $p < 0,05$ ). В пуле  $\omega 6$  ПН ЖК выявлено нарастание содержания  $\gamma$ -линоленовой и дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислот, при этом концентрация  $\gamma$ -линоленовой была увеличена в 1,8 раза, а дигомо- $\gamma$ -линоленовой в 2,9 раза по сравнению со здоровыми мужчинами. Концентрация дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислоты была увеличена в среднем на 25 % по сравнению с пациентами в группах 1–3 соответственно ( $p < 0,05$ ). Итогом вышеуказанных изменений было значительное снижение соотношения  $\omega 3/\omega 6$ , характеризующего баланс вышеназванных ПН ЖК, при этом минимальная величина зафиксирована у больных подагрой, имеющих ГЛЖ и ДД ЛЖ. Максимальное снижение индекса ненасыщенности также обнаружено у больных подагрой, имеющих ГЛЖ и ДД ЛЖ.

Таким образом, состояние жирно-кислотного статуса у мужчин с подагрой существенно связано с наличием гипертрофии ЛЖ и нарушением его диастолического наполнения. Это свидетельствует о клинико-патогенетической роли дисбаланса в жирно-кислотном составе липидов мембран эритроцитов в нарушении архитектоники левого желудочка и внутрисердечной гемодинамики у мужчин с подагрой.

При изучении жирно-кислотного состава в мембранах эритроцитов установлено [25], что общее содержание насыщенных жирных кислот у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией превышало показатели пациентов с нормальным АД (табл. 7.16). Выявлено, что в группе мужчин с подагрой и АГ по сравнению со здоровыми лицами повышено содержание пальмитиновой и стеариновой кислот на 15 %, миристиновой кислоты на 25 %, пентадекановой и гептадекановой кислот в 2,5 раза; при этом содержание стеариновой кислоты превышало на 10 %, а уровень миристиновой кислоты, напротив, был на 11 % ниже таковых показателей в группе нормотензивных пациентов.

Установлено понижение общего содержания ненасыщенных жирных кислот в липидах эритроцитарных мембран у больных

Таблица 7.16

**Жирно-кислотный состав липидов эритроцитарных мембран у больных с подагрой в зависимости от наличия АГ (Ме [25-й; 75-й перцентили])**

Показатель	Контрольная группа (n = 29)	Группа 1 Нормотоники (n = 74)	Группа 2 Пациенты с АГ (n = 101)
1	2	3	4
Содержание, %:			
C <sub>14:0</sub>	1,13 [1,03; 1,25]	1,51* [1,22; 1,94]	1,41*, ** [1,07; 1,53]
C <sub>15:0</sub>	0,52 [0,50; 0,66]	1,33* [1,19; 2,23]	1,29* [1,17; 2,17]
C <sub>15:1</sub>	0,90 [0,67; 1,12]	1,47* [1,04; 1,65]	1,30*, ** [1,04; 1,59]
C <sub>16:0</sub>	24,86 [22,38; 25,60]	26,48* [24,06; 29,06]	28,44* [26,07; 30,00]
C <sub>16:1</sub>	3,18 [2,20; 3,54]	2,40* [1,82; 3,65]	2,45* [1,85; 3,47]
C <sub>17:0</sub>	0,54 [0,31; 0,63]	1,37* [1,20; 1,56]	1,36* [1,14; 1,44]
C <sub>17:1</sub>	0,94 [0,69; 1,04]	1,26* [0,79; 1,63]	1,11*, *** [0,79; 1,41]
C <sub>18:0</sub>	15,94 [14,25; 16,50]	16,79* [15,69; 18,25]	18,40*, *** [16,80; 19,58]
C <sub>18:1</sub>	15,57 [14,71; 17,09]	16,90* [15,08; 18,16]	18,52*, *** [17,06; 19,71]
C <sub>18:2ω6</sub>	10,30 [9,98; 10,47]	9,98 [9,00; 11,47]	10,07 [9,37; 11,20]
C <sub>18:3ω3</sub>	3,94 [3,39; 4,39]	1,39* [1,18; 2,18]	1,23*, ** [1,18; 1,34]
C <sub>18:3ω6</sub>	1,05 [0,78; 1,70]	2,22* [1,57; 2,94]	1,85*, ** [1,56; 2,57]
C <sub>20:3ω6</sub>	1,01 [0,79; 1,08]	2,02* [1,48; 2,82]	2,55*, *** [2,23; 3,01]
C <sub>20:4ω6</sub>	10,08 [9,25; 11,05]	5,14* [4,20; 6,54]	4,25*, *** [3,40; 4,70]
C <sub>20:5ω3</sub>	4,23 [3,97; 5,14]	3,14* [2,47; 4,06]	2,97*, *** [2,44; 3,61]
C <sub>22:5ω3</sub>	6,18 [3,83; 7,97]	2,89* [2,18; 4,69]	2,18*, *** [1,54; 2,52]
Сумма:			
Σ насыщ.к-т	42,51 [40,25; 43,95]	48,21* [45,58; 50,13]	50,71*, *** [48,78; 52,64]
Σ ненасыщ.к-т	57,49 [55,93; 59,75]	51,87* [49,87; 54,42]	49,29*, ** [47,36; 51,55]
Σ моноеновых	20,59 [19,11; 21,68]	21,94* [20,95; 23,41]	23,57*, ** [21,95; 25,19]

Окончание табл. 7.16

1	2	3	4
$\Sigma$ полиеновых	37,64 [35,45; 39,46]	29,83* [27,03; 33,04]	25,12* <sup>***</sup> [23,77; 27,36]
$\Sigma\omega 3$ к-т	15,09 [13,42; 16,33]	8,04* [6,96; 11,06]	6,08* <sup>***</sup> [5,48; 7,14]
$\Sigma\omega 6$ к-т	22,38 [21,26; 23,29]	19,95* [17,87; 22,25]	19,02* <sup>**</sup> [17,88; 20,32]
Отношение, ед.:			
$\Sigma$ насыщ./ненасыщ.	0,74 [0,67; 0,78]	0,93* [0,83; 1,00]	1,02* <sup>**</sup> [0,94; 1,11]
$\Sigma$ поли/моно	1,80 [1,70; 2,01]	1,34* [1,16; 1,56]	1,06* <sup>***</sup> [0,97; 1,17]
$\omega 3/\omega 6$	0,66 [0,57; 0,73]	0,43* [0,33; 0,63]	0,33* <sup>***</sup> [0,28; 0,38]
ИН	154,02 [146,33; 165,85]	121,31* [110,63; 134,52]	102,83* <sup>***</sup> [98,56; 110,63]

Примечание. \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); \*\* — по сравнению с нормотониками ( $p < 0,05$ ); \*\*\* — различий по сравнению с нормотониками ( $p < 0,01$ ).

подагрой, при этом наиболее глубокие сдвиги выявлены у пациентов с артериальной гипертензией (см. табл. 7.16). Концентрация мононенасыщенных кислот у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией была в среднем на 15 % выше, а полиненасыщенных — значительно снижена (в среднем в 1,5 раза) по сравнению с группой здоровых лиц. Коэффициент отношения насыщенных кислот к ненасыщенным был на 38 % выше, а отношение полиненасыщенных кислот к мононенасыщенным составило 58,9 % по сравнению с группой здоровых лиц.

В пуле мононенасыщенных кислот у больных с подагрой в сочетании с АГ выявлены разнонаправленные сдвиги: установлено повышение уровня пентадеценовой (на 45 %), гептадеценовой (на 18 %) и олеиновой (на 19 %) кислот и снижение уровня пальмитолеиновой (на 23 %) по сравнению с мужчинами контрольной группы.

Наиболее выраженные сдвиги у больных подагрой с АГ установлены в пуле полиненасыщенных жирных кислот. Суммарное количество  $\omega 3$  ПН ЖК у мужчин с подагрой в сочетании с АГ было в 2,5 раза ниже, чем у здоровых, и в 1,3 раза ниже по сравнению с лицами, имеющими нормальное АД ( $p < 0,05$ ). При изучении относительного содержания отдельных ненасы-

щенных жирных кислот обнаружены различия между группами пациентов в отношении практически каждой кислоты. Особое внимание обращает на себя снижение концентрации  $\alpha$ -линоленовой кислоты: ее содержание снижено в 3,2 раза по сравнению с таковым в группе здоровых лиц и на 13 % от уровня, зафиксированного у нормотензивных лиц ( $p < 0,05$ ). Выявлено значительное снижение уровней эйкозапентаеновой (в 1,4 раза) и докозапентаеновой (в 2,8 раза) кислот у больных подагрой в сочетании с АГ по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,05$ ). Содержание арахидоновой кислоты у больных подагрой в сочетании с АГ было в 2,3 раза ниже, чем в контроле ( $p < 0,05$ ), и в 1,2 раза — по сравнению с мужчинами с нормальным АД ( $p < 0,01$ ). Концентрация  $\gamma$ -линоленовой и дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислот превышала в 1,7 раза и в 2,5 раза показатели здоровых, при этом концентрация  $\gamma$ -линоленовой кислоты была ниже в 1,2 раза, а дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислот выше в 1,3 раза по сравнению с больными подагрой с нормальным АД ( $p < 0,05$ ). Коэффициент, характеризующий соотношение  $\omega 3$  и  $\omega 6$  ПН ЖК, у больных подагрой с АГ снижался значительно: в 2 раза по сравнению с показателями больных с нормальным АД ( $p < 0,01$ ). ИН у больных подагрой в сочетании с АГ был снижен в 1,5 раза по сравнению со здоровыми и в 1,2 раза по сравнению с больными подагрой с нормальным АД ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, наличие артериальной гипертензии у больных с подагрой еще в большей степени усугубляет нарушения жирно-кислотного статуса.

## **7.6. Механизмы формирования эндотелиальной дисфункции у мужчин с подагрой**

В настоящее время не вызывает сомнений, что эндотелий сосудов — это биологически активный субстрат, поддерживающий не только сосудистый гомеостаз, но и осуществляющий важнейшие регуляторные функции организма, такие как модуляция тонуса сосудов, регуляция транспорта растворенных веществ в клетки сосудистой стенки и из клеток, рост и репарация поврежденных тканей, процесс гемопозеза, формирование внеклеточного матрикса, регуляция адгезии и агрегации форменных элементов, отложение и растворение фибрина, осуществление реакций врожденного и приобретенного иммунитета, регуляция ангиогенеза и многие другие [91].



Основные функции сосудистого эндотелия [23]:

- участие в регуляции системы гемостаза. На эндотелии находится значительное число рецепторов, обладающих различными функциями: адренергические, холинергические, серотониновые, простаноидные, гликопротеиновые, ангиотензиновые, эндотелиновые, суперсемейство иммуноглобулинов (цитоклиновые);
- выработка вазоактивных агентов: оксида азота, эндотелина, ангиотензина II, простаглицина, тромбоспандина A2, простаглицандинов, эндотелиального гиперполяризующего фактора, брадикинина, С-натрийуретического пептида, адреномедуллина;
- участие в процессе тромбоцитарного гемостаза: синтез оксида азота и простаглицина тормозит адгезию и агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, усиливает выделение тканевого активатора плазминогена, ингибирует синтез тромбоспандина A2 и активность факторов V, VII, XIII, антигепаринового фактора, экспрессию тромбомодулина на поверхности клеток эндотелия, образование антитромбина III, протромбина (васкулаза), протеина S, фактора фон Виллебранда, фактора активации тромбоцитов, тромбоспандина, фибронектина;
- участие в фибринолизе: образование тканевого и урокиназного (урокиназа, u-PA) активатора плазминогена, ингибитора тканевого активатора плазминогена (рAI-1, типов 2 и 3);
- участие в регуляции роста сосудов: синтез эндотелина-1, ангиотензина II, супероксидных радикалов, синтез сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF), фактора роста фибробластов (FGF), трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), инсулиноподобного фактора роста (IGF), тромбоцитарного фактора роста (PD GF);
- осуществление функций клеточного и гуморального иммунитета: эндотелиоциты обладают способностью антигенпрезентирующих клеток, т.е. способны перерабатывать антиген в иммуногенную форму и преподносить его Т- и В-лимфоцитам, секреция ряда противовоспалительных цитокинов: IL-1 (стимулятора Т-лимфоцитов);
- ферментативная активность.

Таким образом, эндотелий расценивается как мощная разветвленная «параэндокринная» сеть, представляя собой конечное звено нейрогенной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса, тромбоцитарного гемостаза, свертываемости крови и фибриноли-

за, врожденного и адаптивного иммунитета, роста и развития тканей, формирующих гемодинамические реакции [104].

Из всех факторов, синтезируемых эндотелием, роль «модератора» основных функций эндотелия принадлежит оксиду азота (NO) [67]. Именно это соединение регулирует активность и последовательность «запуска» всех остальных биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием. NO — циклический, гуморальный газообразный медиатор функциональных сигналов клеток эндотелия, обладает высокой реактивной способностью, является нестабильной молекулой с периодом полураспада в доли секунды. Но в течение этого времени NO успевает диффундировать и вызывать расслабление тех гладких мышц, которые располагаются в пределах паракринно регулируемого сообщества. По сути дела, вазодилаторное действие NO проявляется на протяжении того периода, пока его синтезируют эндотелиальные клетки [62]. NO служит связующим звеном между различными типами клеток, составляющих сердечно-сосудистую систему, регулирует почечный и кардиоваскулярный гомеостаз. Оксид азота синтезируется под влиянием NO-синтетазы путем присоединения молекулярного кислорода к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина [152]. К настоящему времени идентифицированы три изоформы NO-синтетаз: две конститутивные — эндотелиальная (eNOS) и нейрональная (nNOS-3) и индуцибельная (iNOS) [49].

В норме основная роль в регуляции сердечно-сосудистой системы принадлежит эндотелиальной eNOS, которая впервые была обнаружена в эндотелии сосудов. eNOS постоянно присутствует в клетках и непрерывно продуцирует NO в сравнительно небольших количествах; активируется при повышении внутриклеточной концентрации кальция. Синтезированный в эндотелии сосудов NO диффундирует в соседние гладкомышечные клетки и стимулирует там растворимую гуанилатциклазу. Это приводит к повышению в клетке уровня цГМФ и активации цГМФ-зависимой протеинкиназы. Концентрация  $Ca^{2+}$  в гладкомышечных клетках снижается, и в результате происходят расслабление гладкой мышцы и вазодилатация [31]. Конститутивные изоформы являются  $Ca^{2+}$ -зависимыми и синтезируют NO в сравнительно небольших количествах в течение нескольких секунд после поступления любого стимула, вызывающего повышение концентрации кальция в клетке. В число таких стимулов входят ацетилхолин, брадикинин, ангиотензин II, субстанция P,

кальциевые ионофоры, а также эндогенные вещества, которые образуются при агрегации тромбоцитов в непосредственной близости от эндотелиальной клетки, например тромбин, АТФ и серотонин.

Наиболее важными физиологическими стимулами для активации конститутивной NOS являются сокращение мышечных элементов сосуда, изменение парциального напряжения кислорода в ткани в ответ на повышение концентрации сосудосуживающих или сосудорасширяющих агентов [22]. Совершенно иные механизмы приводят к повышению синтеза iNOS, возбуждение которой осуществляется при усилении экспрессии гена, ответственного за ее продукцию под воздействием воспалительных агентов, провоспалительных цитокинов, эндотоксинов, липополисахаридов, некоторых компонентов клеточной стенки бактерий, механического повреждения сосудистой стенки. При этом клетки продуценты выделяют в тысячу раз больше NO, чем под влиянием eNOS. Известно, что ряд цитокинов, таких как IL-4, IL-8, IL-10, IL-13, факторы роста фибробластов, росттрансформирующие факторы  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$ , а также простагландин E2 и глюкокортикоиды, обладают супрессирующим действием в отношении iNOS [23].

Впервые iNOS была обнаружена в макрофагах, однако она встречается во многих других клетках, включая гладкомышечные клетки, фибробласты, гепатоциты, клетки эпителия. Именно NO, продуцируемый под действием iNOS, обуславливает их цитотоксическое и цитостатическое действия, в том числе в условиях гипергликемии [13]. Действительно, существуют данные о том, что у крыс с экспериментальным сахарным диабетом существенно возрастала активность iNOS в печени и ее экспрессия [132]. Е.Н. Ло и соавт. (2003) выявлена высокая экспрессия iNOS в эндотелиоцитах, мышечном слое и клетках адвентиции в течение 7 дней после субарахноидального кровоизлияния. При этом усиленная продукция NO оказывает повреждающее действие на нейроны, что в значительной степени связано с активацией матриксной металлопротеиназы-9 [129].

За последние годы появились данные о том, что существуют и иные пути образования NO в организме [29]. Так, в очагах ишемии возможен синтез NO нитритным путем без участия NOS, кислорода и L-аргинина. При этом не исключается, что синтез NO связан с независимой от NOS реакцией между аргинином и перекисью водорода [23]. Помимо влияния на сосуди-

стый тонус, NO модулирует высвобождение вазоактивных медиаторов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, моноцитов и адгезию лейкоцитов (угнетает экспрессию клеточных молекул адгезии, E-селектина, снижает стабильность мРНК моноцитарного хемотаксического фактора) [23]. NO ингибирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, что защищает сосудистую стенку, предупреждая процессы ремоделирования при различных патологических состояниях. NO не только ингибирует агрегацию тромбоцитов, но также облегчает растворение тромбоцитарных агрегатов на поверхности сосудистого эндотелия. Предполагается, что регулирующее воздействие NO на клетки крови ограничено просветом поверхности эндотелиальных клеток, так как NO быстро инактивируется кислородными радикалами типа супероксидных анион-радикалов. NO также способен воздействовать на фибринолитическую активность, регулируя освобождение активатора плазминогена [144].

Значение роли МК в развитии дисфункции эндотелия является предметом интенсивного изучения [130]. Предполагается, что повышение уровня МК в крови вызывает ингибирование базального и сосудистого эндотелиального факторов роста, индуцирующих образование NO с последующим развитием дисфункции эндотелия и повышением АД [55]. При применении аллопуринола у больных гиперурикемией и нормализации уровня МК в крови содержание в ней NO и уровень АД возвращались к норме [2]. В экспериментальной работе на культуре ГМК аорты нормотензивных крыс без гиперурикемии показана способность МК вызывать пролиферацию ГМК сосудистой стенки и усиливать оксидантный стресс за счет синтеза активированной митогеном протеинкиназы, способствующей увеличению концентрации внутриклеточного ангиотензина II, что в итоге сопровождается повышением уровня АД [2]. Установлено, что МК обладает способностью стимулировать образование воспалительных медиаторов посредством активации факторов транскрипции и сигнальных молекул, вызывая увеличение синтеза ЦОГ-2, тромбоцитарного фактора роста, моноцитарного хемотрактантного белка, TNF- $\alpha$ , IL-1 и индуцировать пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток [123]. Уровень цитокинов снижался при введении аллопуринола и уменьшении уровня МК в крови [119]. Экспериментально установлено, что гуморальные (ангиотензин II, TNF- $\alpha$ , факторы роста) и генетические факторы (полиморфизм гена p22rhox) увеличивают активность

NAD(P)H-оксидазы, приводя к образованию активных форм кислорода (супероксиданиона, пероксид водорода) и развитию дисфункции эндотелия. Показано, что МК способствует увеличению синтеза С-реактивного белка. При этом активация процессов неспецифичного воспаления сопровождается пролиферацией и миграцией ГМК грудной аорты человека с последующим развитием дисфункции эндотелия [162].

Одним из самых активных пептидов, выделяемых эндотелием, является эндотелин — самый мощный вазоконстрикторный фактор, образуемый в эндотелиоцитах, как на поверхности, так и внутри клеточной мембраны, а также на поверхности подлежащих гладкомышечных клеток сосудистой стенки [23]. Эндотелины расцениваются как наиболее сильные из известных ныне соединений вазоконстрикторного действия. Основными стимулами эндотелина-1 являются гипоксия, ишемия и острый стресс. В то же время эндотелину-1 присущи и другие функции: участие в процессе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, усиление патологического внутрисосудистого свертывания крови, характерное для заболеваний сердечно-сосудистой системы и митогенная активность [62]. Одним из маркеров дисфункции эндотелия является фактор Виллебранда (vWF), который впервые был использован в этом качестве В. Boneu (1975) [111]. Фактор Виллебранда имеет две группы активных центров: первые — для соединения с коллагеном и гликозаминогликанами субэндотелиального матрикса, другие — для связи со специфическими тромбоцитарными рецепторами. Согласно современным представлениям, vWF взаимодействует в первую очередь с коллагеном и микрофибриллами субэндотелия, в результате чего происходят конформационные изменения, необходимые для последующего присоединения к GP Ib тромбоцитов. Таким образом, vWF становится своеобразным мостиком между тромбоцитом и оголенным субэндотелиальным слоем. Такое его соединение с тромбоцитарными рецепторами приводит к дальнейшей активации тромбоцитарных комплексов IIb/IIIa. Последние при этом приобретают способность присоединять как фибриноген, так и vWF. Таким образом, увеличение содержания vWF в плазме крови, наряду с повышением концентрации фибриногена, можно рассматривать как основной предиктор гиперкоагуляции. Синтез vWF осуществляется с некоторым «избытком» — не принимающий участия в выполнении физиологических функций vWF накапливается во внутриклеточных органеллах клеток эн-

дотелия — тельцах Weibe — Palade, откуда при необходимости он может быть быстро мобилизован. Из телец Weibel — Palade высвобождаются сильно полимеризованные гигантские молекулы vWF, обладающие способностью стимулировать адгезию и агрегацию тромбоцитов. При высоком напряжении силы сдвига, которое наблюдается между кровью и стенкой сосуда в артериолах и стенозированных сосудах, vWF меняет глобулярную конфигурацию на волокнистую [153]. Установлено, что уровень vWF положительно коррелирует с тяжестью поражения коронарных артерий у больных ИБС [44].

Система синтеза и высвобождения NO эндотелием обладает значительными резервными возможностями. Именно поэтому первой реакцией на неадекватное повышение сосудистого тонуса становится увеличение продукции NO, что отмечается при ряде заболеваний. Однако увеличение продукции NO может превратиться из звена адаптации в звено патогенеза и стать не менее опасным повреждающим фактором для организма, чем дефицит NO [8].

Установлено, что воспаление, гипоксия, окислительный стресс и другие факторы способны усиливать синтез цитокинов, которые экспрессируют iNOS; последняя в соответствии с ее уровнем активности генерирует высокий уровень NO [8]. При этом токсическое действие кислородных радикалов усиливается сопряженной реакцией супероксидного анион-радикала  $O_2^-$  с NO с образованием пероксинитрита  $ONOO^-$ , который значительно и интенсивнее, чем супроксидный радикал или NO, вызывает повреждение клеточных структур, ядерную и митохондриальную ДНК, подавляя транспорт электронов в цепи переноса, вызывая в итоге гибель клетки по типу некроза и апоптоза. Повышенный окислительный стресс запускает патологический каскад, который начинается с увеличения продукции сосудистых цитокинов (IL-1, TNF- $\alpha$ ). В результате на поверхности эндотелиальных клеток экспрессируются молекулы адгезии — VCAM-1; молекулы межклеточной адгезии — ICAM-1, молекулы эндотелиально-лейкоцитарной адгезии — ELAM, привлекающие моноциты и другие лейкоциты к поверхности эндотелиальных клеток и обуславливающие их адгезию. В нормальном состоянии эндотелий сосудов представляет неадгезивную для форменных элементов крови поверхность. При нарушении его функции активируются фибринолитические факторы, что предрасполагает к тромбообразованию [95]. В настоящее время появляются данные,

предполагающие участие персистирующего воспаления в патогенезе остеоартроза [164], при котором определенное значение отводят NO как воспалительному медиатору: остеоартрозный хрящ экспрессирует высокие значения NO в сыворотке крови и синовиальной жидкости. NO в высоких концентрациях ингибирует синтез макромолекул хряща и снижает экспрессию IL-1R $\alpha$  хондроцитами, участвует в синтезе PgI<sub>2</sub>, способствует апоптозу хондроцитов, снижает интенсивность анаболического процесса.

Таким образом, высокие концентрации NO оказывают прямое цитотоксическое и иммуногенное действие. Поскольку пероксинитрит является сильным ДНК-расщепляющим агентом, химические реакции с его участием могут вызывать такие серьезные биологические последствия, как мутации различных клеток и апоптоз [80].

Функциональное состояние эндотелия у больных подагрой в последние годы является предметом изучения многих исследователей. В качестве лабораторных маркеров активации эндотелия у больных подагрой Н.А.Лапкина и соавт. [30] изучили содержание сосудистых клеточных молекул адгезии-1 (VCAM-1), экспрессия которых на эндотелиоцитах предшествует появлению пенных клеток в интима артерий, а также антигена фактора Виллебранда [166]. Как показали результаты исследования, содержание молекул адгезии VCAM-1 и антигена vWF было достоверно выше, чем у здоровых, и положительно коррелировало между собой, также была выявлена достоверная связь между антигеном vWF и толщиной комплекса интима — медиа сонных артерий, уровнем С-реактивного белка и недостоверная — между VCAM-1 и КИМ. А.Е.Ильина и соавт. (2009) у больных подагрой, находившихся в межприступном периоде, выявили взаимосвязь между толщиной КИМ сонных артерий и уровнем С-реактивного белка [6]. Нами была оценена [27] нитроксидпродуцирующая функции эндотелия в группах пациентов с нормальными и повышенными цифрами АД (табл. 7.17).

Установлено, что количество нитратов и суммарных метаболитов оксида азота у мужчин с АГ в 2,6 и 2,5 раза превышало показатели здоровых ( $p < 0,05$ ), а у лиц с нормальным АД — в 1,8 и 1,4 раза уровни указанных показателей, зарегистрированных в контрольной группе ( $p < 0,05$ ); по содержанию нитритов у больных подагрой с нормальными и повышенными цифрами АД достоверных различий не обнаружено. При определении уровня эндотелина-1 у больных подагрой установлено, что мак-



Таблица 7.17

Нитроксидпродуцирующая функция эндотелия и содержание эндотелина-1 сыворотки крови у мужчин с подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль (n = 23)	Группа 1 Нормотоники (n = 74)	Группа 2 Пациенты с АГ (n = 101)
NO <sub>2</sub>	4,75 [3,65; 5,62]	8,96* [2,24; 13,67]	10,77* [5,58; 13,74]
NO <sub>3</sub>	12,79 [8,37; 16,68]	23,54* [12,26; 40,87]	33,63*, ** [24,36; 38,30]
NOx	17,08 [14,34; 22,26]	24,61* [21,30; 54,54]	42,99*, ** [26,66; 51,11]
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,19 [0,16; 0,27]	0,88* [0,77; 1,62]	1,36*, ** [0,91; 2,32]

Примечание. \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); \*\* — по сравнению с группой 1 ( $p < 0,05$ ).

симальная концентрация исследуемого соединения отмечалась у пациентов с артериальной гипертензией, которая превышала показатели больных с нормальным артериальным давлением и здоровых мужчин в 7,1 раза и на 35,3 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Наибольшая активность фактора фон Виллебранда выявлена у пациентов с хронической подагрой (183 % [129; 219]) — она в 2 раза и 2,4 раза превышала указанный показатель пациентов с рецидивирующим течением (118,5 % [57; 139]) и здоровых мужчин (78 % [57; 99]) соответственно ( $p < 0,05$ , во всех случаях). Пациенты с АГ демонстрировали увеличение коллагенсвязывающей активности фактора фон Виллебранда (152 % [125; 183]) в 1,3 и 1,9 раза соответственно по сравнению с нормотониками (120 % [74; 158]) и здоровыми мужчинами (78 % [57; 99]) ( $p < 0,05$ , во всех случаях).

Обнаружено, что изменения нитроксидпродуцирующей функции эндотелия и концентрация эндотелина 1 у мужчин с подагрой взаимосвязаны с типом геометрии ЛЖ (табл. 7.18).

Установлено, что усиление нитроксидпродуцирующей функции эндотелия было максимальным у мужчин с подагрой с ЭГ ЛЖ. Так, количество нитритов, нитратов и суммарное количество метаболитов оксида азота было повышено в 2,5–2,8 раза по сравнению с контрольной группой; количество нитритов было повышено на 78, 60 и 26 % по сравнению с группами 1–3 соответственно. Количество нитратов было повышено на 33, 27 и 13 % по сравнению с группами 1, 2 и 3 соответственно; суммар-

Таблица 7.18

Нитроксилирующая функция эндотелия и содержание эндотелина-1 и активность фактора фон Виллебранда сыворотки крови у мужчин с подагрой в зависимости от типа геометрии ЛЖ (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль (n=23)	Группа			
		1 НГ ЛЖ (n=25)	2 КР ЛЖ (n=22)	3 КГ ЛЖ (n=58)	4 ЭГ ЛЖ (n=32)
NO <sub>2</sub>	4,75 [3,65; 5,62]	6,68* [5,17; 9,31]	7,48* [2,98; 11,68]	9,43* [5,47; 12,81]	11,91* <sup>*,**</sup> [9,31; 14,55]
NO <sub>3</sub>	12,79 [8,37; 16,68]	26,98* [19,98; 29,48]	28,18* [18,54; 36,44]	31,62* [26,09; 38,12]	35,85* <sup>*,**</sup> [28,15; 43,50]
NO <sub>x</sub>	17,08 [14,34; 22,26]	32,33* [24,61; 39,77]	34,91* [24,46; 46,59]	40,84* [26,66; 43,23]	47,52* <sup>*,**</sup> [37,57; 58,05]
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,19 [0,16; 0,27]	0,56* [0,40; 1,48]	0,81* <sup>**</sup> [0,86; 1,79]	0,92* <sup>**</sup> [0,88; 1,95]	1,35* <sup>*,**</sup> [0,95; 2,23]
Фактор фон Виллебранда, %	78 [57; 99]	97* [64; 122]	115* [74; 124]	129* <sup>**</sup> [94; 149]	159* <sup>*,**</sup> [117; 209]

Примечание. \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ); \*\* — по сравнению с группой 1 ( $p < 0,01$ ); \*\*\* — по сравнению с группами 2 и 3 ( $p < 0,05$ ).

ное количество метаболитов оксида азота было повышено на 47, 37 и 17 % по сравнению с группами 1, 2 и 3 соответственно ( $p < 0,05$ ).

Рассчитано, что содержание эндотелина-1 у больных подагрой было максимальным у пациентов с ЭГ ЛЖ, которое превышало в 7,1, 2,4, 1,6 и 1,5 раза показатели здоровых и больных 1, 2 и 3 группы соответственно. Активность фактора фон Виллебранда была максимальной у пациентов в группе с ЭГ ЛЖ и составила 203 % от уровня, зафиксированного в контроле, и 163, 138 и 123 % от уровня аналогичного показателя в группах 1, 2 и 3 соответственно (все указанные различия статистически значимы). Активность фактора фон Виллебранда также нарастала по сравнению со здоровыми и пациентами групп 1 и 2 на 65, 43 и 12 % соответственно ( $p < 0,01$ ).

На следующем этапе нами было изучено состояние нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, содержания эндотелина-1 и активности фактора фон Виллебранда в сыворотке крови у 46 больных подагрой с отсутствием нарушения диастолической функции ЛЖ (группа 1) и у 91 пациента с наличием диастолической дисфункции ЛЖ (группа 2) (табл. 7.19).

Установлено изменение функционального состояния эндотелия у мужчин с диастолической дисфункцией ЛЖ по сравнению с пациентами, у которых параметры трансмитрального

Таблица 7.19

Нитроксидпродуцирующая функция эндотелия и содержание эндотелина-1 сыворотки крови у мужчин с подагрой в зависимости от наличия диастолической дисфункции ЛЖ (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль ( $n = 23$ )	Группа 1 Нормальные параметры транс- митрального потока ( $n = 46$ )	Группа 2 Признаки ДД ЛЖ ( $n = 91$ )
NO <sub>2</sub>	4,75 [3,65; 5,62]	7,55* [2,48; 11,25]	10,77* [5,58; 13,74]
NO <sub>3</sub>	12,79 [8,37; 16,68]	24,56* [14,55; 33,63]	33,63*. <sup>**</sup> [24,36; 38,30]
NO <sub>x</sub>	17,08 [14,34; 22,26]	30,10* [24,98; 39,95]	42,99*. <sup>**</sup> [26,66; 51,11]
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,19 [0,16; 0,27]	1,05* [0,87; 1,97]	1,21*. <sup>**</sup> [0,81; 2,34]

Примечание. \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); \*\* — статистическая значимость различий по сравнению с группой 1 ( $p < 0,01$ ).

кровотока не отличались от нормальных значений. Так, в этой группе больных была активирована нитроксидпродуцирующая функция эндотелия: количество нитратов и суммарное количество метаболитов оксида азота в 2,5 раза выше, чем в группе здоровых мужчин и в 1,4 раза выше по сравнению с пациентами, у которых не были нарушены процессы расслабления ЛЖ (все указанные различия статистически значимы).

Выявлено, что максимальная концентрация эндотелина-1 отмечалась у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ, которая превышала показатели больных с сохраненной диастолической функцией и у здоровых мужчин ( $p < 0,01$ ). Наибольшая активность фактора фон Виллебранда выявлена у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ (149 % [122; 222]): его активность в 1,9 раза и на 31 % соответственно превышала указанный показатель здоровых мужчин (78 % [57; 99]) и пациентов без ДД ЛЖ (113 % [67; 132]) ( $p < 0,05$ , во всех случаях).

Таким образом, у пациентов с подагрой в сочетании с АГ развивается повреждение эндотелия, сопровождающееся усилением нитроксидпродуцирующей способности эндотелия, повышением концентрации эндотелина-1 сыворотки крови и коллагенсвязывающей активности фактора фон Виллебранда. Нарушения структуры и функции ЛЖ у мужчин с подагрой также взаимосвязаны с изменениями функционального состояния эндотелия: в наибольшей степени эндотелиальная дисфункция выражена у пациентов с ЭГ ЛЖ, а также с его диастолической дисфункцией.

## **7.7. Современные возможности коррекции гиперурикемии при подагре**

Несмотря на многолетний опыт лечения подагры, к сожалению, существуют проблемы как при купировании приступа, так и при назначении антигиперурикемической терапии. В отсутствие чувствительных и специфичных иммунологических и молекулярно-биологических маркеров прогнозирование течения и эффективности терапии затруднено. Для решения вопросов контроля течения подагры были созданы рекомендации по ее лечению, основанные на доказательной медицине с учетом мнения экспертов из 19 европейских стран.

Основным методом терапии хронической тофусной подагры и профилактики приступов острых подагрических атак является

назначение антигиперурикемических лекарственных препаратов (ингибиторы ксантиноксидазы — аллопуринол и пуринол). Аллопуринол — препарат для длительной терапии, которая должна начинаться с низких доз (100 мг) и повышаться на 100 мг каждые 2–4 нед при необходимости. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что аллопуринол уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений, приводя в том числе к снижению АД [87]. Полагают, что в образовании некоторых оксидантов, индуцирующих дисфункцию эндотелия, участвует ксантиноксидаза (фермент, регулирующий уровень МК) [82]. Аллопуринол как блокатор ксантиноксидазы, подавляя образование как МК, так и оксидантов, обладает способностью положительно влиять на функцию эндотелия и снижает риск кардиоваскулярных осложнений [83]. Не исключено, что благоприятный эффект аллопуринола при подагре связан не только со снижением концентрации МК, но и со способностью блокировать окислительный стресс и тем самым способствовать нормализации функции эндотелия сосудов.

Терапевтической целью антигиперурикемической терапии является растворение имеющихся кристаллов МУН и профилактика нового кристаллообразования. Это может быть достигнуто поддержанием уровня МК ниже точки насыщения ( $\leq 360$  мкмоль/л). Уровень МК в сыворотке крови коррелирует с образованием кристаллов в тканях. Поэтому необходимо поддерживать определенный уровень МК для профилактики кристаллообразования и для растворения уже имеющихся кристаллов. Показано, что поддержание сывороточного уровня МК ниже 370 мкмоль/л способствовало значительному уменьшению тофусов, при уровне ниже 360 мкмоль/л в течение года продемонстрирована деплеция кристаллов в коленных суставах [102]. Концептуально новой позицией, изложенной в основных положениях Рекомендаций Европейской антиревматической лиги, является решение считать гиперурикемией уровень МК, превышающий 360 мкмоль/л (6 мг/дл). Ранее гиперурикемия диагностировалась при уровне 420 мкмоль/л (точка супернасыщения сыворотки уратами, при которой образуются кристаллы МУН). Основой принятия новой позиции служат исследования, показавшие 4-кратный рост риска развития подагры у мужчин и 17-кратный у женщин, если уровень МК превышает указанный уровень [4]. Исходя из этих данных, в настоящее время рекомендуемым целевым уровнем МК является показатель ниже 360 мкмоль/л. Антигиперурике-

мическая терапия показана больным с персистирующей гиперурикемией и острыми атаками, артропатией, тофусами или рентгенологическими изменениями. В отношении времени начала собственно антигиперурикемической терапии соглашение между экспертами было крайне противоречивым. Безусловным показанием к началу противоподагрической терапии считается наличие тофусов (подкожных, с учетом внутрикостных, уролитиаза, а также полиартикулярного поражения). Однако в отношении более легких форм, в том числе назначения терапии после первого случая артрита, мнения экспертов разошлись. В любом случае решение должно приниматься индивидуально, учитывая баланс между риском и преимуществом длительной терапии с учетом желания больного.

Большое значение для больных подагрой может иметь и адекватная коррекция отдельных метаболических нарушений немедикаментозными методами: диетотерапия, изменение образа жизни, отказ от приема алкоголя (особенно пива и напитков, содержащих этанол). При этом из всех алкогольных напитков только сухое вино в дозе не более 100 мл в день не повышает уровень МК. Этиловый спирт вызывает распад нуклеотидов в печени и повышенное образование МК, которая, как и другие органические кислоты, блокирует секрецию уратов в почечных канальцах [47]. Например, соблюдение низкокалорийной диеты имеет ряд преимуществ перед общепринятой при подагре низкопуриновой диетой, приводя к достоверному снижению сывроточного уровня МК уже в первые дни терапии, что может быть объяснено параллельным снижением уровня инсулина и выраженности ИР [89].

Способностью снижать сывроточную концентрацию МК обладают некоторые блокаторы рецепторов ангиотензина II [70]. Рандомизированное исследование ЛИЕН (Losartan Intervention for Endpoint in Hypertension) свидетельствует о том, что коррекция гиперурикемии может предотвращать развитие сердечно-сосудистых катастроф [155]. Впервые было показано, что у больных с АГ и гипертрофией ЛЖ медикаментозное снижение МК может уменьшать кардиоваскулярный риск, что обусловлено гипоурикемическим действием сартанов. Так, в группе лозартана содержание МК уменьшалось, при этом отмечалось снижение кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Назначение больным подагрой с нарушениями углеводного обмена метформина, в основе действия которого лежит способность к увеличению

чувствительности тканей к инсулину, приводило к снижению сывороточного уровня МК в среднем на 22 %, а также к уменьшению количества пораженных суставов и частоты приступов у больных с хроническим подагрическим артритом [50].

Учитывая многообразные эффекты мужских половых гормонов, а также самые различные нарушения, в том числе и сердечно-сосудистой системы, возникающие вследствие их дефицита, существуют теоретические предпосылки проведения заместительной гормональной терапии тестостероном у мужчин с подагрой. Экспериментальные данные показывают влияние гиперурикемии на развитие патологического соотношения гормонов в крови, что свидетельствует о вторичном характере гормональных изменений при подагре, зависящих от состояния пуринового обмена [34]. И.В. Мухин с соавт. (2003) при восполнении дефицита тестостерона установили выраженное снижение МК в крови и повышение ее клиренса [35]. Однако полученные результаты с позиций доказательной медицины не позволяют обоснованно судить о применении заместительной гормональной терапии для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у больных подагрой.

В литературе появились единичные сообщения о применении биологических агентов [131]. Наиболее широко используемыми и хорошо изученными в настоящий период так называемыми антицитокиновыми препаратами являются средства, в основе действия которых лежит ингибция TNF- $\alpha$ . Перечень ревматических заболеваний, при которых с успехом используются ингибиторы TNF- $\alpha$ , пока ограничен такими заболеваниями, как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, ювенильный артрит [101]. Имеются теоретические предпосылки для применения биологических агентов при подагре. Так, еще в начале 90-х годов прошлого века было доказано, что кристаллы МУН стимулируют дозозависимый синтез человеческими моноцитами TNF- $\alpha$ , причем другие кристаллы (пирофосфата кальция или гидроксипатита) выработку TNF- $\alpha$  существенно не потенцировали [160]. В дальнейшем было показано, что провоспалительные эффекты TNF- $\alpha$  подавляются моноклональными антителами к TNF- $\alpha$  [20]. Есть данные и о хорошем эффекте применения ингибитора IL-1 у 10 больных с острым подагрическим артритом при неэффективности или наличии противопоказаний к терапии НПВП [79]. Еще одним возможным аргументом в пользу применения ингибито-



ров TNF- $\alpha$  у больных подагрой могут быть их метаболические эффекты, которые сейчас активно изучаются при других ревматических заболеваниях. Так, известно, что помимо прямого провоспалительного действия, TNF- $\alpha$  обладает широким спектром иммунорегуляторных эффектов и участвует в регуляции обменных процессов. Одним из важнейших эффектов анти-TNF- $\alpha$ -препаратов является улучшение инсулиночувствительности, достигаемое уже после их однократного применения, что было продемонстрировано у больных ревматоидным артритом [85]. Этот факт может иметь принципиальное значение для больных подагрой, учитывая частое развитие ИР у данной категории больных [113]. Появились сведения об эффективности препарата этанерцепт (энбрел)\*, основой действия которого является ингибирование TNF- $\alpha$ . На примере тяжелейшего подагрического артрита с массивными тофусами и мочекаменной болезнью, не поддававшегося терапии даже колхицином и опиатами, продемонстрировано, как после четырех подкожных инъекций препарата был купирован болевой синдром, снята отечность сустава с нормализацией лабораторных острофазовых показателей [151]. Тем не менее клинический опыт применения препаратов, в основе которых лежит ингибция провоспалительных цитокинов как в мире, так и в нашей стране невелик и ограничивается описанием единичных случаев успешного лечения у больных с подагрой.

### Библиографический список

1. Адейшвили-Сыромятникова М.К. Влияние лазеротерапии на регуляцию перекисных процессов в крови больных подагрой / М.К. Адейшвили-Сыромятникова // Эксперим. и клин. мед. — 2009. — № 1. — С. 85–88.
2. Альбуминурия, плазменная концентрация эндотелина-1 и атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных артериальной гипертензией и гиперурикемией / М.В. Лебедева [и др.] // Клин. нефрология. — 2009. — № 3. — С. 57–61.
3. Бадокин В.В. Диагностика и лечение подагрического артрита / В.В. Бадокин // Леч. врач. — 2004. — № 7. — С. 16–20.
4. Барскова В.Г. Рациональные подходы к диагностике и лечению подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги) / В.Г. Барскова, А.Е. Ильина // Клиницист. — 2010. — № 1. — С. 78–82.

---

\* Сведений о регистрации препарата в РФ нет.

5. Вельков В.В. Свободные жирные кислоты — новый маркер инсулинорезистентности и ишемии / В.В. Вельков // Дальневост. мед. журн. — 2008. — № 4. — С. 120–122.
6. Взаимосвязь между толщиной комплекса интима-медиа, факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем С-реактивного белка у пациентов с подагрой / А.Е. Ильина [и др.] // Тер. арх. — 2009. — № 10. — С. 45–49.
7. Говорин А.В. Гипертоническое сердце: Механизмы развития, диагностика, применение  $\beta$ -адреноблокаторов / А.В. Говорин, А.П. Филев. — Чита, 2006. — 118 с.
8. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П.П. Голиков. — М., 2004. — 108 с.
9. Горбунов В.В. Острое алкогольное поражение сердца: Механизмы развития и принципы патогенетического лечения: дис. ... д-ра мед. наук / В.В. Горбунов. — Чита, 2006. — 269 с.
10. Горожанская Э.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях (лекция) / Э.Г. Горожанская // Клин. лаб. диагностика. — 2010. — № 6. — С. 28–44.
11. Десятникова Е. Клинико-эволюционные особенности, индексы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при подагре: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. Десятникова. — Кишинев, 2007. — 13 с.
12. Джанашия П.Х. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? / П.Х. Джанашия, В.А. Диденко // Рос. кардиол. журн. — 2001. — Т. 27, № 1. — С. 29–34.
13. Дзугкоев С.Г. Роль оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете / С.Г. Дзугкоев, Ф.С. Дзугкоева, В.А. Метельская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2010. — № 9 (8). — С. 63–68.
14. Егорова М.В. Разобщение окисления и фосфорилирования при постинфарктном кардиосклерозе / М.В. Егорова, С.А. Афанасьев // Сиб. мед. журн. — 2007. — № 1 (Прилож.). — С. 50–51.
15. Елисеев М.С. Синдром инсулинорезистентности при подагре: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.С. Елисеев. — М., 2006. — С. 149.
16. Елисеев М.С. Нарушение углеводного обмена при подагре: Частота выявления и клинические особенности / М.С. Елисеев, В.Г. Барскова // Тер. арх. — 2010. — № 5. — С. 50–54.
17. Залевская А.Г. Ожирение и метаболизм жировой ткани. Появились ли новые терапевтические возможности? // А.Г. Залевская, Е.М. Патракеева // Ожирение и метаболизм. — 2007. — № 1. — С. 2–7.
18. Изменение активности эндотелиновой системы при экспериментальной недостаточности сердца / М.И. Попович [и др.] // Кардиология. — 2005. — № 8. — С. 33–36.
19. Ильина А.Е. Подагра, гиперурикемия и кардиоваскулярный риск / А.Е. Ильина, В.Г. Барскова, Е.Л. Насонов // Науч.-практ. ревматол. — 2009. — № 1. — С. 56–62.

20. Калашникова Т.А. Показатели активационных маркеров и цитокинового профиля у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии инфликсимабом / Т.А. Калашникова, У.В. Хасанов, Л.П. Сизякина // Иммунология. — 2010. — № 4. — С. 208–219.
21. Калякин И.Е. Влияние аллопуринола на обмен мочевой кислоты и перекисное окисление липидов у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией / И.Е. Калякин, А.Ф. Митькин // Кардиология. — 1993. — № 2. — С. 15–16.
22. Киричук В.Ф. Функции эндотелия сосудистой стенки (обзор литературы) / В.Ф. Киричук, А.П. Ребров, С.И. Россошанская // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2005. — № 2 (22). — С. 23–29.
23. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. — Чита: Экспресс-изд-во, 2010. — 840 с.
24. Кушнарченко Н.Н. Содержание незатерифицированных жирных кислот и адениловых нуклеотидов в крови больных первичной подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии / Н.Н. Кушнарченко, А.В. Говорин, О.А. Щербакова // Бюл. СО РАМН. — 2012. — № 2. — С. 50–53.
25. Кушнарченко Н.Н. Клиническое значение изменений жирных кислот у больных первичной подагрой с артериальной гипертензией / Н.Н. Кушнарченко, А.В. Говорин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2012. — № 2. — С. 190–195.
26. Кушнарченко Н.Н. Роль иммунологических нарушений в формировании артериальной гипертензии при первичной подагре / Н.Н. Кушнарченко, А.В. Говорин, Е.С. Стомба // Сиб. мед. журн. — 2012. — № 3. — С. 70–72.
27. Кушнарченко Н.Н. Состояние функции эндотелия у больных подагрой с артериальной гипертензией / Н.Н. Кушнарченко, А.В. Говорин, К.Е. Кушнарченко // Системные гипертензии. — 2012. — № 2. — С. 48–52.
28. Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихадзе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. — 2000. — № 7. — С. 48–57.
29. Манухина Е.Б. Оксид азота и свободные радикалы при гипертонии / Е.Б. Манухина // Кардиология. — 2002. — № 11. — С. 77–84.
30. Маркеры активации эндотелия сосудов при подагре / Н.А. Лапкина [и др.] // Тер. арх. — 2005. — № 5. — С. 62–65.
31. Марков Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота / Х.М. Марков // Кардиология. — 2010. — № 12. — С. 69–77.
32. Метаболический синдром / под ред. чл.-кор. РАМН Г.Е. Ройтберга. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 224 с.
33. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В.В. Митьков, В.А. Сандриков. — М.: ВИДАР, 1998. — С. 119–128.
34. Морфологические основы дисфункции локомоторного аппарата при нарушении пуринового обмена / Э.Ф. Баринов [и др.] // Вестн. гигиены и эпидемиол. — 1999. — № 2. — С. 133–136.

35. Мухин И.В. Изменения гормонов крови при подагре и способы коррекции (экспериментальное и клиническое исследования) / И.В. Мухин, Г.А. Игнатенко // *Клин. лаб. диагностика*. — 2003. — № 1. — С. 19–22.
36. Мухин Н.А. Избранные лекции по внутренним болезням / Н.А. Мухин. — М.: Литтерра, 2006. — 240 с.
37. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов // *Рус. мед. журн.* — 2000. — Т. 8, № 17. — С. 46–57.
38. Насонова В.А. Подагра — старая болезнь, новые проблемы диагностики и лечения / В.А. Насонова, В.Г. Барскова // *Мед. кафедра*. — 2004. — № 3. — С. 4–9.
39. Небиеридзе Д.В. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии / Д.В. Небиеридзе, Р.Г. Оганов. — М.: Универсум Паблишинг, 2005. — С. 20–31.
40. Неверов И.В. Лабораторная диагностика инфаркта миокарда / И.В. Неверов, А.В. Говорин, В.Н. Иванов. — Чита, 1990. — С. 50–66.
41. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в патогенезе хронической сердечной недостаточности / А.С. Поскребышева [и др.] // *Усп. физиол. наук*. — 2003. — Т. 34, № 3. — С. 3–20.
42. Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце / Л.М. Непомнящих. — Новосибирск, 1991. — С. 147–164.
43. Ольбинская Л.И. Фактор некроза опухолей в плазме крови и морфофункциональные показатели сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца. Динамика под влиянием лечения / Л.И. Ольбинская, С.Б. Игнатенко, С.С. Маркин // *Тер. арх.* — 2003. — № 2. — С. 58–61.
44. Панченко Е.П. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии / Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский. — М.: Медицина, 1999. — 463 с.
45. Патология сердца при подагре. Ч. 1: Клиническое изучение / О.В. Сняченко [и др.] // *Эксперим. кардиол.* — 1997. — № 10. — С. 49–51.
46. Пинегин Б.В. Алармины — эндогенные активаторы воспаления и врожденного иммунитета / Б.В. Пинегин, М.И. Карсонова // *Иммунология*. — 2010. — № 5. — С. 246–254.
47. Подагра: Современный взгляд на этиопатогенез и новые перспективы в лечении / Н.А. Дидковский [и др.] // *Клин. геронтол.* — 2005. — № 4. — С. 26–29.
48. Подзолков В.И. Применение нифедипина у больных с гипертоническим поражением сердца / В.И. Подзолков, В.В. Самойленко, В.И. Маколкин // *Кардиология*. — 2000. — № 10. — С. 42–46.
49. Покровский В.И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В.И. Покровский, Н.А. Виноградов // *Тер. арх.* — 2005. — № 1. — С. 82–87.
50. Применение метформина (сиофор) у пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью (предварительные данные 6-месячного наблюдения) / В.Г. Барскова [и др.] // *Тер. арх.* — 2005. — № 12. — С. 44–49.

51. Пчелинцев М.В. Клинико-фармакологические эффекты эйкозопентаеновой и декозопентаеновой (омега-3) кислот при лечении ишемической болезни сердца и профилактике внезапной сердечной смерти с позиций доказательной медицины / М.В. Пчелинцев // Кардиология. — 2010. — № 3. — С. 74–78.
52. Роль свободных и эстерифицированных жирных кислот при формировании метаболического синдрома / Т.П. Новгородцева [и др.] // Клин. мед. — 2009. — № 5. — С. 33–37.
53. Симбирцев А.С. Цитокины: Классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 16–22.
54. Синдром инсулинорезистентности и подагра: Исторический аспект и современное состояние проблемы / М.С. Елисеев [и др.] // Клин. геронтол. — 2005. — № 4. — С. 30–41.
55. Современные представления о роли мочевой кислоты в развитии гипертонической болезни / О.В. Половиткина [и др.] // Тер. арх. — 2011. — № 8. — С. 38–41.
56. Содержание адениловых нуклеидов в эритроцитах крови у больных гипотиреозной кардиопатией / О.В. Серебрякова [и др.] // Дальневост. мед. журн. — 2008. — № 1. — С. 28–30.
57. Соколов Е.И. Сахарный диабет и атеросклероз / Е.И. Соколов. — М.: Наука, 1996. — 404 с.
58. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена / А.О. Конради [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2002. — Т. 8, № 1. — С. 12–16.
59. Телкова И.Л. Взаимосвязи между изменениями коронарного кровотока, энергетическим метаболизмом миокарда и гиперинсулинемией у больных ишемической болезнью сердца / И.Л. Телкова, А.Т. Тепляков // Кардиология. — 2005. — № 8. — С. 61–68.
60. Телкова И.Л. Клинические и патофизиологические аспекты влияния хронической гипоксии/ишемии на энергетический метаболизм миокарда / И.Л. Телкова, А.Т. Тепляков // Клин. мед. — 2004. — № 3. — С. 4–11.
61. Телкова И.Л. Может ли уровень глюкозы быть критерием тяжести энергетического дефицита в миокарде при прогрессировании коронарной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца? / И.Л. Телкова // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2009. — № 8 (2). — С. 46–51.
62. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации / В.Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. — 2009. — № 2. — С. 3–16.
63. Титов В.Н. Значение межклеточной среды организма в патогенезе клинических форм артериальной гипертензии / В.Н. Титов // Рос. кардиол. журн. — 2007. — № 4 (66). — С. 71–82.
64. Титов В.Н. Иные представления об образовании кетоновых тел, кенетике *b*-окисления жирных кислот и патогенезе кетоацидоза / В.Н. Титов, Д.М. Лисицын // Клин. лаб. диагностика. — 2005. — № 3. — С. 3–9.

65. **Титов В.Н.** Методические вопросы и диагностическое значение определения перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности. Олеиновая жирная кислота как биологический антиоксидант (обзор литературы) / В.Н.Титов, Д.М.Лисицын, С.Д.Разумовский // Клин. лаб. диагностика. — 2005. — № 4. — С. 3–10.
66. **Титов В.Н.** Мочевая кислота. Биология, биохимия и диагностическое значение в роли интегрального теста (лекция) / В.Н.Титов, В.А.Дмитриев, Е.В.Ощепкова // Клин. лаб. диагностика. — 2009. — № 1. — С. 23–34.
67. **Титов В.Н.** Оксид азота в реакции эндотелийзависимой вазодилатации. Основы единения эндотелия и гладкомышечных клеток в паракринной регуляции метаболизма / В.Н.Титов // Клин. лаб. диагностика. — 2007. — № 2. — С. 23–39.
68. **Титов В.Н.** Регуляция перекисного окисления *in vivo* как этапа воспаления. Олеиновая кислота, захватчики активных форм кислорода и антиоксиданты / В.Н.Титов, Д.М.Лисицын // Клин. лаб. диагностика. — 2005. — № 6. — С. 3–11.
69. **Титов В.Н.** Транспорт насыщенных жирных кислот и метаболический стресс-синдром / В.Н.Титов, В.Н.Альбумин // Клин. лаб. диагностика. — 1999. — № 4. — С. 5–11.
70. **Урикозурическое** действие лозартана / Н.А.Мухин [и др.] // Клин. фармакол. и терапия. — 2003. — № 5. — С. 59–63.
71. **Функция** эндотелия у больных с артериальной гипертензией и нарушением обмена мочевой кислоты / М.В.Лебедева [и др.] // Вестн. РАМН. — 2010. — № 12. — С. 44–46.
72. **Хроническая** сердечная недостаточность / В.В.Калюжин [и др.]. — М.: МИА, 2006. — С. 25–65.
73. **Цветкова М.В.** Роль неэтерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / М.В.Цветкова, В.Н.Хирманов, Н.Н.Зыбина // Артериальная гипертензия. — 2010. — Т. 16, № 1. — С. 93–103.
74. **Шляхто Е.В.** Полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты и их роль в первичной и вторичной профилактике атеросклероза / Е.В.Шляхто, Е.И.Красильникова, Е.Г.Сергеева // Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, № 4 (256). — С. 234–239.
75. **Щварц В.** Жировая ткань как эндокринный орган / В.Щварц // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т. 55, № 1. — С. 38–44.
76. **Эссенциальные** полиеновые жирные кислоты и артериальное давление. Механизмы физиологического влияния / В.Н.Титов [и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2006. — № 11. — С. 3–12.
77. **Этерифицированные** и неэтерифицированные индивидуальные жирные кислоты липидов сыворотки крови у пациентов с гиперлипидемией при приеме статинов / В.Н.Титов [и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2006. — № 1. — С. 1–8.
78. **A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome** / T. Nakagawa // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2006. — Vol. 290. — P. 625–631.

79. **A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout** / A. So [et al.] // *Arthr. Res. Ther.* — 2007. — Vol. 9. — P. 28.
80. **Abramson S.B.** Osteoarthritis and nitric oxide / S.B. Abramson // *Osteoarthritis and Cartilage.* — 2008. — Vol. 16, N 2. — P. 15–20.
81. **Alderman M.N.** Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease / M.N. Alderman // *Current Hypertension Reports.* — 2001. — Vol. 3. — P. 184–189.
82. **Allopurinol** improves endothelial dysfunction in chronic heart failure / C.A. Farquharson [et al.] // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 221–226.
83. **Allopurinol** improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / T.P. Cappola [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 2407–2411.
84. **Analysis** of the cytokine network among tumor necrosis factor alpha interleukin-1 beta, interleukin-8, and interleukin-1 receptor antagonist in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis / A. Matsukawa [et al.] // *Lab. Invest.* — 1998. — Vol. 78. — P. 559–569.
85. **Anti-tumor** necrosis factor *alpha* blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis / M.A. Gonzalez-Gay [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 24, N 1. — P. 83–86.
86. **Arenas I.A.** Chronic tumor necrosis factor-alpha inhibition enhances NO modulation of vascular function in estrogen-deficient rats / I.A. Arenas // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 46, N 1. — P. 21–22.
87. **Assessment** of outcome in clinical trials of gout: A review of current measures / W.J. Taylor [et al.] // *Rheumatology.* — 2007. — Vol. 46. — P. 1751–1756.
88. **Astroglia-mediated** effects of uric acid to protect spinal cord neurons from glutamate toxicity / Y. Du [et al.] // *Glia.* — 2007. — Vol. 55. — P. 463–472.
89. **Beneficial** effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: A pilot study / P.H. Dessen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — Vol. 59. — P. 539–543.
90. **Brooks G.W.** Serum urate concentrations among university professors: Relation to drive, achievement, and leadership / G.W. Brooks, E. Mueller // *J.A.M.A.* — 1966. — Vol. 195. — P. 415–418.
91. **Brown A.A.** Dietary modulation of endothelial function: Implications for cardiovascular disease / A.A. Brown, F.B. Hu // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — N 73 (4). — P. 673–686.
92. **Busso N.** Mechanisms of inflammation in gout / N. Busso, A. So // *Arthritis Research and Therapy.* — 2010. — Vol. 12 (2). — P. 206–214.
93. **Cassel S.L.** The NLRP3 inflammasome: A sensor of immune danger signals / S.L. Cassel, S. Joly, F.S. Sutterwala // *Semin Immunol.* — 2009. — Vol. 21. — P. 194–198.
94. **Cassis L.A.** Fat cell metabolism: Insulin, fatty acids and rennin / L.A. Cassis // *Curr. Hypertens Rep.* — 2000. — Vol. 2 (2). — P. 132–138.
95. **Cellular** microparticles: New players in the field of vascular disease? / M. Diamant [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 34. — P. 392–401.



96. **Cellular** characterization of the gouty tophus / N. Dalbeth [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2010. — Vol. 62. — P. 1549–1556.
97. **Childhood** uric acid predicts adulthood blood pressure: The Bogalusa Heart Study / A.B. Alper [et al.] // *Hypertension*. — 2005. — Vol. 45. — P. 33–38.
98. **Choi H.K.** Independent Impact of Gout on Mortality and Risk for Coronary Heart Disease / H.K. Choi, G. Curhan // *Circulation*. — 2007. — Vol. 116. — P. 894–900.
99. **Choi H.K.** Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia / H.K. Choi, E.S. Ford // *Am. J. Med.* — 2007. — Vol. 120. — P. 442–447.
100. **Church W.H.** Nigrostriatal catecholamine metabolism in guinea pigs is altered by purine enzyme inhibition / W.H. Church, G. Rappolt // *Exp. Brain Res.* — 1999. — Vol. 127. — P. 147–150.
101. **Clegg D.O.** Promise of TNF inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis / D.O. Clegg // *J. Musculoskel. Med.* — 2004. — Vol. 21 (2). — P. 27–33.
102. **Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) EULAR Standing Committee For International. Pt. II: Management. Report of a task force of the EULAR evidence based recommendations for gout / W. Zhang [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65. — P. 1312–1324.**
103. **Crucial** role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants / S.C. Eisenbarth [et al.] // *Nature*. — 2008. — Vol. 453. — P. 1122–1126.
104. **Differential** regulation of the inducible nitric oxide synthase gene by estrogen receptors 1 and 2 / S. Tsutsumi [et al.] // *J. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 199 (2). — P. 267–273.
105. **Duncan D.J.** Negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta are ameliorated by alfentanil in rat ventricular myocytes / D.J. Duncan, P.M. Hopkins, S.M. Harrison // *Br. J. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 150 (6). — P. 720–726.
106. **Effect** of a sustained reduction in plasma free fatty acids concentration on intramuscular long-chain fatty acyl-coA and insulin action in type 2 diabetic patients / M. Bajaj [et al.] // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54 (11). — P. 3148–3153.
107. **Egan B.M.** Nonesterified fatty acids in blood pressure control and cardiovascular complications / B.M. Egan, E.L. Greene, T.L. Goodfriend // *Curr. Hypertens Rep.* — 2001. — Vol. 3, N 2. — P. 107–116.
108. **Endogenous** endothelin-1 depresses ventricular systolic and diastolic performance in congestive heart failure / K. Orishi [et al.] // *J. Pharm. Exp. Ther.* — 1999. — Vol. 228. — P. 1214–1222.
109. **Endothelin** antagonists for chronic heart failure: Do they have a role? / P.J. Cowbum [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2001. — Vol. 22. — P. 1772–1784.
110. **EULAR** evidence based recommendations for gout. Pt. II: Management. Report of task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT) / W. Zhang [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65. — P. 1312–1324.

111. **Factor VIII complex and endothelial damage** / B. Boneu B. [et al.] // *Lancet*. — 1975. — Vol. 30. — P. 325–333.
112. **Fam A.G.** Gout, diet, and the insulin resistance syndrome / A.G. Fam // *J. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 29. — P. 1350–1355.
113. **Ford E.S.** Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Ford, W.H. Giles, W.H. Dietz // *J.A.M.A.* — 2002. — Vol. 287. — P. 356–359.
114. **Gout-associated uric acid crystals activate NALRP3 inflammasome** / F. Martinon [et al.] // *Nature*. — 2006. — Vol. 440. — P. 237–241.
115. **Goya W.S.** Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease / W.S. Goya // *Cur. Hypertension Reports*. — 2001. — Vol. 3. — P. 190–196.
116. **Gutman A.B.** Views on the pathogenesis and management of primary gout — 1971 / A.B. Gutman // *J. Bone Joint. Surg.* — 1972. — Vol. 54. — P. 357–372.
117. **Habib F.M.** Tumor necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy / F.M. Habib, D.R. Springall, G.J. Davies // *Lancet*. — 1996. — Vol. 347. — P. 1151–1155.
118. **Haskard D.O.** Interactions between leukocytes and endothelial cells in gout: A self-limiting inflammatory response / D.O. Haskard, C. Landias // *Arthr. Res.* — 2002. — Vol. 4. — P. 91–97.
119. **Hyperuricemia** induces a primarily renal arteriopathy in rats by a blood pressure — independent mechanism / M. Mazzali [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2002. — Vol. 289. — P. 991–997.
120. **Hyperuricemia**, low urine urate excretion and target organ damage in arterial hypertension / C. Campo [et al.] // *Blood press.* — 2003. — Vol. 12. — P. 277–283.
121. **Increased visceral fat accumulation further aggravates the risk of insulin resistance in gout** / S. Takahashi [et al.] // *Metabolism*. — 2000. — Vol. 50 (4). — P. 393–398.
122. **Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adult in a managed care population** / K.L. Wallace [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 31. — P. 1582–1587.
123. **Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?** / R.J. Johnson [et al.] // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 41. — P. 1183–1190.
124. **Jaramillo M.** Monosodium urate crystals synergize with IFN-gamma to generate macrophage nitric oxide: Involvement of extracellular signal-regulated kinase  $1/2$  and NF-kappa B / M. Jaramillo, P.H. Naccache, M. Oliver // *J. Immunol.* — 2004. — Vol. 172. — P. 5734–5742.
125. **Kaplan N.M.** The deadly quartet: Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension / N.M. Kaplan // *Arch. Intern. Med.* — 1989. — Vol. 149. — P. 1514–1520.
126. **Kutzing M.K.** Altered uric acid levels and disease states / M.K. Kutzing, B.L. Firestein // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2008. — Vol. 324. — P. 1–7.

127. **Left** ventricular concentric remodelling and carotid structural changes in essential hypertension / C. Cuspidi [et al.] // *J. Hypertens.* — 1996. — Vol. 14 (12). — P. 1441–1446.
128. **Levels** of retinol-binding protein 4 and uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus / C.C. Chen [et al.] // *Metabolism.* — 2009. — Vol. 58 (12). — P. 1812–1816.
129. **Lo E.H.** Mechanism challenges and opportunities in stroke / E.H. Lo, T. Dalkara, M.A. Moscovitz // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2003. — Vol. 4. — P. 399–415.
130. **Lowering** serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes / W.S. Waring [et al.] // *Diabetologia.* — 2007. — Vol. 50. — P. 2572–2579.
131. **Mac Mullan P.A.** Platelet hyper-reactivity in active inflammatory arthritis is unique to the adenosine diphosphate pathway: A novel finding and potential therapeutic target / P.A. Mac Mullan // *Rheumatology.* — 2010. — Vol. 49. — P. 240–245.
132. **Madar Z.** Inducible nitric oxide synthase activity and expression in liver and hepatocytes of diabetic rats / Z. Madar, S. Kalet-Litman, A.H. Stark // *Pharmacology.* — 2005. — Vol. 73. — P. 106–112.
133. **Mancia G.** Механические и гуморальные факторы развития гипертрофии миокарда / G. Mancia, G. Grassi // *Медикография.* — 2000. — Т. 22, N 4. — С. 21–27.
134. **Martinon F.** The inflammasomes: Guardians of the body / F. Martinon, A. Mayor, J. Tschopp // *Ann. Rev. Immunol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 229–265.
135. **Messerli F.H.** Left ventricular hypertrophy and its regression / ed. F.H. Messerli. — L., 1996. — P. 21–25.
136. **Noninflammatory** phagocytosis of monosodium urate monohydrate crystals by mouse macrophages / D.R. Yagnic [et al.] // *Artr. and Rheum.* — 2000. — Vol. 43. — P. 1779–1789.
137. **Peroxidase** properties of extracellular superoxidodismutase: Role of uric acid in vivo activity / H.U. Hink [et al.] // *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology.* — 2002. — Vol. 22. — P. 1402–1408.
138. **Pillinger M.H.** Hyperuricemia and gout: New insights into pathogenesis and treatment / M.H. Pillinger, P. Rosenthal, A.M. Abeles // *Bulletin of the NYU Hospital for joint diseases.* — 2007. — Vol. 65 (3). — P. 215–221.
139. **Pishak O.V.** Circadian rhythms of the blood pro- and antioxidant systems in patients with gout during an exacerbation period / O.V. Pishak, H.I. Arych // *Buk. Med. Herald.* — 2006. — Vol. 4, N 10. — P. 140–143.
140. **Preliminary** criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout / S.L. Wallace [et al.] // *Arthr. Rheum.* — 1977. — Vol. 20. — P. 895–900.
141. **Primary** gout in Shantou: A clinical and epidemiological study / Q. Zeng [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.).* — 2003. — Vol. 116, N 1. — P. 66–69.
142. **Proline-rich** tyrosine kinase 2 and signaling transducer monosodium urate crystal-induced nitric oxide production and matrix metalloproteinase 3 expression in chondrocytes / R. Liu [et al.] // *Arthr. Rheum.* — 2004. — Vol. 50. — P. 247–258.

143. **Reaven G.M.** Metabolik syndrome. Pathophysiology and implication for management of cardiovascular disease / G.M. Reaven // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 286–288.
144. **Schini-Kerth V.B.** Vascular biosynthesis of nitric oxide: Effect on hemostasis and fibrinolysis / V.B. Schini-Kerth // *Tranfus Clin. Biol.* — 1999. — Vol. 6. — P. 355–363.
145. **Schumacher H.R.Jr.** Crystal-induced arthritis: An overview / H.R.Jr. Schumacher // *Am. J. Med.* — 1996. — Vol. 100. — P. 46–52.
146. **Seegmiller J.E.** The inflammatory reaction to sodium urate / J.E. Seegmiller, R.R. Howell, S.E. Malawista // *J.A.M.A.* — 1962. — Vol. 180. — P. 469–475.
147. **Serum uric acid and cardiovascular disease: Recent developments, and where do they leave us?** / J.F. Baker [et al.] // *Am. J. Med.* — 2005. — Vol. 118. — P. 816–826.
148. **Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients** / M.N. Alderman [et al.] // *Hypertension*. — 1999. — Vol. 34. — P. 144–150.
149. **Serum uric acid and incident diabetes in Mauritian Indian and Creole populations** / H. Nan [et al.] // *Diabet Res. Clin. Pract.* — 2008. — Vol. 80, N 2. — P. 321–327.
150. **Serum uric acid and risk for cardiovascular Disease and Death. The Framingham Heart Study** / B.F. Culleton [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 131. — P. 7–13.
151. **Severe gouty arthritis refractory to anti-inflammatory drugs treatment with anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  as a new therapeutic option** / A.K. Taushe [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — Vol. 63. — P. 1351–1352.
152. **Stanger O.** Interaction of homocystein, NO, folate and radicals in progressively damaged endothelium / O. Stanger, M. Weger / *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2003. — Vol. 41. — P. 1444–1454.
153. **Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura** / X. Zheng [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276, N 4. — P. 41059–41063.
154. **The adipose-tissue renin-aldosteron system in the metabolic syndrome?** / S. Engeli [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2003. — Vol. 35. — P. 807–825.
155. **The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study** / A. Hoiegggen [et al.] // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65. — P. 1041–1049.
156. **The relationship between glucose disposal in response to physiological hyperinsulinemia and basal glucose and free fatty acid concentrations in healthy volunteers** / F. Abbasi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85 (3). — P. 1251–1254.
157. **The relationship of serum uric acid to risk factors in coronary heart disease** / A. Myers [et al.] // *Am. J. Med.* — 1968. — Vol. 45. — P. 520–528.
158. **The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure** / A.M. Feldman [et al.] // *Am. Col. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 537–544.

159. **The state and responsiveness of the rennin-angiotensin-aldosteron system in patients with type II diabetes mellitus / D.A. Price [et al.] // Am. J. Hypertens. — 1999. — Vol. 12. — P. 348–355.**
160. **Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. Cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution / F.S. Di Giovine [et al.] // Clin. Invest. — 1991. — Vol. 87 (4). — P. 1375–1381.**
161. **Uric acid in chronic heart failure: A marker of chronic inflammation / F. Leyva [et al.] // Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19. — P. 1814–1822.**
162. **Uric acid-induced C-reactive protein expression: Implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells / D.H. Kang [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16. — P. 3553–3562.**
163. **Vague J.** The degree of masculine differentiation of obesities, a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease / J. Vague // Am. J. Clin. Nutr. — 1956. — Vol. 4, N 2. — P. 20–34.
164. **Van den Berg W.B.** Pathophysiology of osteoarthritis / W.B. van den Berg // Joint. Bone Spine. — 2000. — Vol. 67. — P. 555–556.
165. **Verdecchia P.** Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PUIMA study / P. Verdecchia // Hypertension. — 2000. — Vol. 36. — P. 1072–1078.
166. **Vestweber D.** Mechanisms that regulate the function of the selectins and their ligands / D. Vestweber, J.E. Blanks // Physiol. Rev. — 1999. — Vol. 79. — P. 1141–1151.
167. **Weimert N.A.** Allopurinol as a cardioprotective during coronary artery bypass graft surgery / N.A. Weimert, W.F. Tanke, J.J. Sims // Ann. Pharmacother. — 2003. — Vol. 37. — P. 1708–1711.
168. **Yu K.-H.** Younger age of onset of gout in Taiwan / K.-H. Yu, S.-F. Luo // J. Rheumatol. — 2003. — Vol. 42. — P. 166–170.

Научное издание

**Говорин Анатолий Васильевич**

**НЕКОРОНАРОГЕННЫЕ  
ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА**

Редактор *Т.П. Гришина*  
Художественный редактор *Л.В. Матвеева*  
Художник *Н.А. Горбунова*  
Технический редактор *Н.М. Остроумова*  
Корректоры *И.Л. Малышева, Л.А. Анкушева*  
Оператор электронной верстки *С.К. Рыжкович*

---

Сдано в набор 22.10.13. Подписано в печать 24.01.14. Бумага ВХИ. Формат 60×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Офсетная печать. Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 28,0 + 0,3 вкл. на мел. бум. Уч.-изд. л. 25,3.  
Тираж 143 экз. Заказ № 833.

---

Сибирская издательская фирма «Наука» АИЦ «Наука» РАН. 630007, Новосибирск,  
ул. Коммунистическая, 1.  
Сибирское предприятие «Наука» АИЦ РАН. 630077, Новосибирск, ул. Станиславского, 25.

1 — 833

13 — 833

25 — 833

2 — 833

14 — 833

26 — 833

3 — 833

15 — 833

27 — 833

4 — 833

16 — 833

28 — 833

5 — 833

17 — 833

29 — 833

6 — 833

18 — 833

30 — 833

7 — 833

19 — 833

31 — 833

8 — 833

20 — 833

32 — 833

9 — 833

21 — 833

10 — 833

22 — 833

11 — 833

23 — 833

12 — 833

24 — 833



2	Заказ № 833	13	Заказ № 833	24	Заказ № 833
3	Заказ № 833	14	Заказ № 833	25	Заказ № 833
4	Заказ № 833	15	Заказ № 833	26	Заказ № 833
5	Заказ № 833	16	Заказ № 833	27	Заказ № 833
6	Заказ № 833	17	Заказ № 833	28	Заказ № 833
7	Заказ № 833	18	Заказ № 81 8	29	Заказ № 833
8	Заказ № 833	19	Заказ № 833	30	Заказ № 833
9	Заказ № 833	20	Заказ № 833	31	Заказ № 833
10	Заказ № 833	21	Заказ № 833	32	Заказ № 833
11	Заказ № 833	22	Заказ № 833		
12	Заказ № 833	23	Заказ № 833		