

ИЗБРАННЫЕ ДОКЛАДЫ ПО ПРОБЛЕМЕ «КАРДИОЛОГИЯ»

СЕКЦИОННОЕ ЗАСЕДАНИЕ 2.17

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КАРДИОЛОГИИ

Председатели: Ю. Н. Беленков (Москва), Е. З. Голухова (Москва)

*Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова, О. Л. Бокерия, В. А. Базаев, С. И. Ступаков,
А. Г. Филатов, О. Н. Кислицина, Я. Б. Яхьяев (Москва)*

Возможности ресинхронизационной терапии в лечении пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью

*Ю. И. Бузиашвили, Д. Х. Камардинов, С. Т. Мацкеплишвили, М. А. Джалилов,
А. З. Рахимов, В. П. Алимов (Москва)*

Возможность применения наружной контрпульсации в комплексной терапии больных ИБС с сердечной недостаточностью

СЕКЦИОННОЕ ЗАСЕДАНИЕ 2.18

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КАРДИОЛОГИИ

Председатели: Н. Р. Палеев (Москва), И. В. Ключников (Москва)

*Ю. И. Бузиашвили, И. В. Кокшенёва, С. А. Шеданиа, Ш. Х. Самадов,
Р. Р. Мадалимов (Москва)*

Влияние объема необратимой дисфункции и жизнеспособного миокарда на отдаленные результаты лечения больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью

*С. Т. Мацкеплишвили, И. П. Шуваев, Е. М. Суркичина, Э. У. Асымбекова,
Э. Ф. Тугеева (Москва)*

Инсулинорезистентность и степень распространенности коронарного атеросклероза у мужчин и женщин с метаболическим синдромом

СЕКЦИОННОЕ ЗАСЕДАНИЕ 2.19

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КАРДИОЛОГИИ

Председатели: Ю. И. Бузиашвили (Москва), Т. Г. Никитина (Москва)

*А. Н. Сумин, О. И. Райх, Е. В. Корок, А. В. Карпович, Я. Е. Бохан,
О. Л. Барбараш, Л. С. Барбараш (Кемерово)*

Распространенность, влияние на качество жизни типа личности D у пациентов с мультифокальным атеросклерозом

СЕКЦИОННОЕ ЗАСЕДАНИЕ 2.20

ГЕННЫЕ ФАКТОРЫ И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

Председатели: И. И. Беришвили (Москва), А. В. Гавриленко (Москва)

А. И. Шевела, В. А. Егоров, К. С. Севостьянова, Я. В. Новикова (Новосибирск)
Маркеры врожденных тромбофилий у пациентов с флеботромбозами системы нижней полой вены

*Ю. А. Чудиновских, М. В. Еремеева, Р. А. Серов, Т. В. Сухачева,
Л. А. Бокерия (Москва)*

Анализ возможности пролиферации клеток в зрелом миокарде

Ответственный за редактирование докладов С. Т. Мацкеплишвили

Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова, О. Л. Бокерия, В. А. Базаев, С. И. Ступаков, А. Г. Филатов, О. Н. Кислицина, Я. Б. Яхьяев (Москва)

Возможности ресинхронизационной терапии в лечении пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью

В основе сердечной недостаточности (СН) лежит дисфункция миокарда, которая вызывает снижение сердечного выброса. При этом включается ряд компенсаторных механизмов, таких как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатической нервной системы, направленная на поддержание нарушенной функции сердечной мышцы, но вместе с тем влияющая и на другие органы и системы организма (Болл С. Дж., Кемпбелл Р. В. Ф., Френсис Г. С., 1997).

В настоящий момент сердечная недостаточность занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности населения. Застойная сердечная недостаточность является осложнением практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая врожденные и приобретенные клапанные пороки сердца, ишемическую болезнь, кардиомиопатию, гипертоническую болезнь и др. В США и странах Западной Европы каждый год выявляют более 400 000 случаев вновь возникшей сердечной недостаточности, эти цифры постоянно растут – отчасти из-за старения населения, отчасти из-за того, что современное лечение позволяет продлевать жизнь после таких острых заболеваний сердца, как острый инфаркт миокарда. Частота хронической сердечной недостаточности (ХСН), как было отмечено ранее, увеличивается с возрастом – от 1% среди людей 50–59 лет до 10% среди людей старше 80 лет. В России от СН умирает от 880 до 986 тыс. больных в год.

Распространенность СН среди населения стран Западной Европы колеблется в пределах 0,4–2%, средний возраст больных составляет 74 года. Население стран,

представляемых Европейским обществом кардиологии, составляет более 900 млн человек, из которых по крайней мере у 10 млн отмечается СН. Также нельзя забывать о категории больных с дисфункцией миокарда без выраженных клинических проявлений СН, число которых приблизительно столь же велико (Mosterd А. и соавт., 1999).

Лечение сердечной недостаточности

В настоящий момент для лечения хронической сердечной недостаточности используются три основных подхода:

1) фармакологическая терапия (ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы, антагонисты рецепторов к альдостерону, диуретики, сердечные гликозиды, антагонисты рецепторов к АП);

2) хирургическое лечение (коррекция этиологических факторов, трансплантация сердца, искусственный левый желудочек);

3) электрофизиологическое лечение (сердечная ресинхронизационная терапия (СРТ), имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), сочетание СРТ и ИКД).

Цель нашего исследования – показать возможности кардиоресинхронизационной терапии у пациентов с застойной сердечной недостаточностью.

Задачи исследования:

1) оценить изменения длительности комплекса *QRS* и величины межжелудочкового проведения на фоне бивентрикулярной стимуляции;

2) оценить клиническую эффективность СРТ через 12 мес и более у пациентов с синусовым ритмом (СР) и фибрилляцией предсердий.

У больных с выраженной ХСН нередко встречаются нарушения внутрижелудочковой проводимости и блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), которые характеризуются удлинением комплекса *QRS* и приводят к выраженной внутри- и межжелудочковой асинхронии (Curry C. W. и соавт., 2000).

Замедление внутрижелудочковой проводимости в виде блокады левой ножки пучка Гиса может привести к механической десинхронизации. Нарушения внутрижелудочковой проводимости, при которых продолжительность комплекса *QRS* составляет более 120 мс, встречаются приблизительно у 1/3 больных с умеренно выраженной хронической сердечной недостаточностью (Farwell D. и соавт., 2000). При этом более распространенной является полная блокада левой ножки пучка Гиса. Установлено, что широкий комплекс *QRS* служит независимым предиктором высокого риска смерти. Это свидетельствует о негативном влиянии десинхронизации работы желудочков на прогноз у больных с ХСН. Так, в многоцентровом исследовании VEST (рис. 1) шестилетняя смертность среди пациентов со сниженной сократительной функцией левого желудочка (фракция выброса <40%) была достоверно выше у пациентов, продолжительность *QRS* у которых превышала 110 мс (65%), чем у лиц, у которых таких нарушений не наблюдалось (40%), неза-

висимо от выраженности дисфункции левого желудочка (Varma C. и соавт., 2002).

Замедление активации левого желудочка через межжелудочковую перегородку приводит к выраженной асинхронии начала сокращений левого и правого желудочков (Venkateshwar K. и соавт., 1999).

У больных с БЛНПГ задержка между началом сокращения ПЖ и ЛЖ может составлять 85 мс, в то время как у пациентов с нормальной продолжительностью *QRS* эта разница только 6 мс. Десинхронизация работы желудочков способствует изменению градиента давления между ними (Leclercq C. и соавт., 2004).

Кроме того, отмечается внутрижелудочковый асинхронизм, связанный с более поздней активацией нижних и боковых отделов левого желудочка по отношению к активации передней части межжелудочковой перегородки (Kawaguchi M. и соавт., 2002).

При наиболее неблагоприятном варианте таких нарушений межжелудочковая перегородка сокращается в момент расслабления боковой стенки. Асинхронное сокращение противоположных стенок ЛЖ способствует уменьшению сердечного выброса (Chow A. W. C., Lane R. E., Cowie M. R., 2003).

Предсердно-желудочковая десинхронизация при полной БЛНПГ проявляется изменением фазовой структуры работы ЛЖ: увеличивается время изоволюмического

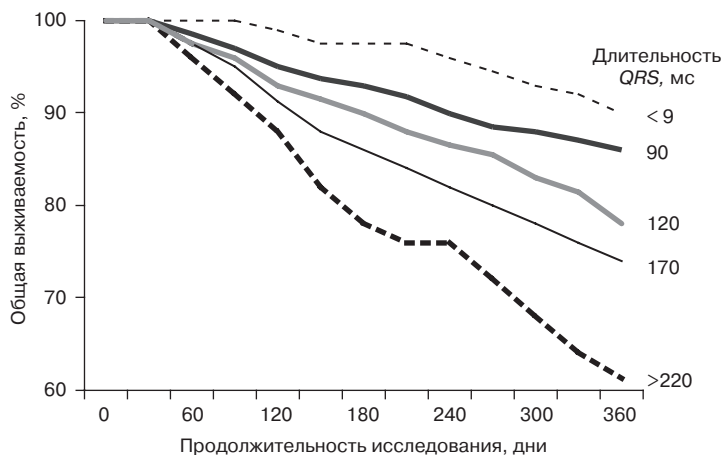


Рис. 1. Зависимость выживаемости пациентов со сниженной сократительной функцией ЛЖ от продолжительности комплекса *QRS* (Gottipaty V. и соавт., 1999)

сокращения с более поздним открытием и закрытием аортального клапана и открытием митрального клапана. Следует отметить, что нарушений фаз работы ПЖ при этом не наблюдается.

Задержка закрытия аортального и митрального клапанов, в свою очередь, приводит к укорочению времени диастолического наполнения левого желудочка. При полной БЛНПГ с помощью эходоплерографии определяется изменение как временных, так и скоростных параметров трансмитрального кровотока, свидетельствующее о диастолической дисфункции левого желудочка.

Прогрессирование несоответствия по времени сокращения левого предсердия и окончания систолы желудочков способствует увеличению градиента давления между левым предсердием и левым желудочком. При этом возникает митральная регургитация.

Со временем увеличивается конечный диастолический размер левого желудочка и снижается фракция выброса. Укороченное диастолическое наполнение, неэффективное сокращение и митральная регургитация еще больше снижают сердечный выброс. Перечисленные изменения способствуют дальнейшему прогрессированию миокардиальной слабости (Leclercq C., Daubert J.-C., 2000).

Диагностическая значимость данных ЭКГ возрастает при наличии клинических признаков ХСН, и особенно ЭхоКГ-признаков дисфункции миокарда.

В связи с этим показаниями для ресинхронизационной терапии считаются:

- класс III или IV по NYHA у пациентов с СН, несмотря на оптимальное лечение лекарственными препаратами;
- диссинхрония сокращения желудочков (задержка предызгнания из Ао >140 мс, межжелудочковая задержка > 40 мс, внутривентрикулярная задержка > 130 мс);
- систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ < 35%);

- конечный диастолический размер > 55 мм;
- длительность *QRS* > 120–130 мс;
- СН и жизнеугрожающие желудочковые тахикардии.

Были проведены многочисленные международные рандомизированные исследования по оценке клинической эффективности кардиоресинхронизационной терапии, которые продемонстрировали увеличение ФВ левого желудочка, снижение его объемов, уменьшение длительности комплекса *QRS*, снижение функционального класса сердечной недостаточности, увеличение переносимости физической нагрузки (табл. 1).

Кардиоресинхронизационная терапия представляет собой стимуляцию предсердий, при необходимости с программированной АВ-задержкой, и синхронную стимуляцию правого и левого желудочков. При этом существует возможность корректировать V-V-задержку индивидуально, с учетом ЭКГ- и эхокардиографических параметров. При эндокардиальной имплантации электродов правожелудочковый электрод помещается в область верхушки ПЖ или нижнюю треть межжелудочковой перегородки, электрод для стимуляции ЛЖ – в задние или боковые ветви коронарного синуса (рис. 2). Наиболее благоприятными для стимуляции являются заднелатеральная и латеральная вена коронарного синуса, при этом следует избегать размещения кончика электрода вблизи верхушки сердца, так как там находится правожелудочковый электрод, тем не менее выбор места имплантации электрода определяется индивидуальной анатомией коронарного синуса пациента.

В лаборатории ЭФИ РХМЛА НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН с 2004 по 2009 г. было выполнено 102 имплантации ЭКС, среди этих больных преобладали мужчины в возрасте от 50 до 70 лет (табл. 2).

Среди этиопатогенетических причин ХСН преобладали ИБС, постинфарктный кардиосклероз и постинфарктная аневризма

**Результаты международных клинических исследований
по кардиоресинхронизационной терапии**

Исследование	Дизайн	Пациенты	Результаты
PATH-CHF	Простое слепое, рандомизированное, контролируемое	42 пациента с идиопатической или ишемической КМП с ХСН III, IV ФК по NYHA	Предварительный анализ показал улучшение первичных и вторичных конечных точек при бивентрикулярной стимуляции
MIRACLE	Проспективное, рандомизированное, двойное слепое, параллельно контролируемое	453 пациента с идиопатической или ишемической ДКМП, III/IV ФК по NYHA, дисфункцией левого желудочка и нарушением внутрижелудочковой проводимости	Улучшение переносимости физической нагрузки, снижение ФК по NYHA, повышение качества жизни, улучшение структуры сердца и функции (при эхокардиографии), общего клинического статуса и значимое ухудшение симптоматики сердечной недостаточности и общего показателя заболеваемости и смертности
MUSTIC	Рандомизированное, перекрестное	1-я группа: 47 пациентов с ХСН III ФК по NYHA, с нормальным синусовым ритмом; 2-я группа: 41 пациент с персистирующей фибрилляцией предсердий	Улучшение переносимости физической нагрузки (тест с 6-минутной ходьбой), снижение ФК по NYHA, улучшение качества жизни в группе с нормальным синусовым ритмом; улучшения меньше в группе пациентов с ФП
MIRACLE ICD	Проспективное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, параллельно контролируемое	560 пациентов с идиопатической или ишемической ДКМП, II–IV ФК по NYHA, дисфункцией левого желудочка и нарушением внутрижелудочковой проводимости, с показанием для ИКД	Достоверные улучшения переносимости физической нагрузки, качества жизни, ФК по NYHA и общего клинического статуса у пациентов с III–IV ФК; результаты у пациентов со II ФК не были доложены
CONTAK CD	Проспективное, рандомизированное, перекрестно организованное и параллельно контролируемое	581 пациент с идиопатической или ишемической ДКМП (248 человек в течение 3 мес перекрестно организованной и 333 человека в течение 6 мес параллельно контролируемой фазы), клинически выраженной сердечной недостаточностью (фракция выброса левого желудочка < 35%) и нарушением внутрижелудочкового проведения с показаниями для ИКД	Тенденция к снижению заболеваемости/смертности в конечной точке; улучшение переносимости физической нагрузки, качества жизни и ФК по NYHA
COMPANION	Многоцентровое, проспективное, рандомизированное, контролируемое	1520 пациентов с ДКМП, III–IV ФК по NYHA и нарушением внутрижелудочкового проведения с одним из трех вариантов терапии: только лекарственная терапия; лекарственная терапия и СРТ; или лекарственная терапия и СРТ/ИКД	Достоверное снижение всех случаев смертности и всех случаев госпитализации в первичных и комбинированных конечных точках в группах больных с СРТ и СРТ/ИКД

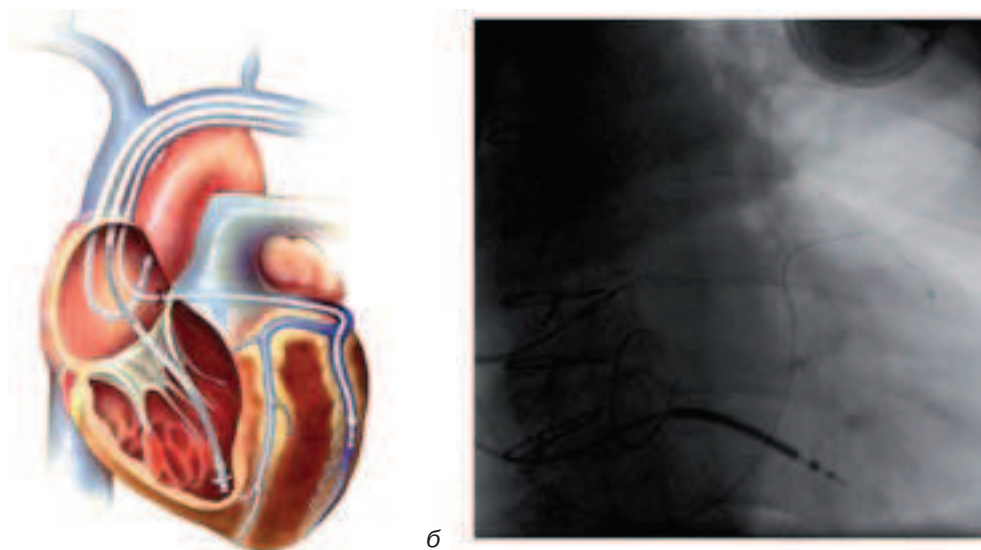


Рис. 2. Положение электродов при СРТ:
а – схема; б – рентгенограмма

Таблица 2
Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст, лет	Пол	
	мужской	женский
20–29	5	3
30–39	3	1
40–49	9	7
50–59	16	10
60–69	19	12
70–79	8	9
Всего...	60	42

сердца (47%), пациентов с ДКМП было 32%, пациентов после коррекции приобретенных клапанных пороков сердца – 15%, врожденных пороков сердца – 6%.

В нашем наблюдении преобладали пациенты с синусовым ритмом (65%), тем не менее мы также имплантировали бивентрикулярные ЭКС пациентам с постоянной формой ФП (35%), так как это нарушение ритма часто наблюдается у пациентов с ХСН.

В основном мы имплантировали кардиоресинхронизаторы без функции ИКД (67%), однако пациентам с сопутствующими желудочковыми аритмиями – ФЖ

и ЖТ или синкопальными состояниями и/или эпизодами клинической смерти в анамнезе мы имплантировали кардиоресинхронизаторы с функцией ИКД (33%).

Электрод для стимуляции ПЖ имплантировали в 56% случаев в верхушку ПЖ и в 44% – в МЖП.

Электрод для стимуляции ЛЖ имплантировали в 21 (20,6%) случае в переднебоковую ветвь коронарного синуса, в 11 (10,4%) – в боковую ветвь коронарного синуса, в 70 (69%) – в заднебоковую ветвь коронарного синуса.

Средняя длительность комплекса *QRS* до применения бивентрикулярной стимуляции составляла 167 ± 12 мс, после имплантации она уменьшилась до 128 ± 15 мс.

В результате применения кардиоресинхронизационной терапии у большинства пациентов удалось добиться увеличения фракции выброса левого желудочка, уменьшения объемов сердца, улучшения показателей синхронии между различными отделами сердца (табл. 3).

Выводы

1. Ресинхронизационная терапия является эффективным современным методом лечения застойной сердечной недостаточ-

Динамика основных показателей гемодинамики у пациентов с СРТ

Показатель	Исходно	Через 12 мес после операции	
		Фибрилляция предсердий	Синусовый ритм
ФВ, %	32,4 ± 6,4	38,4 ± 5,0	42,0 ± 5,8
КСО, мл	232,0 ± 171,5	220,0 ± 110,0	198,2 ± 111,3
КДО, мл	376,0 ± 170,6	346,0 ± 140,6	275,0 ± 156,4
АРЕ, мс	152,6 ± 20	133,6 ± 20	104,0 ± 16
РРЕ, мс	110,0 ± 12,5	110,0 ± 12,5	107,0 ± 10,0
IVMD inter (> 40 мс)	38,0 ± 6,5	30,0 ± 4,2	18,3 ± 5
IVMD intra (> 130 мс)	180,0 ± 77,4	145,0 ± 76,3	100,0 ± 25

ности. При невозможности трансплантации сердца и неэффективности медикаментозной терапии кардиоресинхронизационная терапия может использоваться как альтернативный метод лечения больных с застойной сердечной недостаточностью.

2. Наибольшей эффективностью ресинхронизационная терапия обладает у пациентов с увеличенным *QRS*, полной БЛНПГ, наличием эхокардиографических основных и дополнительных критериев диссинхронии.

Лучшие клинические результаты ресинхронизационной терапии наблюдаются при наличии СР, но она также может применяться при постоянной форме ФП. При использовании бивентрикулярной стимуляции у большинства больных в отдаленном послеоперационном периоде улучшаются показатели гемодинамики, уменьшается объем и увеличивается ФВ ЛЖ, улучшаются основные эхокардиографические критерии.

Ю. И. Бузиашвили, Д. Х. Камардинов, С. Т. Мацкеплишвили, М. А. Джалилов, А. З. Рахимов, В. П. Алимов (Москва)

Возможность применения наружной контрпульсации в комплексной терапии больных ИБС с сердечной недостаточностью

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы во многих развитых странах. Результаты крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют, что в этой популяции смертность в течение года по-прежнему

остаётся крайне высокой, достигая 60% среди пациентов с III–IV функциональным классом (ФК). В качестве причины № 1, ответственной за развитие этого симптомокомплекса, практически повсеместно выступает ишемическая болезнь сердца (ИБС). По мере накопления опыта, эволюции наших знаний и появления все новых и новых технических решений

возможности для помощи таким пациентам постоянно расширяются.

Современная кардиология располагает мощным арсеналом терапевтических направлений. К ним относятся общие мероприятия (диета, режим физической активности, психологическая реабилитация, организация врачебного контроля, школ для больных с ХСН), медикаментозная терапия, использование имплантируемых устройств и механических средств, хирургические вмешательства. Естественно, в каждом конкретном случае эти технологии применяются в том или ином сочетании.

Тем не менее проблема лечения сердечной недостаточности — одна из актуальнейших задач. Потребность в разработке и внедрении новых методов, которые позволили бы эффективно устранять или уменьшать выраженность ХСН, не вызывая при этом нежелательных явлений, остается. Как и 40–50 лет назад, одним из главных патофизиологически обоснованных принципов терапии при декомпенсированных формах заболевания является улучшение параметров гемодинамики. В связи с этим вполне закономерный интерес представляет наружная контрпульсация (НКП) — неинвазивный метод, уже положительно зарекомендовавший себя в группе больных с тяжелыми клиническими проявлениями ишемической болезни

сердца. Поэтому целью нашего исследования явилась оценка возможности наружной контрпульсации в комплексном лечении больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью.

Для изучения возможности использования и оценки эффективности наружной контрпульсации при лечении сердечной недостаточности, развившейся на фоне ИБС, проанализированы результаты обследования и лечения 45 пациентов, которым выполнялась НКП, по сравнению с группой контроля ($n = 26$) на протяжении 1 года. По основным исходным клиническим параметрам группы статистически не различались (см. таблицу).

Всем пациентам проводился стандартный комплекс диагностических мероприятий, в который были включены: общеклиническое обследование, электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, эхокардиография (ЭхоКГ) в покое, проба на эндотелийзависимую вазодилатацию (по методу D. Celermajer), тетраполярная грудная импедансометрия, определение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Для объективизации функционального состояния использовали стандартный протокол теста шестиминутной ходьбы и шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева (2000 г.).

Общая клиническая характеристика больных

Показатели	НКП	Контроль
Общее число больных	45	26
Возраст, лет	59,4±1,5	59,3±1,9
Пол		
мужской	42 (93,3%)	21 (80,8%)
женский	3 (6,7%)	5 (19,2%)
Инфаркты миокарда в анамнезе	36 (80,0%)	23 (88,5%)
Функциональный класс стенокардии, средний	2,69±0,21	2,12±0,28
Функциональный класс ХСН, средний	3,18±0,13	3,15±0,12
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе	5 (11,1%)	3 (11,5%)
Коронарная ангиопластика в анамнезе	9 (20%)	3 (11,5%)
Количество пораженных артерий, среднее	2,32±0,18	2,67±0,19

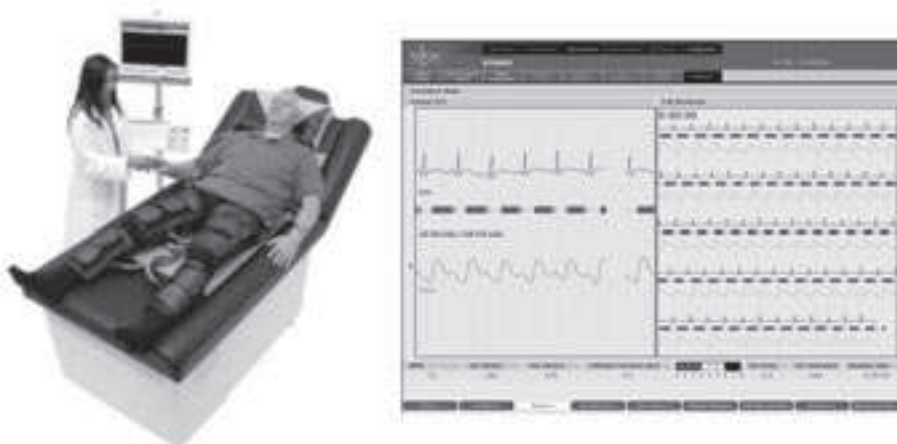


Рис. 1. Система для наружной контрпульсации корпорации «ScottCare»

Процедуры наружной контрпульсации проводились на аппаратном комплексе ViaCare ECP корпорации «ScottCare», США (рис. 1). С целью адаптации пациента и оценки переносимости процедуры давление заполнения манжет начиналось со значения 90 мм рт. ст. и пошагово увеличивалось до 250 мм рт. ст. Во время контрпульсации выраженность гемодинамических изменений оценивалась по отношению пика диастолической амплитуды к систолической. Каждый пациент прошел стандартный курс НКП: 35 процедур по 1 ч, 5 дней в неделю. В общей сложности лечение продолжалось семь недель. Во время исследования режим медикаментозной терапии не изменялся, за исключением сублингвального приема нитроглицерина.

Динамическое наблюдение традиционно осуществлялось по двум основным аспектам:

- 1) оценка клинических проявлений заболевания в субъективных ощущениях пациентов;
- 2) оценка клинических проявлений заболевания при объективных методах инструментального обследования.

С целью стандартизации позиций для сравнения мы выбрали несколько, на наш взгляд, наиболее информативных критериев, на основании которых проводился анализ во всех группах больных. Сюда были включены оценка изменения клиниче-

ского состояния и переносимости физических нагрузок, эффективность и объем консервативного лечения, динамика результатов инструментальной диагностики (рис. 2).

Учитывая особенности представленного контингента пациентов, динамику клинического состояния в первую очередь оценивали по функциональному классу стенокардии (по CCS) и функциональному классу сердечной недостаточности (по NYHA).

Исходно симптомы стенокардии отсутствовали у 14 больных (по 7 из каждой группы), что составило 15,6% в группе НКП и 26,9% в группе контроля; стенокардия I–II ФК определена в 15,6 и в 23,1% случаев соответственно. К III–IV ФК стенокардии были отнесены 68,8% пациентов группы НКП и 50% – контрольной группы.

Независимо от выраженности стенокардии, у этой категории больных на первый план все равно выступали проявления

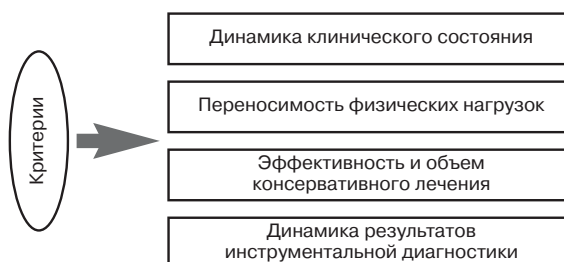


Рис. 2. Оценка эффективности лечения

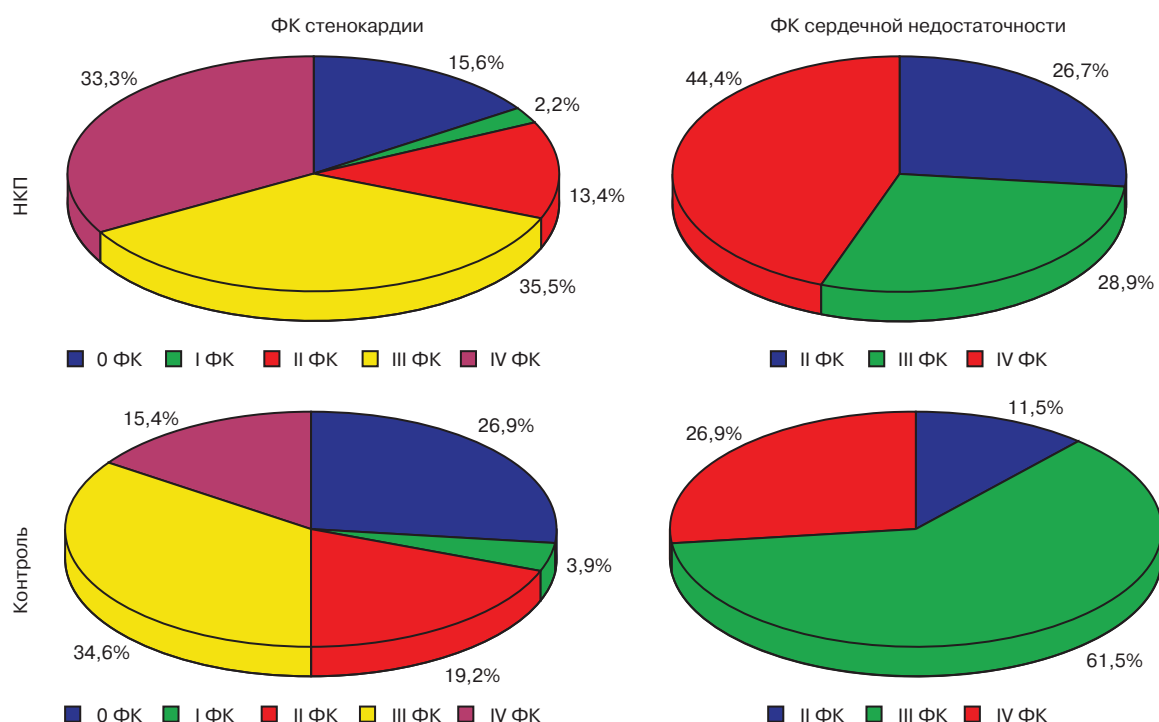


Рис. 3. Распределение больных по ФК стенокардии и ФК сердечной недостаточности

сердечной недостаточности. В обеих группах подавляющее большинство пациентов относились к III–IV ФК (по NYHA) – 73,3 и 88,4% в группах НКП и контроля соответственно; II ФК определен у 26,7% больных в группе НКП и 11,5% – в группе контроля (рис. 3).

Как для ИБС, так и для ХСН характерно волнообразное течение заболевания, и у многих пациентов за установленный период наблюдения имело место неоднократное изменение функционального класса стенокардии и/или сердечной недостаточности. Поэтому общая направленность в динамике клинической картины более наглядно может быть отражена показателями их средних величин.

Как видно на рисунке 4, при первом контрольном обследовании отмечено снижение среднего ФК стенокардии по сравнению с исходным в обеих группах, но достоверные различия получены только для группы НКП ($p < 0,0001$). На последующих сроках в группе контроля этот показатель оставался без существенных из-

менений ($p = \text{НД}$ во всех случаях), в группе НКП сохранялась достоверная разница по отношению к исходным данным.

На фоне оптимизации медикаментозной терапии в контрольной группе ко 2-му мес наблюдения достоверно снизился ФК сердечной недостаточности с исходного $3,15 \pm 0,12$ до $2,6 \pm 0,19$ ($p = 0,014$); эта тенденция сохранилась и через 3 мес ($p < 0,05$). Однако на последующих сроках

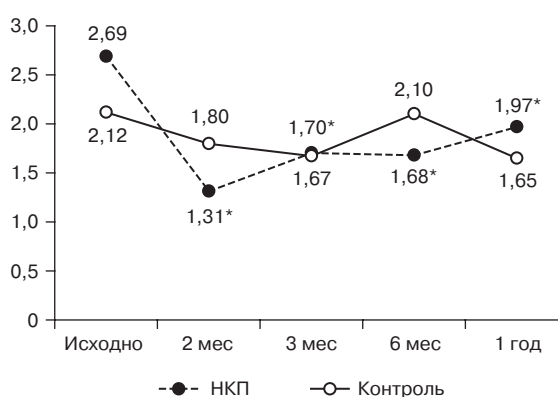


Рис. 4. Динамика ФК стенокардии

* $p < 0,05$.

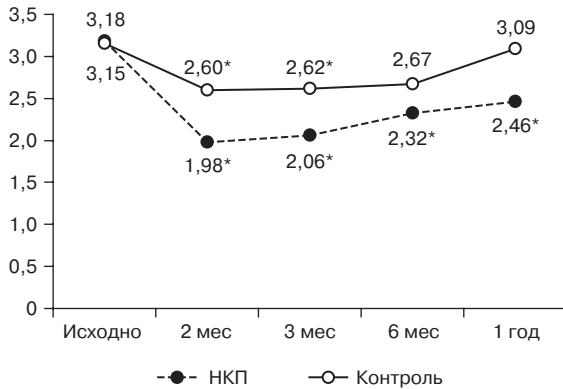


Рис. 5. Динамика ФК сердечной недостаточности
* $p < 0,05$.

существенных различий по сравнению с исходными данными не получено ($p = \text{НД}$ во всех случаях).

В группе НКП также отмечено значимое снижение среднего ФК сердечной недостаточности — с $3,18 \pm 0,13$ исходно до $1,98 \pm 0,17$ через 2 мес ($p < 0,0001$), но в данном случае, несмотря на тенденцию этого показателя к увеличению, начиная с 3-го мес наблюдалось стойкое сохранение положительного результата на протяжении всего периода наблюдения (рис. 5).

Субъективные ощущения клинического эффекта при оценке как ФК стенокардии, так и ФК сердечной недостаточности, объективизируются динамикой величин ШОКС у пациентов обеих групп. Определенные различия имеют место лишь в уровне достоверности полученных данных. Так, в группе, находившейся на изолированной медикаментозной терапии, ни на одном из контрольных сроков статистически значимых изменений по отношению к исходным величинам мы не получили ($p = \text{НД}$). Для больных же, у которых фармакологическое лечение было дополнено стандартным курсом НКП, выраженный позитивный результат достаточно стойко регистрировался на протяжении 12 мес наблюдения ($p < 0,003$ через 2 мес; $p < 0,009$ через 3 и 6 мес; $p = 0,023$ через 1 год) (рис. 6).

Вполне закономерно, что последовательность клинических событий отрази-

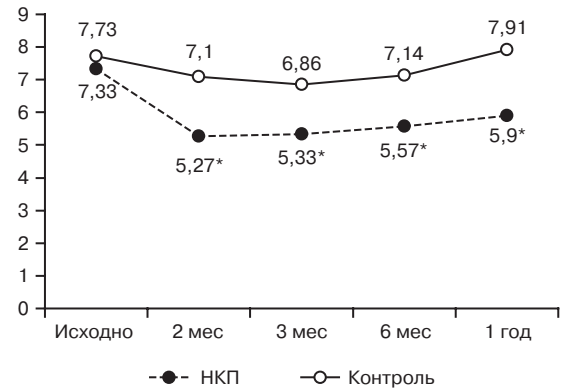


Рис. 6. Динамика показателей ШОКС
* $p < 0,03$.

лась на объеме физической активности, и динамика показателей шкалы оценки клинического состояния схожа с таковой в отношении данных теста 6-минутной ходьбы. В группе наружной контрпульсации при сопоставлении с исходными данными отмечена достоверная разница через 2 и 3 мес ($p < 0,0001$), через 6 мес ($p = 0,001$) и через 1 год ($p = 0,003$). В группе контроля, хотя и имеется явная положительная динамика по этому параметру, статистическая значимость выявленных различий не определена ($p = \text{НД}$) (рис. 7).

Из обширного перечня эхокардиографических критериев, учитываемых у пациентов с сердечной недостаточностью, независимо от ее этиологии, в первую очередь обычно рассматриваются изменения конечного систолического, конечного

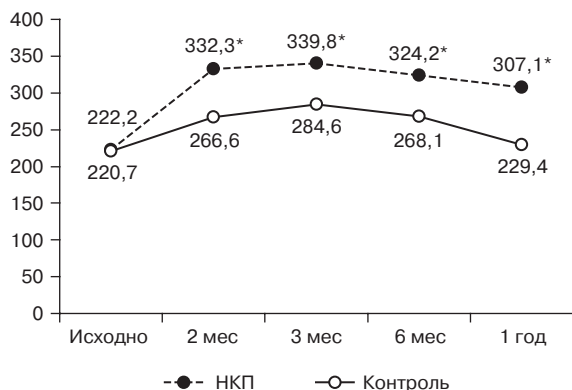


Рис. 7. Динамика показателей теста шестиминутной ходьбы (м)
* $p < 0,03$.

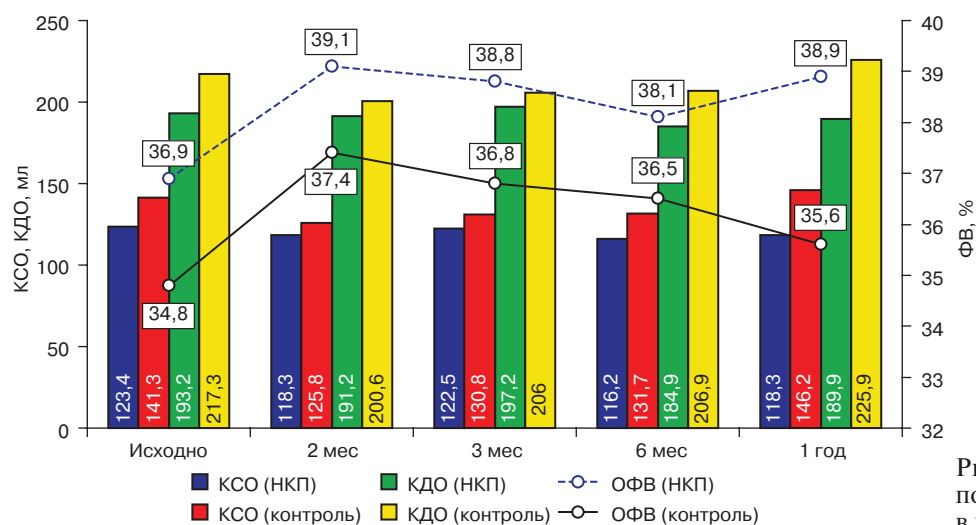


Рис. 8. Динамика показателей ЭхоКГ в покое

диастолического объемов ЛЖ (КСО, КДО) и сократительной способности сердца, которая оценивается по величине общей фракции выброса.

Проведенный анализ показал некоторое уменьшение КСО и КДО как в группе пациентов, прошедших курс НКП (сразу по его окончании), так и среди больных, получавших только медикаментозную терапию (через 2 мес), но на протяжении всего периода наблюдения ни в одной из групп объемные показатели ЛЖ существенно не отклонялись от исходных значений ($p = \text{НД}$ во всех случаях). При этом динамика сократительной способности миокарда ЛЖ (также в обеих группах) проявилась четким улучшением средних величин ОФВ, но, как и в случае с параметрами объемов, достоверных различий по сравнению с исходными данными не получено ($p = \text{НД}$ во всех случаях). И все же обращает на себя внимание определенная стабильность показателей ОФВ в группе наружной контрпульсации в отличие от группы медикаментозной терапии, где прослеживается тенденция к ее снижению с максимально низкими значениями к концу года (рис. 8).

У такой специфической категории пациентов известный интерес представляет возможность влияния на функциональное состояние эндотелия, что определяется пробой на эндотелийзависимую вазодила-

тацию. В обеих группах уже к первому контрольному сроку отмечена тенденция, свидетельствующая об улучшении этого параметра. Тем не менее после курса контрпульсации достоверные различия не утрачиваются на протяжении 6 мес наблюдения ($p = 0,004$, $p < 0,03$ и $p < 0,05$ для 2, 3 и 6-го мес соответственно), в то время как в группе медикаментозной терапии о существенной значимости ($p = \text{НД}$ во всех случаях) полученных результатов говорить не приходится. В любом случае необходимо отметить, что в обеих группах анализируемые величины были значительно ниже принятых для данного параметра норм ($> 11\%$) (рис. 9).

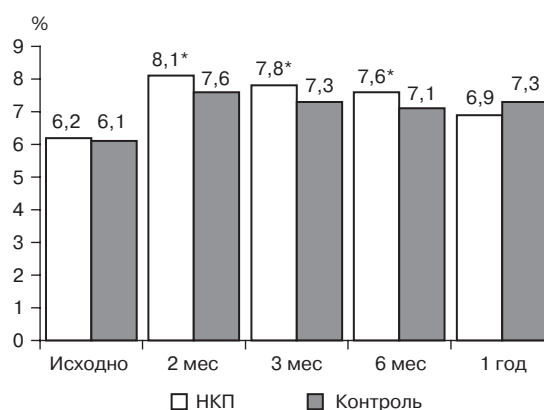


Рис. 9. Проба на эндотелийзависимую вазодилатацию
* $p < 0,05$.

Учитывая специфику отобранной группы пациентов, значение самой НКП и имеющийся клинический опыт, интерес представляет влияние данной терапевтической стратегии на параметры центральной и периферической гемодинамики, которые мы анализировали путем измерения частоты сердечных сокращений, артериального давления, сердечного индекса, общего периферического сопротивления (рис. 10).

Для пациентов, направленных нами на НКП, не характерны низкие значения артериального давления. Такие больные, несмотря на в целом яркий положительный эффект лекарственной терапии, гораздо чаще встречались в контрольной группе, но без существенных различий по отношению к группе контрпульсации. Что же

касается частоты сердечных сокращений (ЧСС), то как в одной группе, так и в другой в подавляющем большинстве случаев ее величина не превышала 90 уд/мин. Динамическое наблюдение на протяжении 1-го года показало, что в обеих группах АД (систолическое, диастолическое и среднее) не отличалось значимыми колебаниями ($p = \text{НД}$ во всех случаях). Эффективно воздействовать удалось на величину ЧСС, которая на протяжении всего срока наблюдения была ниже исходных значений. Причем достоверные различия в контрольной группе регистрировались через 2 ($p = 0,014$), 3 ($p = 0,038$) и 6 ($p = 0,032$) мес, в группе НКП – на всех контрольных сроках ($p = 0,005$ для 2-го и 6-го мес, $p = 0,022$ – для 3-го мес, $p = 0,003$ – для 1-го года).

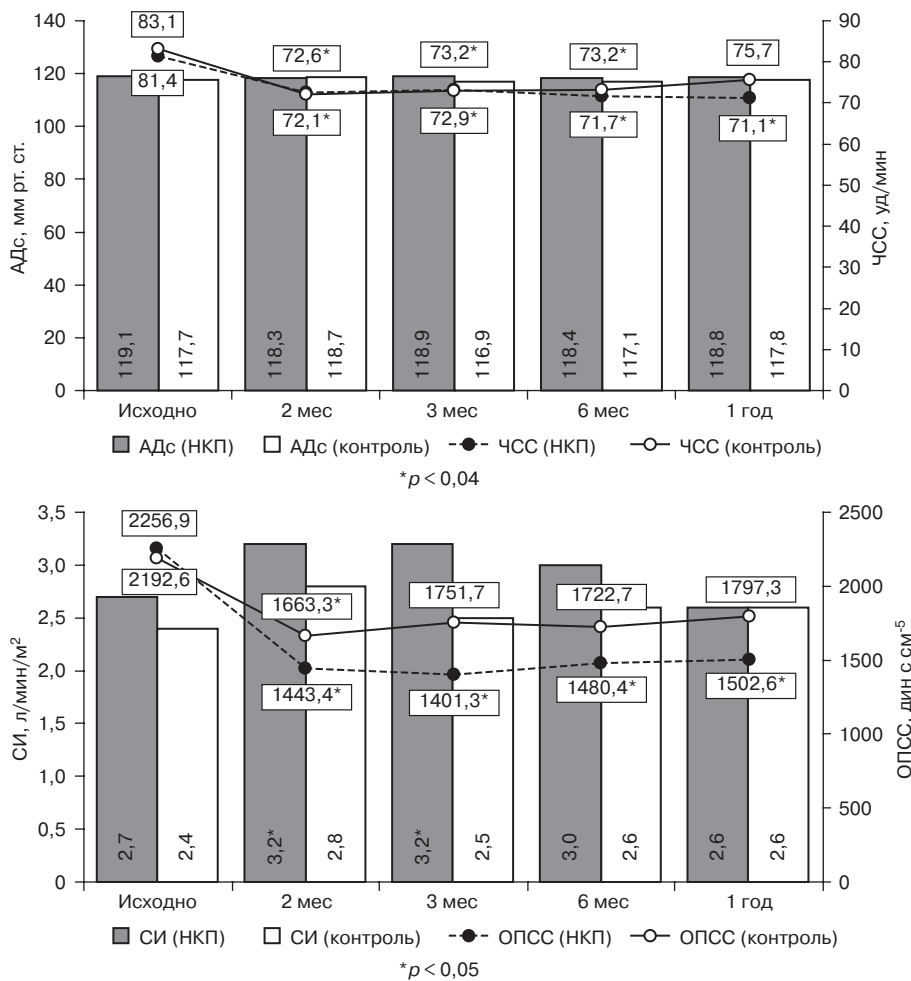


Рис. 10. Тетраполярная грудная импедансометрия (параметры гемодинамики)

В контрольной группе на фоне проводимого лечения отмечена некоторая тенденция к улучшению сердечного индекса, но изменения не носили достоверного характера ($p = \text{НД}$ во всех случаях). В то же время после окончания курса наружной контрпульсации мы наблюдали существенное увеличение сердечного индекса ($p = 0,014$). Статистически значимые различия по сравнению с первоначальными данными сохранялись и на 3-м мес наблюдения ($p = 0,024$). К полугодовому контрольному сроку достоверность различий нивелировалась ($p = \text{НД}$). В дальнейшем мы отмечали снижение этих величин фактически до уровня исходных.

При оценке общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) наблюдались более яркие изменения, проявившиеся динамичным снижением его величин по окончании курса НКП ($p < 0,0001$), причем результат, которого удалось добиться, стойко сохранялся на всех контрольных сроках. Коррекция медикаментозной терапии также способствовала положительному эффекту в плане воздействия на периферическое сопротивление, но статистически значимые ($p = 0,044$) различия были получены только на 2-м мес наблюдения.

В качестве достаточно надежного биохимического маркера сердечной недостаточности на сегодняшний день рассматривается N-терминальный фрагмент мозгового

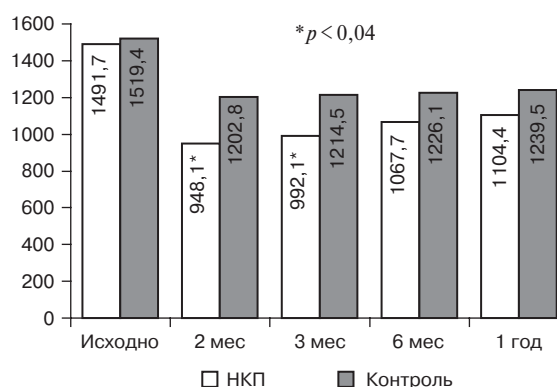


Рис. 11. Динамика концентрации NT-проBNP (пг/мл)

натрийуретического пептида (NT-проBNP). Положительная его динамика, особенно ярко проявившаяся на первых контрольных сроках, совершенно очевидна и в группе НКП, и в группе медикаментозной терапии (рис. 11). Тем не менее на фоне изолированного использования фармакологических средств выраженных различий по сравнению с исходными данными мы не получили ($p = \text{НД}$ во всех случаях); снижение же концентрации NT-проBNP в группе контрпульсации принимало характер статистической значимости на 2-м и 3-м мес обследования ($p < 0,003$ и $p < 0,03$ соответственно).

Таким образом, в группе больных с сердечной недостаточностью, обусловленной ИБС, наружную контрпульсацию можно рассматривать как эффективный и безопасный метод в комплексном лечении пациентов данной категории.

Ю. И. Бузиашвили, И. В. Кокшенёва, С. А. Шеданиа, Ш. Х. Самадов, Р. Р. Мадалимов (Москва)

Влияние объема необратимой дисфункции и жизнеспособного миокарда на отдаленные результаты лечения больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью

При ишемической болезни сердца (ИБС) развитие дисфункции левого желудочка (ЛЖ) связано с наличием и обшир-

ностью рубцового поражения миокарда, а также ишемическими и постишемическими изменениями сократимости миокарда.

Объем жизнеспособного миокарда и рубцовой ткани играет значимую роль в прогнозе восстановления функции миокарда после реваскуляризации, а при естественном течении заболевания – в дальнейшем развитии и прогрессировании сердечной недостаточности.

Целью нашего исследования было проведение сравнительного анализа отдаленных результатов лечения у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от объема жизнеспособного и рубцовоизмененного миокарда при хирургическом и медикаментозном подходах.

В исследование были включены 78 больных ИБС с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 40% по данным эхокардиографии) и с клинической картиной хронической сердечной недостаточности I–IV ФК (по NYHA), чья судьба была прослежена на протяжении от 1 года до 12 лет после выписки из стационара.

Объем жизнеспособного и рубцового миокарда оценивался при стресс-эхокардиографии с малыми дозами добутами-на. Пациенты с рубцовым поражением, охватывающим 50% (8 сегментов) сегментов ЛЖ и более, расценивались как пациенты с преобладанием рубцового поражения миокарда. Больные, у которых рубцовое поражение охватывало менее 50% сегментов ЛЖ, относились к пациентам с преобладанием жизнеспособного миокарда.

Было выделено четыре группы больных:

– 1-я группа ($n = 19$) – больные с преобладанием рубцового поражения миокарда, которым выполнено хирургическое лечение;

– 2-я группа ($n = 41$) – больные с преобладанием жизнеспособного миокарда, которым выполнялось хирургическое лечение;

– 3-я группа ($n = 10$) – больные с преобладанием рубцового поражения миокарда, находившиеся на медикаментозной терапии;

– 4-я группа ($n = 8$) – больные с преобладанием жизнеспособного миокарда, находившиеся на медикаментозной терапии.

Клинические данные больных всех четырех групп на начало наблюдения представлены в таблице 1. Среди пациентов хирургических групп (1-я и 2-я группы) существенно преобладала доля больных с высоким функциональным классом стенокардии (III–IV ФК), тогда как среди пациентов медикаментозных групп (3-я и 4-я группы) преобладали пациенты с I–II ФК стенокардии. По тяжести симптомов сердечной недостаточности на начало наблюдения группы были сопоставимы.

В таблице 2 представлена характеристика выполненных операций в хирургических группах.

Глобальная сократительная функция ЛЖ – ФВ ЛЖ в состоянии покоя достоверно между группами не различалась ($p > 0,05$). При инфузии малых доз (МД) добутамина в группах с преобладанием

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных четырех групп

Показатель	Рубц. миокард (хир. лечение)	Жизн. миокард (хир. лечение)	Рубц. миокард (мед. лечение)	Жизн. миокард (мед. лечение)
Стенокардия				
I–II ФК	21%	17%	50%	50%
III–IV ФК	74%	83%	30%	38%
отсутствует	5%	0	20%	12%
Количество ИМ	1,31 ± 0,11	1,28 ± 0,1	1,33 ± 0,17	1,0 ± 0,231
ХСН (по NYHA)				
I–II ФК	53%	68%	60%	62%
III–IV ФК	47%	32%	40%	38%

Таблица 2

**Характеристика
выполненных вмешательств
(группы хирургического лечения)**

Вмешательства	Количество
АКШ	29
АКШ+резекция АнЛЖ	30
АКШ+пластика МК	9
АКШ+протезирование МК	5
Из них пластика ТК	5
Среднее количество шунтов	2,64 ± 0,08
Полная реваскуляризация миокарда	90%
ТЛБАП	14
Количество стентированных артерий	1,73 ± 0,08

жизнеспособного миокарда наблюдался более значительный прирост ФВ ЛЖ и более значительный миокардиальный резерв. Конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО) в двух хирургических группах статистически не различались ($p > 0,05$). В медикаментозных группах КДО был больше в группе с преобладанием рубцового поражения миокарда ($p = 0,02$). Индекс нарушения сегментарной сократимости (ИНСС) ЛЖ в состоянии покоя и на малых дозах добутина был достоверно

больше в группах с преобладанием рубцового поражения миокарда ($p < 0,001$).

В группах с преобладанием рубцового поражения миокарда значительно чаще встречались пациенты с постинфарктной аневризмой ЛЖ (АнЛЖ): в хирургической группе – 84%, в медикаментозной – 80%, тогда как в группах с преобладанием жизнеспособного миокарда – в хирургической частота постинфарктной АнЛЖ составила 51%, в медикаментозной – 13% ($p < 0,01$). Площадь аневризмы была достоверно больше в группах с преобладанием рубцового поражения ($p < 0,001$).

Анализ сегментарной функции миокарда ЛЖ выявил превалирование доли сегментов с рубцовым поражением в 1-й и 3-й группах и с жизнеспособным миокардом – во 2-й и 4-й группах (рис. 1).

Сравнение отдаленных результатов лечения больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью и тяжелой дисфункцией ЛЖ показало, что при сопоставимой исходной тяжести клинических и структурно-функциональных параметров в группах больных с преобладанием рубцового и жизнеспособного миокарда имеются существенные различия отдаленных результатов лечения как при хирургическом,

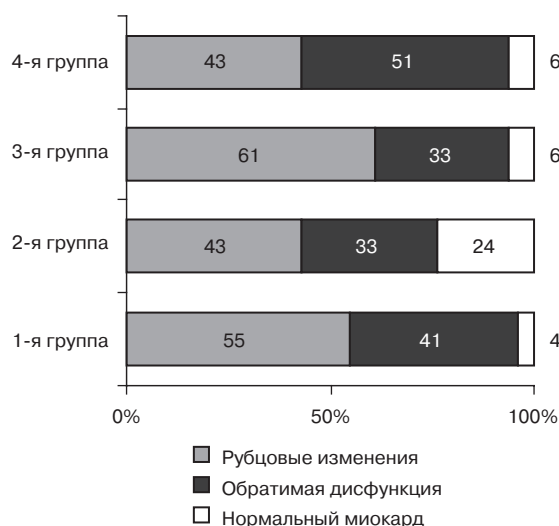
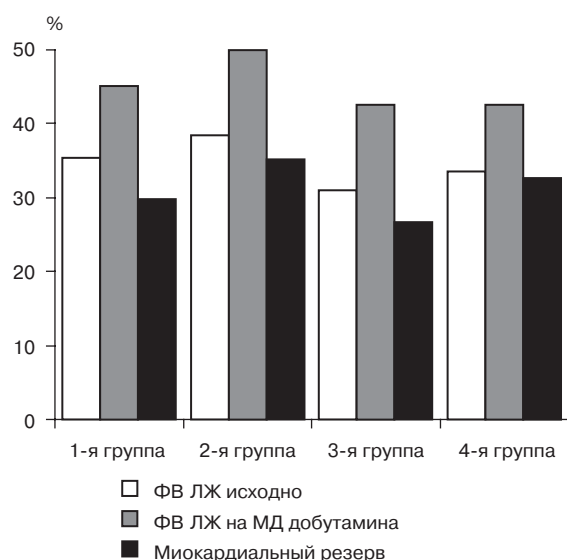


Рис. 1. Сегментарная сократительная функция и миокардиальный резерв в четырех группах (на начало наблюдения)

так и при медикаментозном подходе: среднее количество госпитализаций в год больше в группах с преобладанием рубцового поражения миокарда, однако различия с двумя другими группами статистически недостоверны ($p=0,07$).

После хирургического лечения в группе больных с преобладанием обратимой дисфункции миокарда существенно уменьшилось число больных с симптомами ХСН, уменьшилась тяжесть проявлений сердечной недостаточности. Тогда как в хирургической группе с преобладанием рубцового поражения миокарда тяжесть симптоматики ХСН существенно не изменилась. В отдаленном периоде различия между двумя хирургическими группами статистически достоверны по числу

больных без симптомов ХСН ($p=0,005$) и с тяжелыми проявлениями сердечной недостаточности III–IV ФК (по NYHA) ($p=0,0001$).

В группах, получавших медикаментозную терапию, в отдаленные сроки наблюдения у всех пациентов имелись симптомы ХСН, с тенденцией к прогрессированию сердечной недостаточности. Различия между двумя медикаментозными группами (с преобладанием рубцового и жизнеспособного миокарда) по числу больных с I–II ФК и III–IV ФК (по NYHA) статистически недостоверны ($p=0,18$).

В группе хирургического лечения с преобладанием жизнеспособного миокарда в отдаленные сроки наблюдаются значитель-

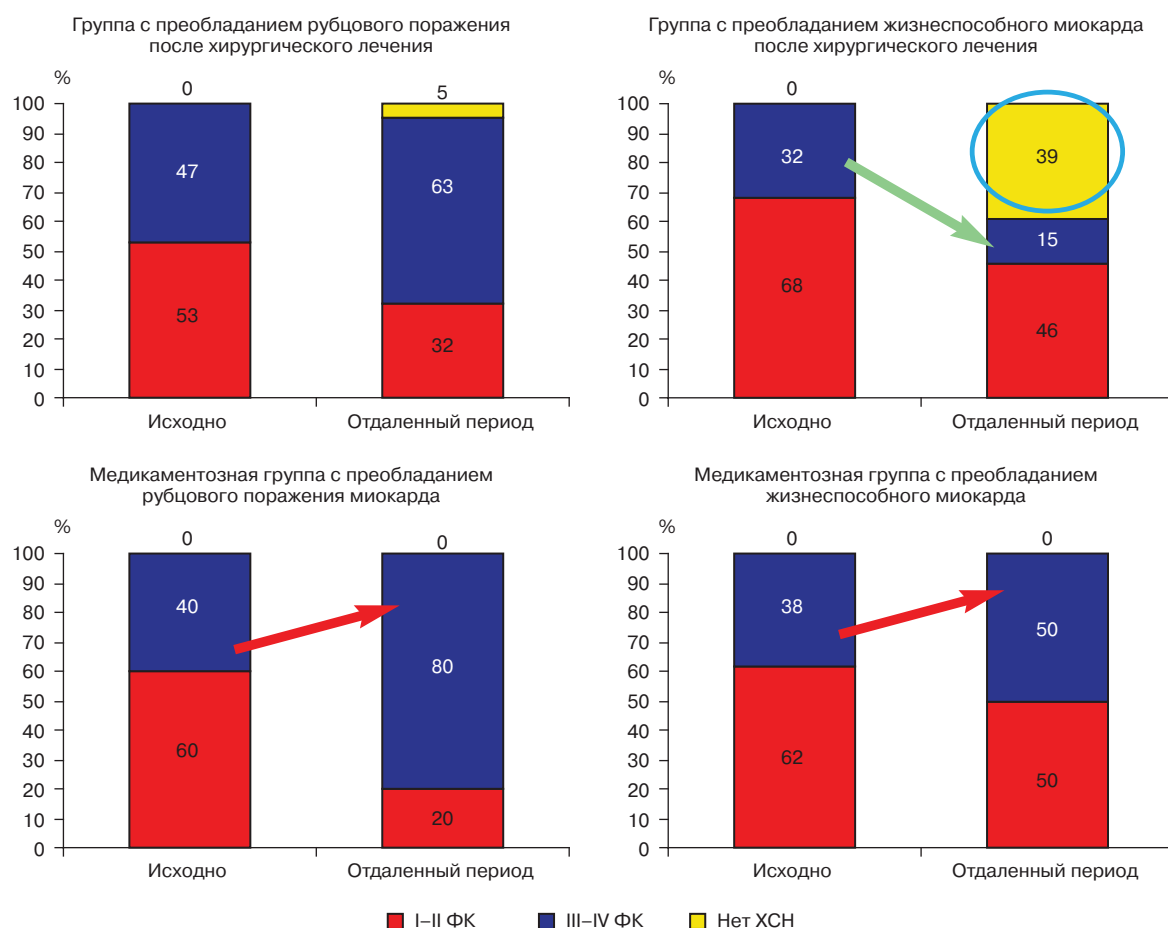


Рис. 2. Динамика функционального класса сердечной недостаточности (по NYHA) в отдаленные сроки наблюдения в зависимости от объема обратимой и необратимой дисфункции миокарда

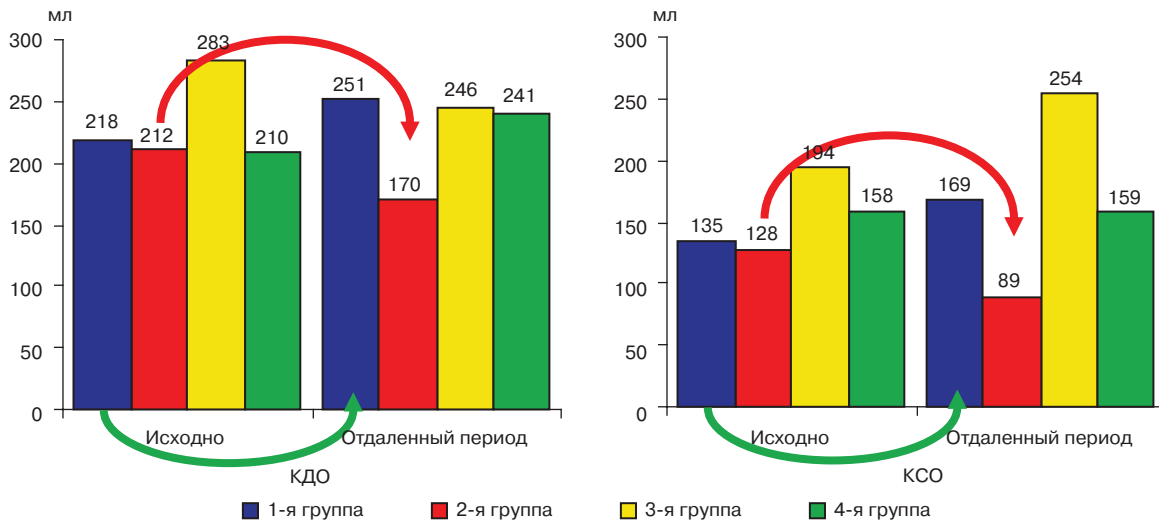


Рис. 3. Динамика объемных показателей ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения в зависимости от объема необратимой и обратимой дисфункции миокарда

ное уменьшение объемных показателей ЛЖ, улучшение глобальной сократительной функции ЛЖ. В хирургической группе с преобладанием рубцового поражения миокарда не отмечено существенного улучшения глобальной сократительной функции ЛЖ по сравнению с показателями в начале наблюдения, объемные показатели ЛЖ имеют тенденцию к увеличению по сравнению с исходными данными. Структурно-функциональные параметры сердца статистически значимо различаются между двумя хирургическими группами (рис. 2).

В группах медикаментозного лечения в отдаленные сроки наблюдения отмечены прогрессирование дилатации левых отделов сердца, более выраженная отрицательная динамика прослеживается в группе с преобладанием рубцового поражения миокарда. В отдаленные сроки наблюдения 3-я и 4-я группы статистически значимо различаются по структурно-функциональным показателям (рис. 3, 4).

Анализ отдаленной выживаемости больных с хронической сердечной недостаточностью и тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ показал, что после хирургического лечения 8-летняя выживаемость достоверно различается в группах больных с преобладанием рубцового

(47%) и жизнеспособного (90%) миокарда ($p = 0,005$) (рис. 5).

Пятилетняя выживаемость больных ИБС с ХСН, находящихся на медикаментозной терапии, статистически не различается в группах с преобладанием рубцового (40%) и жизнеспособного (65%) миокарда ($p = 0,21$) (рис. 6).

При сравнении отдаленной выживаемости пациентов с преобладанием рубцового поражения миокарда при хирургическом

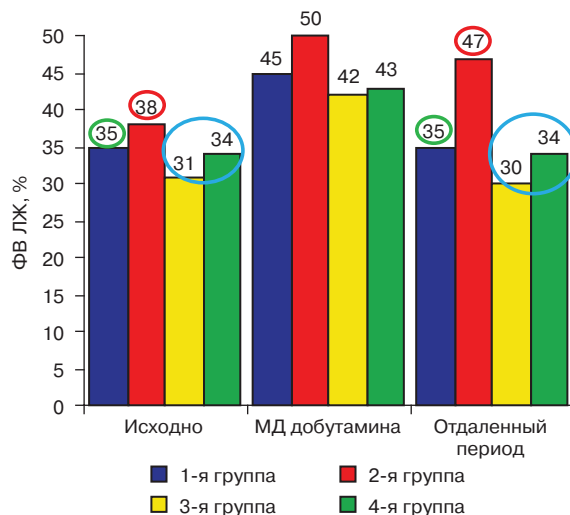


Рис. 4. Динамика фракции выброса ЛЖ в отдаленные сроки наблюдения в зависимости от объема обратимой и необратимой дисфункции миокарда

$U1 = -4,675$, стандартная ошибка = 1,479
 $z = -3,162$, $p = 0,002$
 С поправкой Йейтса $z = 2,824$, $p = 0,005$

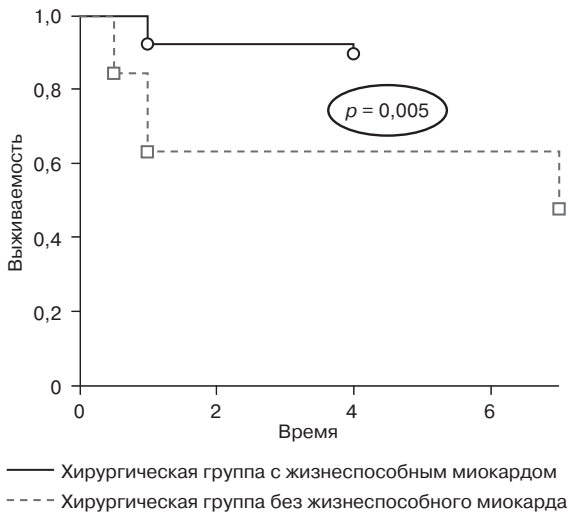


Рис. 5. Сравнение кривых выживаемости больных ИБС с ХСН с преобладанием рубцового и жизнеспособного миокарда при хирургическом лечении по методу Каплана–Мейера

и медикаментозном методах лечения показатели статистически не различаются ($p = 0,98$). Тогда как при сравнении выживаемости пациентов с преобладанием жизнеспособного миокарда различия между группами хирургического и медикаментозного лечения статистически значимы ($p = 0,006$).

Нами было проанализировано прогностическое значение 23 клинических и функциональных параметров. По результатам проведенного анализа значимыми предикторами выживаемости в течение 7 лет у больных ИБС с ХСН после хирургического лечения являются:

- КСО менее 150 мл, $\chi^2 = 6,1$, $p = 0,014$;
- прирост ФВ ЛЖ более чем на 30% от исходного на малых дозах добутина, $\chi^2 = 6,71$, $p = 0,01$;
- наличие жизнеспособного миокарда в более 50% сегментов ЛЖ, $\chi^2 = 9,9$, $p = 0,003$;
- фракционное изменение площади (ФИП) ПЖ более 25%, $\chi^2 = 8,71$, $p = 0,003$;
- диастолическая площадь (S(d)) ПЖ менее 20 см², $\chi^2 = 4,86$, $p = 0,027$;

$U1 = 2,123$, стандартная ошибка = 1,301
 $z = 1,632$, $p = 0,103$
 С поправкой Йейтса $z = 1,248$, $p = 0,212$

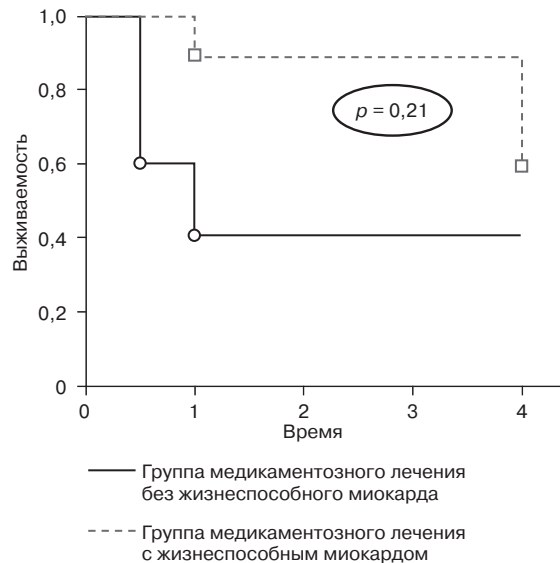


Рис. 6. Сравнение кривых выживаемости больных ИБС с ХСН с преобладанием рубцового и жизнеспособного миокарда при медикаментозном лечении по методу Каплана–Мейера

- среднее давление в ЛА менее 35 мм рт. ст., $\chi^2 = 4,69$, $p = 0,03$;
- выполнение полной реваскуляризации миокарда, $\chi^2 = 18,53$, $p = 0,0001$;
- выполнение реконструкции ЛЖ при постинфарктной аневризме ЛЖ, $\chi^2 = 7,83$, $p = 0,005$;
- отсутствие значимой митральной регургитации (3–4 степени) после операции, $\chi^2 = 7,39$, $p = 0,007$ (см. рис. 6).

Анализ таких показателей, как КДО ЛЖ ($\chi^2 = 0,4$, $p = 0,53$), индекс сферичности ЛЖ ($\chi^2 = 1,92$, $p = 0,17$), функциональный класс сердечной недостаточности (по NYHA) в начале наблюдения ($\chi^2 = 3,27$, $p = 0,07$), не показал их прогностического значения.

Таким образом, наши результаты свидетельствуют, что наиболее значимыми факторами, определяющими высокие показатели отдаленной выживаемости пациентов с ХСН после хирургического лечения, являются: удовлетворительная сократительная функция ЛЖ, наличие

жизнеспособного миокарда, сохранная функция ПЖ, а также факторы, связанные с хирургической тактикой: полнота реваскуляризации миокарда, восстановление физиологической формы и объема ЛЖ при постинфарктной аневризме ЛЖ и коррекция значимой митральной регургитации.

Анализ стратификации риска в группе медикаментозного лечения показал, что значимыми предикторами неблагоприятного исхода (смерть) в течение 3 лет у больных ИБС с ХСН при медикаментозном лечении являются:

- рестриктивный тип (II тип) диастолической дисфункции ЛЖ, $\chi^2 = 3,47$, $p = 0,05$;

- ФИП ПЖ менее 25%, $\chi^2 = 3,47$, $p = 0,05$;

- диастолическая площадь (S(d)) ПЖ более 20 см², $\chi^2 = 4,43$, $p = 0,035$;

- наличие клинических симптомов правожелудочковой недостаточности (гепатомегалия, отеки нижних конечностей, гидроторакс), $\chi^2 = 4,49$, $p = 0,026$.

Анализ таких показателей, как КДО ЛЖ ($\chi^2 = 1,14$, $p = 0,29$), КСО ЛЖ ($\chi^2 = 1,02$, $p = 0,31$), индекс сферичности ЛЖ ($\chi^2 = 0,74$, $p = 0,39$), ФВ ЛЖ ($\chi^2 = 3,46$, $p = 0,063$), объем рубцового и жизнеспособного миокарда ($\chi^2 = 3,0$, $p = 0,08$), наличие и тяжесть митральной регургитации ($\chi^2 = 0,67$, $p = 0,41$), уровень давления в ЛА ($\chi^2 = 1,37$, $p = 0,24$), количество пораженных коронарных артерий ($\chi^2 = 1,16$, $p = 0,28$), поражение ствола ЛКА ($\chi^2 = 0,88$, $p = 0,35$), функциональный класс стенокардии ($\chi^2 = 3,14$, $p = 0,08$), функциональный класс сердечной недостаточности (по NYHA) в начале наблюдения ($\chi^2 = 1,27$, $p = 0,26$), не показал их прогностического значения.

Таким образом, при естественном течении заболевания у больных ИБС с ХСН, находившихся на медикаментозной терапии, наиболее значимыми факторами, определяющими неблагоприятный прогноз, являются: рестриктивный характер диасто-

лического наполнения ЛЖ и наличие дисфункции ПЖ по эхокардиографическим и клиническим данным.

Выводы

1. Существенное значение при определении тактики лечения больных ИБС с низкой сократительной функцией ЛЖ имеет диагностика жизнеспособного миокарда.

2. В группе хирургического лечения с преобладанием жизнеспособного миокарда в отдаленные сроки наблюдаются значительное уменьшение объемных показателей ЛЖ, улучшение глобальной сократительной функции ЛЖ, улучшение клинических симптомов ХСН. В хирургической группе с преобладанием рубцового поражения миокарда не отмечено существенного улучшения глобальной сократительной функции ЛЖ по сравнению с показателями в начале наблюдения, объемные показатели ЛЖ имеют тенденцию к увеличению по сравнению с исходными данными. Структурно-функциональные параметры сердца статистически значимо различаются между двумя хирургическими группами.

3. В группах медикаментозного лечения в отдаленные сроки наблюдения отмечено прогрессирование дилатации левых отделов сердца, более выраженная отрицательная динамика прослеживается в группе с преобладанием рубцового поражения миокарда. В отдаленные сроки наблюдения 3-я и 4-я группы статистически значимо различаются по структурно-функциональным показателям.

4. Пятилетняя выживаемость больных ИБС с ХСН, находящихся на медикаментозной терапии, статистически не различается в группах с преобладанием рубцового (40%) и жизнеспособного (65%) миокарда ($p = 0,21$).

5. При сравнении отдаленной выживаемости пациентов с преобладанием рубцового поражения миокарда при хирургическом и медикаментозном методах лечения показатели статистически не различаются

($p = 0,98$). Тогда как при сравнении выживаемости пациентов с преобладанием жизнеспособного миокарда различия между группами хирургического и медикаментозного лечения статистически значимы ($p = 0,006$).

6. Значимыми предикторами выживаемости в течение 7 лет у больных ИБС с ХСН после хирургического лечения являются:

- КСО менее 150 мл ($\chi^2 = 6,1, p = 0,014$);
- прирост ФВ ЛЖ более чем на 30% от исходного на малых дозах добутамина ($\chi^2 = 6,71, p = 0,01$);
- наличие жизнеспособного миокарда в более 50% сегментов ЛЖ ($\chi^2 = 9,9, p = 0,003$);
- ФИП ПЖ более 25% ($\chi^2 = 8,71, p = 0,003$);
- диастолическая площадь ПЖ менее 20 см² ($\chi^2 = 4,86, p = 0,027$);
- среднее давление в ЛА менее 35 мм рт. ст. ($\chi^2 = 4,69, p = 0,03$);

– выполнение полной реваскуляризации миокарда ($\chi^2 = 18,53, p = 0,0001$);

– выполнение реконструкции ЛЖ при постинфарктной аневризме ЛЖ ($\chi^2 = 7,83, p = 0,005$);

– отсутствие значимой митральной регургитации (3–4 степени) после операции ($\chi^2 = 7,39, p = 0,007$).

7. Значимыми предикторами неблагоприятного исхода (смерть) в течение 3 лет у больных ИБС с ХСН при медикаментозном лечении являются:

– рестриктивный тип диастолической дисфункции ЛЖ ($\chi^2 = 3,47, p = 0,05$);

– ФИП ПЖ менее 25% ($\chi^2 = 3,47, p = 0,05$);

– диастолическая площадь ПЖ более 20 см² ($\chi^2 = 4,43, p = 0,035$);

– наличие клинических симптомов правожелудочковой недостаточности (гепатомегалия, отеки нижних конечностей, гидроторакс) ($\chi^2 = 4,49, p = 0,026$).

*С. Т. Мацкеплишвили, И. П. Шуваев, Е. М. Суркичина, Э. У. Асымбекова,
Э. Ф. Тугеева (Москва)*

Инсулинорезистентность и степень распространённости коронарного атеросклероза у мужчин и женщин с метаболическим синдромом

Целью настоящей работы послужило проведение корреляционного анализа между выраженностью инсулинорезистентности и распространённостью коронарного атеросклероза у мужчин и женщин с метаболическим синдромом (МС).

В России распространённость метаболического синдрома составляет 21%, в США – 25%, в странах Восточной Азии – 10%. Распространённость данного синдрома в разных регионах мира отражена на рисунке 1.

В таблице представлена клиническая характеристика больных, включённых в наше исследование. Всего в исследование вошли 77 больных. Пациенты были разделены на две группы: первую группу ($n = 59$) составили мужчины, вторую группу ($n = 18$) – женщины с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца. Средний возраст у мужчин составил $52,2 \pm 1,3$, у женщин $61,4 \pm 2,2$ года. Обе группы были сопоставимы по длительности ИБС: в первой группе она достигала



Рис. 1. Распространенность метаболического синдрома в популяциях взрослого населения

7,6 ± 0,8, во второй – 9,9 ± 1,8 года, по индексу массы тела: 35,4 ± 0,6 кг/м² у мужчин, 36,7 ± 0,9 кг/м² у женщин, окружность талии в первой группе составила 119 ± 1,3, во второй – 119 ± 2,1 см. Сахарный диабет отмечался у 40,6 и 33% больных первой и второй групп соответственно. Также не было выявлено достоверной разницы между группами по уровню артериального давления. Артериальная гипертензия I степени была выявлена у 0,08 ± 0,04% пациентов первой группы и у 0,11 ± 0,07% пациентов второй группы, II степени – у 0,43 ± 0,06 и 0,33 ± 0,11%, III степени – у 0,45 ± 0,06 и 0,56 ± 0,12% пациентов соответственно.

На рисунке 2 представлен пациент с метаболическим синдромом, мужчина 50 лет,

с ожирением I степени, также у него определены артериальная гипертензия I степени, повышение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), нарушена толерантность к глюкозе. Степень риска развития внезапных коронарных осложнений у такого пациента составила 10%.

Всем пациентам первой и второй групп проводился комплекс неинвазивной и инвазивной диагностики, который включал общеклиническое обследование, электрокардиографию, эхокардиографию, стресс-эхокардиографию, холтеровское

Клиническая характеристика больных с МС

Показатель	1-я группа	2-я группа
Общая численность	59 (100%)	18 (100%)
Возраст, лет	55,2 ± 1,3	61,4 ± 2,2
Длительность ИБС, лет	7,6 ± 0,8	9,9 ± 1,8
Артериальная гипертензия, %		
I ст.	0,08 ± 0,04	0,11 ± 0,07
II ст.	0,43 ± 0,06	0,33 ± 0,11
III ст.	0,45 ± 0,06	0,56 ± 0,12
Индекс массы тела, кг/м ²	35,4 ± 0,6	36,7 ± 0,9
Объем талии, см	119 ± 1,3	119 ± 2,1
Сахарный диабет II типа	24 (40,6%)	6 (33%)



Мужчина 50 лет

АД – 160/98 мм рт. ст.	(↑18%)
Окружность талии – 111 см	(↑8%)
ИМТ – 32 кг/м ²	(↑18%)
ХС ЛПНП – 4,8 ммоль/л	(↑38%)
Триглицериды – 2,6 ммоль/л	(↑50%)
ХС ЛПВП – 0,8 ммоль/л	(↓20%)
Глюкоза натощак – 6,2 ммоль/л	
Глюкоза через 2 ч после ТТГ – 9,3 ммоль/л	(↑20%)
Коронарный риск по SCORE – 10%	(↑100%)

Рис. 2. Клинико-биохимические параметры среднестатистического пациента с метаболическим синдромом

мониторирование, суточное мониторирование артериального давления, коронарографию. Определялся уровень свободного инсулина, С-пептида, лептина, глюкозы, холестерина и его фракций.

При проведении оценки нарушения углеводного обмена было выявлено, что уровень инсулина находился в пределах нормы в обеих группах и составил 17,8 мкЕД/мл в первой группе и 12,8 мкЕД/мл во второй группе, содержание глюкозы крови было повышено в обеих группах и достигало у мужчин 7,55 ммоль/л и у женщин – 7,5 ммоль/л, без достоверной разницы между группами. Однако после расчета индексов инсулинорезистентности по показателям глюкозы и инсулина в кро-

ви оказалось, что инсулинорезистентность выражена у пациентов первой группы. Индекс CARO составил в первой группе 1,4 и 0,7 – во второй, индекс HOMA IR – 5,8 и 4,1 соответственно (рис. 3).

Анализ липидного обмена (рис. 4) выявил повышенный уровень общего холестерина (ОХЛ), липопротеидов низкой плотности и триглицеридов (ТГ) в обеих группах. ОХЛ в 1-й группе составил 6,15, во 2-й – 5,9 ммоль/л, уровень ЛПНП у мужчин достигал 3,6, у женщин – 3,35 ммоль/л соответственно, ТГ в первой группе – 2,37, во второй – 2,19 ммоль/л, без достоверной разницы между группами. Достоверная разница была получена по уровню

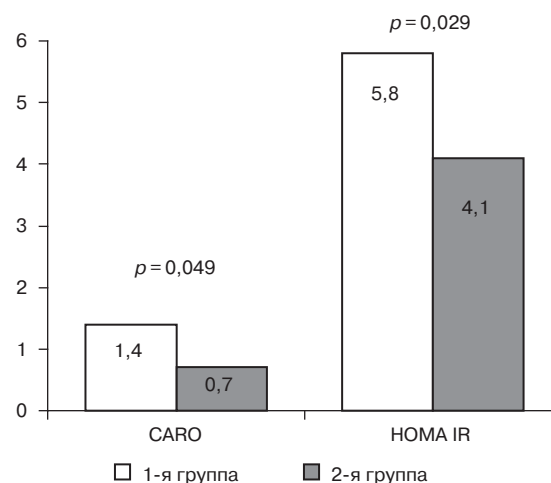
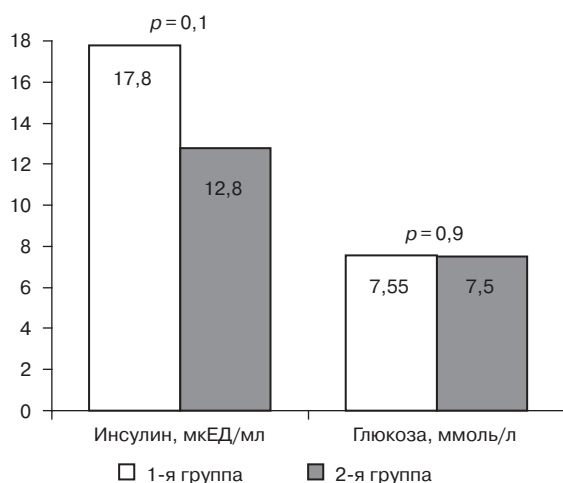


Рис. 3. Показатели углеводного обмена и инсулинорезистентности

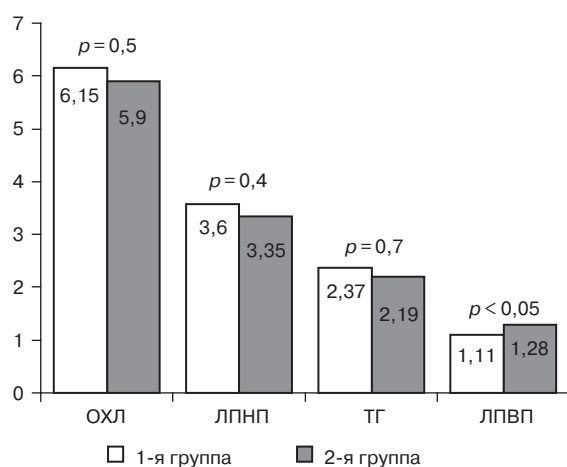


Рис. 4. Показатели липидного обмена (ммоль/л)

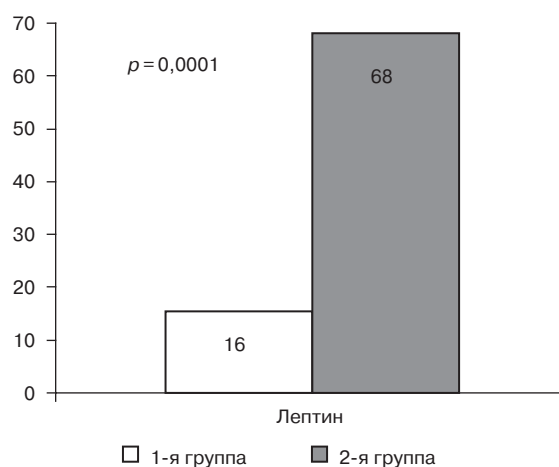


Рис. 5. Уровень лептина (%)

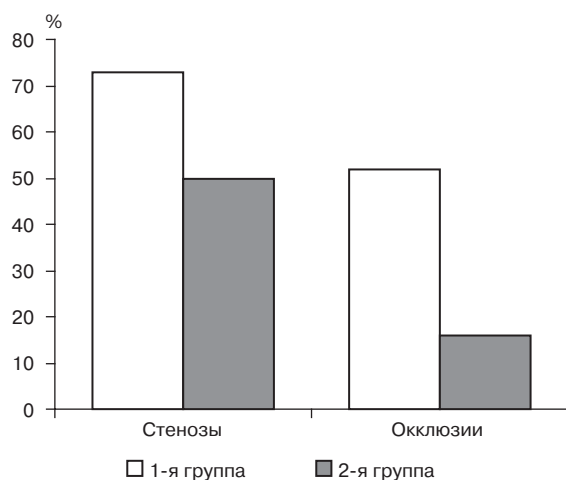


Рис. 6. Поражение коронарного русла

липопротеидов высокой плотности, который был выше у женщин (1,28 ммоль/л), чем у мужчин (1,11 ммоль/л).

На рисунке 5 показан уровень лептина у пациентов обеих групп, он был значимо повышен у женщин и достигал 68%, а у мужчин составил 16%.

Среднее число стенозированных коронарных артерий составило $0,73 \pm 0,05$ в первой группе и $0,5 \pm 0,1$ во второй группе ($p=0,03$). Среднее количество окклюзий – $0,52 \pm 0,11$ и $0,16 \pm 0,09$ ($p=0,008$) соответственно (рис. 6).

Заключение

Метаболический синдром у мужчин сопровождается более агрессивным течением, что характеризуется выраженной инсулинорезистентностью и развитием коронарного атеросклероза, а также меньшим содержанием лептина и ЛПВП в крови.

А. Н. Сумин, О. И. Райх, Е. В. Корок, А. В. Карпович, Я. Е. Бохан, О. Л. Барбараш, Л. С. Барбараш (Кемерово)

Распространенность, влияние на качество жизни типа личности D у пациентов с мультифокальным атеросклерозом

Из факторов, влияющих на степень риска возникновения ишемической болезни сердца (ИБС), в последнее время большое внимание уделяется психосоциальному стрессу (Rozanski A., Blumenthal J. A., Kaplan J., 1999). Взаимосвязь между психосоциальными факторами и развитием и прогрессированием атеросклероза имеет несколько уровней (Kop W. J., 1999) (рис. 1). Во-первых, психотравмирующие ситуации выступают триггером развития острых сосудистых событий, в частности инфаркта миокарда и инсульта (Rosengren A. и соавт., 2004). Эпизодические факторы также связаны с развитием кардиоваскулярных

осложнений в среднесрочной перспективе (до 2 лет). Хронически действующие психологические факторы риска, оказывая влияние на протяжении длительного времени, могут способствовать возникновению и прогрессированию собственно атеросклеротического процесса (Kop W. J., 1999). Среди хронических психосоциальных факторов риска выделяют личностные особенности пациентов, которые могут существенно влиять на ход течения заболевания. Подверженность стрессорным воздействиям и способы реагирования на них могут существенно различаться у отдельных индивидов (Razzini C. и соавт., 2008).



Рис. 1. Психосоциальные факторы риска, влияющие на течение и прогноз ишемической болезни сердца

В последнее время выделен тип личности D (Denollet J., 2005; Denollet J., Sys S. U., Brutsaert D. L., 1995), характеризующийся негативным реагированием (или негативной возбудимостью – *negative affectivity*) и социальным подавлением (*social inhibition*). Под негативным реагированием понимают склонность испытывать повышенные отрицательные эмоции, такие как беспокойство, печаль, пессимизм и др. Социальное подавление ассоциируется со склонностью сдерживать выражение эмоций, с низкой самооценкой и скрытностью. Именно сочетание этих двух компонентов повышает частоту кардиальных событий у пациентов. Заключение в концепции типа D совместное воздействие тенденции переживать негативные эмоции и подавлять выражение этих эмоций в большей степени оказывает неблагоприятное влияние на здоровье, чем отрицательные эмоции сами по себе. Это было продемонстрировано при десятилетнем проспективном наблюдении 303 пациентов с ИБС, в котором смертность пациентов с негативным эмоциональным фоном, но низким уровнем подавления негативных эмоций (9,6%) не отличалась существенно от смертности пациентов с нормальным эмоциональным фоном (10,1%). Только сочетание этих двух компонентов существенно повышало частоту карди-

альных осложнений у пациентов, приводило к возрастанию смертности до 15% ($p=0,014$) (Denollet J. и соавт., 2006). Другими словами, концепция типа D добавляет к исследованиям по стресс-связанной ишемической болезни сердца следующее: способ, которым люди справляются с негативными эмоциями, может быть столь же важен, как и переживание отрицательных эмоций. Тип личности D ассоциируется с разнообразными эмоциональными и социальными затруднениями, включающими депрессивные симптомы, хроническое напряжение, гнев, пессимизм, недостаток ощущаемой социальной поддержки и низкий уровень субъективного самоощущения.

В настоящее время показано (табл. 1), что наличие типа D неблагоприятно влияет на прогноз у различных категорий кардиологических больных: после инфаркта миокарда, при ишемической болезни сердца, после трансплантации сердца, при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Первое исследование, подтверждающее, что тип личности D имеет неблагоприятное воздействие на здоровье у больных, перенесших инфаркт миокарда, было опубликовано в 1995 г. (Denollet J., 2005). Среди всех летальных исходов 73% произошли у пациентов с типом личности D. Риск смерти из-за кардиальных причин у больных с типом личности D возрастал шестикратно по сравнению с больными без типа D. Эти предварительные результаты были подтверждены через год в исследовании с участием 303 больных ИБС. Смертность была выше у больных с типом D по сравнению с больными без типа D (27 против 7%), причем воздействие типа D на смертность от кардиальных и некардиальных причин осталось существенным при включении в модель клинических факторов (наличие сниженной функции левого желудочка, трехсосудистого поражения, низкой толерантности к нагрузке и отсутствие тромболитической терапии). Так, у больных после трансплантации

Таблица 1

Влияние типа личности D на прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях

Авторы	Нозология	Число больных	Сроки наблюдения	Конечные точки	Результат
Denollet J., 1995	ОИМ	105	3,8 года	Общая смертность	Повышение при типе D (39% против 5%; $p < 0,0001$)
Denollet J., 1995	ИБС	303	7,9 года	Смертность	Повышение при типе D (27% против 7%; $p < 0,00001$) ОР 4,1 (95%ДИ 1,9–8,8)
Denollet J., 2007	После трансплантации сердца	51	5,4 года	Смертность	Повышение при типе D (33% против 8%; $p = 0,036$)
Schiffer A. A., 2009	ХСН	232	30,7 мес	Общая смертность	Повышение при типе D (31,3% против 17,4%, $p = 0,04$) ОР 2,16 (95% ДИ 1,05–4,43)

Примечание. ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

сердца после выписки из стационара наличие типа личности D повышало риск смерти в 11 раз по сравнению с пациентами без типа D (33 и 3% соответственно). Среди амбулаторных больных с систолической ХСН с наличием типа D отмечена большая смертность от кардиальных причин (31,3%), чем среди больных без типа D (17,4%).

Нельзя исключить, что психофизиологические особенности больных с типом личности D могут дополнительно сказываться не только на наличии атеросклероза, но и на его распространенности, на числе пораженных сосудистых бассейнов. Однако вопрос о выраженности поведенческого типа D, его влиянии на прогноз, частоту осложнений и качество жизни у пациентов с мультифокальным атеросклерозом до настоящего времени не изучался.

Целью настоящего исследования было изучение распространенности поведенческого типа D у больных с мультифокальным атеросклерозом, выявление его взаимосвязей с качеством жизни и психологическим состоянием больных.

Материал и методы

Нами обследованы 499 пациентов (рис. 2), из них 114 женщин и 385 мужчин (средний возраст $60,7 \pm 7,3$ года), проходивших обследование и лечение в НИИ КПССЗ в период подготовки к плановому опера-

тивному вмешательству на коронарных артериях и других сосудистых бассейнах. В зависимости от числа пораженных (наличие стенозов 50% и более) сосудистых бассейнов больные были разделены на четыре группы: группа 1 ($n = 220$) – пациенты с ИБС и изолированным поражением коронарных артерий, группа 2 ($n = 122$) – пациенты с поражением коронарного русла и значимым поражением экстракраниальных сосудов, 3-я группа ($n = 78$) – пациенты с поражением коронарных артерий и артерий нижних конечностей, 4-я группа ($n = 79$) – пациенты с поражением всех трех сосудистых бассейнов. Наличие стенозов экстракардиальных артерий определяли с помощью ультразвуковых методов исследований (аппарат Aloka 5500) и при необходимости – ангиографии, наличие коронарных стенозов определяли с помощью



Рис. 2. Характеристика обследованных пациентов

Клиническая характеристика больных

Показатель	Группа ИБС (n = 220)	Группа ИБС + КА (n = 122)	Группа ИБС + ПА (n = 78)	Группа ИБС + КА + ПА (n = 79)	p
Возраст, лет	60,5 ± 0,4	59,2 ± 0,7	58,8 ± 1,3	61,8 ± 0,9	0,06
Курение	95 (43,1%)	63 (51,6%)	41 (52,6%)	49 (62,0%)	0,34
АГ	186 (84,5%)	99 (81,1%)	61 (78,2%)	71 (89,9%)	0,69
ФВ ЛЖ, %	58,3 ± 0,6	57,3 ± 1,0	57,9 ± 1,7	57,8 ± 1,3	0,86
ФК стенокардии	2,63 ± 0,04	2,61 ± 0,06	2,33 ± 0,13	2,43 ± 0,09	0,07
СД II типа	34 (15,5%)	20 (16,4%)	12 (15,4%)	14 (17,7%)	0,42
ХОБЛ	22 (10,0%)	11 (9,0%)	6 (7,7%)	6 (7,6%)	0,56
ОНМК или ТИА	5 (2,3%)	32 (26,2%)	6 (7,7%)	20 (25,3%)	0,03

Примечание. ФВ – фракция выброса; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

коронароангиографии (на аппаратах In-pnova или Coroscor). В выделенных группах не было найдено существенных различий по возрасту, полу, числу курящих, наличию систолической дисфункции левого желудочка, функциональному классу (ФК) стенокардии, наличию артериальной гипертензии (АГ) (табл. 2). У пациентов с поражением каротидных бассейнов чаще встречались инсульты или транзиторные ишемические атаки (ТИА) в анамнезе, что вполне объяснимо. Кроме того, группы пациентов были сопоставимы по наличию таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Для определения типа личности D (рис. 3) использовался опросник DS-14 (Denollet J., Sys S. U., Brutsaert D. L., 1995), состоящий из 14 вопросов, включающий подшкалы NA (негативная возбудимость) и SI (социальное подавление). При наличии 10 баллов и выше по каждой из шкал диагностировали тип личности D. Качество жизни оценивали с помощью опросника SF-36 (в том числе шкалы GH – общее состояние здоровья, PF – физическое функционирование, SF – социальное

функционирование, RP – физическое состояние, RE – эмоциональное состояние, BP – интенсивность боли, VT – жизнеспособность, MH – самооценка психического здоровья). Дополнительно определяли уровень депрессии (УД) и тревожности с помощью опросников «шкала депрессии» и Спилберга–Ханина (рис. 4).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни, три и более – с помощью рангового анализа вариаций по Крускалу–Уоллису. Анализ связи количественных признаков проведен методом ранговой корреляции по Спирмену. Уровень статистической значимости (p) был принят равным 0,05.

Шкала DS-14 – опросник для выявления типа личности D	
<u>Я легко вступаю в контакт при встрече с людьми</u>	Подшкала NA – сумма баллов неподчеркнутых вопросов
Я часто суетлив по поводу важных дел	
<u>Я часто разговариваю с незнакомыми людьми</u>	
Я часто чувствую себя несчастным	Подшкала SI – сумма баллов подчеркнутых вопросов
Я часто раздражен	
<u>Я часто чувствую подавленность при общении с людьми</u>	
У меня мрачный взгляд на жизнь	
<u>Мне трудно начать общение</u>	Тип D при NA > 10 баллов и SI > 10 баллов
Я часто бываю в плохом настроении	
<u>Я закрытый человек</u>	
<u>Я предпочитаю держаться на расстоянии от других людей</u>	
Я часто о чем-либо беспокоюсь	
Я часто чувствую подавленность	
<u>В обществе других людей мне трудно найти тему для общения</u>	

Рис. 3. Опросник DS-14

- ◆ Опросник SF-36 – оценка качества жизни
- ◆ Шкала депрессии
- ◆ Опросник Спилберга–Ханина – оценка личностной и реактивной тревожности
- ◆ Опросник Дженкинса – выявление поведенческого типа личности
- ◆ Опросник для выявления типа D (DS-14)
- ◆ Оценка когнитивных функций

Рис. 4. Методы оценки психологического статуса

Результаты исследования

Негативная возбудимость (рис. 5) была наиболее выражена в группах с сочетанным поражением коронарных и периферических артерий и при поражении всех трех сосудистых бассейнов (показатели подшкалы NA опросника DS-14).

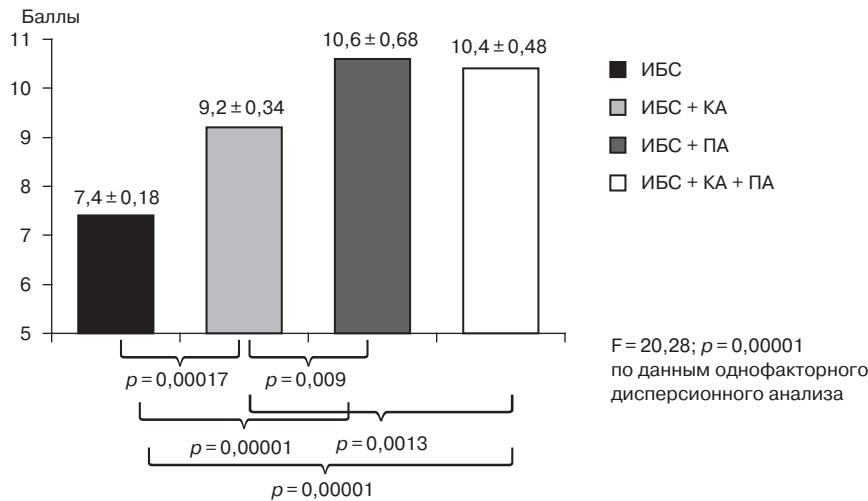


Рис. 5. Значение подшкалы NA опросника DS-14 (негативная возбудимость) у больных с мультифокальным атеросклерозом

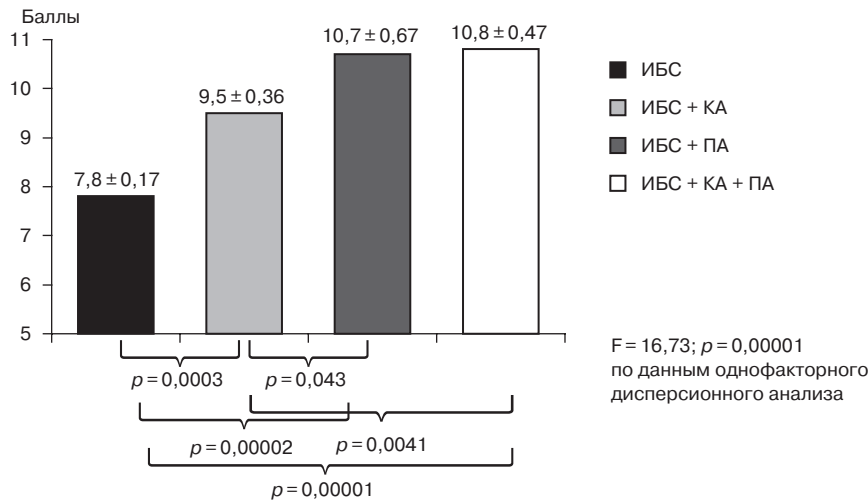


Рис. 6. Значение подшкалы SI опросника DS-14 (социальное подавление) у больных с мультифокальным атеросклерозом

Схожие результаты получены и для второго компонента личностного типа D – социального подавления (рис. 6). Баллы по подшкале SI оказались выше у пациентов с поражением двух и трех сосудистых бассейнов и ниже в 1-й и 2-й группах.

Поэтому неудивительно, что личностный тип D (рис. 7) реже встречался у пациентов группы с наличием только поражения коронарных артерий, чаще – во второй и третьей группах, с поражением двух сосудистых бассейнов. Наиболее часто тип личности D выявляли у пациентов 4-й группы, с поражением трех сосудистых бассейнов ($p=0,0001$).

Уровень депрессии был наименьшим в группе с изолированной ИБС, наивыс-

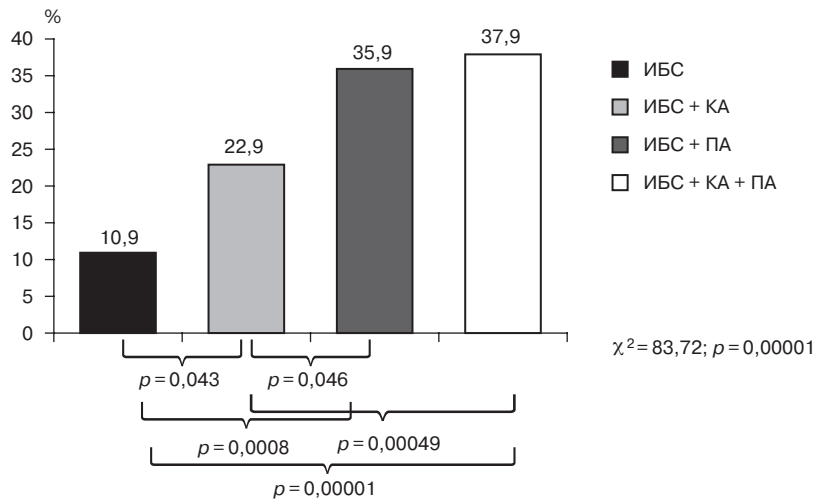


Рис. 7. Распространенность типа личности D у больных с мультифокальным атеросклерозом

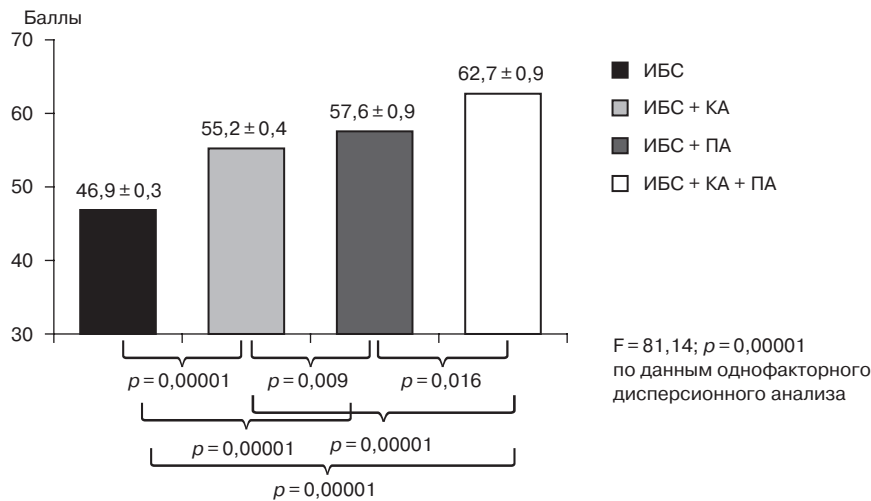


Рис. 8. Уровень депрессии у больных с мультифокальным атеросклерозом

шим — в группе с поражением трех сосудистых бассейнов. При поражении двух сосудистых бассейнов уровень депрессии был выше среди больных с сочетанием ИБС и периферического атеросклероза (рис. 8).

Наивысшие показатели по шкалам опросника SF-36 были у больных изолированной ИБС, что свидетельствовало о их более высоком качестве жизни по сравнению с другими группами пациентов (табл. 3). Несколько ниже были изученные показатели в группе с сочетанием поражения коронарных и каротидных артерий. Наименьшие значения были у пациентов с поражением артерий нижних конечностей, причем для этих больных уже не играло большой роли, сколько —

два или три — сосудистых бассейна у них поражены. Различия удалось выявить только в показателях по шкалам общего состояния здоровья и физического функционирования.

При анализе распространенности поведенческого типа А в зависимости от числа пораженных сосудистых бассейнов выявлены интересные закономерности (табл. 4). В группе больных с изолированной ИБС чаще, чем во всех других группах, встречался поведенческий тип А (37,3%) и заметно реже два других типа — АБ (59,5%) и Б (3,2%). В группе с поражением трех сосудистых бассейнов, наоборот, очень редко встречался тип поведения А (5,1%) и чаще — типы АБ (82,3%) и Б (12,6%).

Таблица 3

Показатели качества жизни по данным опросника SF-36 в группах пациентов

Показатель	Группа ИБС (n = 220)	Группа ИБС + КА (n = 122)	Группа ИБС + ПА (n = 78)	Группа ИБС + КА + ПА (n = 79)	p
GH	72,7 ± 1,4	53,8 ± 2,4#	36,7 ± 3,5#\$	32,5 ± 2,3#*\$	0,0001
PF	75,2 ± 1,3	58,3 ± 2,4#	38,6 ± 3,4#\$	36,1 ± 2,8#*\$	0,0001
SF	58,5 ± 1,4	49,6 ± 1,8#	42,0 ± 3,3#\$	43,3 ± 2,6#\$	0,0001
VT	66,2 ± 1,4	49,6 ± 1,6#	34,1 ± 4,1#\$	34,9 ± 2,0#\$	0,0001
MH	65,7 ± 1,4	47,0 ± 1,9#	31,2 ± 3,9#\$	33,9 ± 2,6#\$	0,0001
RE	77,3 ± 1,6	65,5 ± 1,6#	44,5 ± 2,4#\$	40,3 ± 1,6#\$	0,0001
RP	79,5 ± 1,8	66,4 ± 1,9#	42,3 ± 1,8#\$	41,0 ± 1,5#\$	0,0001
BP	69,5 ± 1,7	65,7 ± 2,3#	45,5 ± 2,0#\$	38,4 ± 2,0#\$	0,0001

Примечание. Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: # с группой 1, \$ с группой 2, * с группой 3.

Таблица 4

Распространенность поведенческих типов в группах больных

Показатель	Группа ИБС (n = 220)	Группа ИБС + КА (n = 122)	Группа ИБС + ПА (n = 78)	Группа ИБС + КА + ПА (n = 79)	p
Тип А	82 (37,3%)	27 (22,1%)	16 (20,5%)	4 (5,1%)	0,0005
Тип АБ	131 (59,5%)	88 (72,1%)	56 (71,8%)	65 (82,3%)	0,053
Тип Б	7 (3,2%)	7 (5,7%)	6 (7,7%)	10 (12,6%)	0,028

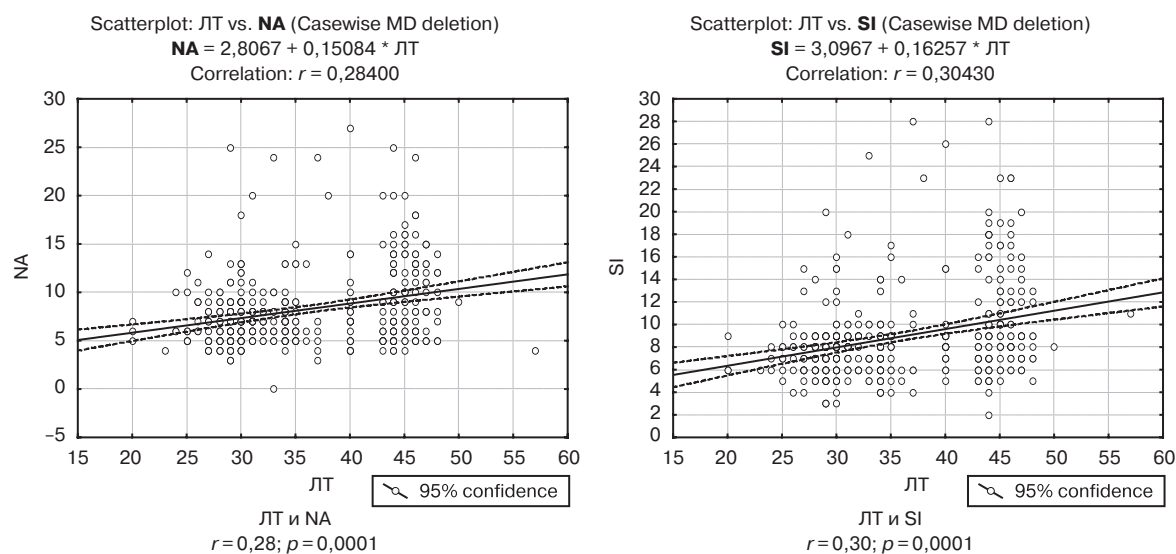


Рис. 9. Корреляционная связь между подшкалами опросника DS-14 и уровнем личностной тревожности (ЛТ)

Между уровнем личностной тревожности (рис. 9) и показателями подшкал опросника DS-14 (NA и SI) определялась статистически значимая положительная корреляционная связь ($r = 0,28$ и $r = 0,30$ соответственно, $p = 0,0001$). Показатели уровня депрессии также возрастали при

увеличении баллов по шкалам NA и SI, между ними тоже отмечалась положительная корреляционная связь ($r = 0,27$ и $r = 0,26$, $p = 0,0001$).

Между показателями качества жизни и баллами по подшкалам опросника для выявления типа личности D определялась

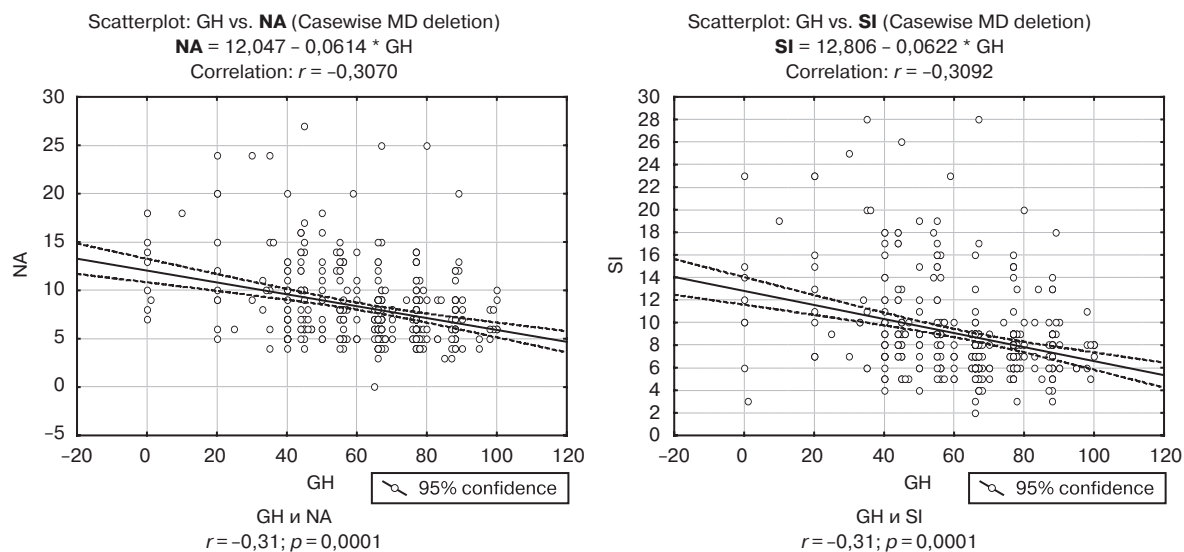


Рис. 10. Корреляционная связь между подшкалами опросника DS-14 и качеством жизни

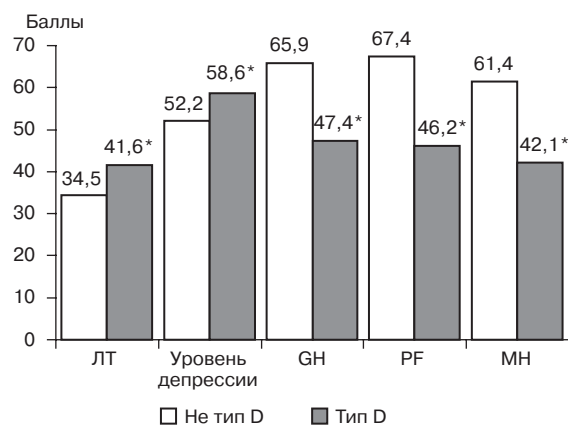


Рис. 11. Психологический статус у больных мультифокальным атеросклерозом с наличием типа D

* $p < 0,05$ при сравнении между другими группами.

статистически достоверная обратная корреляционная связь. На рисунке 10 представлены графики взаимосвязи шкалы общего состояния здоровья и уровнями негативной возбудимости и социального подавления среди обследованных больных.

Проведен также (рис. 11) отдельный анализ психологического статуса всех пациентов в зависимости от наличия или отсутствия личностного типа D. Наличие типа личности D соответствовало более высокому уровню личностной тревожности ($41,6 \pm 0,8$ балла) и депрессии

($58,6 \pm 0,9$ балла) по сравнению с больными без типа D ($34,5 \pm 0,4$ и $52,2 \pm 0,5$ соответственно, $p = 0,00001$). У больных с личностным типом D отмечены также более низкие показатели качества жизни по всем изученным шкалам опросника SF-36.

Обсуждение

В настоящей работе четко прослеживаются две закономерности. Во-первых, нарастание распространенности типа личности D при увеличении числа пораженных атеросклерозом сосудистых бассейнов. Во-вторых, больные с наличием типа личности D имели более высокий уровень депрессии и тревожности, более низкие показатели качества жизни. В то же время не удалось проследить какой-либо зависимости между поведенческим типом А и типом личности D.

До настоящего времени не удавалось выявить корреляции между наличием типа личности D и какими-либо признаками тяжести соматической патологии. Так, через год после операции коронарного шунтирования у больных с типом личности D отмечен двукратный риск снижения физического компонента и пятикратный риск снижения психологического компонента качества жизни по данным опрос-

ника SF-36 по сравнению с больными без типа личности D. При этом связь между типом D и низким уровнем качества жизни была независима от клинических либо демографических факторов (Denollet J. и соавт., 2006). Похожее воздействие личностный тип D оказывает на психологический профиль и у больных с ХСН: приводит к снижению качества жизни, утрате позитивных эмоций, возрастанию риска депрессии. При этом именно тип личности D был наиболее мощным статистически достоверным предиктором снижения качества жизни и наличия депрессивных симптомов по сравнению с клиническими показателями (Al-Ruzzeh S. и соавт., 2005). Кроме того, наличие признаков типа личности D прогнозировало наличие симптомов усталости у больных ИБС, причем возникновение этих симптомов не зависело от тяжести основного заболевания (Smith O. R. и соавт., 2008). Можно предположить, что связь распространенности атеросклеротического процесса с наличием типа личности D неслучайна и является следствием неблагоприятного влияния

такого типа личности (рис. 12). Механизмы неблагоприятного влияния личностного типа D на прогрессирование атеросклеротического процесса можно разделить на две группы: психофизиологические и поведенческие. Среди первых можно отметить повышенную кардиоваскулярную реактивность, гемостатические изменения, активацию гипоталамогипофизарно-надпочечниковой оси, что ведет к избыточному освобождению стрессорных гормонов, повреждению эндотелия и в итоге – к развитию воспалительных реакций. К примеру, у больных с острым коронарным синдромом при наличии типа D отмечались более высокий уровень кортизола после пробуждения (Whitehead D. L. и соавт., 2007) и более высокая выработка кортизола в течение дня (Molloy G. J. и соавт., 2008), чем у больных без типа D. Следовательно, тип личности D приводит к более длительному нарушению функции гипоталамогипофизарно-надпочечниковой оси. Это легко объяснимо, поскольку при ощущении страха, беспокойства, беспомощности и потери контроля над ситуацией

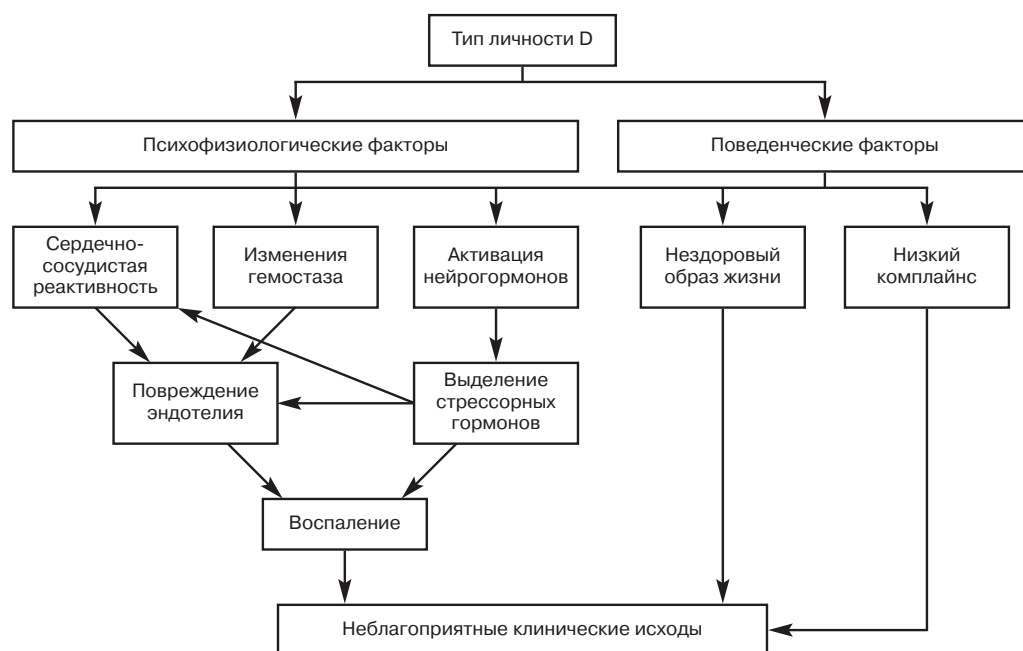


Рис. 12. Патофизиология влияния типа личности D на сердечно-сосудистые осложнения (Pedersen S. S. и соавт., 2006)

происходит избыточное выделение кортизола. Подтверждением влияния типа личности D на показатели гомеостаза является более частое обнаружение провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли и его растворимых рецепторов) у больных с ХСН с типом D, чем у больных без него (Pedersen S. S., Denollet J., 2003). Недавно также было показано, что у больных с ХСН с наличием типа D отмечается меньшее количество циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, чем при отсутствии типа D (Van Craenenbroeck E. M. и соавт., 2009). Среди механизмов этого снижения обсуждается как воздействие на костный мозг провоспалительных цитокинов, так и повышенный уровень кортизола.

Среди поведенческих механизмов неблагоприятного влияния типа личности D можно выделить нездоровый образ жизни и, особенно, низкий комплайнс таких пациентов (Pedersen S. S., Denollet J., 2003). Например, больные с ХСН с наличием типа D не склонны сообщать о своих жалобах, что в итоге приводит к неадекватной врачебной помощи и снижению качества жизни при шестимесячном проспективном наблюдении. При обследовании здоровых студентов отмечена связь между наличием типа личности D и менее здоровым образом жизни и более низким уровнем ощущаемой социальной поддержки. Индивиды с наличием типа D меньше проводят времени на свежем воздухе, менее склонны к рациональному питанию, им не удается избежать нервующих обстоятельств, они реже проходят регулярные медицинские осмотры, более склонны к курению. По-видимому, эти поведенческие особенности могут дополнительно сказаться на предрасположенности больных с типом D к большему риску развития сердечно-сосудистых осложнений (Pedersen S. S., Denollet J., 2003).

Различия между распространенностью типа личности D и поведенческим типом A также неслучайны. Тип D характеризует

относительно гомогенную подгруппу, которая имеет ясное обоснование в психологической теории, в отличие от поведенческого типа A, который выделен искусственно и отражает гетерогенную «мешанину» поведенческих признаков. Только отдельные компоненты поведенческого типа A оказывают неблагоприятное влияние на патогенез ИБС, наиболее мощный из них – враждебность. По-видимому, именно поэтому в последнее время все больше исследователей разочаровываются в прогностическом значении поведенческого типа A и ориентируются на другие психологические факторы риска. Считается также, что тип A может играть этиологическую, но не прогностическую роль в патогенезе ИБС (Pedersen S. S., Denollet J., 2003).

Надо ли клиницистам изучать психологические личностные факторы, в том числе поведенческий тип D? Ответ на этот вопрос утвердительный. Во-первых, это вполне согласуется с приоритетными направлениями кардиоваскулярных исследований (Krumholz H. M. и соавт., 2005), одно из которых сформулировано как «направленность помощи на пациента». При этом требуется «проявление внимания к физическим и эмоциональным потребностям пациентов, а также поддержание или улучшение их качества жизни». Ключевым компонентом этого подхода является оценка таких показателей состояния здоровья больного, как выраженность симптомов, функциональные ограничения и качество жизни. Во-вторых, появляется все больше доказательств того, что кардиологические больные с типом личности D относятся к пациентам высокого риска, а целенаправленная работа с такими группами пациентов также является составной частью вышеупомянутой концепции (Krumholz H. M. и соавт., 2005).

Заключение

С увеличением числа пораженных атеросклерозом сосудистых бассейнов отме-

чено увеличение распространенности поведенческого типа D. Выявлена корреляционная связь между нарастанием распространенности типа личности D и ростом неблагоприятных для прогноза психологических факторов — уровня тревожности и депрессии. С увеличением частоты встречаемости типа личности D отмечается снижение качества жизни по ос-

новным его показателям. Учитывая полученные результаты, возможно использование опросника DS-14 в качестве инструмента скрининга в клинической практике для выявления пациентов с психосоциальными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также больных с риском развития обусловленных стрессом кардиальных осложнений.

А. И. Шевела, В. А. Егоров, К. С. Севостьянова, Я. В. Новикова (Новосибирск)

Маркеры врожденных тромбофилий у пациентов с флеботромбозами системы нижней полой вены

Венозный тромбоз — диагноз, который врачи разного профиля регулярно продолжают выставлять своим пациентам, несмотря на достаточно активную антитромботическую профилактику. Частота заболевания — 1–3 человека на 1000 в год. Наиболее обычные формы венозного тромбоза — тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, в том числе осложненный легочной эмболией, хотя реже возможно поражение и других вен (верхних конечностей, печени, мозговых синусов, сетчатки, брыжеечной вены). Хронические осложнения тяжело проявляются развитием посттромботического синдрома (рис. 1) (Балуда В. П. и соавт., 1999; Савельев В. С., 2001). Коэффициент смертности при тромбозе глубоких вен, главным образом из-за фатальной легочной эмболии, варьирует от 1% у молодых до 10% у пациентов старшего возраста и является самым высоким у пациентов с онкологическими заболеваниями (Margaglione M. и соавт., 2000). Венозный тромбоз развивается одинаково часто у мужчин и женщин. Уровень флеботромбоза строго

зависит от возраста: он чрезвычайно низок (1 на 100 000 человек в год) в детстве и повышается почти до 1% ежегодно в пожилом возрасте (Scjersen H. M. и соавт., 2007; Seligsohn U., Lubetsky A., 2001).

Являясь полиэтиологичным заболеванием, венозный тромбоз развивается в результате взаимодействия различных факторов риска (Browse N. L. и соавт., 1999; Rosendaal F. R., 2005; Zoller B. и соавт., 1999). Современное понимание этиологии тромбоза началось с Р. Вирхова, который в середине 1800-х гг. постулировал три главных причины тромбоза: изменения в стенке сосуда, изменения в кровотоке и изменения в составе крови (Савельев В. С., 2001).

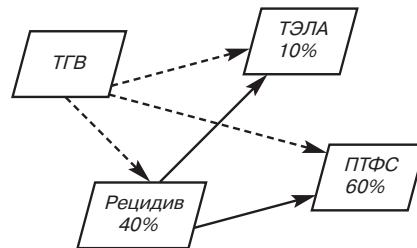


Рис. 1. Формы венозного тромбоза и частота их развития

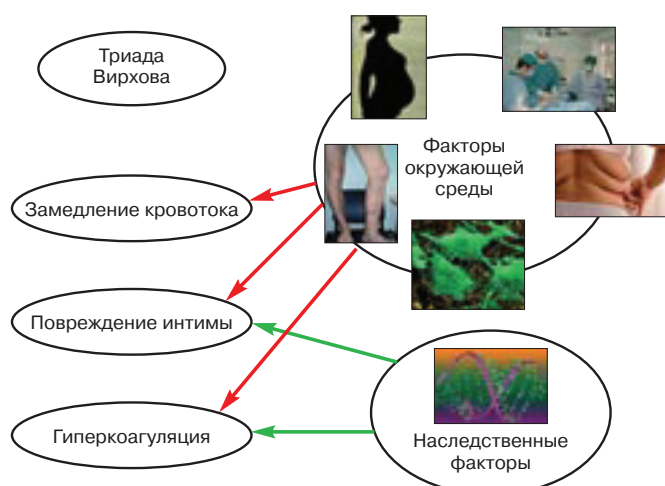


Рис. 2. Венозный тромбоз – мультифакториальное заболевание

Таким образом, причины венозного тромбоза могут быть разделены на те, которые характеризуются стазом, и те, которые проявляются отклонениями в плазме крови. В другой классификации выделяются приобретенные и генетические факторы риска; первые часто связываются со стазом, а вторые – с состоянием гиперкоагуляции (Балуда В. П. и соавт., 1999; Баркаган З. С. и соавт., 2002; Котельников М. В., 2006) (рис. 2).

Некоторые факторы риска окружающей среды для венозного тромбоза были известны в течение многих столетий, они включают постельный режим, хирургические вмешательства, травмы, гипсовые повязки, беременность, послеродовый период, волчаночные антикоагулянты, онкологические заболевания и экзогенные женские гормоны (Баркаган З. С. и соавт., 2002; Nelson S. M., Greer I. A., 2006; Smith N. L. и соавт., 2007). Приобретенные факторы риска все еще играют важную роль в тяжести венозного тромбоза, даже притом, что их воздействие уменьшилось из-за выполнения профилактических антитромботических мероприятий (Баркаган З. С. и соавт., 2002; Котельников М. В., 2006; Gangireddy S. и соавт., 2007).

Семейная тромбофилия была впервые описана в начале 1900-х гг., когда была

продемонстрирована наследственная гиперкоагуляция в родословных, богатых венозными тромбозами. Эгеберг в 1965 г. описал первую семью с идентифицированной наследственной склонностью к тромбозу, вызванной дефицитом антитромбина. Впоследствии, в 1980-х гг., дефицит белков C и S был признан причиной, лежащей в основе семейной тромбофилии (Browse N. L. и соавт., 1999; Rosendaal F. R., 2005) (рис. 3).

За последние 10 лет были идентифицированы несколько новых дефектов, которые увеличивают риск венозного тромбоза. Вообще, эти отклонения имеют тенденцию вызывать более мягкое повышение тромботического риска, чем дефициты антитромбина, белков C и S. Однако, хотя и более умеренно, они также ответственны за больший уровень всех венозных тромботических событий (Капустин С. И., 2007; Bezemer I. D. и соавт., 2008; Cushman M., 2005).

Дефицит антитромбина, белка C и его кофактора – белка S найден у менее чем 1% населения (дефицит антитромбина только 1 на 5000). Эти полиморфизмы увеличивают риск венозного тромбоза в гетерозиготном состоянии в 10 раз, с самым высоким риском для дефицита антитромбина. В гомозиготном состоянии дефицит антикоагулянтов чрезвычайно редок и приводит к опасной для жизни тромботи-

Врожденные тромбофилии
• Дефицит антитромбина III (1%)
• Дефицит протеинов C, S (1%)
• FV (V фактор свертываемости крови) – G1691A, мутация Лейдена, Arg506Gln (5%–20%–50%, OR – 3–80)
• FII (протромбин) – G20210A, 3'-UTR (2–6%)
• Гипергомоцистеинемия (> 12–18 мкмМ/л)
• CBS (цистатионин β-синтаза) – 844 D/I Ile278Thr (1%)
• MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза) – C677T, Ala223Val (20%)

Рис. 3. Факторы риска врожденных тромбофилий

ческой тенденции (фульминантная пурпура) вскоре после рождения (Vucsiarelli P. и соавт., 1999; Rosendaal F. R., 2005).

Впервые идентифицированный в 1994 г., фактор V Лейдена (фактор V R506Q, G1691A) является самым частым генетическим протромботическим дефектом, с распространенностью в популяции приблизительно 5%. Фактор Лейдена найден у 20% всех пациентов с венозным тромбозом и у 50% пациентов с тромбофилией. Фактор Лейдена приводит к резистентности активированному протеину С в результате мутации одного из участков связывания. Поскольку инактивация дефектного фактора V происходит менее эффективно, это приводит к увеличенному риску тромбоза. У гетерозиготных носителей мутантного аллеля риск венозного тромбоза увеличен в 3–8 раз, а у гомозиготных носителей – до 50–80 раз. Хотя фактор Лейдена – более слабый фактор риска венозного тромбоза, чем дефицит естественных антикоагулянтов, он ответствен за существенную пропорцию всех тромботических событий в популяции (Капустин С. И., 2007; Котельников М. В., 2006; Rosendaal F. R., 2005).

Полиморфизм протромбина 20210A находится в 3'-нетранслируемых областях протромбина в положении 20210 (G на A) и связан с увеличенным уровнем протромбина, что найдено в 2–3% случаев в общей популяции. Среди всех пациентов с венозным тромбозом полиморфизм присутствует у 6%, что увеличивает риск тромбоза в 3 раза (Капустин С. И., 2007; Котельников М. В., 2006; Rosendaal F. R., 2005; Seligsohn U., Lubetsky A., 2001).

Умеренно повышенный уровень гомоцистеина (более чем 18 мкмоль/л) связан с увеличенным риском тромбоза (рис. 4). Такие уровни найдены в 5–10% случаев в общей популяции, что увеличивает риск венозного тромбоза примерно в два раза. Механизм взаимосвязи гипергомоцистеинемии с риском тромбоза до конца неизвестен. Предполагается, что она оказывает



Рис. 4. Взаимосвязь уровня гомоцистеина и риска развития тромбоза

повреждающее воздействие на клетки, особенно нервные и эндотелиальные.

Обычно гипергомоцистеинемия – это результат приобретенных причин (низкое потребление фолата либо витаминов В₆ или В₁₂) и лишь изредка – гетерозиготного дефицита цистатион-бета-синтазы (CS) – мутации, вызывающей в гомозиготном состоянии гомоцистеинурию и раннюю смертность от венозных тромбозов (Castañon M. M. и соавт., 2007; Kluijtmans L. A. и соавт., 1998; Unlu Y. и соавт., 2005).

Полиморфизм в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), фермента, который также участвует в метаболизме гомоцистеина, связан с умеренно повышенным уровнем этого метаболита. Вариант С677Т распространен приблизительно в 10% случаев в общей популяции, но повышение уровня гомоцистеина является настолько незначительным, что может ожидать лишь небольшое влияние на риск развития венозного тромбоза – до 16–20% (Den Heijer M. и соавт., 2005; Ray J. G. и соавт., 2002).

Цель нашего исследования – определить распределение протромботических полиморфизмов у пациентов с венозными тромбозами по сравнению с контрольной группой и у различных групп пациентов с тромбозами системы нижней полой вены. На основании полученных результатов выработать рекомендации по профилактике первичного и рецидивного венозного тромбоза.

Материал и методы

Основную группу составили пациенты с острым венозным тромбозом глубоких вен нижних конечностей и посттромботической болезнью (рис. 5). Критериями отбора больных в исследуемую группу служили наличие в анамнезе объективно доказанного эпизода венозного тромбоза и отсутствие в анамнезе эпизодов артериального тромбоза, иных проявлений артериальной патологии (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей) и гематологических заболеваний. У всех пациентов венозный тромбоз подтверждался данными компрессионного дуплексного ангиосканирования нижних конечностей (рис. 6), восьми пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография малого таза (рис. 7).

Всем пациентам выполнялся развернутый анализ крови на гемостаз, который позволял исключить дефицит антитромбина III, протеинов С и S, антифосфолипидный синдром, а также сопоставить результаты генотипирования с реальной картиной крови. У пациентов с протромботическими полиморфизмами генов ферментов фолатного цикла определялся уровень гомоцистеина крови.

К настоящему моменту обследованы 182 пациента с венозными тромбозами (табл. 1). Контрольную группу составили 43 пациента общего хирургического профиля в возрасте старше 50 лет, не имевших в анамнезе венозных тромботических эпизодов.

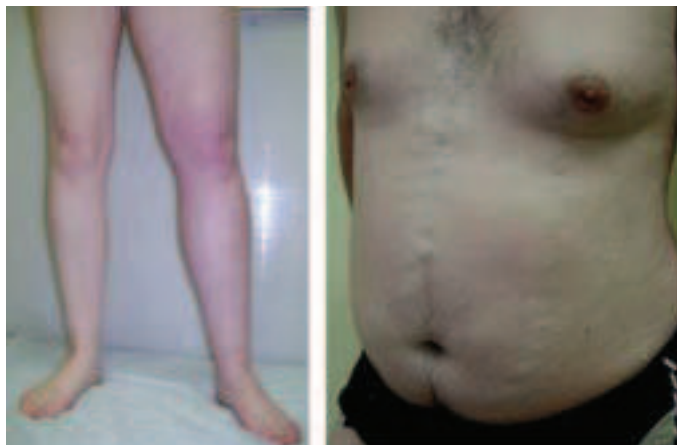


Рис. 5. Пациенты с ТГВ и ПТФС

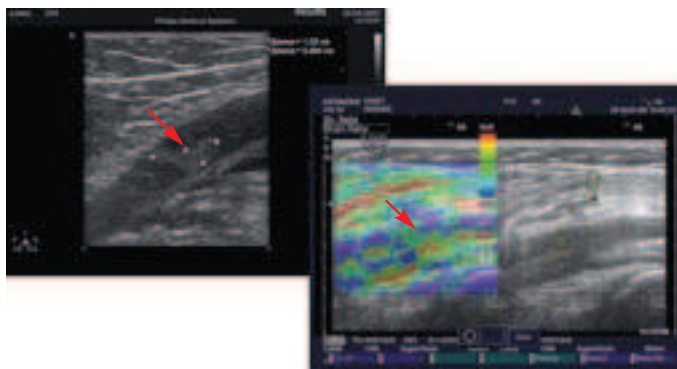


Рис. 6. Результаты дуплексного сканирования вен нижних конечностей и соноэластографии

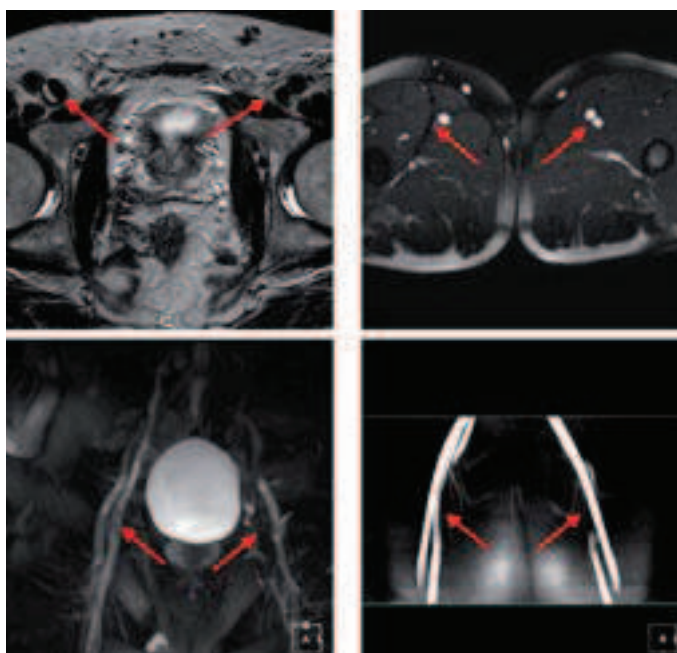


Рис. 7. Результаты МРТ у пациентов с венозным тромбозом

Пациенты основной группы были разделены на следующие подгруппы (табл. 2): «ранние венозные тромбозы» (пациенты, у которых венозный тромбоз впервые манифестировал в возрасте до 45 лет) и «поздние венозные тромбозы» (пациенты, у которых венозный тромбоз впервые манифестировал в возрасте старше 45 лет); «идиопатические венозные тромбозы» и «спровоцированные венозные тромбозы». В группу «идиопатические венозные тромбозы» были включены пациенты в возрасте до 45 лет, у которых в анамнезе не было таких факторов риска, как травмы, операции, беременность, прием оральных контрацептивов, длительные авиаперелеты и др.

В качестве материала исследования использована периферическая кровь пациентов с венозными тромбозами и здоровых лиц, полученная путем пункции локтевой вены и стабилизированная 2,5% раствором ЭДТА в соотношении 10:1. Выделение ДНК проводилось с помощью фенолхлороформной экстракции (Маниатис Т. и соавт., 1984).

Исследование полиморфизмов генов осуществлялось методом ПЦР-диагно-

тики. Тромбофилическая панель представлена следующим набором генетических маркеров. Гены плазменного гемостаза: фактор свертываемости крови V – G1691A, протромбин – G20210A, фибриноген – G455A, фактор VII – G10976A, коагуляционный фактор XII – G10976A, тканевый активатор плазминогена – C-7351T, ингибитор активатора плазминогена – 675G/5G. Гены тромбоцитарного звена гемостаза: тромбоцитарные гликопротеины (1a – C807T, 1ba – VNTR, IIIa – T1565C). Гены ферментов фолатного цикла: метионин редуктаза – A2756G, метилентетрагидрофолат дегидрогеназа – A1958G, метилентетрагидрофолат редуктаза – C677T и A1958G, метионин синтаза-редуктаза – A66G, цистатион бета-синтаза – 844 D/I.

Частоту встречаемости аллелей и генотипов определяли прямым подсчетом. Оценку отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди-Вайнберга и анализ ассоциативных связей внутри генотипических сочетаний, а также оценку степени различий по частоте встречаемости аллелей, генотипов и межгенных комбинаций между исследуемыми группами проводили с помощью точного критерия Фишера. Для расчета коэффициента «отношения шансов» (O.R. – odds ratio) с 95% доверительным интервалом (C.I. – confidence interval) и *p*-значения использовалась компьютерная программа, доступная в Интернете на сайте <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>. Кроме того, рассчитывался критерий χ^2 для оценки разницы долей по программе «БИОСТАТ» (приложение – программа для IBM PC) (Гланц С., 1999).

Таблица 1

Характеристика пациентов с ТГВ и ПТФС по возрасту и полу

Показатель	Общая группа	Женщины	Мужчины
Численность	182 (100%)	95 (52,2%)	87 (47,8%)
Возраст, лет	48,4 ± 15,0	48,2 ± 15,0	48,8 ± 15,0

Примечание. Группу контроля составили 43 человека в возрасте старше 50 лет (60,6 ± 8,0 года).

Таблица 2

Распределение пациентов с ТГВ и ПТФС в зависимости от вида тромбоза

Подгруппа	Численность	Возраст, лет
«Ранние венозные тромбозы» (до 45 лет)	71 (45,2%)	33,8 ± 7,1
«Поздние венозные тромбозы» (после 45 лет)	86 (54,8%)	59,0 ± 8,4
«Идиопатические венозные тромбозы»	43 (27,4%)	33,7 ± 6,8
«Спровоцированные венозные тромбозы»	114 (72,6%)	52,8 ± 13,6

Результаты и обсуждение

Наиболее интересной и важной, с нашей точки зрения, была задача выявления тех полиморфизмов, которые реализовались у пациентов с более ранними и идиопатическими венозными тромбозами.

Таблица 3

**Фактор коагуляции V
(мутация Лейдена – G1691A, Arg506Gln)**

Наименование	Частота встречаемости, %	
	ТГВ	Контроль
Гомозиготы	1,1	0
Гетерозиготы	15,4*	2,3*
Носители аллеля	16,5**	2,3**

Примечание. OR (AA + GA/GG) = 8,2; $p = 0,01$.

* $z = 2,0$; $p = 0,04$.

** $z = 2,2$; $p = 0,03$.

Можно предположить, что именно такие генетические изменения могут сильнее влиять на риск развития первичного флелотромбоза, а также его рецидивов и осложнений, таких как тромбоэмболия легочной артерии. Кроме того, проводилось сравнение между общей группой пациентов с венозными тромбозами и группой контроля. Старшая возрастная группа выбрана целенаправленно, исходя из предположения, что к этому возрасту большинство «сильных» генетических тромбофилий должны были себя уже реализовать, поскольку возраст сам по себе является значимым фактором риска венозной тромбоэмболии.

Абсолютно соответствуют литературным данным результаты по мутации фактора свертывания V Лейдена. В настоящее время это, видимо, тот полиморфизм, после редких изменений в протеинах C, S, антитромбине III, который действительно достоверно увеличивает риск развития венозного тромбоза.

При сравнении результатов исследования полиморфизмов фактора свертывания V у пациентов с венозными тромбозами и лиц контрольной группы (табл. 3) мутантный аллель (1691A) достоверно чаще встречается в опытной группе. Кроме того, при расчете ассоциативных связей внутри генотипических сочетаний по распределению Харди–Вайнберга риск развития венозного тромбоза выше более чем в 8 раз у носителей мутантного аллеля как гомозигот, так и гетерозигот по сравнению с гомозиготами аллелей дикого типа.

Оценка результатов в группе пациентов с тромбозами глубоких вен показывает, что носительство мутации Лейдена в гомозиготном состоянии увеличивает риск развития тромбоза в возрасте до 45 лет в 7 раз и идиопатического венозного тромбоза – более чем в 18 раз (табл. 4). Само по себе наличие мутантного аллеля увеличивает риск развития идиопатического флелотромбоза до 3 раз.

Полиморфизм тканевого активатора плазминогена (С-7351Т) в гомозиготном состоянии более чем в 3 раза чаще определен у пациентов группы «идиопатические венозные тромбозы» по сравнению с группой пациентов «спровоцированные венозные тромбозы», что увеличивает риск развития заболевания в отсутствие внешних факторов риска до 3 раз (табл. 5). Сходные результаты получены и в отношении протромботического полиморфизма гена фибриногена (табл. 6). Носительство мутантного аллеля (455A) в гомози-

Таблица 4

Фактор коагуляции V (мутация Лейдена – G1691A, Arg506Gln)

Наименование	Частота встречаемости, %			
	«Ранние венозные тромбозы» (до 45 лет)	«Поздние венозные тромбозы» (после 45 лет)	«Идиопатические венозные тромбозы»	«Спровоцированные венозные тромбозы»
Гомозиготы	2,6*	0*	4,4**	0**
Гетерозиготы	16,7	14,4	24,4	12,4
Носители аллеля	19,3	14,4	28,8***	12,4***

* OR (AA/GG) = 7,0; $p = 0,09$.

** OR (AA/GG) = 18,5; $p = 0,007$.

*** OR (A/G) = 3,0; $p = 0,002$.

** $z = 1,6$; $p = 0,1$.

*** $z = 2,3$; $p = 0,02$.

Таблица 5

Тканевый активатор плазминогена (С-7351Т, promoter)

Наименование	Частота встречаемости, %			
	«Ранние венозные тромбозы» (до 45 лет)	«Поздние венозные тромбозы» (после 45 лет)	«Идиопатические венозные тромбозы»	«Спровоцированные венозные тромбозы»
Гомозиготы	6,9	2,9	10,0*	3,0*
Гетерозиготы	30,6	36,6	22,5	37,6
Носители аллеля	37,5	39,5	32,5	40,6

* OR (ТТ/СС) = 3,4; $p = 0,07$.

Таблица 6

Фибриноген (G455A, promoter)

Наименование	Частота встречаемости, %		
	«Идиопатические венозные тромбозы»	«Спровоцированные венозные тромбозы»	Контроль
Гомозиготы	13,1*	5,3*	6,9
Гетерозиготы	28,9	31,3	39,5
Носители аллеля	42,0	36,6	46,4

* OR (AA/GG) = 2,9; $p = 0,07$.

готном состоянии ведет к 2–3-кратному увеличению риска развития идиопатического венозного тромбоза.

С гораздо меньшей достоверностью выявлены различия встречаемости протромботического полиморфизма гена фактора свертывания XII (46Т) (табл. 7). Помимо основных результатов в группе генов факторов свертывания было обнаружено, что полиморфизм протромбина, являющегося сильным фактором риска по данным мировой литературы, — 20210AA в гомозиготном состоянии выявлен не был, а в гетерозиготном его встречаемость 4,9% у пациентов с венозными тромбозами и 2,3% в группе здоровых лиц. Такие результаты соответствуют распределению Харди–Вайнберга и, судя по всему, связаны с редкой частотой встречаемости мутантно-го аллеля в популяции г. Новосибирска.

Исследование генов ферментов фолатного цикла показало, что на увеличение риска развития венозной тромбоземболии достоверно влияет полиморфизм гена метилентетрагидрофолат-редуктазы (677Т), что опять же согласуется с литературными данными (табл. 8). Носители этого аллеля имеют 1,5–2-кратный риск венозного

тромбоза по сравнению с группой контроля, а в гомозиготном состоянии мутантный аллель увеличивает риск развития идиопатического флеботромбоза до 2,3 раза.

Сходные результаты отмечены и в отношении другой позиции этого же гена — A1298G (табл. 9). Достоверно мутантный аллель увеличивает риск венозного тромбоза до 3,6 раза в гомозиготном состоянии по сравнению с группой контроля и имеет тенденцию более высокой встречаемости у пациентов с ранними и идиопатическими венозными тромбозами.

В группе пациентов с идиопатическими венозными тромбозами также обнаружена умеренно повышенная частота встречаемости гомозиготных полиморфизмов метилентетрагидрофолат-дегидрогеназы (1958G)

Таблица 7

Фактор коагуляции XII (С46Т, 5'-UTR)

Наименование	Частота встречаемости, %	
	«Идиопатические венозные тромбозы»	«Спровоцированные венозные тромбозы»
Гомозиготы	12,0	6,3
Гетерозиготы	32,0	46,4
Носители аллеля	44,0	52,7

Таблица 8

Метилентетрагидрофолат-редуктаза (C677T, Ala223Val)

Наименование	Частота встречаемости, %					
	ТГВ	Контроль	«Ранние венозные тромбозы» (до 45 лет)	«Поздние венозные тромбозы» (после 45 лет)	«Идиопатические венозные тромбозы»	«Спровоцированные венозные тромбозы»
Гомозиготы	9,8	9,5	11,5	8,6	17,7**	7,2**
Гетерозиготы	49,5*	30,9*	44,9	52,8	40,0	52,5
Носители аллеля	59,3*	40,4*	56,6	61,4	57,7	59,7

*OR (CT/CC) = 2,4; $p = 0,02$.*OR (TT+CT/CC) = 2,3; $p = 0,02$.*OR (T/C) = 1,6; $p = 0,07$.**OR (TT/CC) = 2,3; $p = 0,1$.**z = 2,1; $p = 0,03$.

Таблица 9

Метилентетрагидрофолат-редуктаза (A1298G, E429A)

Наименование	Частота встречаемости, %					
	ТГВ	Контроль	«Ранние венозные тромбозы» (до 45 лет)	«Поздние венозные тромбозы» (после 45 лет)	«Идиопатические венозные тромбозы»	«Спровоцированные венозные тромбозы»
Гомозиготы	14,6*	4,8*	16,4	13,5	21,9	12,8
Гетерозиготы	43,9	50,0	41,0	45,8	37,5	45,6
Носители аллеля	58,5	54,8	57,4	59,3	59,4	58,2

*OR (GG/AA) = 3,6; $p = 0,08$.

по сравнению с группой пациентов со спровоцированными венозными тромбозами (табл. 10). Тем не менее эта разница недостоверна и уменьшается при сравнении групп «ранние венозные тромбозы» и «поздние венозные тромбозы», а также опытной и контрольной. Полиморфизм гена цистатион бета-синтазы 844 I/I в гомозиготном состоянии выявлен не был, что, как и в случае с геном протромбина, связано с редкостью мутантного аллеля в популяции г. Новосибирска.

У большинства пациентов (до 80%) с множественными либо гомозиготными полиморфизмами системы фолатного

цикла была выявлена гипергомоцистемия выше 12 мкмоль/л, с наивысшим уровнем 42 мкмоль/л у пациента с тяжелым тромбозом подвздошно-бедренного сегмента с двух сторон и нижней полой вены до уровня почечных вен.

Заключение

На данном этапе обследования 182 пациентов с венозными тромбозами системы нижней полой вены выявлены тенденции встречаемости определенных протромботических полиморфизмов в различных группах пациентов. Прежде всего мутация Лейдена (фактора свертывания V) характерна именно для идиопатических венозных тромбозов, что соответствует литературным данным. Подобная тенденция, но в более мягкой форме, прослеживается также для генов тканевого активатора плазминогена, фибриногена, метилентетрагидрофолат-редуктазы (рис. 8). Можно предположить, что полиморфизмы именно этих генов обладают выраженным влиянием на гемостаз и ответственны за реализацию идиопатических венозных тром-

Таблица 10

Метилентетрагидрофолат-дегидрогеназа (A1958G, Arg653Gly)

Наименование	Частота встречаемости, %	
	«Идиопатические венозные тромбозы»	«Спровоцированные венозные тромбозы»
Гомозиготы	38,1	25,0
Гетерозиготы	38,1	49,3
Носители аллеля	76,2	74,3

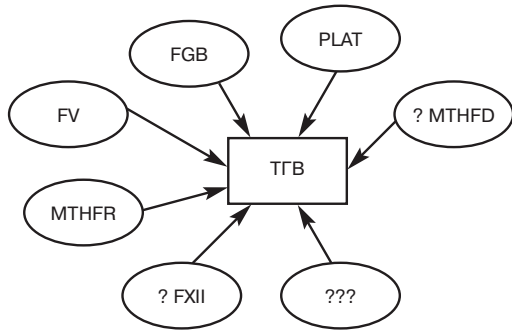


Рис. 8. Тенденции встречаемости протромботических полиморфизмов

бозов и тромбозов в более раннем возрасте. Возможно, при увеличении выборки, как опытной так и контрольной групп, выявятся и другие генетические позиции, влияющие на развитие венозного тромбоза, например полиморфизмы коагуляционного фактора XII, метилентетрагидрофолат-дегидрогеназы.

Начата коррекция тромбофилий у пациентов с венозными тромбозами с учетом результатов генотипирования. В первую очередь при сочетании полиморфизмов в генах фолатного цикла и гипергомоцистеинемии назначаются витамины В₆, В₁₂, фолиевая кислота. Пациентам с гомозиготными либо множественными полиморфизмами генов плазменного звена гемостаза назначаются на длительный срок препараты группы не-прямых антикоагулянтов. За более чем два

года наблюдения и лечения у данных пациентов не выявлено эпизодов ретромбоза либо ТЭЛА.

Таким образом, полученные результаты отчасти отражают общую картину распределения генетических вариантов по данным мировой литературы, как то связь венозных тромбозов с фактором Лейдена, выраженной гипергомоцистеинемией, обусловленной сильными либо множественными полиморфизмами генов фолатного цикла. Кроме того, выявлена тенденция корреляции ранних и идиопатических флеботромбозов с фактором свертывания XII и некоторыми ферментами фолатного цикла.

На основании полученных результатов генотипирования возможна коррекция тактики ведения пациентов с венозными тромбозами с целью профилактики рецидивов и осложнений этого заболевания. Кроме того, по результатам генетического исследования возможно прогнозировать риск развития флеботромбоза у пациентов групп риска (беременные, пациенты хирургического профиля и др.) и соответственно проводить необходимую профилактику. Тем не менее требуется дальнейшее изучение влияния генетического профиля на риск развития тромбоза системы нижней поллой вены и его осложнений в других популяциях и с большим количеством наблюдений.

Ю. А. Чудиновских, М. В. Еремеева, Р. А. Серов, Т. В. Сухачева, Л. А. Бокерия (Москва)

Анализ возможности пролиферации клеток в зрелом миокарде

Открытие резидентных стволовых клеток в миокарде (РСКМ) взрослого человека привело к необходимости понимания их роли в клеточном гомеостазе и ре-

генерационном потенциале сердца. С одной стороны, факт открытия резидентных стволовых клеток миокарда был воспринят с большим энтузиазмом учеными,

занимающимися изучением регенерации поврежденного миокарда, так как появилась возможность создания с помощью этих клеток новых технологий восстановления функционально компетентного миокарда. С другой стороны, оппоненты отнеслись к новой концепции биологии сердца скептически и высказали предположение, что это научное открытие является результатом анализа артефактов. В настоящее время получено относительно мало данных о роли РКСМ человека не только в поддержании клеточного гомеостаза в норме, но и при различных формах патологии сердечно-сосудистой системы (Румянцев П. П., 1982; Eisenberg L. M. и соавт., 2004).

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является достаточно широко распространенным генетически детерминированным заболеванием (1:500) и частой причиной внезапной сердечной смерти. Патогенетический механизм ГКМП сложен и включает динамическую обструкцию выводного отдела левого желудочка, систолическое движение передней створки митрального клапана, диастолическую дисфункцию, ишемию миокарда, нарушения ритма и проводимости. Следует отметить, что в течение последних двух десятилетий объем наших знаний о молекулярных основах различных заболеваний сердечно-сосудистой системы значительно расширился и ГКМП является первым заболеванием, при котором были идентифицированы молекулярно-генетические детерминанты. В настоящее время продолжают экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo*. Но в современной научной литературе отсутствуют данные о морфометрическом и цитохимическом анализе миокарда при ГКМП, в том числе отсутствуют данные и о РСКМ и их роли в патогенезе ГКМП. Однако следует отметить, что для создания современных и эффективных методов лечения необходимо учитывать современную концепцию развития миокарда и понимать клеточные механизмы,

участвующие в поддержании гомеостаза миокарда, регенерации и патогенезе заболевания (Ashrafian H., Watkins H. J., 2007; Chung M. и соавт., 2003; Maron B. J. и соавт., 2006; Olivetto I. и соавт., 2009).

Целью нашего исследования было изучение клеточных механизмов, обеспечивающих пролиферативный потенциал миокарда при гипертрофической кардиомиопатии.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- 1) изучить морфологические особенности миокарда при ГКМП;
- 2) проанализировать пролиферативный потенциал миокарда по количеству Ki67-позитивных кардиомиоцитов (КМЦ);
- 3) выявить РСКМ по оценке экспрессии маркера стволовых клеток *c-kit* и изучить их роль в гомеостазе миокарда;
- 4) проанализировать взаимосвязь выявленных морфологических изменений в миокарде с клинико-функциональными параметрами при ГКМП.

Материал и методы

В исследование были включены 34 пациента, страдающих обструктивной формой ГКМП, которым проводилось хирургическое лечение: резекция обструкции выводного отдела ЛЖ по Бокерия в сочетании с протезированием митрального клапана в одном случае и радиочастотной абляцией (РЧА) легочных вен также в одном случае. Клиническая характеристика группы пациентов представлена в таблице.

В исследовании применялись общие клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования, включая электрокардиографию, эхокардиографию, ангиоэнцефелографию, магнитно-резонансную томографию. Анализ интраоперационных биоптатов проводился с помощью: световой микроскопии, флуоресцентной иммуногистохимии (Ki67 – ядерный маркер пролиферации клеток, *c-kit* – фактор стволовых клеток, саркомерный

Клиническая характеристика группы пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Число пациентов	34
Пол, мужской/женский	19/15
Средний возраст, лет	35 ± 14
Средняя продолжительность заболевания, лет	6,7 ± 5,5
Средний класс хронической сердечной недостаточности (по NYHA)	2
ИБС, <i>n</i>	2
Гиперхолестеринемия, <i>n</i>	4
Артериальная гипертония, <i>n</i>	13
ГКМП у ближайших родственников, <i>n</i>	14
Аритмии, <i>n</i>	29
ФВ ЛЖ, %	75 ± 9
Среднее значение градиента в ВОЛЖ, мм рт. ст.	96 ± 24
Толщина МЖП, мм	22 ± 9
Масса миокарда ЛЖ, г	251 ± 25
Хирургическое лечение:	
резекция гипертрофированного миокарда МЖП доступом через ПЖ по Бокерия	34
коронарное шунтирование (МКШ)	1
РЧА устьев легочных вен	1
Число умерших	2

α-актин – маркер кардиомиоцитов), конфокальной микроскопии, электронной микроскопии.

Результаты

Проведена оценка морфологических изменений миокарда при ГКМП. В ходе микроскопического исследования КМЦ МЖП выявлены умеренные гипертрофические изменения. Средний диаметр КМЦ составил $22,9 \pm 4,7$ мкм, средний диаметр ядер КМЦ – $5,5 \pm 0,8$ мкм (рис. 1).

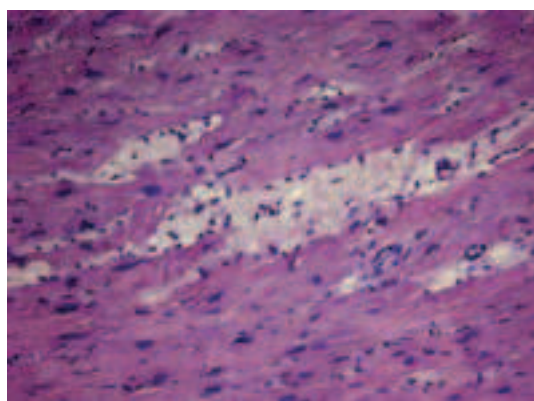


Рис. 1. Результаты исследования пациента М., 59 лет. Диагноз: ГОКМП. НК II ФК (по NYHA). Интраоперационная биопсия миокарда (световая микроскопия, окраска гематоксилином и эозином, ×40)

Гипертрофия КМЦ была наиболее выражена у пациентов с относительно низкими значениями КСР ($p = 0,04$, $r = -0,37$) и КДР ($p = 0,01$, $r = -0,43$) (рис. 2, 3).

У 64,7% пациентов отмечены непараллельное расположение миофибрилл в КМЦ и нарушение пространственной ориентации КМЦ по отношению друг к другу – «disarray» (рис. 4). Более выраженное нарушение пространственной ориентации КМЦ и миофибрилл в КМЦ определялось у молодых пациентов и у пациентов

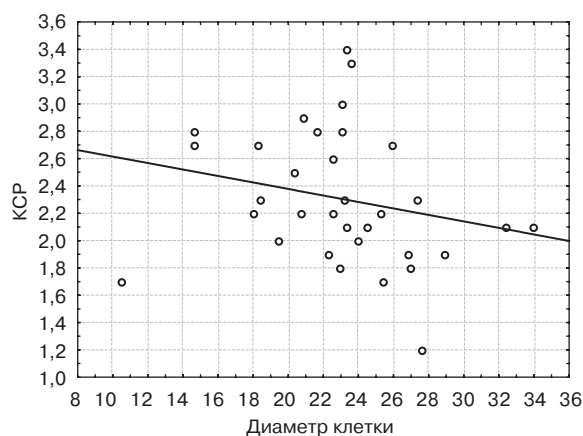


Рис. 2. Связь размера КМЦ и конечного систолического размера

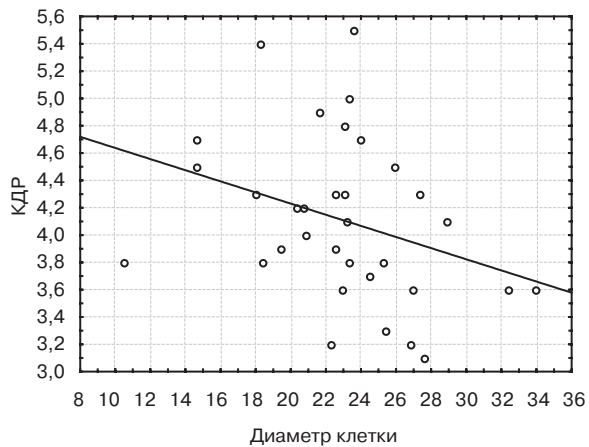


Рис. 3. Связь размера КМЦ и конечного диастолического размера

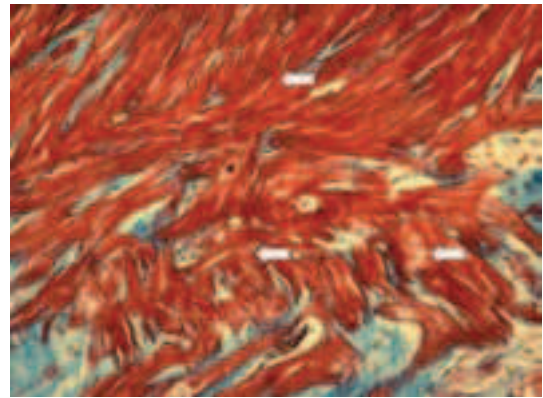


Рис. 4. Результаты исследования пациента Г., 59 лет. Диагноз: ГОКМП. НК II ФК (по NYHA). Непараллельное расположение миофибрилл КМЦ (указано стрелками)

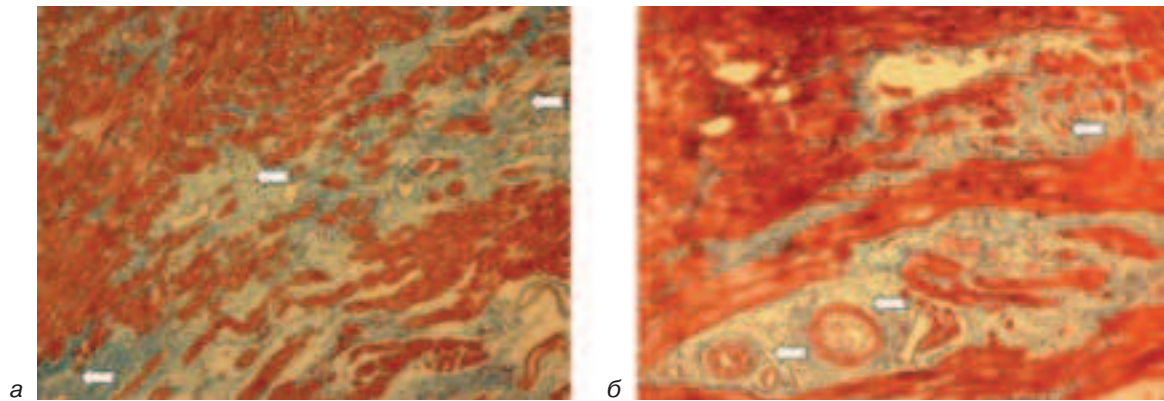


Рис. 5. Световая микроскопия (Пикро Маллори трихром, $\times 100$):

а – пациент М., 59 лет, диагноз: ГОКМП, НК II ФК (по NYHA), интерстициальный фиброз (стрелки); *б* – пациент З., 18 лет, диагноз: ГОКМП, НК II ФК (по NYHA), периваскулярный фиброз (стрелки)

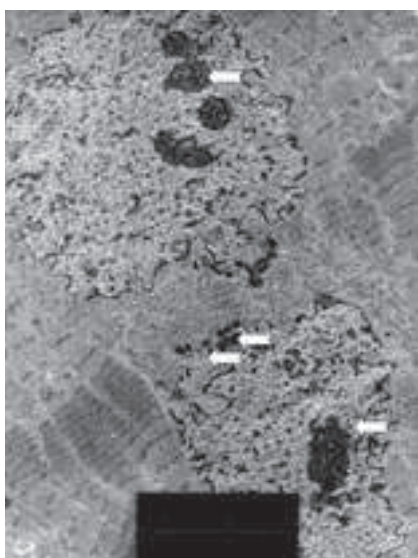


Рис. 6. Результаты исследования пациента Т., 27 лет. Диагноз: ГОКМП. НК II ФК (по NYHA). Гипертрофированный кардиомиоцит: крупные ядра неправильной формы с инвагинациями ядерной оболочки, многочисленные ядрышки (отмечены одной стрелкой), в sarcoplazме цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума и везикулы аппарата Гольджи с расположенными рядом электронноплотными гранулами (отмечены двумя стрелками) (электронная микроскопия, $\times 3810$)

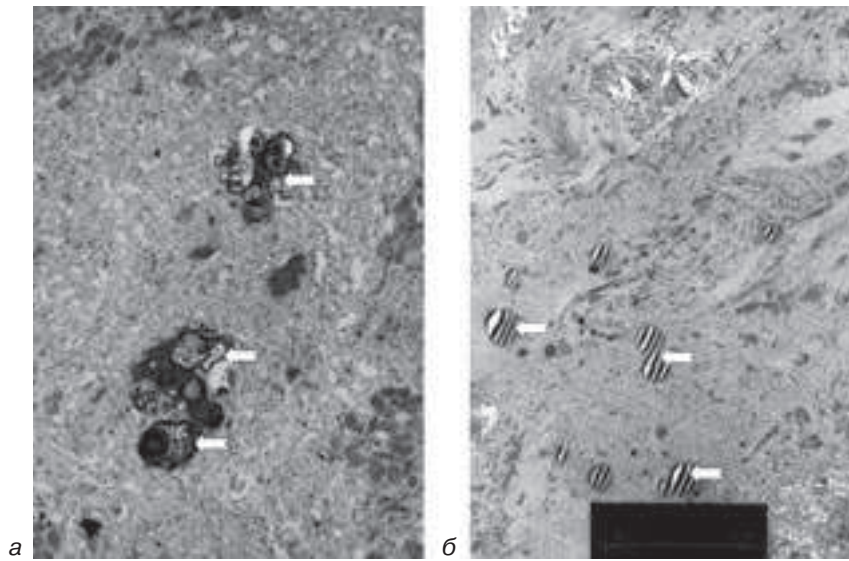


Рис. 7. Результаты исследования пациента П., 48 лет. Диагноз: ГОКМП. НК II ФК (по NYHA). Дегенеративные изменения кардиомиоцитов: утрата миофибрилл (а, б), миелиноподобные тельца (а; электронная микроскопия, $\times 8400$) и липидные капли (б; электронная микроскопия, $\times 3810$)

с более крупными КМЦ, но с небольшими показателями толщины задней стенки ЛЖ и МЖП.

Зоны фиброза в миокарде были более выражены в периваскулярных, чем в интерстициальных зонах, и составили у разных больных в среднем $34,7 \pm 8,6\%$ (рис. 5). Не было выявлено корреляции степени выраженности фиброза ни с одним клиникофункциональным параметром.

На ультраструктурном уровне отмечены изменения КМЦ, характерные для гипертрофии и усиления синтетической активности клеток: увеличение удельной плотности миофибрилл в саркоплазме, появление в КМЦ крупных ядер неправильной формы (с инвагинациями ядерной оболочки) и многочисленных ядрышек, выявление в саркоплазме цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума и везикул аппарата Гольджи с расположенными рядом электронно-плотными гранулами (рис. 6). Дегенеративные изменения КМЦ были обнаружены у нескольких больных и проявлялись в утрате миофибрилл и накоплении в саркоплазме миелиновых фигур (рис. 7, а) и липидных капель (рис. 7, б).

В интраоперационном биоптате миокарда при ГКМП были выявлены пролиферирующие $Ki67^+$ Sarc α -Actin $^+$ -зрелые

КМЦ, что свидетельствовало о выходе этих клеток из стадии покоя G_0 в клеточный цикл. Общее количество пролиферативно активных зрелых КМЦ составило $0,01 \pm 0,009\%$ от общего количества КМЦ в исследуемом препарате (рис. 8). Большее количество $Ki67$ -позитивных зрелых КМЦ наблюдалось у больных при относительном снижении ФВ ($r = -0,5548$, $p = 0,014$)

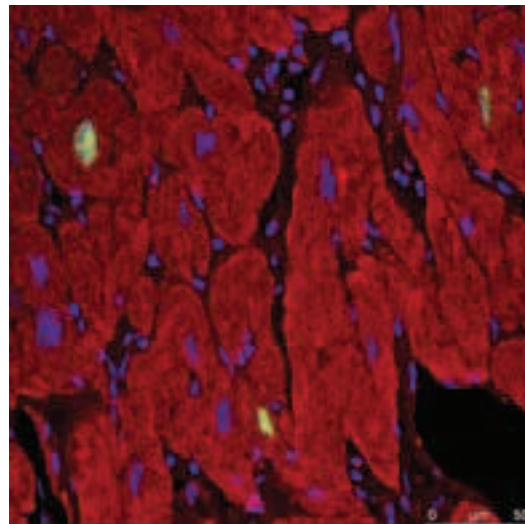


Рис. 8. Результаты исследования пациента М., 25 лет. Диагноз: ГОКМП. НК II ФК (по NYHA). $Ki67^+$ Sarc α -Actin $^+$ -крупные зрелые КМЦ при ГКМП (зеленая окраска – $Ki67$ -меченные ядра, красная окраска – саркомерный α -актин в цитоплазме клеток, синяя окраска – DAPI-окрашенные ядра)

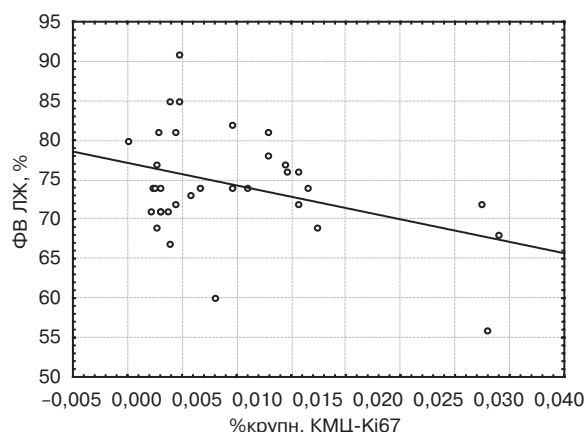


Рис. 9. Связь пролиферативной активности КМЦ и сократительной способности миокарда

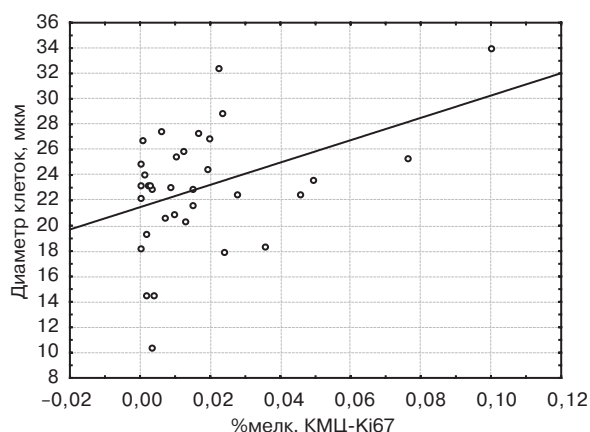


Рис. 11. Связь активации мелких клеток-предшественников КМЦ и развития гипертрофии зрелых КМЦ у пациентов с ГОКМП ($r=0,5618$, $p=0,037$)

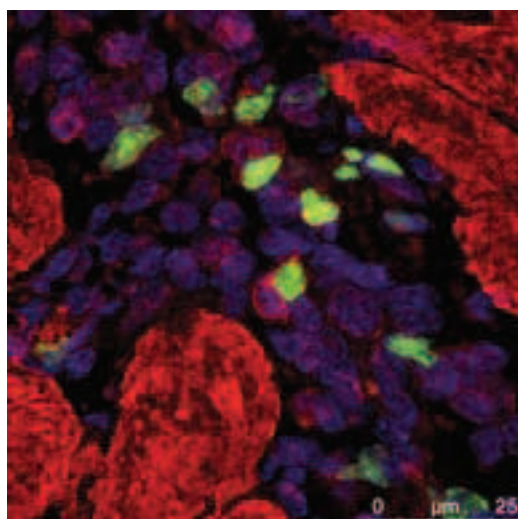


Рис. 10. Результаты исследования пациента М., 25 лет. Диагноз: ГОКМП. НК II ФК (по NYHA). Ki67⁺Sarc α-Actin⁺-мелкие незрелые КМЦ при ГКМП (зеленая окраска – Ki67-меченные ядра, красная окраска – саркомерный α-актин в цитоплазме клеток, синяя окраска – DAPI-окрашенные ядра)

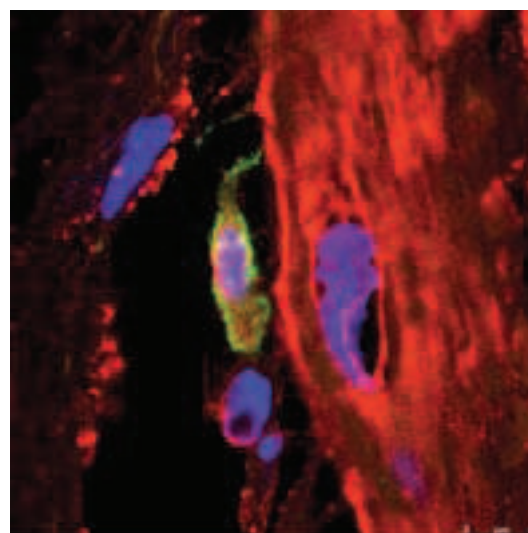


Рис. 12. Результаты исследования пациента В., 33 лет. Диагноз: ГОКМП. НК II ФК (по NYHA). Резидентные стволовые клетки миокарда (c-kit – маркер стволовых клеток – зеленая окраска, DAPI-окраска ядер – синий цвет, альфа-саркомерный актин – красный цвет)

и увеличении КСО ($r=0,5007$, $p=0,029$) (рис. 9).

В интраоперационном биоптате миокарда также были выявлены пролиферирующие Ki67⁺Sarc α-Actin⁺-мелкие клетки-предшественники КМЦ. Общее количество пролиферативно активных клеток-предшественников КМЦ составило $0,019 \pm 0,022\%$ от общего количества КМЦ в исследуемом препарате (рис. 10). При

анализе было выявлено, что активация мелких клеток-предшественников КМЦ связана с развитием гипертрофии зрелых КМЦ у пациентов с ГОКМП ($r=0,5618$, $p=0,037$) (рис. 11) и полиплоидии КМЦ ($p=0,01$, $r=0,42$).

C-kit-позитивные клетки (c-kit – рецептор к фактору стволовых клеток), содержащие маркер дифференцировки КМЦ – саркомерный α-актин, составляли

$0,008 \pm 0,012\%$ КМЦ, имели диаметр около $7,1$ мкм и располагались, как правило, в интерстициальном пространстве поодиночке или небольшими группами (рис. 12). Количество c-kit-позитивных клеток достоверно не было связано ни с показателями гипертрофии КМЦ (диаметры клеток и ядер КМЦ), ни с данными, характеризующими клиническое состояние больных (ФВ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, градиент ВОЛЖ, толщина МЖП).

Выводы

1. Миокард МЖП взрослых больных ГОКМП при обструктивной форме заболевания характеризуется умеренной гипертрофией КМЦ, выраженным периваску-

лярным фиброзом, незначительной степенью утраты миофибрилл в КМЦ и нарушением параллельного расположения миофибрилл в КМЦ, а также нарушением взаиморасположения соседних КМЦ.

2. В миокарде взрослых при ГОКМП выявлены клетки ($0,008 \pm 0,0012\%$), экспрессирующие маркер стволовых клеток c-kit.

3. Обнаружено проявление пролиферативной активности в $0,01 \pm 0,009\%$ зрелых и в $0,019 \pm 0,022\%$ малодифференцированных КМЦ при ГОКМП.

4. Увеличение массы миокарда при ГОКМП, по-видимому, обусловлено процессами клеточной гипертрофии и гиперплазии.