

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Всероссийское Научное Общество
Кардиологов

Государственный
научно-исследовательский центр
профилактической медицины

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер.-к, 10;
тел./факс: (495) 621 00 93; (495) 621 93 02;
e-mail: oganov@gnicpm.ru

WWW-страница: www.roscardio.ru

Журнал включен в перечень изданий,
рекомендованных
Высшей Аттестационной Комиссией
(редакция — 2011 г.)
Начиная с 2007г журнал включен в следующие
индексы цитирования (импакт-индекс):
Science Citation Index Expanded (SciSearch®),
Journal Citation Reports / Science Edition
Российский индекс научного цитирования /
Science Index

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

Подписной индекс каталога Роспечать:

81197 — для индивидуальных подписчиков

20847 — для предприятий и организаций

Подписной индекс Пресса России:

42434 — для индивидуальных подписчиков

42524 — для предприятий и организаций

Зарубежная подписка.

Каталог Роспечать: 20849, 20435

“МК-Periodica” partners or directly:

e-mail: info@periodicals.ru,

http://www.periodicals.ru

Издатель:

ООО “Силиция-Полиграф”

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;

тел. (499) 323 53 88; факс (499) 324 22 34;

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

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

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель.**

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

Установочный тираж: 5000

Периодичность: 6 раз в год

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION, V.11 N 3'2012

Основан в 2002 г.

Том 11

3'2012

Редакционная коллегия:

Главный редактор журнала

Р.Г. Оганов (Москва)

Заместители главного редактора

А.Н. Бритов (Москва)

Я.Л. Габинский (Екатеринбург)

Ю.М. Поздняков (Жуковский)

Ответственный редактор номера

Ю. А. Васюк (Москва)

Ответственный секретарь

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

С.А. Бойцов (Москва)

Ю.И. Бузиашвили (Москва)

Ю.А. Васюк (Москва)

В.Р. Вебер (Великий Новгород)

Э.Г. Волкова (Челябинск)

А.С. Галявич (Казань)

М.Г. Глезер (Москва)

А.П. Голиков (Москва)

Ю.И. Гринштейн (Красноярск)

А.Д. Деев (Москва)

П.Я. Довгалецкий (Саратов)

В.С. Задонченко (Москва)

Ж.Д. Кобалава (Москва)

В.В. Кухарчук (Москва)

В.И. Маколкин (Москва)

А.И. Мартынов (Москва)

С.Ю. Марцевич (Москва)

С.В. Недогода (Волгоград)

В.И. Подзолков (Москва)

Г.И. Симонова (Новосибирск)

И.Е. Чазова (Москва)

С.А. Шальнова (Москва)

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)

Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)

А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан)

В.Л. Габинский (Атланта, США)

В.Б. Чумбуридзе (Тбилиси, Грузия)

Ответственный за перевод

О.В. Вихирева (Москва)

Редактор

Н.В. Киселева (Москва)

Корректор

Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Компьютерная верстка

В.Ю. Андреева (Москва)

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Посненкова О. М., Киселев А. Р., Гриднев В. И., Шварц В. А., Довгалецкий П. Я., Ощепкова Е. В.
Контроль артериального давления у больных гипертензией в первичном звене здравоохранения. Анализ данных регистра артериальной гипертензии

Инфаркт миокарда

Гарганеева А. А., Округин С. А., Зяблов Ю. И., Паршин Д. А.
Острый инфаркт миокарда: гендерные особенности возникновения и течения в популяции средне урбанизированного города Западной Сибири

Кардиоренальный синдром

Толстов С. Н., Мычка В. Б., Салов И. А., Прохорова Ю. В., Вышиванюк В. А.
Кардиоренальные взаимоотношения у женщин переходного менопаузального периода

Пролапс митрального клапана

Мартынов А. И., Акатова Е. В., Николин О. П.
Результаты длительной терапии оротатом магния пациентов с пролапсом митрального клапана

Метаболический синдром

Тишина Е. В., Мычка В. Б., Саидова М. А.
Комбинированная антигипертензивная терапия, основанная на моксонидине, у пациентов с метаболическим синдромом

Эпидемиология и профилактика

Авдеева М. В.
Комплексная оценка факторов кардиоваскулярного риска с использованием ресурса центров здоровья

Осипова И. В., Симонова Г. И., Калинина И. В., Антропова О. Н., Осипов А. Г., Комиссарова И. Н., Зальцман А. Г.
Сравнительная оценка значимости кардиометаболических факторов риска у работников стрессовых профессий

Разное

Акимова Е. В., Гакова Е. И., Каюмов Р. Х., Загородных Е. Ю., Смазнова О. В., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Кузнецов В. А.
Избыточная масса тела в городской сибирской популяции — двенадцатилетние тренды

Телкова И. Л.
Особенности проявлений сердечно-сосудистых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции спустя 25 лет. Клинико-аналитический обзор

Contents

Original articles

Arterial hypertension

Posnenkova O. M., Kiselev A.P., Gridnev V.I., Schwartz V.A., Dovgalevskiy P.Ya., Oshchepkova E.V.
Blood pressure control in primary care patients with arterial hypertension: analysing the Hypertension Register data

Myocardial infarction

Garganeeva A. A., Okrugin S. A., Zyablov Yu. I., Parshin D. A.
Acute myocardial infarction: gender specifics of development and clinical course in an urban Western Siberian population

Cardiorenal syndrome

Tolstov S. N., Mychka V. B., Salov I. A., Prokhorova Yu. V., Vyshivanyuk V. A.
Cardiorenal disturbances in perimenopausal women

Mitral valve prolapse

Martynov A. I., Akatova E. V., Nikolin O. P.
Long-term magnesium orotate therapy in patients with mitral valve prolapse

Metabolic syndrome

Tishina E. V., Mychka V. B., Saidova M. A.
Moxonidine-based combination antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome

Epidemiology and Prevention

Avdeeva M. V.
Complex assessment of cardiovascular risk factors at Health Centres

Osipova I. V., Simonova G. I., Kalinina I. V., Antropova O. N., Osipov A. G., Komissarova I. N., Salzman A. G.
Comparative assessment of cardiometabolic risk factor role in high-stress occupations

Miscellaneous

Akimova E. V., Gakova E. I., Kayumov R. Kh., Zagorodnykh E. Yu., Smaznova O. V., Kayumova M.M., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A.
Overweight in an urban Siberian population: 12-year trends

Telkova I. L.
Cardiovascular disease manifestations in Chernobyl liquidators: 25 years later. Clinico-analytical review

Сумин А. Н., Сумина Л. Ю., Барбараш Н. А.
Стрессорные изменения гемодинамики при типе личности Д у здоровых лиц молодого возраста

70

Sumin A. N., Sumina L. Yu., Barbarash N. A.
Stress-related hemodynamic response in healthy young individuals with Type D personality

Мнение по проблеме

Opinion upon problem

Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н.
Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии

77

Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N.
Vitamin D role in arterial hypertension development

Бойцов С. А., Кухарчук В. В., Карпов Ю. А.,
Сергиенко И. В., Драпкина О. М., Семенова А. Е.,
Уразалина С. Ж.
Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений

82

Boytsov S. A., Kukharchuk V. V., Karpov Yu. A.,
Sergienko I. V., Drapkina O. M., Semenova A. E.,
Urazalina S. Zh.
Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events

Мычка В. Б.
Преимущества бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами для лечения артериальной гипертензии

87

Mychka V. B.
Benefits of vasodilating beta-adrenoblockers for arterial hypertension treatment

Наполи К. и др.
Долгосрочная терапия сульфгидрильным ингибитором ангиотензин-превращающего фермента замедляет утолщение комплекса «интима-медия» сонных артерий, улучшает показатели обмена оксида азота и окислительного стресса у пациентов с впервые диагностированной первичной мягкой артериальной гипертензией

93

Napoli C. et al.
Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension

Обзоры

Reviews

Масон Р. П.
Оптимальная стратегия лечения пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом: фокус на олмесартана медоксомил

102

Mason R. P.
Optimal therapeutic strategy for treating patients with hypertension and atherosclerosis: focus on olmesartan medoxomil

Место журнала в рейтинге SCIENCE INDEX за 2010 год по тематике «Медицина и здравоохранение» — 9

Импакт-фактор РИНЦ за 2010 год — 0,608

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 2011 год — 0,459

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ 2011 год — 0,557

Контроль артериального давления у больных гипертензией в первичном звене здравоохранения. Анализ данных регистра артериальной гипертензии

Посненкова О. М.^{1*}, Киселев А. Р.¹, Гриднев В. И.¹, Шварц В. А.¹, Довгалецкий П. Я.¹, Ощепкова Е. В.²

¹Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Минздравсоцразвития России. Саратов, Россия; ²Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Цель. (1) Рассмотреть клинические особенности групп (гр.) больных артериальной гипертензией (АГ), наблюдающихся в учреждениях первичного звена, у которых поддерживается и не поддерживается целевой уровень артериального давления (АД); (2) оценить качество мероприятий по достижению целевого АД и его удержанию в долгосрочном периоде.

Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных амбулаторных карт 5558 больных АГ, наблюдавшихся в учреждениях первичного звена в 2007г. Сравнивались клинические характеристики больных АГ, у которых поддерживалось и не поддерживалось целевое АД. С позиций Российских рекомендаций по АГ 2004. оценивалась полнота обследования, тактика медикаментозной терапии и периодичность наблюдения в обеих гр.

Результаты. Целевое АД в 2007г поддерживалось у 28% больных. Достигнутый уровень АД составил 144/87 мм рт.ст. В гр. оптимального контроля АД выявлены достоверные отличия ($p < 0,001$): имели стенокардию 40,4% пациентов vs 30,1% в гр. неоптимального контроля; перенесли инфаркт (ИМ) 19,4% vs 8,4%; чаще выполня-

лось исследование липидов, креатинина, ЭхоКГ; терапия включала в среднем 2,08 антигипертензивных препаратов vs 1,6; среднее число визитов за год составило 4,07 vs 2,99; средний интервал между визитами – 72,3 и 62,7 дней соответственно. Качество лечебно-диагностических мероприятий в обеих гр. не соответствовало рекомендациям.

Заключение. Для пациентов с оптимальным контролем АД характерны более тяжелый клинический статус и больший объем выполненных лечебно-диагностических мероприятий. Качество мероприятий по диагностике и терапии АГ в первичном звене не соответствует рекомендациям, в связи с чем клиническая цель лечения не достигнута – достигнутый уровень АД в выборке из регистра превышает целевой.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, первичное звено здравоохранения, регистр, целевое артериальное давление, качество медицинской помощи, рекомендации.

Поступила 21/06-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 4-11

Blood pressure control in primary care patients with arterial hypertension: analysing the Hypertension Register data

Posnenkova O. M.^{1*}, Kiselev A. P.¹, Gridnev V. I.¹, Schwartz V. A.¹, Dovgalevskiy P. Ya.¹, Oshchepkova E. V.²

¹Saratov Research Institute of Cardiology. Saratov, Russia; ²Russian Cardiology Scientific and Clinical Centre. Moscow, Russia

Aim. (1) To investigate clinical characteristics of primary care patients with arterial hypertension (AH), according to the achievement of target blood pressure (BP) levels; (2) to assess the effectiveness of therapeutic measures aimed at achieving target BP and maintaining its long-term control.

Material and methods. This retrospective analysis included the data from ambulatory medical records of 5558 AH patients, who attended primary care centres in 2007. Clinical characteristics were compared in patients with achieved vs. non-achieved target BP levels. According to the national AH guidelines (2004), the completeness of examination, pharmaceutical therapy tactics, and frequency of the follow-up were assessed in both groups.

Results. Based on the 2007 data, target BP levels were maintained in 28% of AH patients. Mean BP level was 144/87 mm Hg. Patients with optimal BP levels, compared to their peers with inadequate BP control, had significantly ($p < 0,001$) higher prevalence of angina pectoris (40,4% vs. 30,1%, respectively) or previous myocardial infarction (19,4% vs.

8,4%), as well as higher frequency of lipid profile assessment, creatinine measurement, and echocardiography. Mean number of prescribed antihypertensive medications was 2,08 vs. 1,60, respectively. Mean number of clinical visits per year was 4,07 vs. 2,99, while mean interval between the visits reached 72,3 vs. 62,7 days, respectively. Regardless of the target BP achievement, the quality of diagnostic and therapeutic management did not comply with the recommended standards.

Conclusion. Patients with optimal BP control were characterised by a more severe clinical course, as well as by a wider scope and higher frequency of diagnostic and therapeutic procedures. At the primary care level, the quality of AH diagnostics and treatment did not comply with the recommended standards; therefore, mean BP levels in the AH Register sample were higher than the target ones.

Key words: arterial hypertension, primary care, register, target blood pressure, healthcare quality, guidelines.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 4-11

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: kolizhirina@hotmail.ru; arthylab@list.ru

Тел.: (8452) 20-18-99; 29-99-26

[*Посненкова О.М. (*контактное лицо) – с.н.с. Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий, *Киселев А.Р. – с.н.с. Центра, *Гриднев В.И. – руководитель Центра, *Шварц В.А. – аспирант, *Довгалецкий П.Я. – директор, *Ощепкова Е.В. – руководитель лаборатории профилактики артериальной гипертензии].

На протяжении последних десятилетий артериальная гипертония (АГ) остается главной причиной инвалидизации и смертности российского населения [1-3], зачастую трудоспособного возраста [1]. Существует достаточно крупных исследований, показавших положительный эффект от снижения артериального давления (АД) на частоту фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4,5]. Уровень АД является одним из главных факторов, определяющих величину персонального риска фатальных ССО по SCORE [6].

Однако, несмотря на широкий спектр доступных лечебных мероприятий с доказанной клинической эффективностью, целевые значения АД достигаются нечасто. В 2005г АД соответствовало целевым значениям у 9,4% российских мужчин и у 13,7% женщин [7]. По данным Российского регистра АГ 2006 АД поддерживалось на целевом уровне у 20% больных АГ, наблюдающихся в учреждениях первичного звена [8,9]. Это значительно меньше по сравнению с зарубежными данными. В США уже в 1999-2000 гг. уровень контроля АД среди больных АГ составлял 29%, а к 2004г достиг 37% [10]. В Италии среди пациентов, наблюдающихся в первичном звене, целевое АД в 2003-2004 гг. поддерживалось у 48% больных, принимающих антигипертензивные препараты (АГП) [11].

В ряде исследований предпринимались попытки выделить факторы, связанные с оптимальным и не оптимальным контролем АД [11,12]. Однако все существующие исследования были проведены на разнородных группах (гр.) пациентов, без единых критериев поддержания целевого АД, что не позволяет судить о доказательности полученных данных, обобщать результаты и применять их в клинической практике российского здравоохранения.

Таким образом, необходимы исследования, в которых анализируется тактика лечения больных АГ в российских учреждениях первичного звена здравоохранения, выявляются клинические особенности различных гр. пациентов, поддерживающих и не поддерживающих целевое АД. Такие данные позволят выделить факторы, способствующие удержанию АД на целевом уровне, специфичные для российской когорты больных АГ.

Целью настоящей работы было оценить качество мероприятий, направленных на достижение целевого АД и его удержание на целевом уровне, проводимых среди пациентов с АГ, наблюдающихся в учреждениях первичного звена, и рассмотреть клинические особенности гр. больных, у которых поддерживается и не поддерживается целевой уровень АД.

Материал и методы

Проведенное исследование выполнялось на основе данных амбулаторных карт больных АГ, наблюдавшихся в учреждениях первичного звена в 2007г, полученных из Российского регистра АГ.

Критериями отбора пациентов для исследования были:

- Диагноз АГ в амбулаторной карте.
- Наличие хотя бы одного измерения АД в 2007г, зарегистрированного в амбулаторной карте.
- Возраст > 18 лет.
- Критериями исключения являлись:
- Документированные данные о вторичной лекарственной, эндокринной, вазоренальной или почечной АГ.
- Документированные данные о наличии психических заболеваний.

В исследование включены 5558 пациентов (средний возраст $59,5 \pm 11,4$ года), из 14 регионов Российской Федерации (таблица 1). Среди них 2155 (39%) мужчин, средний возраст $57,6 \pm 12,5$ года и 3403 (61%) женщины, средний возраст $60,7 \pm 11,5$ года.

Известно, что целевое АД поддерживается, если в амбулаторной карте пациента в течение анализируемого года (2007г) зарегистрировано хотя бы 2 измерения с целевым уровнем АД: АД $\leq 130/80$ мм рт.ст. для больных сахарным диабетом (СД) и АД $\leq 140/90$ мм рт.ст. для всех остальных больных АГ, с интервалом между этими измерениями не менее 1 мес. и не более 6 мес.; при этом отсутствуют измерения с уровнем АД > 160/90 мм рт.ст. Такие критерии поддержания целевого АД соответствуют требованиям Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ 2004 (далее — Рекомендации) [13].

Сравнивались основные клинические показатели пациентов, у которых поддерживался и не поддерживался целевой уровень АД в 2007г. Оценивалось выполнение ключевых лечебно-диагностических мероприятий, предусмотренных Рекомендациями в каждой из гр.

Обработка и анализ данных проводились с помощью статистического пакета Statistica 6.0. Результаты представлены в виде частоты (%) для качественных переменных, а для количественных переменных в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или 95% доверительного интервала М (95% — ДИ), а также в виде медианы и квартильного диапазона ($Me [25\%; 75\%]$). Для сравнения средних по независимым выборкам использовался t-критерий Стьюдента. Уровень значимости отличий принят < 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

Анализ данных 5558 пациентов с АГ (2155 мужчин, 3403 женщин), включенных в исследование, показал, что полученная выборка по возрастной структуре (рисунок 1) соответствует критерию репрезентативности [14]. Таким образом, полученные данные о больных АГ правомерно анализировать на федеральном уровне и давать достоверные оценки мероприятий по контролю АД, проводимых в первичном звене.

Достигнутый уровень систолического АД (САД) в выборке составил 144 (134; 152) мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) — 87 (81; 93) мм рт. ст.

Таблица 1

Распределение числа больных АГ,
включенных в исследование,
по регионам Российской Федерации

Регион	Число больных (n)
Алтайский край	560
Архангельская область	107
Волгоград	759
Воронежская область	601
Киров	295
Красноярский край	322
Ленинградская область	761
Москва	199
Нижегородская область	601
Рязань	149
Саратов	187
Свердловская область	511
Томская область	400
Южно-Сахалинск	106
Всего	5558

Целевое АД поддерживалось в ходе динамического наблюдения у 1560 пациентов с АГ (28% от общей численности исследуемой гр.), среди них 901 (58%) женщина и 659 (42%) мужчин. Средний возраст больных в гр. контроля (ГК) АД составил $57,2 \pm 11,4$ года. Достигнутый уровень АД – 131 (126; 138) мм рт.ст. для САД и 82 (79; 85) мм рт.ст. для ДАД.

Целевое АД не поддерживалось в течение года наблюдения у 3998 больных АГ (72% от общей численности исследуемой гр.), среди них 2595 (65%) женщины и 1403 (35%) мужчины. Средний возраст больных – $60,3 \pm 11,3$ года. Достигнутый уровень САД составил 147 (140; 156) мм рт.ст., достигнутый уровень ДАД – 90 (85; 95) мм рт.ст.

Проведен сравнительный анализ основных клинических характеристик пациентов с оптимальным и не оптимальным контролем АД (таблица 2) и данных о выполнении основных лечебно-диагностических мероприятий, обозначенных в Рекомендациях (таблица 3).

Сравнительный анализ показал ряд достоверных отличий между больными гр. оптимального и не оптимального контроля АД.

Среди пациентов гр. оптимального контроля АД достоверно выше частота курения – 27,4% vs 20,8% в гр. неоптимального контроля АД ($p < 0,01$) и чаще пониженный уровень физической активности (ФА) – 23,3% vs 17,3% в гр. неоптимального контроля АД ($p < 0,01$). Однако среди пациентов, у которых не поддерживается целевое АД, чаще имела место дислипидемия (ДЛП) – 9,3% vs 7,8% в гр. оптимального контроля АД ($p < 0,01$). Выявлены достоверные отличия между гр. по уровню липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и триглицеридов (ТГ). В гр. неоптимального контроля АД уровень ЛНП составил 140,9

Таблица 2

Клинические характеристики больных АГ в зависимости от контроля АД

Переменная	Гр. оптимального контроля АД (n=1560)	Гр. не оптимального контроля АД (n=3998)	Достоверность отличий между гр. (p)
Пол (женщины, %)	57,8	64,9	$p < 0,001$
Возраст (лет)	$57,2 \pm 11,4$	$60,4 \pm 11,3$	$p < 0,001$
САД, Ме (25%; 75%)	131 (126; 138)	147 (140; 156)	$p < 0,001$
ДАД, Ме (25%; 75%)	82 (79; 85)	90 (85; 95)	$p < 0,001$
МФР, М (ДИ – 95%)			
Курение (%)	27,4 (25,2 – 29,7)	20,8 (19,5 – 22,0)	$p < 0,01$
ДЛП (%)	7,8 (7,0 – 8,6)	9,3 (8,7 – 9,9)	$p < 0,01$
НФА (%)	23,3 (22,8 – 23,7)	17,3 (16,8 – 17,8)	$p < 0,01$
ПОМ, М (ДИ – 95%)			
ГЛЖ (%)	34,7 (32,8 – 36,6)	45,2 (43,5 – 46,9)	$p < 0,001$
Микроальбуминурия(%)	1,0 (0,4 – 1,6)	1,7 (0,4 – 2,5)	$p > 0,05$ (н.д.)
АКС, М (ДИ – 95%)			
Стенокардия (%)	40,4 (37,9 – 42,8)	30,1 (28,7 – 31,5)	$p < 0,001$
ИМ (%)	19,4 (17,5 – 21,4)	8,4 (7,5 – 9,2)	$p < 0,001$
Заболевания периферических артерий (%)	10,5 (9,0 – 12,0)	9,7 (8,8 – 10,6)	$p > 0,05$
Протеинурия (%)	0,06 (0,02 – 0,1)	0,3 (0,15 – 0,45)	$p < 0,001$
Почечная недостаточность (%)	0,4 (0,1 – 0,7)	0,7 (0,3 – 1,1)	$p < 0,05$
Лабораторные показатели, М (ДИ – 95%)			
ЛНП (мг/дл)	108,0 (105,1 – 110,9)	140,9 (133,0 – 148,4)	$p < 0,001$
ОХС (мг/дл)	198,7 (196,5 – 200,9)	206,9 (205,2 – 208,5)	$p > 0,05$ (н.д.)
ТГ (мг/дл)	144,2 (134,2 – 154,2)	156,7 (148,5 – 164,9)	$p < 0,05$
Кр. (мг/дл)	0,96 (0,94 – 0,97)	0,95 (0,92 – 0,97)	$p > 0,01$

Таблица 3

Медицинские мероприятия, проводимые у больных АГ в зависимости от контроля АД М (ДИ – 95%)

Переменная	Гр. оптимального контроля АД	Гр. не оптимального контроля АД	Достоверность отличий (p)
Диагностические мероприятия			
Определен статус курения (%)	74,7 (73,4 – 76,0)	84,4 (81,4 – 86,9)	p<0,05
Определен уровень ФА (%)	65,3 (64,0 – 66,6)	72,1 (70,8 – 73,4)	p<0,05
Определен уровень ЛНП (%)	19,3 (17,3 – 21,3)	5,2 (4,4 – 5,8)	p<0,001
Определен уровень ОХС (%)	79,2 (77,1 – 81,2)	63,6 (62,1 – 65,1)	p<0,001
Определен уровень ТГ (%)	29,6 (27,3 – 32,0)	17,8 (16,6 – 19,0)	p<0,001
Определен уровень Кр (%)	67,4 (65,1 – 69,8)	37,4 (35,9 – 38,9)	p<0,001
Выполнялась ЭКГ (%)	82,9 (81,6 – 84,2)	84,1 (83,0 – 85,2)	p>0,05 (н.д.)
Выполнялась ЭхоКГ (%)	22,9 (21,3 – 24,5)	6,86 (6,62 – 7,1)	p<0,001
Лечебные мероприятия			
Дан совет по курению (%)	87,4 (84,5 – 90,2)	84,6 (82,0 – 87,2)	p>0,05 (н.д.)
Дан совет по диете (%)	76,8 (75,2 – 78,5)	82,4 (81,1 – 83,7)	p<0,001
Дан совет по ФА (%)	88,7 (85,7 – 91,7)	85,3 (82,5 – 88,1)	p>0,05 (н.д.)
Среднее количество АГП (n)	2,08 (2,03 – 2,13)	1,6 (1,56 – 1,64)	p<0,001
0 препаратов (%)	7,1 (6,8 – 7,4)	27,1 (26,5 – 27,7)	p<0,001
1 препарат (%)	22,4 (21,6 – 23,2)	17,2 (16,1 – 18,3)	p<0,01
2 препарата (%)	37,6 (36,5 – 38,7)	30,5 (28,6 – 32,4)	p<0,01
≥ 3 препарата (%)	32,9 (30,5 – 35,2)	25,2 (23,9 – 26,6)	p<0,001
ИАПФ/АРА (%)	73,6 (71,2 – 76,0)	65,0 (62,9 – 67,1)	p<0,001
β-АБ (%)	40,8 (38,8 – 42,8)	35,3 (33,6 – 36,9)	p<0,01
АК (%)	16,4 (14,3 – 18,4)	18,7 (16,8 – 20,6)	p>0,05 (н.д.)
Диуретики (%)	43,3 (41,3 – 45,3)	41,1 (39,4 – 42,8)	p>0,05 (н.д.)
Динамическое наблюдение			
Среднее число визитов за год (n)	4,07 (3,98 – 4,16)	2,99 (2,92 – 3,05)	p<0,001
Средний интервал между визитами (дней)	72,3 (70,7 – 73,9)	62,7 (60,6 – 64,8)	p<0,001

(133,0 – 148,4) мг/дл vs 108,0 (105,1 – 110,9) мг/дл в гр. оптимального контроля АД (p<0,001), уровень ТГ – 156,7 (148,5 – 164,9) vs 144,2 (134,2 – 154,2), соответственно (p<0,05). В гр. неоптимального контроля АД чаще диагностировали гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ). ГЛЖ выявлена у 45,2% больных АГ в гр. не оптимального контроля АД vs 34,7% пациентов в гр. оптимального контроля (p<0,001). Среди пациентов с контролируемым уровнем АД достоверно чаще встречались такие ассоциированные клинические состояния (АКС), как стенокардия (Ст) и инфаркт миокарда (ИМ). Ст имели 40,4% больных АГ в гр. оптимального контроля АД vs 30,1% пациентов в гр. не оптимального контроля (p<0,001), ИМ перенесли 19,4% и 8,4% больных, соответственно (p<0,001).

Таким образом, больные в гр. оптимального контроля АД чаще имели осложнения АГ, вели нездоровый образ жизни, но при этом имели более благоприятный липидный профиль. В гр. не оптимального контроля АД реже встречались АКС и вредные привычки, однако чаще имели место нарушения липидного обмена и бессимптомные поражения органов-мишеней (ПОМ) – ГЛЖ.

Далее были оценены процедуры оказания медицинской помощи больным АГ в обеих группах. Оценивалось соответствие ключевых

лечебно-диагностических мероприятий, выполненных среди больных АГ в первичном звене, положениям Рекомендаций.

Согласно Рекомендациям, в перечень необходимых мероприятий по диагностике АГ входит опрос о наличии неблагоприятных факторов образа жизни, определение уровня липидов крови, креатинина (Кр), выполнение электрокардиографии (ЭКГ), доплероэхокардиографии (ЭхоКГ).

Установлено, что в обеих гр., независимо от контроля АД, на высоком уровне проводился опрос по образу жизни. Данные по курению присутствовали в амбулаторных картах ≈75% пациентов в гр. оптимального контроля АД и ≈84% пациентов в гр. не оптимального контроля (p<0,05). Информация об уровне ФА имела у ≈68% больных в гр. оптимального контроля АД vs ≈77% в гр. не оптимального контроля (p<0,05). При этом в гр. не оптимального контроля АД информация по образу жизни отражалась достоверно чаще.

Что касается лабораторных обследований, то данные по уровню липидов крови и Кр присутствовали достоверно чаще в картах больных АГ гр. оптимального контроля. Уровень общего холестерина (ОХС) определен у ≈79% пациентов с оптимальным контролем АД vs ≈64% среди пациентов

Причины, по которым не поддерживалось целевое АД в гр. не оптимального контроля

Причина	Число больных АГ (%)
Целевое АД не достигнуто	47
Целевое АД достигнуто, но не удерживалось в ходе динамического наблюдения	16
Невозможно оценить динамику АД (отсутствуют повторные измерения)	37

с не оптимальным контролем АД ($p < 0,001$). Содержание ЛНП определено у $\approx 19\%$ и $\approx 5\%$ больных АГ в гр. оптимального и не оптимального контроля АД, соответственно ($p < 0,001$), уровень ТГ — у $\approx 30\%$ и $\approx 18\%$ пациентов, соответственно ($p < 0,001$). Кр крови определяли у $\approx 67\%$ больных в гр. оптимального контроля vs $\approx 37\%$ — в гр. не оптимального контроля АД ($p < 0,001$). Таким образом, лабораторное обследование достоверно чаще проводилось у пациентов в гр. оптимального контроля АД. Положениям Рекомендаций в целом соответствовала частота определения ОХС в обеих гр. и частота определения Кр. В гр. оптимального контроля АД. Уровень ЛНП, ТГ определялся недостаточно часто у пациентов обеих гр. Содержание Кр редко оценивалось в гр. не оптимального контроля АД.

Инструментальные обследования, выполненные в ходе исследования, включали ЭКГ и доплер-ЭхоКГ. Установлено, что ЭКГ выполнена у большей части больных в обеих гр. — $\approx 83\%$ в гр. оптимального контроля АД, $\approx 84\%$ в гр. не оптимального ($p > 0,05$), что соответствует Рекомендациям. Однако, более точное исследование — доплер-ЭхоКГ, выполняли крайне редко среди пациентов обеих гр.: у $\approx 23\%$ больных АГ в гр. оптимального контроля и у $\approx 7\%$ пациентов в гр. не оптимального контроля АД ($p < 0,001$). Несмотря на общий низкий уровень выполнения этого вида обследования, в гр. оптимального контроля АД доплер-ЭхоКГ проводили достоверно чаще, чем в гр. не оптимального контроля.

При оценке лечебных мероприятий оценивалось наличие в амбулаторной карте документированного совета по изменению образа жизни среди пациентов, имеющих факторы риска (ФР): курение, ДЛП, низкий уровень ФА (НФА), и аспекты лекарственной терапии.

Было установлено, что документированный совет по отказу от курения присутствовал в амбулаторных картах $\approx 87\%$ курящих пациентов в гр. оптимального контроля АД и у $\approx 85\%$ пациентов в гр. не оптимального контроля АД ($p > 0,05$). Совет по диете давали $\approx 77\%$ и $\approx 82\%$ больных АГ с установленной ДЛП в гр. оптимального и не оптимального контроля АД, соответственно ($p < 0,001$), т.е. достоверно чаще совет по диете получали пациенты в гр. не оптимального контроля АД. Совет по ФА присутствовал в амбулаторных картах $\approx 89\%$ пациентов в гр. оптимального контроля АД и $\approx 85\%$ в гр. не оптимального контроля АД ($p > 0,05$). Таким образом, судя по данным первичной

медицинской документации, мероприятия по немедикаментозной терапии АГ проводились в соответствии с положениями Рекомендаций у пациентов, имеющих модифицируемые ФР (МФР), в обеих гр.

В отличие от немедикаментозных мероприятий, которые выполнялись на высоком уровне среди пациентов обеих гр., были выявлены достоверные отличия в тактике лекарственной терапии, проводимой среди пациентов в гр. оптимального и не оптимального контроля АД. Пациенты в гр. оптимального контроля получали достоверно большее число АГП, чем пациенты с не оптимальным контролем АД — 2,08 vs 1,6 соответственно ($p < 0,001$). В гр. не оптимального контроля АД $\approx 27\%$ больных АГ не получали ни одного АГП, тогда как в гр. оптимального контроля медикаментозная терапия не проводилась лишь у $\approx 7\%$ больных АГ. Также, достоверно чаще в гр. оптимального контроля назначалась комбинация из 3 классов АГП — у $\approx 33\%$ больных АГ vs **25% в гр. не оптимального контроля** ($p < 0,001$). Чаще всего в обеих гр. пациенты получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) — $\approx 73\%$ и $\approx 65\%$ пациентов с оптимальным и не оптимальным контролем, соответственно. Достоверно чаще эти препараты получали пациенты с оптимальным контролем АД ($p < 0,001$). Препараты остальных классов назначались практически с одинаковой частотой. В гр. оптимального контроля АД чаще назначались β -адреноблокаторы (β -АБ) — $\approx 41\%$ vs $\approx 35\%$ в гр. не оптимального контроля ($p < 0,01$), что, очевидно, связано с большей распространенностью ишемической болезни сердца (ИБС) в данной гр. Наименее назначаемыми оказались антагонисты кальция (АК) — $\approx 16\%$ в гр. оптимального контроля, $\approx 19\%$ в гр. не оптимального контроля ($p > 0,05$).

Для оценки характера динамического наблюдения в гр. сравнивалось среднее количество визитов за год и средний интервал между последовательными визитами.

Согласно Рекомендациям, лица, достигшие целевого АД должны посещать врача с интервалом в 3-6 мес в зависимости от уровня риска. Следовательно, для пациентов гр. оптимального контроля АД согласно Рекомендациям предполагается минимум 2-4 визита в год. Для лиц, у которых не достигнуто целевое АД, необходимы ежемесячные визиты к врачу, т.е. 12 визитов в 1 год при отсутствии эпизодов контроля АД. Очевидно, что в гр. не оптимального контроля АД

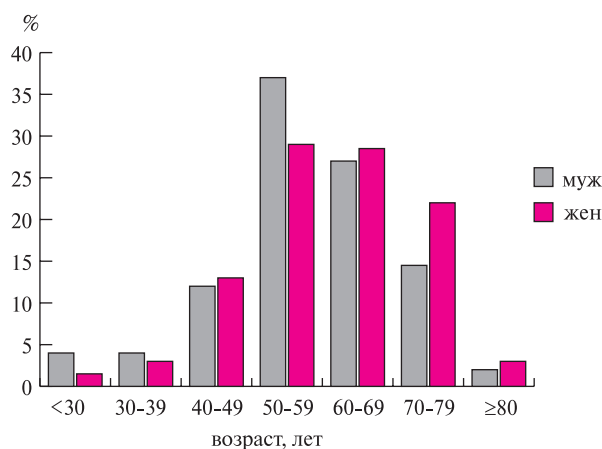


Рис. 1 Гендерно-возрастная структура больных АГ, наблюдавшихся в 2007 г в учреждениях первичного звена здравоохранения.

частота визитов должна быть достоверно выше, а интервал между ними достоверно короче. В ходе исследования, напротив, было установлено, что среднее число визитов в год было достоверно выше в гр. оптимального контроля АД (≈ 4 визита) по сравнению с гр. не оптимального контроля (≈ 3 визита) ($p < 0,001$). При этом интервал между последовательными визитами, как и предполагают Рекомендации, оказался короче в гр. не оптимального контроля АД (≈ 63 дня vs ≈ 72 дней в гр. оптимального контроля, соответственно ($p < 0,001$). Такое соотношение частоты визитов и интервалов между ними свидетельствует о том, что в гр. не оптимального контроля АД пациенты посещали поликлинику несколько раз в течение относительно небольшого промежутка времени, тогда как пациенты с оптимальным контролем АД более регулярно посещали врача в течение года наблюдения.

В гр. не оптимального контроля АД с позиций Рекомендаций проанализированы причины, по которым не поддерживалось целевое АД у 3998 больных АГ (таблица 4). У 47% этих больных в 2007 г целевые значения АД ни разу не были зарегистрированы в амбулаторной карте, т.е. целевое АД не было достигнуто на фоне лечения. У 37% пациентов, хотя бы однократно был зарегистрирован целевой уровень АД, однако периодичность визитов к врачу была ниже, чем требуют Рекомендации, в связи с чем невозможно было оценить, поддерживалось в дальнейшем целевое АД или не поддерживалось. У 16% больных АГ, регулярно посещавших поликлинику в 2007 г, не удалось добиться поддержания достигнутых целевых уровней АД на протяжении длительного времени.

Обсуждение

Контроль АД среди российских больных АГ, наблюдающихся в учреждениях первичного звена, не оптимален: у большинства пациентов целевой уровень АД не поддерживался или даже ни разу не был зарегистрирован в течение года. Целевое АД

поддерживалось лишь у 28% больных АГ, состоящих на диспансерном учете, что совпадает с результатами ранее выполненных исследований [8,9]. Достигнутый популяционный уровень АД составляет 144/87 мм рт.ст., что выше целевого уровня 140/90 мм рт.ст., предусмотренного Рекомендациями. В выборке превышены целевые значения САД, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [15,16]. Это высоко значимый факт, поскольку известна связь между систолической АГ (САГ) и сердечно-сосудистой смертностью [17,18], особенно у лиц пожилого возраста [19,20] и у лиц, страдающих СД [21].

При сравнении пациентов, у которых поддерживается и не поддерживается целевое АД, выявлены некоторые закономерности. Больные в гр. оптимального контроля АД достоверно отличаются от пациентов гр. не оптимального контроля по следующим признакам:

- чаще ведут нездоровый образ жизни (курят, страдают гиподинамией).
- чаще имеют АКС (стенокардию или перенесенный ИМ в анамнезе),
- полнее обследованы (чаще определялся уровень ЛНП, ОХС, ТГ, Кр, выполнялось доплер-ЭхоКГ),
- имеют более благоприятный липидный профиль (ниже уровень ЛНП и ТГ),
- принимают большее количество АГП,
- чаще и регулярнее посещают поликлинику.

Таким образом, оптимально контролируется АД в основном у лиц с более тяжелым клиническим статусом — как правило, с АКС. Такие пациенты более полно обследованы и имеют более благоприятные лабораторные показатели, чем пациенты гр. не оптимального контроля, т.е. у пациентов с более тяжелым клиническим статусом отмечается большая приверженность лечению по сравнению с больными, не имеющими ПОМ и АКС, что совпадает с результатами ранее проведенных исследований [12,22].

Больные АГ гр. оптимального контроля АД в среднем получают достоверно большее количество АГП, чем пациенты гр. не оптимального контроля — в среднем 2,08 АГП vs 1,6 соответственно ($p < 0,001$). Более часто пациенты гр. оптимального контроля АД получают терапию ≥ 3 АГП по сравнению с больными из гр. не оптимального контроля — 33% vs 25% соответственно ($p < 0,001$). Учитывая, что пациенты гр. оптимального контроля АД отличаются более тяжелым клиническим статусом, имеют ПОМ или АКС, можно заключить, что повышение интенсивности лечения связано с манифестацией осложнений АГ. Лечение осложнений АГ в свою очередь требует назначения большего числа кардиологических препаратов. Согласно полученным в настоящем исследовании данным оптимальный контроль АД среди российских больных АГ может в большей степени быть расценен как следствие лечения

осложнений АГ, нежели как мера профилактики органических поражений при неосложненной АГ.

Как свидетельствуют результаты настоящего исследования, лечение больных АГ, проводимое в учреждениях первичного звена, не соответствует требованиям Рекомендаций. Согласно Рекомендациям, у всех больных АГ должен быть определен уровень ОХС, ТГ, Кр. Всем больным АГ ежегодно должна регистрироваться ЭКГ и по возможности выполняться доплер-ЭхоКГ. По результатам настоящего исследования, из лабораторных показателей только частота определения ОХС приближается к рекомендованной как в гр. оптимального, так и в гр. не оптимального контроля АД. При этом достоверно чаще ОХС определяется в гр. оптимального контроля. В обеих гр. выполняются рекомендации по регистрации ЭКГ, и не выполняются рекомендации по выполнению доплер-ЭхоКГ. Необходимо отметить, что в обеих гр. на высоком уровне проводятся мероприятия немедикаментозной терапии АГ — большинству больных даны советы по оздоровлению образа жизни. Однако, частота визитов больных АГ в поликлинику ниже рекомендованной как в гр. оптимального, так и в гр. не оптимального контроля АД. Вследствие неполного выполнения рекомендованных мероприятий диагностики и терапии АГ цель медицинской помощи больным АГ — снижение популяционного уровня АД до целевого уровня, в настоящее время не достигнута в первичном звене здравоохранения.

Данные литературы свидетельствуют о том, что врачи знакомы с содержанием Рекомендаций, однако не реализуют их на практике [23]. Что может препятствовать выполнению положений рекомендаций?

Согласно результатам проведенного исследования все больные АГ, наблюдающиеся в первичном звене здравоохранения, недостаточно часто посещают поликлинику. Одним из значимых отличий между больными АГ гр. оптимального и не оптимального контроля АД был характер динамического наблюдения. Среди пациентов, у которых поддерживалось целевое АД, отмечено достоверно большее число визитов в год и их более равномерное распределение во времени по сравнению с больными, у которых целевое АД не поддерживалось.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в настоящее время динамическое наблюдение за больными АГ носит несистематический характер. Не соблюдается предусмотренная Рекомендациями периодичность визитов, с чем может быть связано несвоевременное выполнение необходимых лабораторных и инструментальных исследований, неоптимальный контроль динамики АД и побочных эффектов (ПЭ) терапии. Коррекция терапии производится несвоеременно, и терапевтическая схема, назначенная первоначально остается неизменной в течение длительного времени.

Несмотря на значимость проблемы динамического наблюдения больных АГ в условиях первичного звена здравоохранения, до сих пор не найдены эффективные пути оптимизации динамического наблюдения больных АГ в условиях поликлиники, поскольку добиться необходимых 5–6 визитов в год — задача трудновыполнимая при существующей организации работы учреждений первичного звена.

Одним из перспективных путей решения проблем терапевтического сотрудничества врача и пациента в условиях поликлиники может стать внедрение систем дистанционного обмена информацией между врачом и пациентом на основе современных информационных технологий. В Саратовском НИИ кардиологии разработан и успешно внедрен в работу консультативно-поликлинического отделения метод дистанционного динамического наблюдения за больными АГ с использованием Интернет-технологий и средств мобильной связи [24]. По итогам экспериментальной апробации данного метода в течение 1 года показано значимое увеличение доли пациентов, у которых поддерживается целевое АД, по сравнению с гр. больных, наблюдающихся в поликлинике по традиционной схеме — 71% vs 12%, соответственно.

Внедрение такого обслуживания в работу учреждений первичного звена позволяет оптимизировать работу амбулаторного врача, систематизировать потоки пациентов и эффективно управлять мероприятиями профилактики и лечения АГ с соблюдением требований Рекомендаций к качеству и полноте медицинских данных о больных АГ, что тактически важно для своевременной коррекции антигипертензивной терапии без увеличения числа визитов пациента к врачу.

Заключение

В настоящее время лечение и наблюдение больных АГ в первичном звене не соответствует положениям Рекомендаций, и клинические цели лечения с точки зрения поддержания целевого АД не достигнуты, несмотря на тяжесть клинического статуса наблюдаемых больных — наличие ПОМ и АКС.

Как правило, более интенсивно начинают лечиться пациенты, уже имеющие осложнения АГ.

Одной из главных причин неудовлетворительного качества лечения АГ в первичном звене является не оптимальное динамическое наблюдение за больными. Традиционная схема оказания первичной помощи больным АГ не обеспечивает достаточной периодичности визитов пациента к врачу и не позволяет в полной мере реализовать на практике положения Рекомендаций. Если существующая технология медицинской помощи больным АГ в первичном звене не будет принципиально преобразована, в первую очередь для достижения систематического обмена информацией между врачом и пациентом, реализовать положения Рекомендаций не удастся. Наблюдаемая в настоящее время ситуация будет

сохраняться, поэтому ожидать значимого снижения популяционного уровня АД, а значит инвалидности

и смертности населения от осложнений АГ в ближайшее время не придется.

Литература

1. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Mortality from cardiovascular and other chronic noncommunicable diseases among able-bodied population in Russian Federation. Cardiovascular Therapy and Prevention 2002; 3: 4-13. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 3: 4-13).
2. Harchenko V.I., Kakorina E.P., Korjakin M.V. et al. Mortality from common diseases of cardiovascular system in Russian Federation. Analytical review of official data from Goscomstat, Ministry of Health of the Russian Federation, WHO and expert evaluation of the problem. Russ J Cardiol 2005; 1: 5-15. Russian (Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России. Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, Минздрава России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме. Российский кардиологический журнал 2005; 1: 5-15).
3. Shalnova S.A., Oganov R.G., Deev A.D. Factors influencing on cardiovascular mortality in Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention 2005; 1: 3-15. Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 1: 3-15).
4. McMahon SW, Cutler JA, Furberg CD, Payne GH. The effect of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease: a review of randomized clinical trials. Prog Cardiovasc Dis 1986; 29: 99-118.
5. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335 (23): 1534-5.
6. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987-1003.
7. Chazova I.E. Treatment of arterial hypertension: modern perceptions. Therapeutic Archives 2007; 9: 5-8. Russian (Чазова И.Е. Лечение артериальной гипертензии: современные представления. Тер архив 2007; 9: 5-8).
8. Oschepkova E.V. Five-year results of realization of federal target program "Prevention and treatment of arterial hypertension in Russian Federation" (2002-2006). Therapeutic Archives 2007; 9: 25-30. Russian (Ощепкова Е.В. Пятилетние итоги реализации федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» (2002-2006 гг.). Тер архив 2007; 9: 25-30).
9. Evstifeeva S.E., Gridnev V.I., Oschepkova E.V. 4-th School for doctors of AH register. Evaluation of treatment and prevention among patients with arterial hypertension in primary care unit (data from hypertension register). Atmosphere. Cardiologia 2007; 4: 18-20. Russian (Евстифеева С.Е., Гриднев В.И., Ощепкова Е.В. 4-я Школа врачей Регистра АГ. Оценка лечебно-профилактической помощи больным артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным Регистра АГ). Атмосфера. Кардиология 2007; 4: 18-20).
10. Ong KL, Cheung BM, Man YB, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among United States Adults 1999-2004. J Am Heart Ass 2007; 49: 69-75.
11. Martino MD, Veronesi C, Esposti LD, et al. Adherence to antihypertensive drug treatment and blood pressure control: a real practice analysis in Italy. J Human Hypertension 2008; 22: 51-3.
12. Pablos-Velasco P, Gonzalea-Albarran O, Estopinan V, Khanbhai A. Blood pressure, antihypertensive treatment and factors associated with good blood pressure control in hypertensive diabetics: the Tarmidas study. J Human Hypertens 2007; 21: 664-72.
13. National Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Arterial Hypertension (the second version). Cardiovascular Therapy and Prevention 2004; 3 (3), ч. I: 105-20. Russian (Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3 (3), ч. I: 105-20).
14. Konstantinov V.V., Shalnova S.A., Deev A.D. et al. Methodic aspects of monitoring of epidemiologic situation with arterial hypertension among russian population in the course of federal target program "Prevention and treatment of arterial hypertension in Russian Federation 2002-2008". Cardiovascular Therapy and Prevention 2007; 6 (2): 66-70. Russian (Константинов В.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Методические аспекты мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии среди населения Российской Федерации в ходе выполнения целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации на 2002-2008 гг.». Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (2): 66-70).
15. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, et al. CLUE Study Group Investigators. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. Hypertension 2004; 43: 1338-44.
16. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, et al. Grupo de Trabajo de Hipertension Arterial de la Sociedad Espanola de Medicina Rural y Generalista (Grupo HTA/SEMERGEN); Investigadores del Estudio PRESCAP 2002. Blood pressure control in Spanish hypertensive patients in Primary Health Care Centres. PRESCAP 2002 Study. Med Clin (Barc) 2004; 122: 165-71.
17. Beevers T., Lip G., O'Brien D. Translation from English. Edited by Metelica V.I. Arterial hypertension. M.: Binom 2005; 11-3. Russian (Биверс Т., Лип Г., О'Брайен Д.. Перевод с англ. под ред. Метелицы В.И. Артериальная гипертензия. М.: Бином 2005; 11-3).
18. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risk: U.S. population data. Arch Intern Med 1993; 153: 598-615.
19. SHEP Co-operative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255-64.
20. Staessen JA, Thijs JL, Gasovsky J, et al. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: hurter evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Am J Cardiol 1998; 82: 20-2.
21. Alder AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type II diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 412-9.
22. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. N Engl J Med 2001; 345: 479-86.
23. Cuspidi F, Michev I, Lonati L, et al. Compliance to hypertension guidelines in clinical practice: a multicentre pilot study in Italy. J Human Hypertens 2002; 16: 699-703.
24. Shvartz V.A., Gridnev V.I., Kiselev A.R., Posnenkova O.M. Clinical effectiveness of dynamic out-patient control technology over hypertensive patients based on computer system and mobile phone connection. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2009; 5(3): 358-62. Russian (Шварц В.А., Гриднев В.И., Киселев А.Р., Посненкова О.М. Клиническая эффективность технологии динамического амбулаторного наблюдения за больными артериальной гипертензией с использованием компьютерной системы и мобильной телефонной связи. Саратов науч мед ж 2009; 5(3): 358-62).

Острый инфаркт миокарда: гендерные особенности возникновения и течения в популяции средне урбанизированного города Западной Сибири

Гарганеева А. А.*, Округин С. А., Зяблов Ю. И., Паршин Д. А.

ФГБУ НИИ кардиологии со РАМН. Томск, Россия

Цель. Изучить гендерные особенности острого инфаркта миокарда (ОИМ) среди населения города Томска в возрасте > 20 лет.

Материал и методы. Были проанализированы 1628 случаев заболевания из числа, зарегистрированных в «Регистре острого инфаркта миокарда» в 2007-2008 гг. Среди указанных больных – 992 (60,82%) мужчины и 636 (39,18%) женщин.

Результаты. У женщин, в отличие от мужчин, ОИМ развивается в основном в возрасте > 60 лет, часто на фоне предшествующего предынфарктного состояния в виде различных форм прогрессирующей стенокардии, характеризуется тяжелым клинико-анамнестическим фоном, осложненным, рецидивирующим течением и высокой стационарной летальностью. Ведущими причинами летальных исходов при ОИМ у женщин явились кардиогенный шок, застойная

сердечная недостаточность и разрыв миокарда, у мужчин – нарушения сердечного ритма и проводимости.

Заключение. Высказано предположение, что подобное возникновение и течение ОИМ является препятствием для широкого использования в лечении женщин современных инвазивных методов, что негативно сказывается на исходах заболевания. При разработке рекомендаций по лечению ОИМ необходимо учитывать особенности течения данного заболевания у женщин.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, гендерные особенности.

Поступила 12/11-2010

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 12-15

Acute myocardial infarction: gender specifics of development and clinical course in an urban Western Siberian population

Garganeeva A. A.*, Okrugin S. A., Zyablov Yu. I., Parshin D. A.

Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk, Russia

Aim. To study the gender specifics of acute myocardial infarction (AMI) among the adult population (age >20 years) of Tomsk City.

Material and methods. In total, 1628 AMI cases from the AMI Register (2007-2008) were analysed. The study included 992 (60,82%) men and 636 (39,18%) women.

Results. Compared to male patients, AMI in women typically developed in older age (over 60 years), was preceded by various forms of progressing angina pectoris, and associated with severe co-morbidities and pre-existing disease. Its clinical course was characterised by a high risk of recurrent MI, various complications, and in-hospital death. The leading causes of in-hospital death in women with AMI

included cardiogenic shock, congestive heart failure, and myocardial rupture, in contrast to cardiac arrhythmias and cardiac blocks in their male peers.

Conclusion. The observed specifics of AMI development and clinical course in women could be both a barrier for a wider use of modern invasive treatment methods and an explanation of adverse prognosis. The AMI management guidelines should take into account gender-specific characteristics of the disease.

Key words: acute myocardial infarction, gender specifics.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 12-15

Согласно литературным данным, клинические, патоморфологические и другие особенности острого инфаркта миокарда (ОИМ) имеют существенные гендерные различия, однако долгое время этой проблеме уделялось не так много внимания. Такое обстоятельство, по-видимому, было обусловлено тем, что ОИМ чаще всего развивался у женщин старших возрастных групп. Традиционно существовало мнение, что основной причиной смерти женщин является рак матки, яичников и молочной железы, в то время как мужчины погибают преимущественно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако в последние годы стало очевидным,

что на первом месте в структуре смертности и у мужчин и у женщин стоят ССЗ, в т.ч. ОИМ [1,2]. В связи с этим, вопрос гендерных особенностей течения и исходов ОИМ приобрел большую актуальность. Это связано, во-первых, с тенденцией снижения частоты ОИМ у молодых мужчин при одновременном росте таковой у пожилых женщин, и, во-вторых, со снижением летальности от ОИМ у мужчин, но не у женщин [1-4]. Следовательно, возникает вполне логичный вопрос – насколько обоснованным является лечение мужчин и женщин по единым принципам, представленным в международных экспертных рекомендациях, которые основаны

©Коллектив авторов, 2012

E-mail: aag@cardio.tsu.ru

Тел.: 8 (3822) 56-52-75; факс (3822) 55-50-57

[Гарганеева А.А. (*контактное лицо) – руководитель отделения амбулаторной и профилактической кардиологии, Округин С.А. – с.н.с. отделения, Зяблов Ю.И. – с.н.с. отделения, Паршин Д.А. – программист отдела информатизации и менеджмента знаний Национального исследовательского Томского политехнического университета].

на данных, полученных в исследованиях с преимущественным участием мужчин [5]. Собственные исследования по этому вопросу имеют особенное значение, поскольку позволяют не только подтвердить общеизвестные половые различия возникновения и течения ОИМ, но и выявить возможные региональные особенности заболевания. Все это обусловило актуальность настоящего исследования. Его цель заключалась в определении гендерных особенностей ОИМ среди населения Томска в возрасте > 20 лет.

Материал и методы

Для изучения гендерных особенностей ОИМ в Томске были проанализированы 1628 случаев заболевания из числа зарегистрированных в «Регистре острого инфаркта миокарда» в 2007-2008 гг. Эта программа ВОЗ действует в Томске с 1984г [6]. Среди указанных больных были 992 мужчины (60,82%) и 636 (39,18%) женщин. Соотношение «определенного» и «возможного» ОИМ составило 1188 (72,84%) к 443 (27,16%) случаям. Подобное соотношение при анализе в зависимости от принадлежности к полу оказалось практически аналогичным — у мужчин: 718 (72,38%) к 274 (27,62%) случаям, у женщин — 470 (73,90%) к 169 (26,10%) случаям. В возрастной структуре у мужчин удельный вес лиц в возрасте ≥ 60 лет оказался практически одинаковым — 516 (52,01%) и 476 (47,99%). У женщин контингент был значительно более возрастным, и в его структуре лица > 60 лет составили 522 (81,69%) человека, тогда как больных моложе указанного возраста оказалось только 117 (18,31%) человек.

Стационарное лечение получили 1303 больных или 80, 04%, из них 1156 (88, 72%) — в специализированном «инфарктом» отделении и только 147 (11,28%), в силу различного рода объективных и субъективных обстоятельств, лечились в непрофильных и общетерапевтических стационарах.

В остром периоде заболевания умерли 607 (37,29%) больных, среди которых преобладали мужчины (60,79%). Количество умерших женщин оказалось значительно меньшим (39,21%). из общего числа умерших 282 (46,36%) погибли в стационарах. Остальные 325 (53,64%) скончались на догоспитальном этапе. В структуре погибших на данном этапе, мужчин было значительно больше, чем женщин — 229 (70,46%) и 96 (29,54%), соответственно.

Исходными являлись данные из компьютерной базы «Регистр острого инфаркта миокарда», куда соответствующая информация заносилась с бумажного носителя (карта первичной регистрации). Для решения поставленной задачи изучались и сопоставлялись клинические проявления заболевания, данные догоспитального периода, анамнеза, особенности предынфарктного периода, результаты ЭКГ, учитывались особенности медикаментозной терапии, использование инвазивных методов диагностики и лечения. В случае смерти больного анализировались дополнительно результаты патологоанатомического

и судебно-медицинского исследований. Для определения достоверности выявленных различий использовались коэффициент соответствия (χ^2) и критерий Фишера. Различие считалось статистически достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ, проведенный отдельно по годам, не выявил существенных различий, кроме того, значительное преобладание в возрастной структуре больных женщин лиц пожилого и старческого возраста делал нецелесообразным и некорректным установление гендерных различий в отдельных возрастно-половых категориях. Поэтому в настоящей работе представлены суммарные результаты за 2 года, в целом у мужчин и женщин.

За анализируемый период времени клиническую картину ОИМ удалось достоверно установить у 1373 больных, в т.ч. у 807 мужчин и у 566 женщин. В подавляющем большинстве случаев начальное течение ОИМ проявлялось классическим ангинозным статусом. Удельный вес атипичных клинических проявлений заболевания был небольшим и составил, 16,60% у мужчин и 18,55% у женщин. Однако в самой структуре атипичных форм ОИМ были выявлены некоторые различия. У мужчин статистически достоверно чаще встречался безболевого вариант ОИМ — 14,18% случаев, а у женщин — периферический (26,66%). Различия в частоте остальных атипичных форм у мужчин и женщин были недостоверными.

Анамнестический фон, на котором развивался ОИМ, у женщин оказался тяжелее, чем у мужчин. До развития ОИМ, значительное число женщин страдало стенокардией напряжения — 73,02% vs 54,84% у мужчин ($p < 0,05$), артериальной гипертензией (АГ) — 93,59% vs 74,18% у мужчин ($p < 0,05$) и ожирением (Ож) — 45,69% vs 21,35% у мужчин ($p < 0,05$). У них чаще регистрировалась гиперхолестеринемия (ГХС) — 64,55% и 55,52% соответственно ($p < 0,05$) и в 2 раза чаще — сахарный диабет (СД) — 11,30% и 5,05% ($p < 0,05$). Такой фактор риска (ФР) как курение встречался преимущественно у мужчин — 80,04% и 11,00%, соответственно ($p < 0,05$). Перенесенный ранее ОИМ был отмечен в анамнезе у мужчин и женщин практически с одинаковой частотой. При этом у 97 (37,89%) мужчин и у 57 (38,00%) женщин он оказался «повторным» (развился в первые 12 мес. после предыдущего). Следует также отметить, что до заболевания женщинам значительно реже, чем мужчинам, проводились интервенционные методы диагностики и лечения ИБС.

В процессе исследования было выяснено, что женщины чаще, чем мужчины отмечали изменение своего самочувствия непосредственно перед возникновением ОИМ — в 56,13% случаев у женщин

и в 47,78% случаев у мужчин ($p < 0,05$). Однако если у мужчин этот период в основном проявлялся впервые возникшей стенокардией (31,65%), то у женщин предынфарктный период более чем у половины больных был представлен различными формами прогрессирующей стенокардии (59,38%), а также неспецифическими признаками, например, появлением или усилением одышки (19,33%). По-видимому, с этим связан тот факт, что женщины значительно реже, чем мужчины, обращались за медицинской помощью в первый час заболевания — 28,70% и 39,98%, соответственно ($p < 0,05$). Основная масса больных женщин вызвала врача в интервал времени от 1 до 6 ч. Верификация диагноза ОИМ на догоспитальном этапе вызвала у женщин определенные трудности. После первичного осмотра больного врачом диагноз ОИМ был выставлен у мужчин в 81,48%, а у женщин — только в 76,75% случаев ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что у женщин ОИМ без зубца Q (неQ-ИМ) встречался хотя и незначительно, но все-таки чаще, чем у мужчин — 31,90% и 30,00%, соответственно ($p > 0,05$). Вероятно поэтому, в первые, самые важные в прогностическом плане, 6 ч от начала заболевания, мужчин госпитализировали чаще, чем женщин: 488 (68,06%) и 317 (63,65%), соответственно ($p < 0,05$).

Существенные, а тем более, статистически достоверные гендерные различия по глубине поражения и локализации ОИМ отсутствовали.

Актуальным представляется вопрос, связанный с дифференцированным подходом к лечению заболевания у мужчин и женщин в связи с выявленными гендерными различиями течения ОИМ. Для соответствующего анализа использовались те случаи, когда диагноз ОИМ был верифицирован прижизненно. Установлено, что при лечении женщин врачами чаще, чем при лечении мужчин, применялись нитраты (39,48% и 30,70%), антагонисты кальция (57,30% и 48,63%), а также препараты других групп (диуретики, сердечные гликозиды, сартаны и т.д.) (21,88% и 15,65%). Мужчинам несколько чаще назначались β -адреноблокаторы — в 88,60% vs 81,33% у женщин и статины — 51,82% vs 40,34%. Обращает на себя внимание тот факт, что мужчинам в 1,5 раза чаще, чем женщинам выполнялось стентирование коронарных артерий (КА) — 50,46% и 28,97%, соответственно ($p < 0,05$).

Осложненное течение ОИМ встречалось значительно чаще у женщин, чем у мужчин — 73,43% и 64,42%, соответственно ($p < 0,05$). Ведущее место в структуре осложнений занимали различные виды нарушений сердечного ритма и проводимости: среди 53,21% мужчин и среди 55,03% женщин ($p > 0,05$). Что касается остальных осложнений, то статистически достоверные различия ($p < 0,05$) были выявлены только в случаях застойной сердечной

недостаточности (СН) и рецидивирующего течения, которые регистрировали у женщин в 20,77% и 11,35% случаев, соответственно, а у мужчин лишь в 14,71% и 8,14% случаев, соответственно.

В остром периоде заболевания из общего количества зарегистрированных больных умерли 37,20% мужчин и 37,42% женщин. Следовательно, общая летальность в обеих группах была одинаковой. Однако показатель стационарной летальности у женщин оказался существенно и статистически достоверно выше, чем у мужчин — 22,33% и 14,11%, соответственно ($p < 0,05$). В то время как догоспитальная летальность у мужчин (23,08%) существенно превышала аналогичный показатель у женщин (15,09%) ($p < 0,05$). Установлено, что ведущей причиной смерти у мужчин явились различные нарушения сердечного ритма (33,06%), в то время как у женщин эта причина летального исхода присутствовала в 2 раз реже (15,97%) ($p < 0,05$). В свою очередь, женщины значительно чаще мужчин погибали от кардиогенного шока — 27,31% и 23,04% ($p < 0,05$), застойной СН — 13,45% и 8,13% ($p < 0,05$) и разрыва миокарда — 13,45% и 5,15%, соответственно ($p < 0,05$). Стенозирующий ($> 50\%$ диаметра) атеросклероз коронарных артерий (КА) выявлен, по данным аутопсии, в 421(74,25%) случае, только у 7 (1,23%) умерших КА были не изменены. Тромбоз КА диагностирован у 36 погибших, или в 6,35% случаев, в т.ч. у 22 (61,11%) мужчин и у 14 (38,89%) женщин. Все они погибли от «определенного» ОИМ (по патоморфологическим критериям Регистра ОИМ) [6], причем 16 (44,44%) — от разрыва миокарда. У женщин на аутопсии чаще выявляли тромбоз огибающей КА — 5 (35,71%) случаев, у мужчин — правой КА и передней нисходящей КА — по 7 (31,82%) случаев, но по частоте распространения тромбозов указанных КА между мужчинами и женщинами существенные различия отсутствовали ($p > 0,05$). Возможно, это связано с небольшим количеством анализируемых случаев.

Обсуждение

Таким образом, выполненное исследование подтвердило тот факт, что ОИМ у женщин развивается преимущественно в возрасте > 60 лет и характеризуется осложненным, часто рецидивирующим течением и высоким уровнем стационарной летальности [1,2,7]. Клинико-анамнестический фон, на котором развивается ОИМ у женщин, в отличие от мужчин, более тяжелый не только по сопутствующим ССЗ, но и в отношении других ФР: избыточная масса тела, гиперхолестеринемии и т.д. Женщины значительно позже мужчин обращаются за медицинской помощью (что связано с особенностями течения предынфарктного периода) и, следовательно, их позже госпитализируют в стационары, что и обуславливает большую

вероятность негативных исходов. Все это вполне согласуется с данными, представленными в литературе [1,2,8-12]. Тот факт, что настоящее исследование не выявило преобладания у женщин мелкоочагового (неQ) ОИМ, что противоречит отдельным данным, представленным в литературе [1], не представляется принципиальным и важным. Характер лечения, которое получали больные, в основном, соответствовал существующим рекомендациям [13,14]. Более частое назначение женщинам антагонистов кальция, диуретиков и сердечных гликозидов, вызвано, вероятно, более высокой распространенностью у них АГ и СН. Следует отметить, что в литературе имеются указания на то, что хроническая СН, наряду с рецидивирующим течением коронарной патологии, являются наиболее частыми осложнениями ОИМ у женщин [1,2,8]. Обращает на себя внимание важное обстоятельство — женщинам значительно реже применялись инвазивные методы лечения, в частности, ангиопластика и стентирование КА. Ведущими причинами летального исхода ОИМ у женщин явились кардиогенный шок, застойная СН и разрыв миокарда, у мужчин — различные нарушения ритма

и проводимости, что согласуется с данными литературы [1,2].

Выводы

Анализ гендерных различий течения и исходов ОИМ в г. Томске не выявил принципиальных различий с литературными данными, посвященным и этой проблеме.

ОИМ у женщин в г. Томске развивался преимущественно в возрасте > 60 лет (удельный вес лиц указанного возраста в женской когорте составил 81,69%, в мужской — 47,99%), характеризуется частым осложненным, склонным к рецидивированию течением и высокой стационарной летальностью; при этом уровень догоспитальной летальности у мужчин существенно превышает аналогичный показатель у женщин.

Перечисленные факторы влияют на характер проводимой медикаментозной терапии у женщин и ограничивают возможность более широкого использования инвазивных методов лечения, что необходимо учитывать при разработке соответствующих рекомендаций по лечению ОИМ и острого коронарного синдрома.

Литература

- Novikova N.A., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. Gender differences in patients with acute myocardial infarction. *Heart Failure* 2008; 3:137–43. Russian (Новикова Н.А., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Гендерные различия у больных с острым инфарктом миокарда. Сердечная недостаточность 2008; 3: 137–43).
- Gurevich M.A., Mravyan S.R., Grigorieva N.M. Coronary heart disease in women. The difficult patient 2006; 12:1–13. Russian (Гуревич М.А., Мравян С.Р., Григорьева Н.М. Ишемическая болезнь сердца у женщин. Трудный пациент 2006; 12: 1–13).
- Oganov R.G. Mortality from cardiovascular diseases in Russia and some of the factors influencing it. *Cardiology* 1994; 4, 80–3. Russian (Оганов Р.Г. Смертность от сердечно сосудистых заболеваний в России и некоторые влияющие на нее факторы. Кардиология 1994; 4: 80–3).
- Karpov R.S., Mordovin V.F. Diagnosis and treatment of coronary heart disease in women. *Tomsk* 2002; 196 p. Russian (Карпов Р.С., Мордовин В.Ф. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у женщин. Томск 2002: 196 с).
- Anderson G.D. Sex and racial differences in pharmacological response. Where is the evidence? *Pharmacogenetics, pharmacokinetics and pharmacodynamics. J. Womens Health* 2005; 14: 19–29.
- Betig Z., Mazur N.A., Metelitsa V.I. Comparative data on the registers of myocardial infarction in Moscow and Berlin. In *epidemiology of cardiovascular disease. Moscow: Medicine* 1977; pp. 166–93. Russian (Бетиг З., Мазур Н.А., Метелица В.И. Сравнительные данные по регистрам инфаркта миокарда в Москве и Берлине. В кн. Эпидемиология сердечно сосудистых заболеваний. М.: Медицина 1977; 166–93).
- Marrugat J., Sala J., Masia R., et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. *JAMA* 1998; 280: 1405–9.
- Tsigankova, O.V., Fedorova E.L., Bondareva Z.G. and al. Coronary heart disease in women. Features of the risk factors and clinical course of myocardial infarction according to age. *Heart* 2010; 1: 26–32. Russian (Цыганкова О.В., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г. и др. Ишемическая болезнь сердца у женщин. Особенности факторов риска и клинического течения инфаркта миокарда в зависимости от возраста. Сердце 2010; 1: 26–32).
- Mosca L. Epidemiology and prevention of heart disease. In: Douglas P.S. ed. *Cardiovascular Health and Disease in Women*. 2nd ed. New York: WB Saunders; 2002: 23–8.
- Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A., et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA* 2003; 289: 76–9.
- Boytsov S.A., Deryugin M.V., Turdialieva S.A. and al. The course of acute myocardial infarction depending on the length of hospitalization. *Ambulance* 2000; 2: 23–7. Russian (Бойцов С.А., Дерюгин М.В., Турдалиева С.А. и др. Особенности течения острого инфаркта миокарда в зависимости от сроков госпитализации. Скорая медицинская помощь 2000; 2: 23–7).
- Glezer G.A., Glaser M.G. Hypertension. *Moscow* 1996: 216 p. Russian (Глезер Г.А., Глезер М.Г. Артериальная гипертония. Москва 1996: 216 с).
- All-Russian Scientific Society of Cardiology. Recommendations for treatment of acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation on ECG. *Cardiology* 2004; 44 (4): Application. Russian (Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Кардиология 2004; 44 (4): Приложение).
- Diagnostics and the treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation electrocardiogram. Russian recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2007; 6 (8). Application. Russian (Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(8): Приложение).

Кардиоренальные взаимоотношения у женщин переходного менопаузального периода

Толстов С. Н.^{1*}, Мычка В. Б.², Салов И. А.¹, Прохорова Ю. В.³, Вышиванюк В. А.³

¹ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский институт». Саратов; ²НИИ кардиологии им. А. А. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс».

Москва; ³ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет». Москва, Россия

Цель. Выявить ранние нарушения функционального состояния почек, изучить взаимосвязи функционального состояния почек с показателями ремоделирования сосудов; уточнить вклад метаболических и гемодинамических расстройств в формирование кардиоренального синдрома у женщин переходного возраста; изучить возможности ЗГТ (1 мг 17β-эстрадиола и 2 мг дроспиренона) в коррекции выявленных нарушений.

Материал и методы. 69 женщин переходного периода, которые с учетом менопаузального статуса были разделены на две группы (гр.): I гр. – 26 женщин в пременопаузе, II гр. – 43 женщины в ранней постменопаузе. Возраст в I гр. составил 49,0 (48,0;51,0) лет, во II гр. 54,0 (50,0;56,0) лет ($p < 0,01$). Возраст наступления менопаузы 50,3 (48,0;52,0) лет, медиана длительности менопаузы 3,5 (2,0;5,0) лет. Всем участницам исследования проводилось определение креатинина (Кр), мочевой кислоты (МК), липидного профиля и проведение теста толерантности к глюкозе (ТТГ). Для оценки ремоделирования крупных эластических артерий вычисляли толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА); вазорегулирующую функцию эндотелия оценивали неинвазивным методом с определением эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией (РГ). Функциональное состояние почек оценивали расчетными методами с определением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и клиренса Кр (ККр). МАУ оценивали качественным методом с использованием тест-полосок. Постменопаузальные женщины разделены на 2 гр.: 23 пациентки активного лечения ЗГТ с использованием 1 мг 17β-эстрадиола и 2 мг дроспиренона (Анжелик) и 20 пациенток без ЗГТ составили гр. контроля; по окончании исследования через 12 мес. проведено повторное изучение метаболического статуса, динамики массы тела, оценка вазорегулирующей функции эндотелия и ТКИМ ОСА.

Результаты. У большинства женщин в постменопаузальном периоде наблюдались неблагоприятные метаболические изменения липидного и углеводного гомеостаза, характерные для метаболического синдрома (МС). Нарушения липидного обмена

выявлялись достаточно рано – уже в пременопаузе, но наибольшей выраженности достигали в периоде ранней постменопаузы. У женщин в постменопаузе по сравнению с пременопаузальными женщинами имели место достоверно более высокие значения уровней тощаковой и постпрандиальной глюкозы крови. Структурно-функциональные изменения сосудистой стенки были выражены в большей степени у женщин в постменопаузальном периоде, по сравнению с женщинами, находящимися в пременопаузе. У постменопаузальных женщин наблюдались существенно более высокие значения ТКИМ по сравнению с женщинами в пременопаузе ($p < 0,001$). При сравнимой скорости кровотока во время РГ у лиц обеих гр., у постменопаузальных женщин не происходило соразмерного возрастания ЭЗВД ПА, по сравнению с женщинами в пременопаузальном периоде, что может указывать на сниженную чувствительность ПА к напряжению сдвига на эндотелий у этой категории женщин. Снижение СКФ наблюдалось только в гр. постменопаузальных женщин, при этом МАУ определяли как у женщин в пременопаузе с сохранной СКФ, так и у постменопаузальных женщин. Данные о самостоятельном значении МАУ и сниженной СКФ позволяют расширить гр. женщин с признаками субклинического поражения почек как органа-мишени.

Заключение. Установлены взаимные корреляционные связи между показателями, отражающими структурно-функциональное состояние сосудов и функциональное состояние почек с основными компонентами МС. Отмечено позитивное влияние ЗГТ 1 мг 17β-эстрадиола и 2 мг дроспиренона на динамику АД, висцеральное ожирение, метаболический статус, структурно-функциональное состояние артерий.

Ключевые слова: перименопауза, метаболический профиль, эндотелиальная дисфункция, интима-медиаальный комплекс, субклиническое поражение почек, дроспиренон.

Поступила 05/04-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 16-29

Cardiorenal disturbances in perimenopausal women

Tolstov S. N.^{1*}, Mychka V. B.², Salov I. A.¹, Prokhorova Yu. V.³, Vyshivanyuk V. A.³

¹Saratov State Medical Institute. Saratov; ²A. L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow; ³Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Aim. To identify early signs of renal dysfunction; to investigate the associations between renal function and vascular remodelling; to

evaluate the role of metabolic and hydrodynamic disturbances in the development of cardiorenal syndrome among perimenopausal women;

©Коллектив авторов, 2012

E-mail: TolstovSN@mail.ru;

victoria-mychka@yandex.ru

Тел.: +7(495) 414 66 96

[*Толстов С.Н. («контактное лицо») – заведующий кардиологическим отделением МУЗ «1-я Городская клиническая больница им. Ю.Я. Гордеева», г. Саратов, ²Мычка В.Б. – в.н.с. отдела системных гипертензий, ³Салов И.А. – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, ³Прохорова Ю.В. – аспирант кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи, ³Вышиванюк В.А. – аспирант кафедры госпитальной терапевтической стоматологии, пародонтологии и гериатрической стоматологии]

and to assess the potential of hormone replacement therapy (17 β -estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg) for the correction of the above-mentioned disturbances.

Material and methods. In total, 69 perimenopausal women were divided into two groups. Group I included 69 premenopausal women, while Group II consisted of 43 women in early postmenopause. Mean age in Group I was 49,0 years (95% CI 48,0-51,0 years); in Group II, it was 54,0 (50,0-56,0) years ($p < 0,01$). Age at menopause reached 50,3 (48,0-52,0) years, with median duration of menopause of 3,5 (2,0-5,0) years. All participants underwent biochemical blood tests (creatinine (Cr), uric acid (UA), lipid profile, and glucose tolerance test (GTT)). Large elastic artery remodelling was assessed by intima-media thickness (IMT) of common carotid artery (CCA). Non-invasive assessment of endothelial vasoregulatory function involved the measurement of brachial artery (BA) endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) in the reactive hyperemia test (RHT). Renal function was assessed by glomerular filtration rate (GFR) and Cr clearance (CrC). Monoalbuminuria (MAU) was qualitatively assessed with a urine strip test. Postmenopausal women were additionally divided into two groups: 23 patients were administered HRT (17 β -estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg; Angelique medication), while 20 women not receiving HRT comprised a control group. At the end of the study, after 12 months, the assessment of metabolic status, body mass dynamics, endothelial vasoregulatory function, and CCA IMT was repeated.

Results. In most postmenopausal women, lipid and carbohydrate metabolism disturbances were observed, which were typical for

metabolic syndrome (MS). Lipid metabolism disturbances were observed as early as in premenopause, but reached their maximum during early postmenopause. Postmenopausal women, compared to their peers in premenopause, had significantly higher fasting and postprandial levels of blood glucose. Structural and functional changes in vascular wall were more severe in postmenopausal vs. premenopausal women ($p < 0,001$). While blood flow velocity in the RHT was comparable in both groups, postmenopausal women did not demonstrate a comparable increase in BA EDVD, in contrast to premenopausal females. This could point to the decrease in BA sensitivity to endothelial shear stress among women in postmenopause. Reduced GFR was observed only in postmenopausal women. MAU was registered in premenopausal women with normal GFR, as well as in postmenopausal females. These data on independent role of MAU and reduced GFR suggest an increase in the proportion of women with subclinical renal injury, as a manifestation of target organ damage.

Conclusion. The associations between vascular structure and function, renal function, and main MS components were demonstrated. HRT (17 β -estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg) had beneficial effects on BP dynamics, visceral obesity, metabolic status, and arterial structure and function.

Key words: perimenopause, metabolic profile, endothelial dysfunction, intima-media complex, subclinical renal injury, drospirenone.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 16-29

Старение у женщин ассоциировано с ростом инсулинорезистентности (ИР). Это связано с тем, что с возрастом происходят изменения углеводного обмена, выражающиеся в нарушении секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и снижении периферической чувствительности к нему [1]. Для женщин в пери- и постменопаузе характерны некоторые черты метаболического синдрома (МС): прибавка массы тела (МТ) с формированием абдоминального ожирения (АО), артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛП), нарушения углеводного и пуринового обменов [2,3]. У клинически здоровых женщин в постменопаузе существует четкая взаимосвязь объема висцеральной жировой ткани с чувствительностью тканей к инсулину, уровнем триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и глюкозы в крови натощак [4-6]. В другом исследовании гиперинсулинемия (ГИ) у здоровых женщин в постменопаузе четко коррелировала также с антропометрическими показателями центрального, но не общего ожирения (Ож) [7,8]. С наступлением менопаузы риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивается независимо от возраста женщины, что в определенной мере связано с высокой частотой распространения множественных факторов риска (ФР) и формированием МС [9-11]. Учитывая взаимосвязь выявляемых метаболических нарушений с возрастным эстрогеновым дефицитом, в последние годы все чаще используется термин «менопаузальный МС» [12].

Клиническая значимость выявляемых метаболических нарушений заключается в том, что их

сочетание ассоциируется с высоким риском развития ССЗ и сахарного диабета типа 2 (СД-2). Следствием этих изменений является быстрое формирование атеросклероза и его осложнений. С другой стороны, МС является обратимым состоянием и при соответствующем лечении и усилении профилактических мероприятий можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности его проявлений [13,14].

Анатомические особенности кровеносных сосудов (меньший диаметр аорты, протяженность сосудистого русла) и большая распространенность сопутствующих ФР у женщин приводят к быстрому поражению органов-мишеней (ПОМ) и развитию сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [15,16]. В некоторых исследованиях ПОМ: гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), атеросклеротическое поражение сонных артерий (СА) и/или увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), микроальбуминурия (МАУ) или повышение уровня креатинина (Кр) в сыворотке крови напрямую коррелировало с частотой распространения различных компонентов МС [15]. Возможность рассмотрения поражения почек и сосудов при Ож и МС в качестве единого континуума подтверждается результатами ряда клинических и популяционных исследований [17-19]. Однако, является ли Ож самостоятельным ФР развития хронических болезней почек (ХБП) или взаимосвязь между этими состояниями опосредуется через сопутствующие факторы, до конца не ясно.

Исследования последних лет существенно изменили представление о роли эндотелия сосудов

в развитии ССЗ. Все основные ФР ССЗ во многом реализуют свое патологическое влияние через повреждение сосудистого эндотелия, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД), повышению ригидности сосудов и ускоренному развитию атеросклеротических изменений [20]. У женщин, наряду с традиционными ФР, имеется уникальный ФР ССЗ – развитие дефицита эстрогенов в менопаузе. Вследствие дефицита эстрогенов нарушается баланс вазоактивных медиаторов с преобладанием выработки вазоконстрикторов и снижения секреции вазодилататоров, особенно оксида азота (NO), повышенное отложение коллагена в сосудистой стенке, что запускает процессы сосудистого ремоделирования и создает основу для развития ЭД [21,22].

В настоящее время обсуждается вопрос о роли ИР в патогенезе повреждения сосудистой стенки резистивных артерий у женщин, поскольку ИР отводится одна из основных ролей в развитии ССЗ, и, в качестве связующего звена между ИР и повреждением сосудистой стенки, рассматривается дефицит половых гормонов [23].

Одним из важных показателей ПОМ является ТКИМ общей СА (ОСА). Увеличение ТКИМ ОСА является индикатором атеросклероза, предиктором ССЗ и смертности у мужчин. Имеется тесная взаимосвязь ТКИМ ОСА с классическими ФР, такими, как возраст, Ож, АГ, ДЛП [24].

Установлено, что только у половины женщин развитие ССЗ связано с предшествующим наличием «классических ФР». У значительного числа женщин обнаруживают атеросклеротические изменения в артериях в отсутствие клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС), что диктует необходимость поиска новых маркеров доклинического атеросклероза. В этой связи, прогностическая значимость увеличения ТКИМ ОСА как предиктора раннего развития атеросклероза у женщин продолжает уточняться [25,26].

С учетом многогранных регуляторных эффектов женских половых гормонов снижение их репродуктивного уровня в постменопаузе приводит к широкому спектру нарушений с развитием ремоделирования сердца и сосудов, прогрессированию атеросклероза в стенке сосудов и целому спектру метаболических нарушений. Это требует решения вопроса о необходимости и возможности назначения комбинированной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в как можно более ранние сроки после наступления менопаузы, т.е. до развития необратимых атеросклеротических изменений сердца и сосудов, обусловленных дефицитом эстрогенов.

Несмотря на полученные к настоящему времени убедительные доказательства о высокой эффективности и безопасности ЗГТ для купирования менопаузальных проявлений, если она начата в ранней

постменопаузе, продолжает вызывать сомнения и споры вопрос сердечно-сосудистой безопасности такой терапии, что ограничивает ее широкое назначение у постменопаузальных женщин.

Кардиоренальные связи достаточно хорошо известны из клинической практики и могут иметь разнообразный характер и различные подходы к лечению. Однако, главная черта этих проявлений – «содружественные» изменения другого органа, ухудшение течения и прогноза основного клинического синдрома с частым повышением риска развития ССО [27].

Изучение взаимосвязей ХБП и МС позволяет утверждать, что высокая распространенность снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в общей популяции определяется, главным образом, нефропатиями метаболического генеза – диабетического, уратного, ассоциированного с Ож, а также гипертоническим нефроангиосклерозом [18,28,29].

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что сердечно-сосудистые ФР (компоненты МС) являются ключевыми с точки зрения формирования предрасположенности к стойкому ухудшению функции почек и, в качестве основы кардиоренальных взаимоотношений, многие авторы указывают на генерализованную ЭД [30]. Ож и ИР отводится ключевая роль в развитии поражения почек, а частое сочетание с АГ увеличивает риск развития не только хронической почечной недостаточности (ХПН), но и других ССО [28]. Для ранних этапов поражения почек типичны клубочковая гиперфльтрация и АГ, которые, являясь компенсаторными реакциями на начальных этапах развития Ож, со временем превращаются в факторы, способствующие прогрессированию фиброза почек [28].

Неблагоприятный феномен стойкой гиперфльтрации хорошо известен [31], но в последнее время стало очевидным, что решающая роль в поражении почек у больных с МС может принадлежать медиаторам, секретируемым адипоцитами и оказывающим повреждающее действие на клубочковый эндотелий и ткань почки. Активно обсуждается концепция протеинурического и непротеинурического путей повреждения почек. Не до конца ясна роль мочевой кислоты (МК) в патогенезе непротеинурической нефропатии [29,32].

Выявление МАУ у больных АГ и с МС отражает выраженность системной ЭД и свидетельствует о формировании поражения почек, что позволяет считать этот показатель интегральным маркером кардиоренальных взаимоотношений и предиктором высокого риска ССО и смертности [30,33].

Некоторыми исследователями были отмечены гендерные особенности в механизмах повреждения почек – у женщин, в отличие от мужчин, раньше формируется снижение почечного кровотока и СКФ без предшествующей стадии гиперфльтрации [34].

Комбинация ФР и связанные с ними патологические изменения: ПОМ, метаболические нарушения, ассоциированные клинические состояния (АКС), в разных возрастных диапазонах могут иметь различный характер. Не до конца изучена роль гемодинамических и метаболических факторов в формировании кардиоренальных отношений у женщин менопаузального периода.

Учитывая высокую распространенность различных компонентов МС у женщин в перименопаузе и высокую распространенность ХБП в популяции в целом, приобретает актуальность выявление ранних нарушений функционального состояния почек, а также изучение взаимосвязей функционального состояния почек с показателями ремоделирования сосудов, уточнение вклада метаболических и гемодинамических расстройств в формировании кардиоренального синдрома (КРС) у женщин переходного возраста, изучение возможности ЗГТ препаратом, состоящим из 1 мг 17 β -эстрадиола и 2 мг дроспиренона (ДРСП) (Анжелик, БАЙЕР, Германия) для коррекции выявленных нарушений.

Материал и методы

В исследование были включены 69 женщин переходного периода в возрасте 51,1 (48,0;56,0) лет. После получения письменного согласия на участие в исследовании все обследуемые с учетом менопаузального статуса были разделены на две группы (гр.) – в I гр. вошли 26 женщин в пременопаузе, II гр. составили 43 женщины в ранней постменопаузе продолжительностью < 5 лет в сочетании с климактерическим синдромом (КС). Возраст участниц исследований в I гр. составил 49,0 (48,0;51,0) лет, во II гр. 54,0 (50,0;56,0) лет. Возраст наступления менопаузы у женщин II гр. 50,3 (48,0;52,0) лет, медиана длительности менопаузы 3,5 (2,0;5,0) лет.

Пременопауза определялась как период времени, непосредственно предшествующий менопаузе, характеризующийся нарушениями ритма и характера менструаций, прогрессирующим снижением уровня эстрадиола и повышением уровня фолликулостимулирующего гормона в крови. О наступившей менопаузе судили по наличию аменореи в течение 12 последовательных мес. и лабораторным подтверждением изменения уровней половых гормонов.

Критерии не включения в исследование: симптоматическая АГ, ИБС, нарушение мозгового кровообращения (НМК) в анамнезе, ранее диагностированный СД-1 и СД-2, развитие АГ в репродуктивном периоде, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения ритма на момент исследования, болезни щитовидной железы, первичные заболевания почек, психические и онкологические заболевания, преждевременная менопауза, гистероэктомию, тяжелая соматическая и другая патология, способная оказать влияние на состояние периферических артерий.

При включении в исследование всем участницам проводили общеклиническое обследование, определение основных биохимических показателей крови: билирубина, аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз (АСТ и АЛТ), Кр, МК, исследование липидного профиля и проведение теста толерантности к глюкозе (ТТГ).

Для оценки степени избыточной МТ (ИзМТ) или Ож вычисляли индекс массы тела (ИМТ) – масса тела (кг)/рост (м²). Выраженность АО определяли косвенно по величине окружности талии (ОТ) и коэффициенту – окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ). Величину ОТ>80 см и коэффициент ОТ/ОБ > 0,8 рассматривали как признак АО. Для диагностики МС использовали критерии Международной федерации диабета, 2005.

Функциональное состояние почек оценивали расчетными методами определения СКФ. Расчет СКФ осуществлялся по сокращенному варианту формулы MDRD (мл/мин/1,73м²) и клиренса Кр (ККр, мл/мин) с использованием формулы Кокрофта-Гаулта.

В настоящее время отсутствует общее мнение по применению расчетных методов определения СКФ. Результаты сопоставления формул Кокрофта-Гаулта и MDRD оказались противоречивыми. Тем не менее, применение формулы MDRD в большинстве популяционных исследований признано более обоснованным, в т.ч. при Ож, СД, МС и в женской популяции [35].

МАУ определяли качественным методом с использованием тест-полосок.

Признаками субклинического поражения почек считали повышение Кр сыворотки крови в пределах 107–124 мкмоль/л, снижение СКФ<60 мл/мин/1,73м² или снижение ККр<60 мл/мин и (или) обнаружение МАУ.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили осциллометрическим методом при помощи аппарата МнСДП-2 (ООО «Пётр Телегин», Россия).

Для оценки функционального состояния эндотелия использовали неинвазивный метод определения вызванной потоком эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией (РГ) с применением ультразвука высокого разрешения на аппарате «MEDISON ЕКО 7». ЭЗВД рассчитывали как относительное изменение диаметра (D) плечевой артерии (ПА) на 60 сек после РГ, выраженное в процентах. Положительной считали реакцию ПА, при которой увеличение ее D было близким и > 10% от исходного уровня. Меньшее его значение или вазоконстрикция считались патологическими. Эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНЗВД) оценивали в пробе с нитроглицерином. Изменение D ПА оценивали на 5 мин исследования и выражали в процентном отношении к исходной величине. Изменение скорости кровотока при РГ также определяли в процентном отношении к исходной величине [36].

Для выявления оценки ремоделирования крупных эластических артерий вычисляли ТКМ ОСА, которую определяли на 1 см проксимальнее бифуркации дуплексным методом на аппарате MEDISON ЕКО 7.

Таблица 1

Клиническая характеристика женщин

Показатели	I гр., n=26	II гр., n=43	p
Возраст больных, лет	49,0(48,0;51,0)	54,0(50,0;56,0)	<0,01
Курение, абс./%	6/23	11/25,6	нз*
Длительность курения, лет	8,6 (7;10)	12 (5;20)	нз
АГ, абс./%	16/61,5	33/76,7	нз
Длительность АГ, лет	0,9(0,3;1,1)	3,0(1,0;6,0)	<0,05
Выявленный СД, абс./%	0	7/16,3	нз
Выявленная НТГ, абс./%	0	3/6,9	нз
ИМТ, кг/м ²	26,3(23,8;28,9)	29,2(27,2;33,1)	<0,05
ОТ, см	88(73;93)	93(86;107)	<0,05
ОБ, см	102(98;106)	109(102;122)	<0,05
ОТ/ОБ	0,82(0,76;0,86)	0,85(0,80;0,90)	=0,06
МС, абс./%	5/19,2	25/58,1	<0,05

Примечание: *нз — различия статистически незначимы.

Таблица 2

Метаболический профиль женщин с различным менопаузальным статусом

Показатели	I гр., n=26	II гр., n=43	p
ОХС, моль/л	4,8(4,5;6,1)	5,5(5,2;6,2)	<0,05
ХС ЛНП, моль/л	2,7(2,5;3,8)	3,3(2,6;4,1)	нз*
ХС ЛВП, моль/л	1,36(1,3;1,5)	1,27(1,2;1,4)	нз*
ТГ, моль/л	1,45(1,3;1,7)	1,87(1,5;2,6)	<0,01
ИА, у.е.	2,9(2,2;3,5)	3,1(2,8;4,1)	нз*
ТГ/ЛВП	1,0(0,9;1,2)	1,5(1,1;2,3)	<0,01
Глюкоза крови венозная тощаковая, моль/л	4,7(4,3;5,2)	5,6(4,9;5,9)	<0,01
Глюкоза крови венозная через 2 ч, ммоль/л	5,9(5,8;6,2)	6,5(5,9;8,2)	<0,05
МК, моль/л	312(257;342)	356(271;387)	нз*

Примечание: *нз — различия статистически незначимы.

Всем пациенткам гр. активного лечения после тщательного обследования гинекологом и при отсутствии противопоказаний назначали ЗГТ, включающую 1 мг 17В-эстрадиола и 2 мг ДРСП (Анжелик), 1 раз в сут. ежедневно.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы «Statistica 6.0». В случае нормального распределения изучаемые признаки представлены в виде $M \pm SD$ и в виде медианы и интерквартильного интервала [Me (25%;75%)], если изучаемые признаки не имели нормального распределения.

Для качественных показателей вычисляли абсолютные и относительные частоты. При анализе межгрупповых различий количественных показателей использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для выявления существующих различий по качественным признакам использовали точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Для исследования связи признаков рассчитывали коэффициенты корреляции Спирмена (R). Связь между показателями оценивалась как сильная при $R \geq 0,75$, средней силы — при $R < 0,25 - < 0,7$, слабая — при $R \leq 0,25$. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основная клиническая характеристика обследованных женщин представлена в таблице 1.

Распределение основных компонентов МС по гр. было представлено следующим образом: превышение ИМТ выше нормальных значений наблюдалось у 37 (86%) женщин II гр. и у 16 (61%) женщин I гр. ($p < 0,05$), АО было диагностировано у 38 (88,3%) женщин II гр. и 18 (69%) женщин I гр. ($p = 0,05$), ОТ/ОБ превышало значение 0,85 у 21 (48,8%) женщин II гр. и 8 (30,7%) женщин I гр. ($p < 0,05$), снижение содержания ХС ЛВП $< 1,3$ ммоль/л наблюдалось у 17 (39,5%) женщин II гр. и 6 (23%) женщин I гр. ($p > 0,05$), повышение содержания ТГ крови $> 1,7$ ммоль/л наблюдалось у 26 (60,4%) женщин II гр. и 8 (30,7%) женщин I гр. ($p < 0,05$). Отмечалась достаточно высокая частота АГ у женщин обеих гр.: у 33 (76,7%) женщин II гр. и 16 (61,5%) женщин I гр. Среднесуточные значения систолического АД (САД) составили 128 (116;136) мм рт.ст. у женщин II гр. и 112 (105;119) мм рт.ст. у женщин I гр. ($p < 0,01$). Среднесуточные значения диастолического АД (ДАД) составили 77 (72;82) мм рт.ст. у женщин II гр. и 71 (69;78) мм рт.ст. у женщин I гр. ($p < 0,05$). Нарушения углеводного обмена встречались только в гр. постменопаузальных женщин в 10 (23,2%) случаев.

Таким образом, во II гр. преобладали женщины старшего возраста, достоверно чаще в этой гр. у женщин выявлялся АО, с большим постоянством

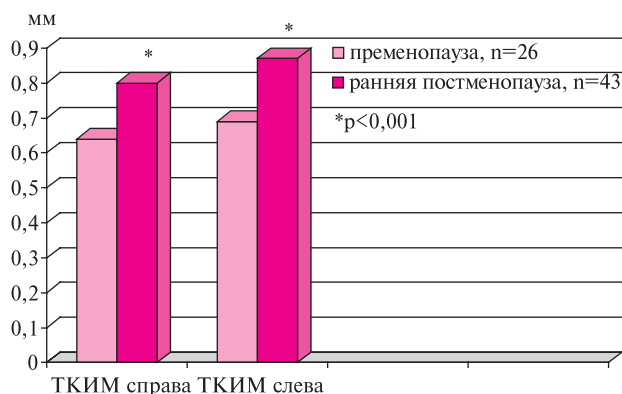


Рис. 1 ТКИМ у женщин с различным менопаузальным статусом.

встречались нарушения углеводного и липидного обменов, чаще диагностировался МС, регистрировались более высокие среднесуточные значения САД и ДАД, что вполне согласуется с литературными данными [11].

Результаты исследования метаболических факторов ССР у женщин в зависимости от менопаузального статуса представлены в таблице 2.

В проведенном исследовании нарушения липидного обмена у женщин переходного периода выявлялись достаточно рано — уже в пременопаузе, но наибольшей выраженности, как в качественном, так и количественном отношении, достигали в период ранней постменопаузы.

В этой гр. женщин отмечались достоверно более высокие значения ОХС, ТГ крови и отношения ТГ/ЛВП и отчетливая тенденция к повышению ХС ЛНП. Несмотря на отсутствие достоверных изменений в значениях ХС ЛВП, видна отчетливая тенденция в снижении этого показателя в гр. менопаузальных женщин. Выявленные в настоящем исследовании изменения в липидном обмене у постменопаузальных женщин вполне предсказуемы и согласуются с данными литературы [37,38]. Некоторыми авторами было отмечено, что у женщин большее прогностическое значение в развитии заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, имеет низкий уровень ХС ЛВП и повышение ТГ. В недавно проведенном исследовании было показано, что уровни ТГ и их отношение к уровню ХС ЛВП являются мощными независимыми предикторами раннего развития атеросклероза. Наибольшие межгрупповые отличия были выявлены по уровню ТГ крови и отношению ТГ/ЛВП. Можно предположить, что положительный эффект высоких уровней ХС ЛВП сильнее, чем отрицательное действие низких уровней ХС ЛВП [39].

Имеется достаточно сведений, свидетельствующих о половых различиях в обмене глюкозы и инсулина. В постменопаузе происходит постепенное повышение ИР, что способствует развитию относительной ГИ, увеличению уровня глюкозы в плазме натощак, НТГ и в конечном итоге к развитию СД-2 [1].

У женщин в постменопаузе, по сравнению с пременопаузальными женщинами, выявлялись достоверно более высокие значения уровней тощачковой и постпрандиальной глюкозы крови. Нарушения углеводного обмена были выявлены у 10 (23,3%) женщин в гр. ранней постменопаузы — у 3 (3,9%) женщин отмечалось НТГ и у 7 (16,3%) женщин был впервые диагностирован СД-2.

Результаты исследования ТКИМ СА у женщин с различным менопаузальным статусом представлены на рисунке 1.

У женщин до наступления менопаузы ТКИМ меньше, чем у мужчин. После прекращения защитного действия эстрогенов на сосудистую стенку величина ТКИМ у мужчин и женщин сравнивается [25,26].

В качестве нормативных величин ТКИМ использовали величины, рекомендованные экспертами ВНОК — для женщин 40-60 лет — 0,8 мм, >60 лет — 0,9 мм.

У постменопаузальных женщин наблюдались существенно более высокие значения ТКИМ по сравнению с женщинами в пременопаузе. У женщин I гр. ТКИМ справа составила $0,64 \pm 0,07$ мм, слева — $0,69 \pm 0,09$ мм, во II гр. женщин ТКИМ справа составила $0,8 \pm 0,1$ мм, слева — $0,87 \pm 0,1$ мм ($p < 0,001$).

Увеличение ТКИМ СА выше нормативных величин было выявлено у 4 (15%) женщин I гр. и у 13 (30,2%) женщин II гр., причем атеросклеротические бляшки (АБ) встречались только у 5 (11,6%) женщин II гр.

Результаты многих популяционных исследований подтвердили важное значение выявленного при УЗИ увеличения ТКИМ СА как значимого маркера неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, в т.ч. высокой вероятности вовлечения КА [26].

В крупном популяционном исследовании ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities) в течение более чем 6-летнего наблюдения за пациентами охарактеризованы распространенность, гендерные различия и прогностическая ценность атеросклеротического поражения СА в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС). Вероятность инсульта (МИ) у женщин с ТКИМ ≥ 1 мм превосходила этот показатель у участниц с ТКИМ ≤ 6 мм в 8,5 раз, у мужчин аналогичное сопоставление свидетельствовало об увеличении риска МИ только в 3,6 раза [25].

Получены достоверные корреляционные взаимосвязи ТКИМ с основными ФР ССЗ: возрастом женщин ($R=0,58$, $p<0,05$); ИМТ ($R=0,40$, $p<0,05$); от ($R=0,37$, $p<0,05$); ОТ/ОБ ($R=0,48$, $p<0,05$); ТГ/ХС ЛВП ($R=0,55$, $p<0,05$); с постпрандиальной гипергликемией ($R=0,44$, $p<0,05$). Имеется достоверная взаимосвязь ТКИМ и МАУ ($R=0,50$,

Показатели функционального состояния почек

Показатели	I гр., n=26	II гр., n=43	p
Кр крови, мкмоль/л	80 (70;86)	88 (80;102)	нз*
СКФ MDRD, мл/мин/1,73 м ²	70,4(64,0;81,4)	63,6(54,6;70,0)	<0,05
ККр. (Кокрофта-Гаулта), мл/мин	85,0(81,0;98,0)	74,5(67,0;98,0)	нз*
МАУ, абс.,%	4/15,3	16/37,2	<0,05

Примечание: *нз – различия статистически незначимы.

$p < 0,001$), что может указывать на единство механизмов морфологической перестройки сосудов, в основе которого лежит генерализованная ЭД.

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в изучении состояния сосудистой стенки при целом ряде заболеваний, исследования структурно-функционального состояния артерий у женщин в различные периоды жизни малочисленны и нередко противоречивы. С возрастом эндотелиальная функция ухудшается как у мужчин, так и у женщин, в результате чего нарушаются процессы вазодилатации. У женщин ЭД особенно усиливается в перименопаузальном периоде, что свидетельствует об участии гормонального компонента в патогенезе этих нарушений. Эстрогены вызывают вазодилатацию посредством влияния на синтез NO, а также стимулируют открытие кальциевых каналов в клеточных мембранах гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов. Наступление менопаузы и связанное с ней снижение уровней эстрогенов неблагоприятным образом сказывается на механизмах вазодилатации и снижения АД [21,40,41]. Для оценки вазорегулирующей функции эндотелия в работе был использован неинвазивный метод определения ЭЗВД ПА в пробе с РГ с применением ультразвука высокого разрешения. Основным медиатором ЭЗВД является NO [36].

Результаты исследования вазорегулирующей функции эндотелия у женщин с различным менопаузальным статусом представлены на рисунке 2.

В покое средний Д ПА и скорость кровотока во время РГ у женщин обеих гр. значимо не различались. Несмотря на то, что в обеих гр. обследованных лиц выявлялась положительная реакция ПА после РГ, увеличение Д ПА было достоверно меньше в гр. женщин в постменопаузе, по сравнению с женщинами в пременопаузальном периоде.

В I гр. у 6 (23%) женщин отмечалось нарушение ЭЗВД ПА, во II гр. женщин эти изменения были более выражены как в количественном, так и качественном отношении, и снижение вазодилатационного ответа ПА в пробе с РГ наблюдалось у 20 (46,5%) женщин ($p=0,05$).

Вызванная нитроглицерином вазодилатация ПА, отражающая структурные изменения, в основном медиальной оболочки артерии, у женщин обеих гр. достоверно не различалась.

Таким образом, при сравнимой скорости кровотока во время РГ у лиц обеих гр.,

у постменопаузальных женщин не происходило соразмерного возрастания ЭЗВД ПА, по сравнению с женщинами в пременопаузальном периоде, что может указывать на сниженную чувствительность ПА к напряжению сдвига на эндотелий у этой категории женщин.

В проведенном исследовании были выявлены взаимные корреляционные связи между показателями, отражающими структурно-функциональное ремоделирование сосудистой стенки и основными ФР ССЗ. Установлены взаимные отрицательные корреляционные связи ЭЗВД с возрастом ($R=-0,36$; $p<0,05$), длительностью АГ ($R=-0,39$; $p<0,05$), ИМТ ($R=-0,62$; $p<0,01$), от ($R=-0,50$; $p<0,001$), ТКМ ($R=-0,36$, $p<0,001$) и положительная взаимосвязь ЭЗВД с ЛВП ($R=0,40$; $p<0,05$) и СКФMDRD ($R=0,50$; $p<0,0001$).

Несмотря на высокую устойчивость регуляторной функции эндотелия, классические ФР, такие как АГ, гиперхолестеринемия (ГХС), СД, Ож и возрастной эстрогеновый дефицит могут снижать механическую чувствительность сосудистого эндотелия к изменениям напряжения сдвига на эндотелий, активность ионных каналов и уменьшать синтез вазоактивных регуляторов, что приводит к нарушениям его вазорегулирующей функции и снижению ЭЗВД [42].

В настоящее время установлено, что ИР и ЭД являются тесно ассоциированными состояниями и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим и ССЗ [42]. В проведенном исследовании у постменопаузальных женщин достоверно чаще выявлялось АО – маркер ИР, с большим постоянством встречались нарушения углеводного и липидного обменов, преобладала АГ 2 и 3 степени (ст.) повышения АД, чаще диагностировали МС и достоверно чаще встречались нарушения вазорегулирующей функции эндотелия и увеличение ТКМ.

Оценка влияния собственно менопаузы на структурно-функциональное ремоделирование сосудистой стенки затруднена в связи с тем, что с наступлением менопаузы у женщин выявляются множественные факторы ССР, составляющие основу МС, каждый из которых, может влиять на вазорегулирующую функцию эндотелия и способствовать прогрессированию субклинического атеросклероза.

Имеющиеся на сегодняшний день данные о тесной взаимосвязи климактерических (вазомоторных) нарушений и функциональной активности

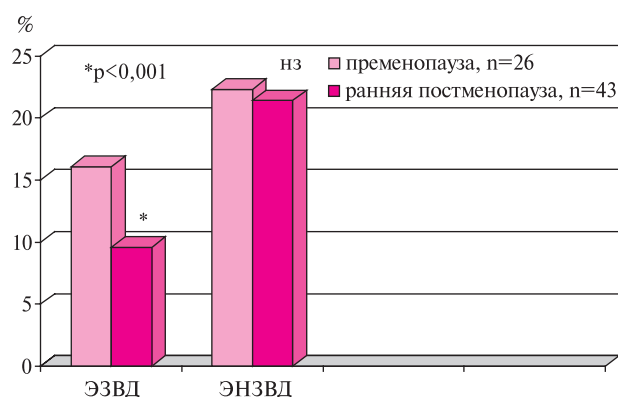


Рис. 2 Параметры вазорегулирующей функции эндотелия у женщин с различным менопаузальным статусом.

эндотелия [40], а так же положительное влияние натуральных эстрогенов в низких дозах на уровень АД, сосудистый тонус, уменьшение ТКМ и степени кальцификации аорты и КА, могут указывать на важную роль возрастного эстрогенового дефицита в процессах структурно-функционального ремоделирования сосудистой стенки [22,43,44].

Важным является факт выявления уже в пременопаузе нарушений ЭЗВД ПА у 23% женщин и у 15% женщин, увеличение ТКМ, что диктует необходимость проведения ранних профилактических мероприятий.

Результаты исследования функционального состояния почек представлены в таблице 3.

Определение только концентрации Кр сыворотки дает ограниченную информацию для оценки функции почек. Повышение Кр сыворотки, соответствующее категории ПОМ, было выявлено только в гр. постменопаузальных женщин у 4(9,3%) обследованных. Среди женщин в пременопаузе превышение данного показателя отмечено не было.

Использование различных расчетных методик вычисления СКФ для оценки функционального состояния почек существенно изменяет пропорцию пациентов с признаками субклинического поражения почек как органа-мишени.

Среди женщин II гр. у 13 (30,2%) обнаружено снижение СКФMDRD<60 мл/мин/1,73м², в то время как у женщин в I гр. снижение этого показателя < 60 мл/мин/1,73м² выявлено не было (p<0,001).

Как и при использовании расчетной формулы MDRD, применение формулы Кокрофта-Гаулта выявило снижение ККр<60 мл/мин только в гр. постменопаузальных женщин, однако, результаты расчета ККр указывали на субклиническое поражение почек только у 4 (9,3%) женщин этой гр., что существенно меньше, чем при использовании расчетной формулы MDRD (p=0,05).

Гиперфилтрация (СКФMDRD>110 мл/мин/1,73м² и/или повышение ККр по формуле Кокрофта-Гаулта>110 мл/мин) в настоящее время

рассматривается как ранний признак развития ХБП. Результаты свидетельствуют в целом о небольшом числе женщин в обеих гр. с выявленным повышением СКФ.

Наиболее частое выявление гиперфилтрации встречается у женщин в пременопаузе при использовании формулы Кокрофта-Гаулта.

Повышение СКФMDRD>110 мл/мин/1,73м² было отмечено у 3 (11,5%) женщин I гр. и только у 1(2,2%) женщины II гр. Результаты расчета ККр по формуле Кокрофта-Гаулта позволили выявить феномен гиперфилтрации у 4 (15,4%) женщин I гр. и 2 (4,7%) женщин II гр.

Некоторые разночтения в оценке СКФ и Ккр могут быть объяснены особенностями используемых расчетных формул. В настоящее время нет общего мнения по применению расчетных методов определения СКФ – какой из методов наилучшим образом совпадает с СКФ, измеренной прямым методом. Нет единого мнения о необходимости коррекции СКФ на стандартную поверхность тела, в особенности у пациентов с Ож. Другим общим недостатком приведенных формул является их неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях СКФ [45].

Некоторыми исследователями было отмечено, что у женщин в отличие от мужчин, раньше формируется снижение почечного кровотока и СКФ без предшествующей стадии гиперфилтрации [34]. Наряду с небольшим повышением уровня Кр сыворотки и снижением СКФ признаком субклинического поражения почек является МАУ. Увеличение экскреции альбумина с мочой не так редко встречается в общей популяции у практически здоровых лиц в отсутствии АГ и СД. Вместе с тем, несмотря на отсутствие АГ и СД, пациенты с МАУ всегда характеризуются большим по сравнению с общей популяцией риском ССО, что придает особую актуальность поиску эффективных профилактических мероприятий. МАУ является общепризнанным маркером генерализованной ЭД и свидетельствует о структурно-функциональном нарушении клубочкового аппарата почек [46].

МАУ встречалась у 4 (15,4%) женщин I гр. и 16 (37,2%) женщин II гр. (p<0,05). Выявлена достоверная корреляционная взаимосвязь МАУ с основными компонентами МС – ИМТ (R=0,41, p<0,001), от (R=0,37, p<0,001), ОТ/ОБ (R=0,40, p<0,001), ТГ (R=0,45, p<0,01), ТГ/ЛВП (R=0,56, p<0,001), постпрандиальной глюкозой крови (R=0,42, p<0,001). Такая связь не была установлена с другим показателем функции почек – СКФ.

В некоторых исследованиях было показано, что если в мужской популяции ИМТ тесно ассоциирована с повышенной МАУ и сниженной СКФ, то у женщин такая связь прослеживается только с МАУ [28].

Не было установлено значимых корреляционных взаимосвязей между СКФ и маркерами АО.

Результаты крупных исследований показали значение МАУ, повышение уровня Кр сыворотки и снижение СКФ как независимых предикторов ССЗ и смертности. Однако при использовании только одного метода исследования функционального состояния почек занижается возможность выявления их субклинического поражения. В настоящем исследовании повышение уровня Кр крови наблюдалось только у 4 из 13 постменопаузальных женщин, имеющих снижение СКФMDRD<60 мл/мин/1,73м².

Дополнительная оценка СКФ позволяет расширить гр. пациентов с субклиническим поражением почек вне зависимости от наличия МАУ.

Использование формулы MDRD по сравнению с расчетом ККр по формуле Кокрофта-Гаулта позволило обнаружить почти в 3 раза больше пациентов с уровнем СКФ, соответствующим категории ПОМ – 13 (30,2%) и 4 (9,3%), соответственно, при использовании обеих формул субклиническое поражение почек встречалось только в гр. постменопаузальных женщин.

Диагностически значимое снижение СКФ MDRD сочеталось с МАУ у 11 (25,6%) обследованных женщин, а выявленное у 4 (9,3%) постменопаузальных женщин повышение уровня Кр крови во всех случаях сочеталось со снижением СКФ.

В скрининговом исследовании KEEEP (the Kidney Early Evaluation Program) [47], в котором участвовало 68,3% женщин, оценка альбуминурии была определяющей для диагностики ХБП у молодых, а расчетная СКФ – в старших возрастных гр.

Снижение СКФ наблюдалось только у женщин старших возрастных гр. (в гр. постменопаузальных женщин), при этом МАУ выявлялась как у женщин в пременопаузе с сохранной СКФ, так и у постменопаузальных женщин.

Важным с практической точки зрения представляются полученные данные о самостоятельном значении МАУ и сниженной СКФ, что позволяет расширить гр. женщин с признаками субклинического поражения почек как органа-мишени.

Диагностически значимое снижение СКФ MDRD сочеталось с МАУ у 11 (25,6%) обследованных женщин, у 2 (4,6%) обследованных женщин определялось снижение СКФ при нормальном уровне альбуминурии; не было получено достоверных взаимных корреляций между МАУ и СКФ.

Традиционный взгляд на стадийность в изменении функции почек (гиперфилтрация, МАУ, макропротеинурия, терминальная ПН) не предполагает снижение СКФ на допротеинурической стадии. Эти результаты позволяют обсуждать участие различных, несвязанных друг с другом механизмов повреждения почек: возможности развития МАУ при нормальной СКФ и, наоборот, снижение СКФ в отсутствии МАУ, что согласуется с активно обсу-

ждаемой в последние годы концепцией протеинурического и непротеинурического путей повреждения почек [32].

Патогенез непротеинурического пути повреждения почек изучен недостаточно. Активно обсуждается участие в патогенезе медиаторов, секретируемых адипоцитами жировой ткани: воспалительных цитокинов, компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), лептина, резистина, и оказывающих повреждающее действие на клубочковый эндотелий и ткань почки, изучается влияние возраста на СКФ [28,48].

Не было обнаружено взаимных корреляционных связей между возрастом и СКФ. Существуют доказательства того, что возрастное снижение СКФ не является неизбежным и служит отражением скрытого почечного заболевания в связи с АГ, СД, гиперурикемией, ДЛП и атеросклерозом [31].

Другим связующим метаболическим фактором кардиоренальных отношений является МК. Как известно, у женщин формирование большинства метаболических нарушений, в т.ч. гиперурикемии, а также связанных с ней поражений почек наблюдается в периоды менопаузы и постменопаузы. С этой точки зрения, гиперурикемия может рассматриваться как компонент КРС.

Общепризнана взаимосвязь гиперурикемии с компонентами МС, прежде всего ИР и АО [29,49]. В ряде популяционных исследований было установлено значение гиперурикемии в формирование предрасположенности к ССО и почечной дисфункции. Обсуждается роль МК в патогенезе непротеинурической нефропатии [29].

Механизмы независимой взаимосвязи концентрации МК и СКФ продолжают изучаться. Избыток МК может рассматриваться в качестве пускового фактора нарушений эндотелиальной функции. МК может оказывать прямое повреждающее действие на эндотелий и подавлять продукцию эндотелием NO, активизировать процессы ПОЛ, участвовать в запуске воспалительных реакций [29,50].

Несмотря на то, что достоверных отличий в содержании МК в крови у женщин обеих гр. выявлено не было, отмечалась тенденция к ее увеличению в гр. постменопаузальных женщин – 356 (271;387) и (257;342) ммоль/л у пременопаузальных женщин. Выявлена обратная связь СКФ MDRD с МК ($R=-0,43$; $p<0,01$) и **положительная корреляционная взаимосвязь с МАУ** ($R=0,36$; $p<0,01$).

Необходимым условием успешного лечения и профилактики МС, АГ и других ССЗ, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе, является активное наблюдение, выявление факторов ССР, своевременная их коррекция. Эти мероприятия должны осуществляться совместными усилиями кардиологов и гинекологов. Одной из важнейших и первостепенных задач, стоящих

Таблица 4

Влияние комбинации эстрадиола с дросперином (Анжелик) на показатели СМ АД

	Гр. ЗГТ, n=23		Гр. контроля, n=20		p
	исходно	12 мес.	исходно	12 мес.	
САД сут., мм рт.ст.	124,6±13,5	115,6±7,5**	129,4±14,7	123,2±6,1*	<0,001
ДАД сут., мм рт.ст.	77,4±7,3	71,1±4,1***	77,7±7,6	76,1±6,5	<0,05
САД день, мм рт.ст.	128,7±12,7	119,3±7,4***	132,0±14,4	123,7±7,3***	=0,06
ДАД день, мм рт.ст.	81,5±7,8	74,9±4,3***	79,8±7,4	78,3±5,5	<0,05
САД ночь, мм рт.ст.	116,6±15,3	109,2±10,0**	119,7±15,4	115,6±10,1	<0,05
ДАД ночь, мм рт.ст.	69,6±8,4**	66,2±6,6**	72,4±8,5	71,1±5,3	<0,01

Примечание: p — достоверность различий между гр. к окончанию исследования; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 — достоверность различий внутри гр.

перед этими специалистами, является решение вопроса о необходимости и возможности назначения комбинированной ЗГТ в как можно более ранние сроки после наступления менопаузы, т.е. до развития необратимых атеросклеротических изменений в сердце и сосудах, обусловленных дефицитом эстрогенов. Только при этом условии ЗГТ сможет обеспечить первичную профилактику ССЗ и улучшить качество жизни (КЖ) женщин в постменопаузальный период [51].

Постменопаузальные женщины, вошедшие в исследование, были разделены на 2 гр: 1 гр. (активного лечения) составили 23 пациентки, которым совместно с гинекологом по клиническим показаниям была назначена ЗГТ препаратом «Анжелик» — 1 мг 17β-эстрадиола и 2 мг ДРСП 1 раз в сут. ежедневно, во 2 гр. (гр. контроля) вошли 20 пациенток, по различным причинам (нежелание женщины, противопоказания к приему препарата со стороны гинеколога) не получавшие ЗГТ.

Длительность терапии составила 12 мес., по истечении которых проведено повторное обследование пациенток — изучение метаболического статуса, динамики МТ, оценка вазорегулирующей функции эндотелия и ТКИМ ОСА.

Исходных достоверных отличий между гр. по возрасту, уровню АД, частоте АГ и другим основным ФР выявлено не было.

Средний возраст женщин активной гр. составил 53,5 (50;55) лет и 54,4 (50-56) лет в гр. контроля. В гр. женщин с ЗГТ ИМТ составил 28,6 (26,1;33,3) кг/м², от 94,0 (87;106) см, ОТ/ОБ 0,85 (0,81;0,90). У женщин гр. контроля ИМТ составил 30,0 (25,9;35,1) кг/м², от 92,0 (87;109) см, ОТ/ОБ 0,85 (0,80;0,91). Частота МС составила 58% у женщин обеих гр.

Фиксированная низкодозовая комбинация, включающая натуральный эстроген — 1мг 17β-эстрадиола и прогестин — 2мг ДРСП (Анжелик), выбрана была не случайно для использования в этом исследовании. Во втором пересмотре Рекомендаций по диагностике и лечению МС ВНОК в главе, посвященной менопаузальному МС и ЗГТ, особое внимание уделено комбинации

эстрадиола с ДРСП, как преимущественной для женщин в постменопаузе с МС.

ДРСП — новый прогестаген, фармакологический профиль которого наиболее близок к эндогенному прогестерону по сравнению с другими синтетическими прогестагенами, применяющимися в настоящее время.

Результаты этой работы в целом продемонстрировали позитивное влияние ЗГТ 1 мг 17β-эстрадиола и 2 мг ДРСП на динамику АД, висцеральное Ож, метаболический статус, структурно-функциональное состояния артерий, клинику КС.

В гр. контроля к окончанию исследования выявлено достоверное снижение САД в течение сут., дневные часы и отчетливая тенденция к снижению САД в ночные часы (p=0,08). Достоверная динамика ДАД отсутствовала, хотя и отмечалась тенденция к снижению ДАД в течение сут., дневные и ночные часы.

В гр. ЗГТ к окончанию исследования отмечалась более выраженная динамика АД — достоверное снижение САД и ДАД в течение сут., дневные и ночные часы.

Различия между гр. лечения ЗГТ и контроля к окончанию наблюдения достоверны (таблица 4).

ДРСП является прогестагеном со свойствами антагониста рецепторов к альдостерону, т.е. обладает уникальными свойствами, не характерными для других синтетических прогестагенов. Благодаря антиальдостероновой активности ДРСП вызывает умеренно выраженное усиление экскреции натрия и воды [52].

В то время как в течение первого года приема других препаратов рего для гормональной терапии отмечается некоторое повышение уровня САД и эта тенденция сохраняется при продолжении лечения, антиминералокортикоидные свойства Анжелика способствуют снижению уровня АД у женщин в постменопаузе с АГ как на фоне монотерапии, так и при сочетанном его применении с различными антигипертензивными препаратами (АГП) [53].

В рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что ДРСП,

Динамика МТ, ИМТ, от и ОТ/ОБ
на фоне комбинированной терапии эстрадиолом с дросперином (Анжелик)

	Гр. ЗГТ, n=23		Гр. контроля, n=20		p
	исходно	12 мес.	исходно	12 мес.	
ИМТ, кг/м ²	28,6 (26,1; 33,3)	28,1 (25,9; 31,7)*	30,0 (25,9; 35,1)	31,1 (25,9; 33,7)	<0,05
ОТ, см	94,0 (87; 106)	90,3 (87; 101)*	92,0 (87; 109)	95,2 (88; 106)*	<0,001
ОТ/ОБ, у.е.	0,85 (0,81; 0,90)	0,85 (0,80; 0,88)*	0,85 (0,80; 0,91)	0,86 (0,80; 0,89)	<0,05

Примечание: p — достоверность различий между гр. к окончанию исследования; *p<0,05 — достоверность различий внутри гр.

являясь антагонистом альдостерона, оказывает значимое влияние на уровень АД у женщин в постменопаузе, страдающих АГ. У женщин с нормальным уровнем АД значимых изменений показателей АД не отмечено [54].

У женщин (n=14) с исходным уровнем среднесуточного САД ≤130 мм рт.ст. никакого изменения в величине САД не было зарегистрировано в течение всего периода терапии препаратом «Анжелик» — 115,9±6,6 мм рт.ст. исходно и 113,8±6,2 мм рт.ст. после 12 мес. терапии. Однако у женщин (n=9) с пограничным уровнем САД ≥130 мм рт.ст. перед началом исследования этот показатель достоверно снизился со 140,0±6,8 мм рт.ст. до 120,0±8,7 мм рт.ст. (p<0,001).

Аналогичная динамика присутствовала по уровню среднесуточного ДАД. У женщин (n=15) с исходным уровнем среднесуточного ДАД ≤80 мм рт.ст. достоверных изменений в уровне ДАД не было зарегистрировано в течение всего периода приема препарата «Анжелик» — 73,1±3,6 мм рт.ст. исходно и 71,2±4,1 мм рт.ст. после 12 мес. терапии. Однако у женщин (n=8) с пограничным уровнем ДАД ≥80 мм рт.ст. перед началом исследования этот показатель достоверно снизился с 85,7±5,1 мм рт.ст. до 71,1±3,7 мм рт.ст. (p<0,001).

Таким образом, можно судить о «нормализующем» влиянии «Анжелик» на уровень АД, за счет его снижения у больных с повышенными цифрами АД, и об отсутствии влияния на уровень АД у больных при нормальных его значениях.

Не менее важным свойством ДРСП является его способность воздействовать на висцеральную жировую ткань и дифференцировку адипоцитов, что препятствует увеличению объема висцерального жира, нормализует чувствительность к инсулину и липидный обмен. Эти свойства ДРСП крайне важны в профилактике МС и АГ у женщин в ранней постменопаузе.

Результаты исследований, в которых проводилось сравнение эффективности монотерапии эстрадиолом и препаратом «Анжелик» у женщин в постменопаузе с МС и АГ, показали, что только терапия «Анжеликом» приводила к уменьшению МТ, в то время как монотерапия эстрадиолом, напротив, вызывала ее увеличение [52].

В настоящем исследовании исходно у женщин обеих гр. выявлялось увеличение МТ с формированием неблагоприятного АО. Наибольшие изменения МТ, показателей, характеризующих АО, отмечены в гр. женщин, получавших ЗГТ.

На фоне приема препарата «Анжелик» отмечено достоверное и более выраженное, по сравнению с гр. контроля, снижение МТ, уменьшение ОТ и ОТ/ОБ (таблица 5).

Еще одним положительным свойством «Анжелика», позволяющим его использовать у женщин с МС, является его метаболическая нейтральность.

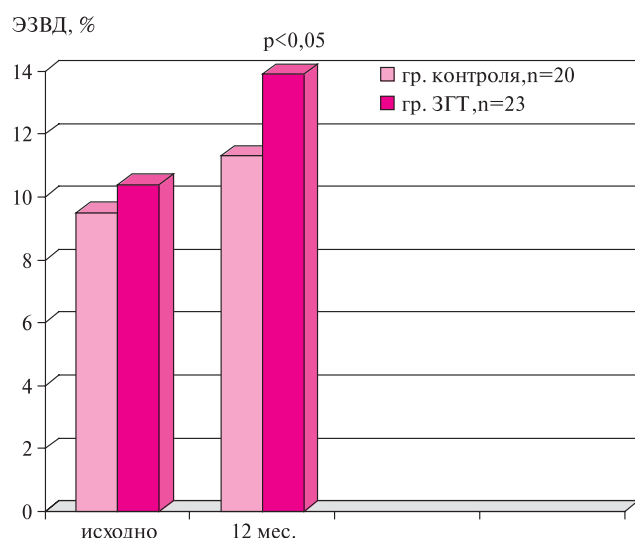
В группе женщин, получавших ЗГТ, наблюдались благоприятные изменения липидного спектра крови в сторону уменьшения его атерогенности, по сравнению с гр. контроля. В гр. активного лечения к окончанию исследования отмечено уменьшение уровня ОХС — с 5,5 до 5,1 ммоль/л, ХС ЛНП — с 3,3 до 2,9 ммоль/л, ТГ — с 2,0 до 1,7 ммоль/л и увеличение ХС ЛВП — с 1,30 до 1,35 ммоль/л (различия недостоверны). В гр. контроля к окончанию исследования отмечались противоположные изменения — повышение ОХС — с 5,4 до 5,6 ммоль/л, ХС ЛНП — с 2,9 до 3,4 ммоль/л, ТГ — с 1,9 до 2,1 ммоль/л и снижение ХС ЛВП — с 1,16 до 1,0 ммоль/л (различия недостоверны).

Уменьшение проявлений МС и АГ у женщин в ранней постменопаузе обусловлено, в большей мере, воздействием ДРСП, входящего в комбинированный препарат «Анжелик».

У женщин ЭД особенно усиливается в перименопаузальном периоде, что свидетельствует об участии гормонального компонента в патогенезе этих нарушений.

Эстрогены вызывают вазодилатацию посредством влияния на синтез NO, а также стимулируют открытие кальциевых каналов в клеточных мембранах ГМК сосудов. Наступление менопаузы и связанное с ней снижение уровней эстрогенов неблагоприятным образом сказывается на механизмах вазодилатации и снижения АД [21,40,41].

Исходных достоверных отличий в степени ЭЗВД у женщин обеих гр. выявлено не было. Несмотря на то, что в обеих гр. к окончанию



Примечание: $p < 0,05$ — достоверность различий между гр.

Рис. 3 Результаты исследования ЭЗВД (%) на фоне комбинированной терапии эстрадиолом с дроспериноном (Анжелик)

исследования получена положительная реакция ПА после РГ, увеличение Д ПА было достоверно меньше в гр. контроля (прирост составил 7,6%), по сравнению с женщинами, принимавшими комбинированную терапию эстрадиолом с ДРСП (15%, $p < 0,05$). Вызванная нитроглицерином вазодилатация ПА у женщин обеих гр. достоверно не различалась (рисунок 3).

Исходных достоверных отличий в величине ТКИМ ОСА не отмечено. У женщин в гр. ЗГТ к окончанию исследования выявлено уменьшение ТКИМ ОСА справа на 0,04 мм ($p < 0,01$) и слева на 0,05 мм ($p < 0,05$). В гр. контроля отмечена противоположная динамика — увеличение ТИМ ОСА справа и слева к окончанию исследования на 0,05 мм ($p < 0,05$).

Таким образом, в настоящем исследовании ПОМ (сосудистое ремоделирование, почечная дисфункция) у женщин происходило одновременно и достаточно рано, уже в пременопаузе, а выявленная тесная корреляция с метаболическими изменениями, возникающими в менопаузе, косвенно может свидетельствовать в пользу единства механизмов в повреждении почек и сосудов. Нарушение функции эндотелия представляет собой одно из центральных звеньев патогенеза кардиоренальных взаимоотношений, в т.ч. на самых ранних этапах их развития.

Поскольку риск фатальных ССО, оцениваемых с помощью системы SCORE, достигает у женщин уровней, характерных для мужчин в более старшем возрасте, абсолютные показатели риска у женщин в перименопаузе или ранней постменопаузе могут быть обманчиво низкими и маскировать значительное повышение относительного риска [10].

Только 5 (11,6%) постменопаузальных женщин, оцененных по системе SCORE, относились к категории высокого и очень высокого риска фатальных

ССО, абсолютный риск остальных женщин оценивался как умеренный или низкий.

Принимая во внимание результаты многих популяционных исследований, указывающих на важное прогностическое значение повышения ТКИМ и нарушения вазорегулирующей функции эндотелия, ряд авторов предлагает использовать показатели функции эндотелия и ТКИМ в качестве маркеров ранних (субклинических) атеросклеротических изменений артерий [26].

Важным с практической точки зрения представляются полученные данные о самостоятельном значении выявляемой МАУ и сниженной СКФ, что позволяет расширить гр. женщин с признаками субклинического поражения почек как органа-мишени.

Включение в обследование женщин переходного периода методов неинвазивной оценки структурно-функциональных изменений сосудистой стенки (ТКИМ и функциональной активности эндотелия), методов функционального исследования почек позволяет дополнительно стратифицировать женщин по риску ССО, особенно в тех случаях, где при использовании традиционных способов стратификации риска (оценка по шкале SCORE, Фремингемской шкале) оценочный ССР занижен.

У женщин в ранней постменопаузе с климактерическими нарушениями применение комбинированной терапии эстрадиолом и дроспериноном (Анжелик) способствует снижению МТ, уменьшению выраженности АО, благоприятным изменениям липидного спектра крови в сторону уменьшения его атерогенности и улучшению структурно-функционального состояния сосудистой стенки.

Способность ДРСП препятствовать увеличению объема висцерального жира, благоприятно влияя на липидные изменения в крови, структурно-функциональное состояние сосудистой стенки крайне важна в профилактике МС и АГ у женщин в ранней постменопаузе.

Выводы

У большинства женщин в постменопаузальном периоде наблюдались неблагоприятные метаболические изменения липидного и углеводного гомеостаза, характерные для МС. Нарушения липидного обмена у женщин переходного периода выявлялись достаточно рано — уже в пременопаузе, но наибольшей выраженности, как в качественном, так и количественном отношении достигали в период ранней постменопаузы.

Структурно-функциональные изменения сосудистой стенки были выражены в большей степени у женщин в постменопаузальном периоде, по сравнению с женщинами, находящимися в пременопаузе. У постменопаузальных женщин наблюдались существенно более высокие значения ТИМ, по сравнению с женщинами в пременопаузе. При сравнимой

скорости кровотока во время РГ у лиц обеих гр., у постменопаузальных женщин не происходило соразмерного возрастания ЭЗВД ПА, по сравнению с женщинами в пременопаузальном периоде, что может указывать на сниженную чувствительность ПА к напряжению сдвига на эндотелий у этой категории женщин.

ПОМ: структурно-функциональные изменения сосудистой стенки, почечная дисфункция, у женщин происходило одновременно и достаточно рано, уже в пременопаузе, а выявленная тесная корреляция с метаболическими изменениями, возникающими в менопаузе, косвенно может свидетельствовать в пользу единства механизмов в повреждении почек и сосудов. Нарушение функции эндотелия представляет собой одно из центральных звеньев патогенеза кардиоренальных

взаимоотношений, в т.ч. на самых ранних этапах их развития.

Включение в обследование женщин переходного периода методов неинвазивной оценки структурно-функционального состояния сосудистой стенки и функционального состояния почек позволяет дополнительно стратифицировать женщин по риску ССО, особенно в тех случаях, где при использовании традиционных способов стратификации риска оценочный ССР занижен.

Анжелик — препарат для комбинированного режима ЗГТ — обеспечивает новый альтернативный подход к ведению женщин в постменопаузе и, благодаря дополнительным терапевтическим преимуществам, превосходит возможности других препаратов, применяющихся с традиционной целью «замещения гормонов».

Литература

1. Wu S., Chou P., Tsai S., et al. The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance. *J Clin Epidemiol* 2001;54:117-20.
2. Toth M.J., Tchernof A., Sites C.K., Poehlman E.T. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(2):226-31.
3. Podzolkova I.M., Podzolkov V.I., Glazkova O.L. Metabolic syndrome at women: two sides of one problem. *Obstetrics and gynecology* 2003; 6:28-33. Russian (Подзолкова И.М., Подзолков В.И., Глазкова О.Л. Метаболический синдром у женщин: две грани одной проблемы. *Акуш гинек* 2003; 6: 28-33).
4. Brochu M., Starling R.D., Tchernof A., et al. Visceral adipose tissue is an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2378-84.
5. Rendell M., Hulthen U.L., Tornquist C., et al. Relationship between abdominal fat compartments and glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:744-9.
6. Hernandez-Ono A., Monter-Carreola G., Zamora-Gonzalez J., et al. Association of visceral fat with coronary risk factors in population-based sample of postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 26:33-9.
7. Van Pelt R.E., Evans E.M., Schechtman K.B., et al. Waist circumference vs body mass index for prediction of disease risk in postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1183-8.
8. Lovergrove J.A., Silva KDRR, Wright J.W., Williams C.M. Adiposity, insulin and lipid metabolism in post-menopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:475-86.
9. Atsma F., Bartelink MLEL, Grobbee D.E., et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13: 265-79.
10. Tremollieres F.A., Pouilles J.M., Cauneille C., Ribot C. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women. *Atherosclerosis* 1999; 142(2): 415-23.
11. Anichkov D.F., Shostak N.F., Zhuravleva A.D. Menopause and cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2005; 1(1):37-42. Russian (Аничков Д.Ф., Шостак Н.Ф., Журавлева А.Д. Менопауза и сердечно-сосудистый риск. *Рационал Фармакотер кардиол* 2005; 1(1): 37-42).
12. Carr M. The emergence of metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2404-11.
13. Ding E.L., Song Y., Malik V.S., Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 1288-99.
14. Mancia G., Bombelli M., Corrao G., et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40-7.
15. Cuspidi C., Valero C., Giudici V., et al. Metabolic syndrome and multiple organ damage in essential hypertension. *Blood Press* 2008; 17 (4): 195-203.
16. Dzherieva I.S., Volkova I.N. Arterial hypertension and metabolic disorders. *Klin Med.* 2010;88(2):4-8. Russian (Джериева И.С., Волкова И.Н. Артериальная гипертензия и метаболические нарушения. *Клин мед* 2010; 88 (2): 4-8).
17. McDonald S.P., Maguire G.P., Duarte N., et al. Carotid and intima-media thickness, cardiovascular risk factors and albuminuria in a remote Australian Aboriginal community. *Atherosclerosis* 2004; 177(2): 423-31.
18. Saginova E.A., Galljamov M.G., Severova M.M., et al. The Role of leptin, adiponectin and insulin-resistance markers in development of early stages of chronic kidney disease and atherosclerosis of carotid arteries in obese patients. *Ter Arkh* 2011;83(6):47-53. Russian (Сагинова Е.А., Галлямов М.Г., Северова М.М. и др. Роль лептина, адипонектина и маркеров инсулинорезистентности в развитии ранних стадий хронической болезни почек и атеросклероза сонных артерий у больных ожирением. *Тер архив* 2011;83(6): 47-53).
19. Saginova E.A., Fedorova E.Ju., Fomin V.V., et al. Formation of defeat of kidneys at patients with obesity. *Ter Arkh* 2006; 78(5):36-41. Russian (Сагинова Е.А., Федорова Е.Ю., Фомин В.В. и др. Формирование поражения почек у больных ожирением. *Тер архив* 2006; 78(5): 36-41).
20. Zotova I.V., Zatejwikov D.A., Sidorenko B.A. Synthesis of Nitric Oxide and Development of Atherosclerosis. *Kardiologiya* 2002;42(4):58-65. Russian (Зотова И.В., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. *Кардиология* 2002;42(4):58-65).
21. Mendelsohn M., Karas R. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340:1801-11.
22. Veber V.R. Arterial hypertension in postmenopausal women. *Serdce* 2006; 7(31):346-52. Russian (Вебер В.Р. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузальном периоде. *Сердце* 2006; 7(31):346-52).
23. McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP. Age, hypertension and arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34(7):665-71.
24. Sharipova G.H., Saidova M.A., Balahonova T.V., et al. Affection of target organs in hypertensive patients with and without metabolic syndrome. *Ter Arkh* 2009; 81(6):67-73. Russian (Шарипова Г.Х., Саидова М.А., Балахонова Т.В. и др. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией с наличием и в отсутствие метаболического синдрома. *Тер архив* 2009; 81(6):67-73).

25. Chambless L.E., Folsom A.R., Clegg L.X., et al. Carotid wall thickness is predictive of internal clinical stroke: ARIC study. *Am J Epidemiol* 2000; 151:478-87.
26. Ogata T., Yasaka M., Yamagishi M., et al. Atherosclerosis found on carotid ultrasonography is associated with atherosclerosis on coronary intravascular ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 469-74.
27. Moiseev V.S., Kabalava Zh.D. Cardiorenal syndromes (pathogenetic, clinicodiagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Ter Arkh* 2011; 83 (12): 5-11. Russian (Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные синдромы (патогенетические, клинко-диагностические, прогностические и терапевтические аспекты). *Тер архив* 2011; 83 (12): 5-11).
28. Bondar I.A., Klimontov V.V., Simakova A.I. Obesity and chronic kidney disease. *Ter Arkh* 2011; 83(6):66-70. Russian (Бондарь И.А., Климонтов В.В., Симакова А.И. Ожирение и хроническая болезнь почек. *Тер архив* 2011; 83(6):66-70).
29. Muhin N.A., Fomin V.V., Lebedeva M.V. Hyperuricemia as a component of cardiorenal syndrome. *Ter Arkh* 2011;83(6):5-13. Russian (Мухин Н.А., Фомин В.В., Лебедева М.В. Гиперурикемия как компонент кардиоренального синдрома. *Тер архив* 2011;83(6):5-13).
30. Muhin N.A. The chosen lectures on internal diseases. M.: Litterra 2006. pp.74-95. Russian (Мухин Н.А. Избранные лекции по внутренним болезням. М.: «Литтера» 2006:74-95).
31. Novikova M.S., Shilov E.M., Borisov V.V. Hyperfiltration is an early sign of evolving chronic renal disease in males with metabolic syndrome. *Ter Arkh* 2010; 82(4):52-6. Russian (Новикова М.С., Шилов Е.М., Борисов В.В. Гиперфильтрация – ранний признак развития хронической болезни почек у мужчин с метаболическим синдромом. *Тер архив* 2010; 82(4):52-6).
32. Kobalava Zh.D., Villeval' de S.V., Efremovceva M.A. Independent Diagnostic Value of Microalbuminuria and Glomerular Filtration Rate in Patients With Arterial Hypertension for Detection of Subclinical Renal Involvement. *Kardiologia* 2010; 50(4):12-7. Russian (Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А. Самостоятельное диагностическое значение микроальбуминурии и расчетной скорости клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертензией для выявления субклинического поражения почек. *Кардиология* 2010; 50(4):12-7).
33. Muhin N.A., Fomin V.V., Saginova E.A., et al. Endotelial dysfunction and defeat of kidneys at obesity. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2006; 12:25-31. Russian (Мухин Н.А., Фомин В.В., Сагинова Е.А. и др. Эндотелиальная дисфункция и поражение почек при ожирении. *Вестн РАМН* 2006; 12:25-31).
34. Fomina I.G., Bragina A.E., Gajdamakina N.E., Salimzhanova Ju.N. Renal hemodynamics and glomerular filtration rate in men and women with arterial hypertension at the age of 40-60 years. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2007; 3(5):69-72. Russian (Фомина И.Г., Брагина А.Е., Гайдамакина Н.Е., Салимжанова Ю.Н. Почечная гемодинамика и клубочковая фильтрация у лиц с нормальной и избыточной массой тела. *Тер архив* 2010; 82(3): 67-71).
35. Novikova M.S., Kutryina I.M., Shilov E.M. Current methods for measuring the glomerular filtration rate in persons with normal weight and overweight. *Ter Arkh* 2010; 82(3):67-71. Russian (Новикова М.С., Кутырина И.М., Шилов Е.М. Современные методы определения скорости клубочковой фильтрации у лиц с нормальной и избыточной массой тела. *Тер архив* 2010; 82(3): 67-71).
36. Deanfield J., Donald A., Ferri C., et al. Endothelial function and dysfunction. Part 1: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertension* 2005; 23(1): 7-17.
37. Matthews K.A., Meilahn E., Koller L.H. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *New Engl J Med* 1989; 321: 641-6.
38. Van Beresteijn E.C.H., Korevaar J.C., Huijbregts P.C.W. Perimenopausal increase in serum cholesterol: A 10-year longitudinal study. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 383-92.
39. Da Luz P.L., Favarato D., Faria-Neto Junior J.R., et al. High Ratio of Triglycerides to HDL-Cholesterol Predicts Extensive Coronary Disease. *Am J Cardiol* 2005; 96:1640-3.
40. Gambacciani M., Pepe A. Vasomotor symptoms and cardiovascular risk. *Climacteric* 2009; (Suppl 1):32-5.
41. Smetnik V.P., Shestakova I.G. Menopause and cardiovascular system. *Ter Arkh* 1999; 71(10): 61-5. Russian (Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система. *Тер архив* 1999; 71(10): 61-5).
42. Jakovlev V.M., Jagoda A.V., Yakovlev B.M., Yagoda A.B. Metabolic syndrome and vascular endothelial. *Stavropol': Stavropol'e*; 2008. pp.187-192. Russian (Метаболический синдром и сосудистый эндотелий. Ставрополь: Ставрополье; 2008: 187-92).
43. Manson J.E., Allison M.A., Rossouw J.E., et al. Estrogen therapy and coronary artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591.
44. Jeon G.-Ho, Kim S. H., Yun S.-Ch., et al. Association between serum estradiol level and coronary artery calcification in postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17(5):902-7.
45. Recommendations of experts of Russian scientific cardiologists society for the functional state of buds and prognostication of cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7(6), suppl. 3. Russian (Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по функциональному состоянию почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6), приложение 3).
46. Muhin N.A., Fomin V.V., Moiseev S.V. Microalbuminuria, a universal marker of unfavourable prognosis. *Klin Med* 2008; 86(11): 4-9. Russian (Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. Микроальбуминурия – универсальный маркер неблагоприятного прогноза. *Клин мед* 2008; 86(11): 4-9).
47. MCCullough P.A., Li S., Jurkovic T.C., et al. Keep Investigators. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(4) Suppl.2: 38-45.
48. Wolf G., Chen S. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-11.
49. Indraratna P.L., Williams K.M., Graham G.G., Day R.O. Hyperuricemia, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome. *J Rheumatol* 2009; 36(12): 2842-3.
50. Lee J.E., Kim Y.G., Choi Y.H., et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006; 47(5): 962-7.
51. Chazova I.E., Smetnik V.P., Balan V.E., et al. Consensus of the Russian cardiologists and gynaecologists: conduct of women in peri- and postmenopause with a cardiovascular risk. *Consilium medicum* 2008; 10(6):258-64. Russian (Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Консенсус Российских кардиологов и гинекологов: ведение женщин в перименопаузе с сердечно-сосудистым риском. *Cons med* 2008; 10(6):258-64).
52. Ylikorkala O. Drospirenon-progestin with a unique cardiovascular profile, for safe contraception and treatment of menopausal symptoms. *Climacteric* 2005; 8 (suppl):1-3.
53. Tarasova M.A., Jarmolinskaja M.I., Solov'eva O.A., Sahnovskaja M.A. Influence of replaceable therapy 17beta-estradiol in a combination with drospirenone, on dynamics of arterial pressure, endotelial-dependent and endotelial-independent vasodilatation at women in a postmenopause. *Zh Akus zen bolezn* 2007; LVI(2): 3-8. Russian (Тарасова М.А., Ярмолинская М.И., Соловьева О.А., Сахновская М.А. Влияние заместительной терапии 17В-эстрадиолом в сочетании с дроспиреноном на динамику артериального давления, эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию у женщин в постменопаузе. *Ж Акушер жен бол* 2007; LVI (2): 3-8).
54. Archer D. Efficacy and safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a double blind, randomized multicenter trial. *Menopause* 2005; 12(6):716-27.

Результаты длительной терапии оротатом магния у пациентов с пролапсом митрального клапана

Мартынов А. И., Акатова Е. В.*, Николин О. П.

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Цель. Оценить эффективность длительного применения оротата магния (Магнерота®) у пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК) в качестве патогенетической терапии.

Материал и методы. В течение 15 лет проводилось наблюдение 31 пациента с ПМК, регулярно принимающих Магнерот®, в дозе 1500 мг/сут. в течение всего периода наблюдения 3-месячными курсами 2 раза в год. Комплексное клинично-инструментальное обследование проводилось всем пациентам и включало в себя клиническое обследование с использованием оригинальной клинической карты, эхокардиографию, проводимую в одно- и двухмерном режиме с синхронной записью электрокардиограммы (ЭКГ), ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях с оценкой по стандартным критериям, суточное мониторирование (СМ) ЭКГ, СМ артериального давления (АД), исследование variability ритма сердца.

Результаты. Выявлены особенности клинической картины, их взаимосвязь с фенотипической выраженностью дисплазии соединительной ткани, изменений ЭКГ, строения клапанного аппарата сердца, состояния вегетативного гомеостаза, изменения уровня и суточного профиля АД, тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Отмечено достоверное уменьшение средней и максимальной частоты сер-

дечных сокращений, количества эпизодов тахикардии, продолжительности интервала QTc, частоты пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолы. Зафиксировано статистически достоверное снижение максимального систолического (САД) и диастолического (ДАД), гипертонической нагрузки АД и повышенной variability САД и ДАД. Данные ретроспективного анализа показали абсолютную нормализацию этих показателей у всех обследованных пациентов. Установлено уменьшение тонуса симпатического отдела ВНС. Число лиц с симпатикотонией сократилось в 2 раза, с ваготонией – возросло в 3 раза, а количество пациентов с равным тономусом симпатического и парасимпатического отделов увеличилось в 5 раз.

Заключение. По всем анализируемым параметрам у половины больных с ПМК на фоне длительного применения Магнерота® выявлен значительный индекс эффективности терапии.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, дисплазия соединительной ткани, Магнерота®.

Поступила 02/05-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 30-35

Long-term magnesium orotate therapy in patients with mitral valve prolapse

Martynov A. I., Akatova E. V.*, Nikolin O. P.

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Aim. To assess the effectiveness of long-term treatment with magnesium orotate (Magnerot®), as a pathogenetic therapy, in patients with mitral valve prolapse (MVP).

Material and methods. In total, 31 MVP patients, administered Magnerot® (1500 mg/d) in three-month courses, twice a year, were followed up for 15 years. All patients underwent a complex clinical and instrumental examination which included clinical assessment, M-mode and B-mode echocardiography with simultaneous electrocardiography (ECG), standard 12-lead ECG at rest, 24-hour ECG monitoring, 24-hour blood pressure monitoring (BPM), and heart rate variability (HRV) assessment.

Results. The study identified the specifics of clinical features, their association with the degree of phenotypical manifestation of connective tissue dysplasia, ECG changes, heart valve structure, autonomic homeostasis, BP levels and circadian profile, and sympathetic and parasympathetic tone. There was a significant reduction in mean and maximal heart rate, the number of tachycardia episodes, QTc interval duration, as

well as the incidence of paroxysmal supraventricular tachycardia, supraventricular and ventricular extrasystolia. Maximal systolic and diastolic BP (SBP, DBP) levels, BP load, and initially increased SBP and DBP variability were significantly reduced. The retrospective analysis results showed a normalisation of the above-mentioned parameters in all participants. The sympathetic tone decreased, as demonstrated by a two-fold reduction in the number of patients with sympathicotonia, a three-fold increase in the number of participants with vagotonia, and a five-fold increase in the number of individuals with balanced sympathetic and parasympathetic tone.

Conclusion. One-half of the examined MVP patients, who were administered a long-term Magnerot® therapy, have demonstrated a significant improvement in the treatment effectiveness index.

Key words: mitral valve prolapse, connective tissue dysplasia, Magnerot®.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 30-35

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — генетически обусловленная аномалия соединительнотканного матрикса организма, приводящая к дисфункции различных органов и систем. Для ДСТ характерны распространенность в популяции, прогрессивность течения, полиорганность поражения, клинический полиморфизм [1, 2]. Выделяют дифференцированные и недифференцированные формы ДСТ. Чаще встречаются недифференцированные (несиндромные) формы ДСТ с мультифакториальными механизмами развития. В их возникновении играют роль, как мутации большого числа генов, так и воздействие разнообразных факторов внешней среды.

Вариантом недифференцированной формы ДСТ является пролапс митрального клапана (ПМК). Популяционная частота ПМК, в зависимости от метода обследования, используемых критериев диагностики и обследуемого контингента, колеблется от 1,8% до 38% [3, 4]. Существенное значение имеет высокая распространенность ПМК среди молодых лиц призывного, детородного, трудоспособного возрастов. Среди пациентов с ПМК преобладают женщины, особенно в возрасте 20-29 лет, у мужчин ПМК чаще отмечен в 30-39 лет.

Распространенность в популяции, многообразие возможных последствий и осложнений определяют актуальность своевременной диагностики и лечения недифференцированной ДСТ.

Внезапная смерть (ВС) является самым грозным осложнением ПМК, частота которой составляет 1,9:10 тыс. [3, 5]. В большинстве случаев ВС связана с предшествующей желудочковой тахикардией или с острой недостаточностью левого желудочка (ЛЖ) вследствие разрыва хорд [3]. К факторам риска (ФР) ВС при ПМК относят женский пол, гемодинамически значимую митральную регургитацию III-IV степени, удлинение интервала QT, нарушения реполяризации, эхокардиографические (ЭхоКГ)-критерии миксоматозной дегенерации створок МК, наличие в анамнезе синкопе, а также случаи ВС среди родственников [6-8].

Частота ишемического инсульта при ПМК составляет 2-5%, а транзиторные ишемические атаки выявляют у 20% пациентов с ПМК [6, 9]. Причиной неврологических осложнений при ПМК является тромбоэмболия с миксоматозно измененных створок МК, которая служит основой для формирования микро- и макротромбов и/или изменения системы гемостаза [10].

У 3,6-6,0% пациентов с ПМК развивается инфекционный эндокардит, наиболее вероятно, связанный с наличием миксоматозной дегенерации пролабирующих створок МК [6, 11].

Установлено, что выраженность клинической симптоматики у пациентов с ПМК зависит, помимо влияния дисфункции вегетативной нервной системы (ВНС), и от дефицита магния [7, 8]. Отмечено, что

дефицитом магния при ПМК обусловлены такие симптомы, как сердцебиение, боль в левой половине грудной клетки, парестезии и липотимия, поскольку их проявления значительно уменьшались после лечения препаратами магния [5, 9]. У этих лиц гипомagneмия играет важную этиопатогенетическую роль в развитии аритмий сердца, особенно желудочковых экстрасистол (ЖЭ) и удлинении интервала QT [4], нейропсихических нарушений, утомляемости, депрессии [12], низкой толерантности к физической и эмоциональной нагрузке [11], тромбоэмболических осложнений [6]. В литературе имеются сведения о том, что дефицит магния способствует повышению уровня катехоламинов плазмы крови [12].

В настоящее время содержание магния определяют в биологических жидкостях (кровь, моча) и в биопсийном материале — скелетной мускулатуре, волосах [9]. Термин гипомagneмия отражает уменьшение концентрации магния в плазме крови $< 0,7$ ммоль/л.

Материал и методы

В настоящем исследовании приняли участие 31 пациент с ПМК: 18 мужчин (средний возраст $39,4 \pm 0,9$) и 13 женщин (средний возраст $38,9 \pm 1,1$), у которых были выявлены изначально выраженные фенотипические нарушения ДСТ и регулярно принимавшие магния оротат (Магнерот®, ВЕРВАГ ФАРМА Гмбх и Ко. КГ, Германия) в течение 15 лет. Больные были обследованы в начале исследования и через 15 лет наблюдения. Пациенты получали Магнерот®, содержащие 500 мг оротата магния (32,8 мг элементарного Mg) в дозе 1500 мг/сут. (97,4 мг элементарного Mg) в течение всего периода наблюдения 2 раза в год (продолжительность курса 3 мес.). Другой постоянной кардиальной и метаболической терапии не получали.

Критерии включения: мужчины или женщины возрастом ≥ 18 лет, наличие МК.

Критерии исключения: гемодинамически значимый стеноз, искусственный сердечный клапан, наличие миксомы предсердий или левого тромба желудочка, активный эндокардит, длительная неконтролируемая гипертензия (АГ): систолическое артериальное давление (САД) ≥ 180 мм рт.ст. или диастолическое АД (ДАД) ≥ 100 мм рт.ст., анемия — гемоглобин (Hb) < 10 г/дл во время скринингового визита, значимые заболевания внутренних органов и щитовидной железы, беременность или кормление грудью, наличие ВИЧ-инфекции на момент скрининга, серьезное сопутствующее заболевание, при котором средняя продолжительность жизни составляет < 5 лет, лекарственная или алкогольная зависимость в течение 3 лет перед рандомизационным визитом, неспособность или нежелание соблюдать процедуры, связанные с участием в исследовании.

Исследование проводилось в ГКБ №40, являющейся клинической базой кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета МГМСУ.

Таблица 1

Динамика ЭхоКГ показателей у больных ПМК (% , $M \pm m$)

Показатели	До лечения	Через 15 лет
Наличие признаков ПМК, %	100	87,1
– глубина, мм	4,7±0,1	3,4±0,1*
– миксоматозная дегенерация	32,2	19,4
Регургитация, %		
– I ст.	25,8	16,1
– II ст.	6,5	0,0
Размер камер сердца:		
ЛП, см	3,1±0,1	2,9±0,1
ПП, см	2,2±0,1	2,2±0,1
ПЖ, см	2,5±0,0	2,5±0,1
КДР, см	4,7±0,1	4,8±0,1
КСР, см	2,7±0,1	2,8±0,1
КДО, см	101,6±4,3	106,5±3,5
КСО, см	31,2±1,6	31,6±1,4
Показатели центральной гемодинамики:		
УО, мл	72,1±3,4	75,8±3,1
МО, л/мин	5,6±0,3	5,7±0,2
СИ, л/мин	3,5±0,2	3,7±0,1
Сократительная способность миокарда:		
ФВ, %	70,5±1,2	68,8±1,1
ΔS , %	0,42±0,0	0,41±0,0

Примечание: * – $p < 0,05$; ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, УО – ударный объем, МО – минутный объем, СИ – сердечный индекс, ФВ – фракция выброса, ΔS – показатель, характеризующий состояние сократительной способности миокарда.

Таблица 2

Динамика показателей СМ ЭКГ ($M \pm m$, %)

Показатели	До лечения	Через 15 лет
ЧСС, уд/мин:		
средняя	79,4±1,2	71,0±0,4*
минимальная	51,0±1,0	54,9±0,9
максимальная	146,9±2,7	108,7±2,1*
Количество эпизодов брадикардии	786,4±74,2	675,1±40,4
Количество эпизодов тахикардии	1064,52±101,6	367,7±27,5*
НЖЭ	37,6±13,7	10,3±3,4*
ЖЭ	1234,3±498,1	465,3±98,4*
ПНЖТ, %	35,5	0,0*
Миграция водителя ритма, %	35,5	12,9*
Синусовая аритмия, %	83,9	29,0*
Синдром тахи-брадикардии, %	19,4	9,7
Дисфункция синусового узла, %	9,7	0,0
СРРЖ, %	32,2	0,0*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Для исследования фенотипа применяли специальную фенотипическую карту Glesby MJ, в авторской модификации, включающую следующие признаки:

- тип конституции (нормо-, гипер- и астенический) определяли в соответствии с рекомендациями М. Г. Черноруцкого;
- растяжимость кожи считали повышенной, если величина кожной складки над наружными концами ключиц была не менее 3 см;
- миопия;

– воронкообразная деформация грудной клетки;

– сколиоз;

– поперечное плоскостопие;

– продольное плоскостопие диагностировали по Фридлянду с помощью расчета подометрического индекса – высота свода стопы/длина стопы, умноженное на 100. Высоту свода стопы измеряли от пола до верхней поверхности ладьевидной кости, длину стопы – от кончика I пальца до задней поверхности пятки. За норму принимали

Таблица 3

Динамика показателей СМ АД ($M \pm m, \%$)

Показатели	До лечения	Через 15 лет
Максимальное АД (мм рт.ст.)		
САД	153,43 $\pm$ 3,4	115,4 $\pm$ 6,5*
ДАД	106,6 $\pm$ 2,8	72,4 $\pm$ 2,1*
Среднее АД (мм рт.ст.)		
САД	116,3 $\pm$ 1,2	111,8 $\pm$ 4,6
ДАД	71,5 $\pm$ 1,1	70,1 $\pm$ 1,6
Минимальное АД (мм рт.ст.)		
САД	88,6 $\pm$ 1,3	101,1 $\pm$ 1,8
ДАД	47,6 $\pm$ 1,0	60,4 $\pm$ 2,1
Гипертоническая нагрузка % $M \pm m$		
САД	6,8 $\pm$ 1,7	4,2 $\pm$ 1,3*
ДАД	6,5 $\pm$ 1,0	4,0 $\pm$ 1,1*
Степень ночного снижения АД % $M \pm m$		
САД	12,9 $\pm$ 1,0	14,3 $\pm$ 3,2
ДАД	19,5 $\pm$ 1,5	16,5 $\pm$ 2,1
Вар. АД % САД		
– нормальная	80,0	100*
– повышенная	20,0	0,0*
ДАД		
– нормальная	64,0	100*
– повышенная	36,0	0,0*

Примечание: * – $p < 0,05$.

подометрический индекс, = 29-31. При индексе < 29 констатировали наличие продольного плоскостопия;

- признак большого пальца считали положительным, если его дистальная фаланга смещалась за ульнарный край ладони;
- признак запястья был положителен, если дистальные фаланги I и V пальцев частично перекрещивались при обхвате запястья противоположной руки;
- гипермобильность суставов определяли по методу Carter C. и Wilkinson J. в модификации Beighton P. Учитывали объем движений в баллах для следующих суставов: переразгибание V пястно-фалангового сустава на 90° (по 1 баллу для каждой руки), приведение большого пальца к предплечью (по 1 баллу для каждой руки), переразгибание локтевых и коленных суставов на 10° больше допустимых (также по 1 баллу для каждого сустава правой и левой конечностей) и свободное касание ладонями пола при разогнутых коленных суставах (1 балл). За норму для локтевого и коленного сустава принимали угол разгибания = 180°. При сумме баллов ≥ 3 констатировали наличие у больного синдрома гипермобильности.

По количеству фенотипических маркеров “слабости” соединительной ткани у одного обследуемого выделено 3 степени (ст.) фенотипической выраженности ДСТ. При наличии от 1 до 3 фенотипических признаков констатировали минимальную ст., от 4 до 6 – среднюю ст. и от 7 до 10 маркеров – максимальную ст. выраженности ДСТ.

Комплексное клинико-инструментальное обследование проводилось всем пациентам и включало в себя: клиническое обследование с использованием

оригинальной клинической карты; ЭхоКГ проводимую в одно- и двухмерном режимах с синхронной записью электрокардиограммы (ЭКГ); ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях с оценкой по стандартным критериям; суточное мониторирование (СМ) ЭКГ; СМ АД; исследование вариабельности ритма сердца (ВРС). По шкале “Общее клиническое впечатление” (Clinical Global Impression) определяли общетерапевтический индекс эффективности лечения. Эффективность фармакотерапии у каждого пациента оценивали как клинически значимую при уменьшении ст. тяжести (в баллах) анализируемых параметров на $\geq 50\%$ от исходного уровня.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли после создания компьютерных баз данных с помощью программы «Microsoft Office Execl 2007». Для статистического анализа данных использовали пакет программ «Biostat 4.0» и «Microsoft Office Execl 2007». Для проверки гипотезы о нормальном распределении – показатели медианы, моды, асимметрии и эксцесса.

Результаты и обсуждение

При изучении клинической картины на фоне лечения в результате длительного наблюдения отмечена четкая положительная динамика, проявляющаяся в улучшении как общего состояния и самочувствия, так и в изменении конкретных симптомов и синдромов, подтвержденном различными субъективными и объективными показателями.

Одной из частых жалоб, причиняющих массу неудобств и вызывающих серьезную озабоченность пациентов, является кардиалгия, которая имеет самые разнообразные формы и продолжительность. После терапии количество больных с кардиалгиями уменьшилось более чем в 3 раза, с 96,8% до 32,2%,

причем, с колющими болями в левой половине грудной клетки в ~ 3 раза, с 58,1% до 22,6%. Установлено достоверное уменьшение числа лиц с частыми кардиалгиями. Также отмечено достоверное уменьшение частоты всех клинических симптомов синдрома вегетативной дисфункции, в т.ч. вегетативных кризов, в 2,5 раза с 64,5% до 25,8%.

Достоверно уменьшилась частота и ст. тяжести всех сосудистых нарушений — утренней головной боли с 48,4% до 12,9%, липотимии — с 64,5% до 29,0%, мигрени и головной боли напряжения — с 25,8% до 0,0% и с 71,0% до 32,2%, соответственно, сосудистых нарушений в конечностях — с 83,9% до 45,2% и головокружений — с 77,4% до 45,2%. Клинически значимое улучшение выраженности синдрома сосудистых нарушений отмечено у 67,7% больных ПМК. Синкопальные состояния были представлены обмороками с нейрогенным и ортостатическим механизмами, причем, последние диагностированы в 1,5 раза реже. После обследования ортостатические и нейрогенные синкопе определялись с такой же частотой, как и до лечения. Достоверно уменьшилась после терапии тяжесть сосудистых нарушений. Если до лечения легкая, средняя и тяжелая ст. были диагностированы у 32,2%, 58,1% и 9,7% лиц, соответственно, то после лечения в 16,1% случаев сосудистые нарушения отсутствовали, в 3 раза увеличилось число лиц с легкой ст. тяжести, а тяжелая ст. не выявлена.

Наиболее значимыми, определяющими особенностями клинической картины у лиц с ПМК, были следующие 4 синдрома: вегетативная дистония, сосудистые нарушения, геморрагические и психопатологические расстройства. Оценивая тяжесть клинической картины после лечения, следует отметить достоверное снижение ст. ее тяжести. Число лиц с легкой ст. тяжести увеличилось в 7 раз, а тяжелая ст. не выявлена ни у одного пациента.

Клинически значимая эффективность терапии в плане клинической картины в целом отмечена у 67,7% больных, эффективность, которая часто соответствует клинически значимому улучшению — у 32,3% больных. Таким образом, оценивая влияние терапии препаратами магния на симптоматику и ст. тяжести всех клинических проявлений у больных ПМК с выраженными фенотипическими признаками, необходимо подчеркнуть достоверное улучшение общего состояния пациентов и уменьшение частоты и ст. тяжести всех клинических синдромов и симптомов заболевания. Клинически значимая эффективность применения оротата магния зафиксирована у 67,7% пациентов.

При ЭхоКГ у 80,7% человек обнаружена 1-я ст., у 19,3% — 2-я ст. пролабирования (таблица 1). Глубина пролабирования створок МК составила $4,7 \pm 0,1$ мм, количество лиц с миксоматозной

дегенерацией створок МК — 32,2%. После терапии Магнеротом® отмечено достоверное уменьшение глубины пролабирования ($3,4 \pm 0,1$ мм) и ст. митральной регургитации. Число лиц с регургитацией I ст. уменьшилось с 25,8% до 16,1%, II ст. — с 6,5% до 0%. Также уменьшился размер левого предсердия (ЛП), исходно размеры которого не превышали норму, с $3,1 \pm 0,1$ см до $2,9 \pm 0,1$ см. Миксоматозная дегенерация пролабирующих створок МК выявлена изначально у 32,2%, а после применения Магнерота® — у 19,4%, т.е. число лиц с миксоматозной дегенерацией уменьшилось на 13%.

После терапии у пациентов отмечено достоверное уменьшение средней и максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), количества эпизодов тахикардии и частоты пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (ПНЖТ), наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭ), ЖЭ и синдрома ранней реполяризации желудочков (СРРЖ) в течение суток (таблица 2).

У больных ПМК после лечения отмечено также достоверное уменьшение максимального САД и ДАД, гипертонической нагрузки АД и повышенной вариабельности (Var.) САД и ДАД за сут. (таблица 3). После регулярного приема Магнерота® выявлено отсутствие больных АГ и с нарушениями суточного профиля АД.

Побочные явления Магнерота® отсутствовали. Индекс эффективности соответствовал терапевтическому действию, который оценивали по 4 балльной системе: 1 — (значительный индекс эффективности) означал полную или почти полную редукцию симптоматики, 2 — (средний индекс эффективности) — частичная редукция симптомов, 3 — (минимальный индекс эффективности) — незначительное улучшение, 4 — без изменений или ухудшение.

Установлено, что полное или почти полное исчезновение симптомов заболевания (значительный индекс эффективности) имело место в 51,6% случаев, частичное (средний индекс эффективности) — в 35,5% и незначительное улучшение (минимальный индекс эффективности) — в 12,9%.

Заключение

В результате проведенного обследования, после длительного регулярного приема Магнерота® можно сделать заключение о высокой эффективности препарата в отношении большинства клинических проявлений у больных ПМК. Оценивая влияние терапии препаратами магния на симптоматику и степень тяжести всех клинических проявлений у больных ПМК с выраженными фенотипическими признаками, необходимо подчеркнуть достоверное улучшение общего состояния пациентов и уменьшение частоты и степени тяжести всех клинических

синдромов и симптомов заболевания. Клинически значимая эффективность применения оротата магния зафиксирована у 67,7% пациентов.

У больных ПМК, регулярно принимавших магния оротат в течение длительного периода — 15 лет, установлена достоверная положительная динамика в изменениях параметров ЭхоКГ, что свидетельствует о положительном влиянии магния на диспластические изменения и на улучшение состояния биоэлектрической активности сердца. У всех

обследованных пациентов отмечалась достоверная динамика уменьшения АД, а также выравнивание тонуса ВНС с улучшением показателей качества жизни.

Данные 15-летнего наблюдения показали, что изменения АД и дисфункция тонуса ВНС пациентов обусловлены функциональным характером этих нарушений, без прямой связи с морфологическими особенностями и коморбидными состояниями у больных ПМК.

Литература

1. Martynov A.I., Stepura O.B., Ostroumova O.D., et al. Prolapse of the mitralny valve. Part II. Violations of a rhythm and psychological status. //Cardiology; 1998. (38): 74-81. Russian (Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Пропалс митрального клапана. Часть II. Нарушения ритма и психологический статус. Кардиология 1998; 38: 74–81).
2. Storozhakov G.I., Vereschagin G.S., Malyshev N.V. Stratification of risk and a choice of clinical tactics at patients with a prolapse of the mitralny valve. Heart Failure 2001; 6: 287-90. Russian (Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана. Сердечная недостаточность 2001; 6: 287–90).
3. Forster O.V., Schwarz Yu.G. Whether there is an interrelation between degree of a displaziya of a connecting fabric, the emotional status and fibrillation of auricles for patients with an ischemic illness? Messenger of an aritmologiya. 2003; (33): 18-21. Russian (Форстер О.В., Шварц Ю.Г. Имеется ли взаимосвязь между степенью дисплазии соединительной ткани, эмоциональным статусом и фибрилляцией предсердий у больных ишемической болезнью? Вест аритмол 2003; 33: 18–21).
4. Yakovlev V.M., Karpov R.S., Gasanenko L.N. Prolapse of the mitralny valve (etiology, pathogenesis, clinic, treatment). Tomsk: Publishing house of Tomsk university 2005; 187. Russian (Яковлев В. М., Карпов Р. С., Гасаненко Л. Н. Пропалс митрального клапана (этиология, патогенез, клиника, лечение). – Томск: Изд-во Томского университета 2005; 187).
5. Cole WG, Chan D, Hickey AJ. Collagen composition of normal and myxomatous human mitral heart valves. Biochem J 1996; 219 (2): 451–60.
6. Boudoulas H, Schaal SE, Stang JM, et al. Mitral valve prolapse: cardiac arrest with long-term survival. Int J Cardiol 1999; 26 (1): 37–44.
7. Durlach J, Luftalla G, Poenaru S, et al. Latent tetany and mitral valve prolapse due to chronic primary magnesium deficit. 1-st Eur Congress Magnesium. Lisabon 1993; 102–12.
8. Reba A, Lutfalla G, Darlu P. Magnesium et syndrom de Barlov. Inform Cardiol 1998; 12 (6): 511–8.
9. Whang R, Hampton EM, Whang DD. Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency. Ann Pharmacother 1994; 28 (2): 220–6.
10. Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: bases of knowledge. New technologies of diagnostics and correction of deficiency of magnesium. M: RSTs Institute of microcells, UNESCO. 2006: 176. Russian (Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. Новые технологии диагностики и коррекции дефицита магния. М.: РСЦ Институт микроэлементов, ЮНЕСКО 2006; 176).
11. Basso C, Thiene G, Corrado D, et al. Juvenile sudden death by cardiovascular disease. Eur Heart J 2003; 14: 165–72.
12. Cohen L, Bittermann H, Grenadier E, et al. Idiopathic magnesium deficiency in mitral valve prolapse. Am J Cardiol 1996; 57 (6): 486–7.

Комбинированная антигипертензивная терапия, основанная на моксонидине, у пациентов с метаболическим синдромом

Тишина Е. В., Мычка В. Б.*, Саидова М. А.

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить эффективность комбинированной терапии, основанной на моксонидине, на показатели лабораторно-клинического статуса и состояние органов-мишеней у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. 60 пациентов с МС и артериальной гипертензией (АГ) 1 и 2 степени (ст.) были рандомизированы на 3 группы (гр.): пациенты I гр. получали моксонидин (0,2-0,4 мг/сут.) в комбинации с амлодипином (5-10 мг/сут.), пациенты II гр. – моксонидин (0,2-0,4 мг/сут.) и гидрохлортиазид (12,5 мг/сут.), пациенты III гр. – моксонидин (0,2-0,4 мг/сут.) и эналаприл (10-20 мг/сут.). Исходно и через 24 нед. проводилось определение окружности талии (ОТ), индекса массы тела (ИМТ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), определение индексированной массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), соотношения максимальных скоростей в период раннего и позднего наполнения ЛЖ Е/А, времени изоволюмического расслабления IVRT и замедления раннего диастолического кровотока DT, проводилось измерение пиковых скоростей Em от кольца митрального клапана в области межжелудочковой перегородки и боковой стенки, Е/Em с помощью метода тканевой миокардиальной доплерографии, оценивалась скорость пульсовой волны (СПВ) на сегменте от нисходящей аорты до бифуркации УЗ методом и индекс жесткости β восходящей аорты. Оценивались показатели липидного, углеводного и пуринового обменов, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD и определялось содержание альбумина в моче.

Результаты. В I гр. (моксонидин+амлодипин) целевого уровня АД достигли 70% пациентов, отмечено снижение уровня систолического АД (САД) на $19,3 \pm 11,4$ мм рт. ст., уменьшение ИММЛЖ на $4,4$ г/м²

($p=0,09$), DT на $10,6$ мс ($p<0,05$), увеличение Е/А на $0,4$ ($p<0,05$), амплитуды пика (Em av) на $1,4$ см/с ($p<0,05$), снижение соотношения пиков Е/Em av на $0,8$ ($p<0,05$); снижение СПВ на $1,6$ м/с ($p<0,05$). Отмечалось уменьшение ИМТ на $0,7$ кг/м² ($p<0,05$). Во II гр. (моксонидин+гидрохлортиазид) достигли целевого уровня АД 40% пациентов, отмечалось снижение САД на $14,7$ мм рт.ст. ($p<0,05$), снижение DT на $9,4$ мс ($p<0,05$), увеличение отношения Е/А на $0,1$ ($p<0,05$); снижение СПВ на $1,3$ м/с ($p<0,05$), ИМТ на $0,8$ кг/м² ($p<0,05$). СКФ снизилась на $5,6$ мл/мин/1,73м² ($p<0,05$). В III гр. (моксонидин+эналаприл) целевого уровня АД достигли 60% пациентов; отмечалось снижение САД на $21,1$ мм рт.ст. ($p<0,05$), уменьшение ИММЛЖ на $5,1$ г/м² ($p<0,05$), увеличение амплитуды пика Em av на $0,3$ см/с ($p<0,05$), снижение СПВ на $1,1$ м/с ($p<0,05$), уменьшение от $1,8$ см ($p<0,05$), ИМТ на $0,5$ кг/м² ($p<0,05$). Во всех трех гр. достоверно уменьшилось содержание альбумина в моче.

Заключение. Комбинированная терапия, основанная на моксонидине, показала эффективность в плане снижения уровня АД, содержания альбумина в моче. Применение комбинации моксонидина с амлодипином и эналаприлом позитивно отразилось на параметрах структурно-функционального состояния сердца, экскреторной функции и почек, в то время как комбинация с гидрохлортиазидом влияла на нее неблагоприятно. Все три комбинации показали себя как метаболически нейтральные и эффективные в отношении уменьшения выраженности висцерального ожирения.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, моксонидин.

Поступила 12/04-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 36-46

Moxonidine-based combination antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome

Tishina E. V., Mychka V. B. *, Saidova M. A.

A. L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Aim. To assess the effects of moxonidine-based combination therapy on clinical status, laboratory parameters, and target organs in patients with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. In total, 60 MS patients with Stage 1-2 arterial hypertension (AH) were randomised into 3 groups. Group I was administered moxonidine (0,2-0,4 mg/d) and amlodipine (5-10 mg/d); Group II received moxonidine (0,2-0,4 mg/d) and hydrochlorothiazide (12,5 mg/d); Group III was treated with moxonidine (0,2-0,4 mg/d) and enalapril (10-20 mg/d). At baseline and after 24 weeks of treatment, the following characteristics were assessed: waist circumference (WC), body mass index (BMI), 24-hour blood pressure monitoring (BMP)

parameters, left ventricular myocardial mass index (LVMMI), E/A ratio, isovolumetric relaxation time (IVRT), deceleration time (DT) of early diastolic velocity, peak Em velocity at interventricular septum and lateral wall levels, E/Em ratio (myocardial tissue Doppler echocardiography), pulse wave velocity (PWV) between descending aorta and aortic bifurcation levels (ultrasound method), and stiffness index β of ascending aorta. In addition, lipid, carbohydrate, and purine metabolism parameters were assessed; glomerular filtration rate (GFR) was calculated (MDRD method); and urine albumin levels were measured.

Results. In Group I (moxonidine + amlodipine), target blood pressure (BP) levels were achieved in 70% of the patients. Systolic BP (SBP) levels,

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: Victoria-mychka@yandex.ru;

saidova@cardio.ru

[Тишина Е.В. – аспирант отдела системных гипертензий, Мычка В.Б. (* контактное лицо) – в.н.с. отдела, Саидова М.А. – заведующая лабораторией ультразвуковых методов исследования отдела новых методов исследования].

LVMMI, and DT decreased by $19,3 \pm 11,4$ mm Hg, $4,4$ g/m² ($p=0,09$), and $10,6$ ms ($p<0,05$), respectively. The increase in E/A ratio and Em annular velocity (Em av) reached $0,4$ ($p<0,05$) and $1,4$ cm/s ($p<0,05$), respectively, while E/Em av ratio decreased by $0,8$ ($p<0,05$), and PWV decreased by $1,6$ ms ($p<0,05$). The BMI decrease reached $0,7$ kg/m² ($p<0,05$). In Group II (moxonidine + hydrochlorothiazide), target BP levels were achieved in 40% of the participants, with a decrease in SBP levels by $14,7$ mm Hg ($p<0,05$). DT was reduced by $9,4$ ms ($p<0,05$), E/A ratio increased by $0,1$ ($p<0,05$), while PWV, BMI, and GFR decreased by $1,3$ m/s ($p<0,05$), $0,8$ kg/m² ($p<0,05$), and $5,6$ ml/min/1,73 m² ($p<0,05$), respectively. In Group III (moxonidine + enalapril), 60% of the patients achieved target BP levels, and SBP levels were reduced by $21,1$ mm Hg ($p<0,05$). LVMMI decreased by $5,1$ g/m² ($p<0,05$), Em av increased by $0,3$ cm/s ($p<0,05$),

while the respective reduction in PWV, WC, and BMI reached $1,1$ m/s ($p<0,05$), $1,8$ cm ($p<0,05$), and $0,5$ kg/m² ($p<0,05$). All three groups demonstrated a significant reduction in urine albumin levels.

Conclusion. The moxonidine-based combination therapy effectively reduced the levels of BP and urine albumin. The combination of moxonidine with amlodipine or enalapril improved cardiac structure and function, as well as renal excretory function. The combination of moxonidine and hydrochlorothiazide, however, negatively affected renal excretion. All three variants of combination therapy were metabolically neutral and demonstrated beneficial effects on visceral obesity.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, moxonidine.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 36-46

В рекомендациях Европейского Общества Кардиологов, Европейского Общества по Артериальной Гипертензии 2007, Всероссийского Научного Общества Кардиологов 2010 метаболический синдром (МС) включен в стратификацию риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Наличие у больного с МС сопутствующей артериальной гипертензии (АГ) позволяет оценить риск как высокий и очень высокий даже при высоком нормальном артериальном давлении (АД). Согласно вышеперечисленным рекомендациям больным АГ высокого и очень высокого риска на старте лечения уже необходима терапия комбинацией препаратов [1]. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2009 в выборе антигипертензивного препарата (АГП) предложено исходить из текущей клинической ситуации. Традиционное деление на препараты основные и неосновные имеет сейчас не столь важное научное и практическое значение, и его целесообразно избегать.

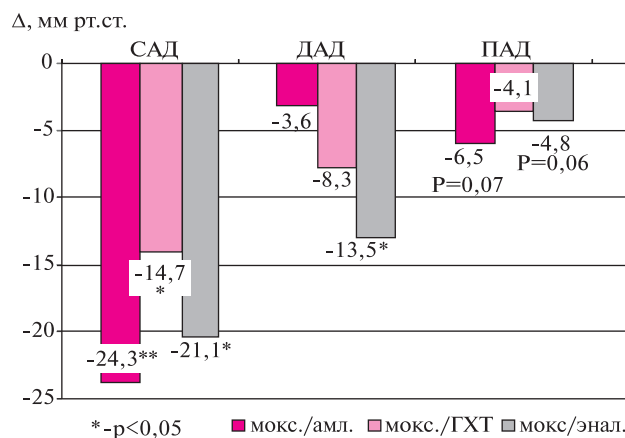
Одним из механизмов формирования АГ при МС является повышение активности симпатической нервной системы (СНС). Агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР) нашли свое применение в лечении больных с МС и сахарным диабетом (СД) в связи с тем, что механизм действия этих препаратов заключается в снижении активации СНС, что в свою очередь приводит к уменьшению секреции норадреналина (НА), вазодилатации, а также в блокаде неблагоприятных эффектов ряда нейрогуморальных систем. Больным с МС эта группа препаратов показана также в связи с их способностью повышать чувствительность тканей к инсулину и улучшать показатели углеводного обмена.

Накоплено достаточно данных, подтверждающих неблагоприятное влияние гиперинсулинемии (ГИ) в условиях инсулинорезистентности (ИР) на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) и СНС [2,3]. Показано, что инсулин в больших количествах путем трасцитоза проникает через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, где, связываясь со специфическими

рецепторами нейронов дугообразного и паравентрикулярного ядер, оказывает влияние на нейрогуморальную систему, воздействующую в свою очередь на функционирование СНС. Происходит блокирование эффектов парасимпатической нервной системы. В то же время возбуждающие импульсы от дугообразного и паравентрикулярного ядер передаются на симпатические ядра, что приводит к активации СНС [4]. Это сопровождается повышенным выбросом адреналина из окончаний симпатических нервов. В конечном итоге происходит увеличение сердечного выброса, частоты сердечных сокращений (ЧСС), отмечаются снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР), спазм сосудов и повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) [2]

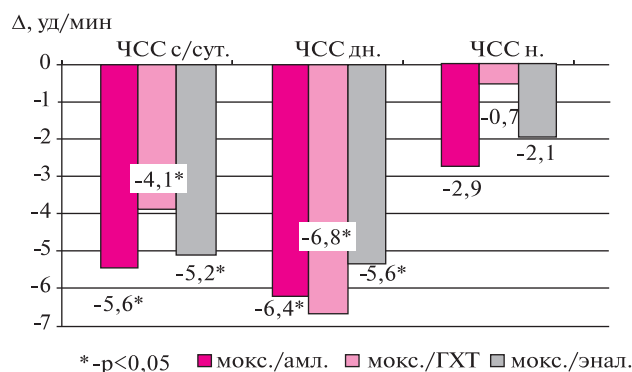
Активность СНС регулируется также α -адренорецепторами и имидазолиновыми рецепторами, располагающимися в росто-вентролатеральной области. Возбуждение α -рецепторов приводит к снижению тонуса СНС, уменьшению сосудистого сопротивления и снижению АД. Имидазолиновые рецепторы подразделяются на 3 типа: I_1 -рецепторы отвечают за снижение гиперактивности СНС и контроль АД, также при возбуждении этих рецепторов происходит уменьшение реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах нефронов; I_2 -рецепторы отвечают за регуляцию высвобождения НА и адреналина из хромаффинных клеток, I_3 -рецепторы регулируют секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы [5].

Высокая активность СНС стимулирует повышенную выработку в почках ренина и вызывает активацию всей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), причем это происходит независимо от внутрипочечной сенсорной системы, регулирующей секрецию ренина почками. Увеличение продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) под влиянием катехоламинов, стимулирует экспрессию ангиотензиногена в адипоцитах человека. На выходе развивается задержка натрия и воды, рост ОПСС и повышение в конечном итоге АД. Ангиотензин II (АТII),



Примечание: ПАД – пульсовое АД.

Рис. 1 Динамика САД, ДАД и ПАД на фоне комбинированной терапии, основанной на моксонидине, у пациентов с МС и АГ 1-2 ст.



Примечание: с/сут. – среднесуточная, д – дневная, н – ночная.

Рис. 2 Динамика среднесуточной, дневной и ночной ЧСС на фоне комбинированной терапии, основанной на моксонидине у пациентов с МС и АГ 1-2 ст.

в свою очередь, усиливает выброс на в окончаниях симпатических нервов и реактивность адренорецепторов, вызывая повышение активности СНС наряду с другими гормональными факторами [6].

Дезадаптивное ремоделирование органов и тканей при АГ и МС обусловлено функционированием локальной, или тканевой, РААС, которая представлена в органах-мишенях, прежде всего в сердце, почках, мозге, сосудах, периферической мускулатуре. Воздействие основного эффектора РААС, а именно АП II, на ангиотензиновые рецепторы первого типа (AT_1), стимулирует пролиферацию клеток и процессы ремоделирования. Рядом исследователей была подтверждена высокая распространенность поражения органов-мишеней (ПОМ) и корреляция различных проявлений ПОМ между собой у пациентов с МС [7,8].

В литературе имеется достаточное количество данных о влиянии моксонидина, назначаемого в качестве монотерапии, на все проявления МС, в т.ч. на выраженность висцерального ожирения (ВО), ГИ, гиперлептинемии, адипонектинемии,

показатели липидного и углеводного обменов, а также на ПОМ [9]. Однако в доступной литературе отсутствуют работы, посвященные изучению эффективности комбинированной терапии, основанной на моксонидине, у пациентов с МС. В связи с этим целью нашего исследования явилась оценка эффективности терапии комбинациями АИР моксонидина с антагонистом кальция (АК) амлодипином, тиазидным диуретиком (ТД) гидрохлортиазидом (ГХТ) и ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) эналаприлом в отношении показателей лабораторно-клинического статуса, структурно-функционального состояния левых отделов сердца, ригидности аорты и функции почек у больных с МС и АГ 1-2 ст.

Материал и методы

После предварительного скрининга в исследование были включены 60 пациентов с МС и АГ 1-2 ст. [10]. 92% пациентов ранее получали антигипертензивную терапию (АГТ). Предшествующее лечение представляло собой в 62% случаев монотерапию, 30% больных получали комбинированную АГТ и 8% пациентов были без лечения. Методом конвертов они были рандомизированы на 3 группы (гр.) по 20 человек. Пациентам I гр. назначался моксонидин (Физиотенз®, Эбботт Лэбораториз, Франция) (0,2-0,4 мг/сут.) в комбинации с амлодипином (5-10 мг/сут.), пациентам II гр. – моксонидин (0,2-0,4 мг/сут.) в комбинации с ГХТ (12,5 мг), пациентам III гр. – моксонидин (0,2-0,4 мг/сут.) в комбинации с эналаприлом (10-20 мг/сут.). Ранее не леченым пациентам назначалась какая-либо из комбинаций моксонидина, а пациентам, ранее получавшим АГТ, но не достигшим целевого уровня АД, без предшествующего периода отмывки производилась ее замена на одну из комбинаций. Допускалась предшествующая терапия статинами и фибратами, если ее продолжительность составляла не менее 6 мес. до момента включения пациента в исследование. В течение 24 нед. наблюдения она оставалась неизменной.

Всем пациентам исходно и на фоне 24-недельной комбинированной АГТ измеряли массу тела (МТ) с последующим расчетом индекса МТ (ИМТ) по формуле Кеттле, окружность талии (ОТ), определяли показатели липидного и пуринового обменов, тест толерантности к глюкозе (ТТГ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD, содержание альбумина в моче. Из инструментальных методов исследования исходно и на фоне 24-недельной терапии проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с определением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индексированной к идеальной площади поверхности тела, относительной толщины стенок, размеров левого предсердия (ЛП), параметров диастолической функции ЛЖ, в т.ч. с использованием метода тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД),

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика гр. пациентов с МС и АГ 1-2 ст.

Показатель	I гр. мокс.+амл. (n=20)	II гр. мокс.+ГХТ (n=20)	III гр. мокс.+энал. (n=20)
возраст (лет)	54,1±7,2	52,7±8,2	56,2±7,6
пол (м/ж, %)	35/65	40/60	35/65
ОТ (см)	104,2±14,2	105,4±12,8	106,35±19,4
ИМТ (кг/м ²)	34,7±7,1	33,8±7,4	32,8±7,1
САД (мм рт.ст.)	149,4±14,2	151,7±12,8	154,2±12,5
ДАД (мм рт.ст.)	88,2±8,1	92,6±9,9	90,1±8,5
ХС ЛНП (ммоль/л)	3,9±0,6	4,1±0,9	3,7±0,8
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,4±0,4	1,2±0,3	1,3±0,3
ТГ (ммоль/л)	1,9±1,1	1,9±1,2	1,9±1,4
глюкоза натощак (ммоль/л)	5,9±0,8	6,1±0,8	5,8±0,7
глюкоза постпранд. (ммоль/л)	7,9±2,7	7,9±2,6	7,9±2,2

определение показателей ригидности аорты с расчетом СПВ на сегменте от нисходящей аорты до бифуркации и индекса жесткости β восходящей аорты.

Доля мужчин составила 33% (n=20), женщин – 67% (n=40). Средний возраст пациентов – 54,36±8,37 года. Три гр. пациентов были сопоставимы друг с другом по таким показателям, как ИМТ, ОТ, возраст, пол, уровни общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности (ОХС, ЛНП, ЛВП), глюкозы натощак и постпрандиальной (таблица 1). Также гр. были сопоставимы по терапии, проводимой до включения пациентов в исследование.

Результаты

У всех больных было выявлено висцеральное ожирение (Ож) – ОТ у мужчин в среднем составила 106,9±14,4см, у женщин – 103,5±15,0 см. Средняя МТ и ИМТ были 100,0±12,1 кг и 34,6±6,7 кг/м², соответственно. Избыточная МИ (ИзМТ) была отмечена у 18 (30%) пациентов, Ож 1 ст. – у 21 (35%), Ож 2 ст. – у 12 (20%), Ож 3 ст. – у 9 (15%) пациентов.

При оценке параметров структурного ремоделирования сердца гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) была у 75% пациентов. При этом у 35% (n=21) пациентов диагностирована концентрическая ГЛЖ, а у 40% (n=24) – эксцентрическая ГЛЖ. У 7% (n=4) больных имелись признаки концентрического ремоделирования ЛЖ. Увеличение индексированного объема ЛП выявлено у 30% (n=18) больных.

Диастолическая дисфункция (ДД) определена у значительной доли пациентов с МС и АГ. Патологические значения соотношения Е/А зафиксированы у 40% (n=24) пациентов, повышенные значения IVRT – у 62% (n=37), DT – у 40% (n=24). Более чувствительны в плане выявления ДД оказались показатели, определяемые с помощью методики ТМД: по данным ТМД ДД обнаружена у 92% (n=55) больных, включенных в исследование. В таблице 2 отражены значения основных параметров структурно-функционального состояния

Таблица 2

Характеристика структурно-функционального состояния сердца у пациентов с МС и АГ 1-2 ст. до начала лечения

Показатель	M±Std
ИММЛЖ (ASE) (г/м ²)	141,8±41,4
ИММЛЖ (“площадь/длина”) (г/м ²)	110,2±24,3
V ЛП/ППТ (мл/м ²)	36,7±13,17
E/A	1,0±0,3
IVRT (мс)	104,5±11,4
DT (мс)	220,9±21,3
Em sept. (см/сек)	7,8±2,1
E/Em sept.	9,9±2,7
Em lat. (см/сек)	8,4±2,5
E/Em lat.	8,9±2,7
Em av. (см/сек)	8,1±2,1
E/Em av.	9,4±2,3

Таблица 3

Характеристика показателей, отражающих ригидность аорты и функцию почек, у пациентов с МС и АГ 1-2 ст. до начала терапии

Показатель	M±Std
СПВ (м/сек)	9,9±3,2
β	8,6±4,0
СКФ/1,73м ² (мл/мин/1,73м ²)	96,9±21,1
МАУ (г/л)	10,2±7,2

Примечание: * p<0,05. ПАД – пульсовое АД.

сердца у пациентов с МС и АГ 1-2 ст. на момент начала исследования.

Характерной для пациентов с МС и АГ по данным первичного обследования оказалась повышенная ригидность аорты. Увеличение СПВ на сегменте от нисходящей аорты до бифуркации отмечено у 100% пациентов.

Микроальбуминурия (МАУ) имела место у 16 (27%) больных; значительная доля – 47% (n=28), приходится на пациентов с гиперфилтрацией, у которых СКФ > 110 мл/мин/1,73м².

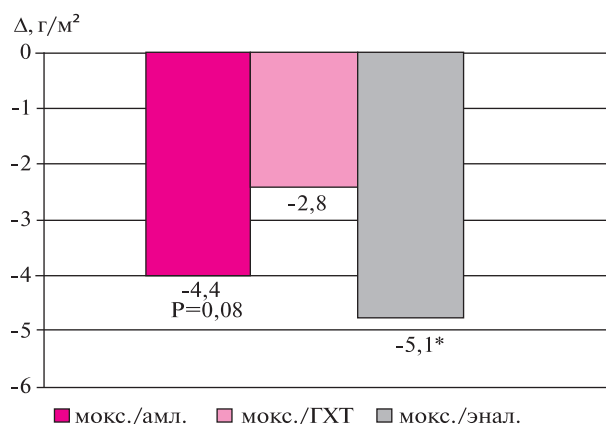


Рис. 3 Динамика ИММЛЖ на фоне комбинированной терапии, основанной на моксонидине, у пациентов с МС и АГ 1-2 ст.

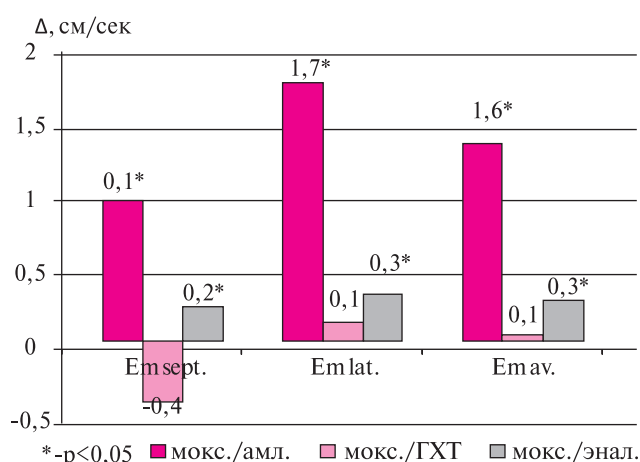


Рис. 4 Динамика амплитуды пика Em на фоне комбинированной терапии, основанной на моксонидине, у пациентов с МС и АГ 1-2 ст.

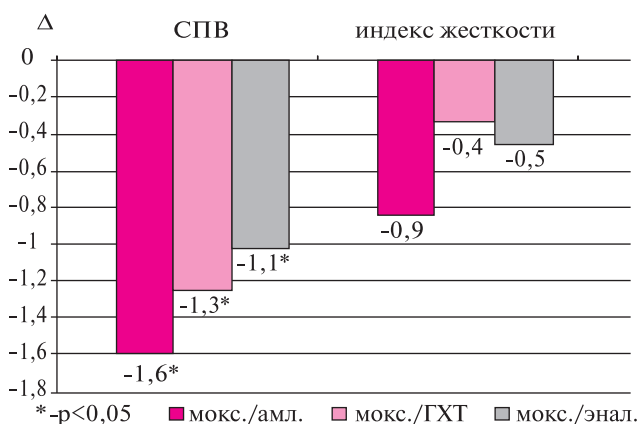


Рис. 5 Динамика показателей, отражающих ригидность аорты, СПВ (м/с) и индекса жесткости β, на фоне комбинированной терапии, основанной на моксонидине, у пациентов с МС и АГ 1-2 ст.

27% (n=16) и 25% (n=15) составили больные с нормофилтацией (СКФ 90-110мл/мин/1,73м²) и гипофилтацией (СКФ < 90мл/мин/1,73м²) соответственно.

Данные, отражающие исходное состояние функции почек и ригидность аорты, представлены в таблице 3.

На фоне 24-недельной комбинированной терапии, основанной на моксонидине, во всех 3 гр. была зарегистрирована достоверная динамика снижения систолического АД (САД). В I гр. среднесуточное САД снизилось со $143,9 \pm 14,6$ до $124,6 \pm 10,6$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), во II гр. — со $142,5 \pm 12,5$ до $135,8 \pm 11,2$ ($p < 0,05$), в III гр. со $143,2 \pm 11,8$ до $128,2 \pm 10,9$ ($p < 0,001$). Среднесуточное диастолическое АД (ДАД) достоверно снижалось только у пациентов III гр.: с $83,1 \pm 7,6$ до $79,6 \pm 4,4$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). В I и II гр. исходный уровень ДАД составил $86,8 \pm 6,2$ и $84,7 \pm 9,3$, соответственно, снизившись в дальнейшем до $84,2 \pm 6,1$ и $79,5 \pm 8,2$, соответственно ($p > 0,05$) (рисунок 1). Целевого уровня АД по данным СМАД в I гр. достигли 70% пациентов, во II — 40%, в III — 60%.

Во всех 3 гр. было отмечено достоверное снижение среднесуточной ЧСС, причем эта динамика формировалась за счет снижения ЧСС в дневные часы, в то время как в ночное время значимой динамики ЧСС выявлено не было. У пациентов I гр. среднесуточная и дневная ЧСС снизились с $75,5 \pm 9,6$ до $70,0$ уд/мин ($p < 0,05$) и с $78,7 \pm 9,6$ до $72,3 \pm 6,5$ уд/мин ($p < 0,05$), соответственно; у пациентов II гр. — с $75,2 \pm 9$ уд/мин до $73,1 \pm 7,6$ уд/мин ($p < 0,05$) и с $80,7 \pm 10$ до $76,9 \pm 8,9$ ($p < 0,05$), соответственно; у пациентов III гр. — с $81,7 \pm 12,1$ до $77,5 \pm 9,7$ ($p < 0,05$) и с $85,1 \pm 12$ до $82,6 \pm 9,2$ уд/мин ($p < 0,05$), соответственно (рисунок 2).

На фоне 24 нед. терапии в III гр. была отмечена достоверная динамика уменьшения ИММЛЖ, рассчитанного по формуле ASE. Он снизился со $121,5 \pm 30,8$ г/м² до $116,4 \pm 29,8$ ($p < 0,05$). В I гр. отмечалась тенденция к снижению ИММЛЖ: со $123,8 \pm 38$ г/м² до $119,4 \pm 36,4$ г/м² ($p = 0,09$) у пациентов II гр. значимой динамики ИММЛЖ выявлено не было: до лечения ИММЛЖ составила $123,68 \pm 22,66$ г/м², на фоне 24 нед. терапии — $120,91 \pm 21,45$ г/м² (рисунок 3).

Наибольшее улучшение показателей, отражающих состояние диастолической функции, отмечено в гр. пациентов, получавших моксонидин в комбинации с амлодипином. Достоверно улучшались параметры трансмитрального потока: соотношение пиков E/A повышалось с $1,0 \pm 0,4$ до $1,4 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), ДТ снижалось с $219,5 \pm 21,5$ мс до $208,9 \pm 16,2$ мс ($p < 0,05$). IVRT ЛЖ менялось несущественно: со $104,8 \pm 14,9$ до $97,9 \pm 14,0$ мс ($p > 0,05$). По данным ТМД увеличилась амплитуда пика Em sept. с $8,1 \pm 2,2$ до $9,1 \pm 3,3$ м/с ($p < 0,05$), пика Em lat. ЛЖ с $8,7 \pm 3,0$ до $10,4 \pm 2,4$ м/с ($p < 0,05$) (рисунок 4), уменьшились соотношения пиков E/Em sept. с $10,2 \pm 1,8$ до $8,9 \pm 2,8$ ($p < 0,05$), E/Em lat. с $9,0 \pm 2,8$ до $8,4 \pm 1,5$. Усредненные

показатели Em average (Em av.) и E/Em average (E/Em av.) менялись аналогичным образом: Em av. повышался с $8,4 \pm 2,4$ до $9,7 \pm 2,5$ м/с ($p < 0,05$) (рисунок 4), E/Em av. снижался с $9,3 \pm 1,8$ до $8,5 \pm 1,5$ ($p < 0,05$).

В гр. пациентов, получавших моксонидин в комбинации с ГХТ, из всех параметров диастолической функции достоверная динамика была зарегистрирована только для DT: величина этого показателя уменьшалась с $225,4 \pm 16,1$ до $106,8 \pm 1$ мс, на $9,4 \pm 12,8$ мс ($p < 0,05$), E/A и IVRT менялись недостоверно: с $1 \pm 0,3$ до $1,11 \pm 0,35$ и со $105,21 \pm 8,17$ до $99,47 \pm 8,6$ мс, соответственно ($p > 0,05$). Существенной динамики не было выявлено также и по данным ТМД: Em sept., Em lat., Em av., E/Em sept., E/Em lat., E/Em av. исходно составили $8,0 \pm 2,0$ см/сек, $8,7 \pm 2,1$ см/сек, $8,1 \pm 1,8$ см/сек, $9,7 \pm 2,4$, $9,0 \pm 2,7$, $9,2 \pm 2,2$, а по истечении 24 нед. терапии – $7,6 \pm 1,6$ см/сек, $8,8 \pm 2,0$ см/сек, $8,2 \pm 1,4$ см/сек, $9,9 \pm 2,6$, $8,8 \pm 2,3$, $9,1 \pm 2,2$, соответственно ($p > 0,05$) (рисунок 4).

В III гр. достоверно улучшались такие параметры трансмитрального потока как DT и IVRT: с $221,3 \pm 23,6$ до $212,1 \pm 20,6$ мс ($p < 0,05$) и со $103,7 \pm 11,2$ до $97,7 \pm 11,3$ ($p < 0,05$), соответственно, отмечалась тенденция к повышению E/A – с $1,0 \pm 0,2$ до $1,1 \pm 0,2$ ($p = 0,09$). По данным ТМД была выявлена положительная динамика практически всех показателей. Em sept. повысился с $7,2 \pm 1,8$ до $7,4 \pm 1,5$ м/с ($p < 0,05$), Em lat. с $8,0 \pm 2,38$ до $8,3 \pm 1,9$ м/с ($p < 0,05$), соотношение E/Em sept. уменьшилось с $10,9 \pm 2,2$ до $10,7 \pm 2,4$, E/Em lat. с $9,9 \pm 2,5$ до $9,7 \pm 2,4$ ($p < 0,05$). Усредненные показатели Em av. и E/Em av. составили на момент начала исследования $7,6 \pm 2,0$ м/с и $10,22 \pm 2,05$, соответственно, а по прошествии 24 нед. терапии – $7,9 \pm 1,4$ ($p < 0,05$) и $10,0$, соответственно (рисунок 4).

В I гр. пациентов СПВ уменьшилась с $11,3 \pm 4,6$ м/с до $8,8 \pm 2,8$ м/с ($p < 0,05$), во II – с $10,1 \pm 2,3$ до $8,6 \pm 2,3$ ($p < 0,05$) в III – с $9,7 \pm 2,8$ до $8,2 \pm 2,4$ ($p < 0,05$). Динамика индекса жесткости β восходящего отдела аорты не достигла статистической достоверности ни в одной из гр. Исходно значение индекса жесткости β составило в I гр. $9,3 \pm 6,0$, во II гр. – $8,9 \pm 1,3$, в III гр. – $10,0 \pm 6,3$, а через 24 нед. терапии $7,7 \pm 4,4$, $8,2 \pm 1,1$ и $9,7 \pm 5,0$, соответственно ($p > 0,05$) (рисунок 5).

У пациентов всех трех гр. было отмечено достоверное уменьшение содержания альбумина в моче. В I гр. оно снизилось с $12,4 \pm 10,1$ мг/л до $8 \pm 9,3$ мг/л ($p < 0,05$), во II гр. – с $10,7 \pm 9,0$ мг/л до $7,6 \pm 8,5$ мг/л ($p < 0,05$), в III – с $9,6 \pm 7,02$ мг/л до $7,2 \pm 6,6$ мг/л ($p < 0,05$) (рисунок 6).

СКФ (MDRD) достоверно снижалась только у пациентов, получавших моксонидин в комбинации с ГХТ: с $100,1 \pm 20,2$ до $94,5 \pm 20,3$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$). Это нашло отражение в увеличении числа пациентов с гипофильтрацией за счет уменьшения числа пациентов с нормальными значениями СКФ:

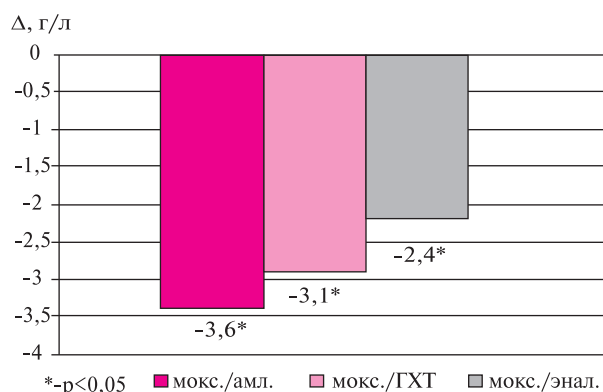


Рис. 6 Динамика содержания альбумина в моче на фоне комбинированной терапии, основанной на моксонидине, у пациентов с МС и АГ 1-2 ст.

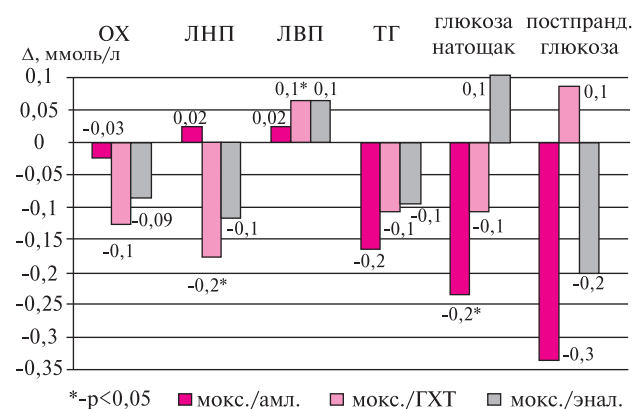


Рис. 7 Динамика показателей липидного и углеводного обменов на фоне комбинированной терапии, основанной на моксонидине, у пациентов с МС и АГ 1-2 ст.

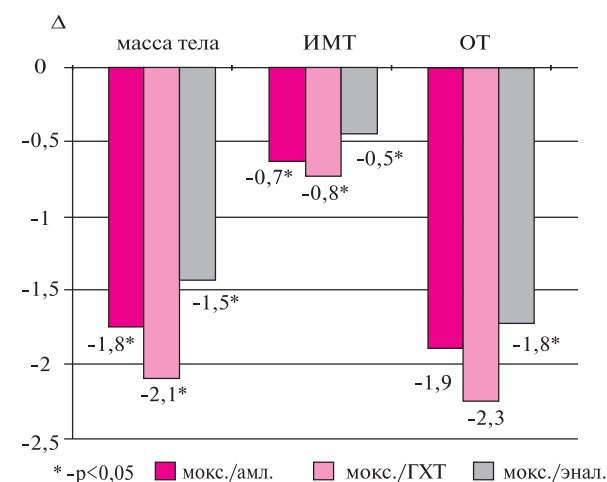


Рис. 8 Динамика МТ, ИМТ и ОТ на фоне комбинированной терапии, основанной на моксонидине, у пациентов с МС и АГ 1-2 ст.

оно возросло с 20% до 30%. В двух других гр. соотношение долей пациентов с различным состоянием экскреторной функции почек на фоне проводимой терапии также менялось. В I гр. при неизменном количестве пациентов со сниженными значениями СКФ доля пациентов с нормофильтрацией возросла

с 30% до 45% за счет уменьшения доли пациентов с гиперфилтрацией, в III гр. доля пациентов с гиперфилтрацией уменьшилась с 50% до 40%, при этом наблюдалось как увеличение доли пациентов с нормальными значениями СКФ с 25% до 30%, так и увеличение доли пациентов со сниженными значениями СКФ с 25% до 30%. Исходные значения СКФ (MDRD) в I и III гр. составили $99,7 \pm 15,83$ и $95,73 \pm 22,4$, соответственно, а через 24 нед. терапии — $99,19 \pm 16,87$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ и $94,74 \pm 28,2$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ($p > 0,05$).

При анализе динамики показателей липидного, пуринового и углеводного обменов отмечено, что в гр. пациентов, получавших моксонидин в комбинации с амлодипином достоверно снизилось содержание глюкозы натощак. До начала терапии ее уровень составил $5,9 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,05$), а по прошествии 24 нед. терапии — $5,7 \pm 0,6$ ммоль/л. Остальные показатели углеводного и липидного обменов у пациентов данной гр. не показали существенной динамики. Уровень постпрандиальной глюкозы — изменился с $7,49 \pm 1,88$ до $7,15 \pm 2,15$ ммоль/л, ОХС — с $5,7 \pm 0,81$ ммоль/л до $5,73 \pm 1,03$ ммоль/л, ТГ — с $1,96 \pm 1,25$ до $1,79 \pm 0,82$ ммоль/л, ХС ЛНП — с $3,57 \pm 0,76$ до $3,58 \pm 0,94$ ммоль/л, ХС ЛВП — с $1,33 \pm 0,37$ ммоль/л до $1,36 \pm 0,32$ ммоль/л, соответственно (рисунок 7).

При лечении моксонидином и ГХТ достоверной динамики уровня глюкозы натощак и постпрандиальной глюкозы выявлено не было: исходный уровень показателей углеводного обмена составил $5,86 \pm 0,77$ и $7,79 \pm 2,79$, соответственно, а через 24 нед. терапии — $5,76 \pm 0,63$ ммоль/л ($p > 0,05$) и $7,87 \pm 2,48$ ммоль/л, соответственно ($p > 0,05$). В этой гр. достоверно улучшились такие показатели, как ХС ЛНП и ХС ЛВП: отмечалось снижение ХС ЛНП с $3,7 \pm 0,8$ ммоль/л до $3,5 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$) и повышение ХС ЛВП с $1,3 \pm 0,2$ ммоль/л до $1,4 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,05$). Уровни ОХС и ТГ снижались недостоверно: с $5,89 \pm 0,87$ ммоль/л до $5,75 \pm 1,1$ ммоль/л ($p > 0,05$) и $1,73 \pm 0,56$ ммоль/л до $1,63 \pm 0,55$ ммоль/л ($p > 0,05$), соответственно (рисунок 7).

У пациентов III гр. показатели липидного и углеводного обменов значимо не менялись: на момент начала наблюдения уровень глюкозы натощак и после углеводной нагрузки составил $5,87 \pm 1,03$ и $8,64 \pm 2,71$ ммоль/л, соответственно, а по истечении 24 нед. терапии — $5,97 \pm 0,96$ ммоль/л ($p > 0,05$) и $8,44 \pm 2,65$ ммоль/л ($p > 0,05$), соответственно. На фоне терапии моксонидином в комбинации с эналаприлом отмечалось статистически недостоверное улучшение всех показателей липидного обмена. Уровень ОХС снизился с $5,95 \pm 0,93$ до $5,86 \pm 1,1$ ммоль/л ($p > 0,05$), ТГ с $2,1 \pm 1,61$ до $2 \pm 1,26$ ммоль/л ($p > 0,05$), ХС ЛНП с $4,06 \pm 0,8$ до $3,91 \pm 0,7$ ммоль/л ($p > 0,05$), а ХС

ЛВП повысился с $1,32 \pm 0,28$ до $1,38 \pm 0,26$ ммоль/л ($p > 0,05$) (рисунок 7).

Уровень мочевой кислоты (МК) ни в одной из гр. пациентов не показал значимой динамики: в I гр. уровень МК снижался с $306,2 \pm 94,94$ мкмоль/л до $286,0 \pm 75,6$ мкмоль/л ($p > 0,05$), во II гр. — с $334,4 \pm 55,4$ мкмоль/л до $315,2 \pm 48,9$ мкмоль/л ($p > 0,05$), в III гр. — с $321,3 \pm 86,5$ до $313,9 \pm 69,1$ мкмоль/л ($p > 0,05$).

Во всех трех гр. была зарегистрирована достоверная динамика снижения МТ и ИМТ. В I гр. МТ и ИМТ снизились по сравнению с исходными значениями в среднем с $90,3 \pm 21,3$ кг до $88,6 \pm 21,4$ кг ($p < 0,05$) и с $38,5 \pm 6,4$ кг/ м^2 до $37,8 \pm 6,3$ кг/ м^2 ($p < 0,05$), соответственно, во II — со $104,5 \pm 17,6$ до $102,3 \pm 17,9$ ($p < 0,05$) и с $38,5 \pm 6,2$ до $37,8 \pm 6,3$, соответственно ($p < 0,05$), в III — с $90,4 \pm 17,5$ до $88,9 \pm 16,5$ ($p < 0,05$) и с $33,2 \pm 5,9$ до $32,7 \pm 5,9$ ($p < 0,05$), соответственно. ОТ достоверно уменьшилась только в гр. пациентов, получавших моксонидин в комбинации с эналаприлом: со $105,8 \pm 15,5$ до $103,6 \pm 14,3$ ($p < 0,05$) (рисунок 8).

На фоне 24 нед. терапии комбинациями моксонидина с амлодипином, ГХТ и эналаприлом возникновение такого побочного эффекта (ПЭ) как сухость во рту было отмечено у 10% пациентов I гр. ($n=2$), у 15% ($n=3$) пациентов II гр. и у 10% ($n=2$) пациентов III гр. В I гр. был зарегистрирован один случай (5%) появления отеков лодыжек. Ни у одного пациента возникновение ПЭ не потребовало отмены терапии.

Обсуждение

В настоящем исследовании применение моксонидина (Физиотенз®, Эбботт Лэбораториз, Франция) в комбинации с амлодипином, ГХТ, эналаприлом показало позитивное влияние на выраженность ВО. Наибольшая эффективность комбинации с ГХТ в отношении динамики МТ и ОТ скорее объясняется снижением гиперволемии на фоне применения мочегонного препарата. Эффективность самого моксонидина в отношении выраженности ВО объясняется его способностью повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и, следовательно, приводить к уменьшению выраженности ГИ.

Комбинации Физиотенза с амлодипином, ГХТ и эналаприлом показали хорошую антигипертензивную эффективность. Целевого уровня достигли 70% пациентов I гр., 40% пациентов II гр. и 60% пациентов II гр. Результаты исследования согласуются с результатами проведенного ранее крупного, международного исследования TOPIC (Treatment of Physiotens in Combination), которое было посвящено изучению эффективности моксонидина, применяемого в комбинациях с амлодипином, ГХТ и эналаприлом и в виде монотерапии у пациентов с АГ. Это исследование показало наибольшую антигипертензивную эффективность

терапии моксонидином в комбинации с амлодипином, в то время как комбинация с ГХТ, оказала наименьшее антигипертензивное действие [11].

Существуют данные, подтверждающие сопоставимость антигипертензивной эффективности моксонидина и препаратов других групп: АК, диуретиков, ИАПФ [12-14].

Механизмы, лежащие в основе антигипертензивного эффекта моксонидина, описаны во многих работах. Значительная их часть посвящена изучению влияния моксонидина на гиперсимпатикотонию на фоне ИР [12]. Причем описана роль СНС как в центральных структурах, так и на периферии, в частности в почечной ткани [15]. Почечная гиперсимпатикотония усиливает задержку натрия, жидкости, изменяет почечную гемодинамику, увеличивает выделение ренина, приводя в результате к повышению АД. АИР, снижая центральную гиперсимпатикотонию, способны уменьшить, кроме того, активность почечной РААС (по данным оценки показателей ренина и АТ II) и привести к снижению ИР.

В пользу снижения гиперсимпатикотонии на фоне лечения различными комбинациями моксонидина свидетельствуют результаты настоящего исследования, показавшие достоверное снижение ЧСС во всех трех гр. лечения. Причем оказалось, что снижение ЧСС максимально выражено в дневные часы, когда имеет место наибольшая активность СНС. Это объясняется симпатолитическим эффектом моксонидина.

Описанная в работе метаболическая нейтральность комбинированной терапии, основанной на моксонидине, во многом объясняется его способностью снижать ИР [5,16,17]. В литературе также есть данные, свидетельствующие о метаболической нейтральности амлодипина и эналаприла. Что касается ТД, в ряде исследований показана их способность оказывать негативное влияние и на липидный обмен [2]. При этом необходимо отметить, что неблагоприятное действие диуретиков на углеводный, липидный и пуриновый обмены проявляется при назначении их в относительно больших дозировках, эквивалентных 25-50 мг ГХТ. Было показано, что терапия моксонидином в комбинации с ГХТ привела к достоверному улучшению таких показателей как ЛНП и ЛВП, что можно объяснить как позитивным влиянием самого моксонидина, так и применением ГХТ в низкой дозировке.

Было продемонстрировано влияние комбинированной терапии, основанной на моксонидине, на параметры структурно-функционального ремоделирования сердца. Показано, что применение комбинации моксонидина с амлодипином в значительной мере отразилось на состоянии диастолической функции: динамика ее улучшения была максимальной в сравнении с другими гр. При этом также

отмечалась тенденция к снижению ИММЛЖ. На фоне терапии моксонидином в комбинации с эналаприлом наоборот, было зарегистрировано значимое снижение ИММЛЖ, в то время как диастолическая функция улучшалась достоверно, но не столь ощутимо, как в I гр. У пациентов III гр. значимой динамики не было выявлено ни в отношении регрессии ГЛЖ, ни в отношении уменьшения выраженности ДД.

Различия в динамике показателей структурно-функционального состояния сердца объясняются влиянием использованных комбинаций моксонидина на различные механизмы ремоделирования. Известно, важную роль в становлении и прогрессировании ГЛЖ играют гемодинамические: перегрузка ЛЖ давлением и объемом при Ож, снижение податливости крупных артерий, и нейрогуморальные механизмы: прямые и косвенные стимулирующие рост влияния норадреналина и АТII на кардиомиоциты (КМЦ), усиление процессов фибрирования миокарда под влиянием АТII и альдостерона [18].

Более мощный сосудорасширяющий эффект амлодипина сказывается на снижении постнагрузки на миокард ЛЖ. Этому влиянию амлодипина на состояние сосудистого русла находится отражение и в более выраженном улучшении эластических свойств аорты, полученное в работе. Причем необходимо отметить, что снижение ОПСС на фоне применения амлодипина развивается в короткие сроки. Тем быстрее в ответ на терапию улучшается функциональное состояние органов-мишеней, в данном случае сердца. И уже на более поздних сроках наблюдения применение амлодипина способно привести к регрессу ГЛЖ за счет длительного и стабильного антигипертензивного эффекта. Результаты ряда исследований показывают, что амлодипин сравним с ИАПФ по своему влиянию на регресс ГЛЖ наряду с ИАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА). В исследовании TOMHS (Treatment Of Mild Hypertension Study), в котором принимали участие пациенты с АГ, наибольшее снижение ИММЛЖ было отмечено в гр. больных, лечившихся амлодипином. Но необходимо отметить, что наблюдение за больными продолжалось в течение 4 лет [19]. Возможно, не столь выраженная динамика снижения ИММЛЖ у пациентов, находившихся на терапии моксонидином и амлодипином в настоящем исследовании, находит объяснение именно в недостаточной продолжительности наблюдения.

На фоне терапии моксонидином в комбинации с эналаприлом происходит блокада эффектов РААС, как циркулирующей, что сказывается на краткосрочном снижении ОПСС, так и тканевой. Именно влияние на активность тканевой РААС играет роль в органопroteкции, характерной

для ИАПФ. Она реализуется благодаря снижению выработки и блокаде конечных эффектов АПГ, альдостерона, ренина. Влияние ИАПФ на регресс ГЛЖ хорошо изучено. В эксперименте на лабораторных животных показано, что механизмы регрессии ГЛЖ на фоне применения ИАПФ включают в себя снижение массы КМЦ, уменьшение выраженности гиперплазии фибробластов и содержания коллагена [20].

При этом необходимо отметить, что блокада РААС, помимо ИАПФ, характерна и для АГП центрального действия, а именно для АИР. Она обусловлена нивелированием эффектов СНС. В случае комбинирования препаратов, блокирующих РААС, с препаратами, блокирующими СНС, можно судить о взаимном потенцировании их эффектов, в частности, в отношении тканевой РААС. Результаты исследования на лабораторных моделях продемонстрировали механизм реализации кардиопротективных эффектов моксонидина: они проявляются в снижении содержания дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в миокарде, с одной стороны за счет уменьшения интенсивности процессов ее синтеза, с другой — за счет усиления ее фрагментации [21].

В настоящей работе, к сожалению, не было отмечено существенной динамики ЭхоКГ картины в III гр. пациентов. Объяснить это можно недостаточной эффективностью ГХТ, как второго компонента терапии, с точки зрения отсутствия у него способности влиять на основные патогенетические механизмы формирования ГЛЖ и ДД, а также наименее выраженной антигипертензивной эффективностью данной комбинации препаратов.

Было продемонстрировано уменьшение жесткости аорты по данным определения СПВ на сегменте от нисходящей аорты до бифуркации во всех 3 гр. терапии. В то же время, достоверной динамики индекса жесткости β , рассчитанного для восходящей аорты, получено не было. Снижение СПВ объясняли антигипертензивным эффектом проводимой терапии, т.к. СПВ во многом определяется уровнем АД, а отсутствие значимой динамики индекса жесткости β — недостаточной выраженностью регресса процессов ремоделирования стенки аорты, заключающихся в избыточном накоплении коллагена, недостатке эластина и — в ряде случаев — кальцинозе. Возможная причина этого состоит в недостаточном сроке наблюдения за пациентами.

Продemonстрированная в работе динамика улучшения эластических свойств аорты может быть обусловлена действием основного препарата — моксонидина. С одной стороны его позитивное влияние на состояние сосудистой стенки связано с возможным уменьшением выраженности ИР и ГИ, которые ассоциируются с повышением жесткости артерий на фоне Ож, в т.ч. у молодых и относительно

здоровых лиц [22]. Вторым механизмом улучшения показателей жесткости аорты на фоне терапии моксонидином является его собственно антигипертензивный эффект, а также блокада эффектов РААС, опосредованная снижением активности СНС. В ряде клинических исследований представлены свидетельства снижения артериальной жесткости на фоне терапии отдельных препаратов других гр.: ИАПФ, АК, БРА, диуретиков [23].

На фоне комбинированной АГТ отмечалось достоверное снижение содержания альбумина в моче, наблюдавшееся в т.ч. в гр. пациентов, получавших моксонидин в комбинации с ГХТ, для которого описано неблагоприятное влияние на состояние фильтрационной функции почек. С одной стороны, это объясняется собственно антигипертензивным действием применяемых комбинаций препаратов и снижением системного АД, с другой стороны, может быть объяснено снижением МТ пациентов. Второй механизм особенно вероятен в свете литературных данных, свидетельствующих об уменьшении выраженности МАУ на фоне снижения МТ. Патогенетическое объяснение этого факта кроется в повышении чувствительности к инсулину, снижении ГИ, продукции таких адипокинов, как лептин, снижении активации РААС, повышении продукции адипонектина, обладающего антипротеинурическими и нефропротективными свойствами [24,25]. Таким образом, полученное снижение содержания альбумина в моче, возможно, связано с уменьшением выраженности ГИ на фоне применения моксонидина.

На фоне проводимой терапии моксонидином в комбинации с амлодипином и эналаприлом не было получено достоверной динамики СКФ в целом по гр. Однако в обеих гр. отмечалось уменьшение доли пациентов с признаками гиперфильтрации. Ранее уже была показана способность моксонидина, назначаемого при монотерапии, снижать СКФ, причем преимущественно у пациентов с гиперфильтрацией [26]. Причина этого состоит в способности моксонидина блокировать эффекты внутрипочечной РААС. Для эналаприла снижение СКФ вполне объяснимо с той точки зрения, что местом приложения его действия является эфферентная артериола, и, следовательно, конечным эффектом становится снижение внутриклубочкового давления с последующим снижением фильтрации. Для амлодипина свойственно, наоборот, вазодилатирующее влияние на афферентную артериолу при сохранении интактным тонуса эфферентной артериолы. Это вызывает повышение внутриклубочкового давления и усугубление внутриклубочковой гипертензии [27]. Тем не менее, в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to

prevent Heart Attack Trial) амлодипин в плане нефропротекции оказался эффективнее, чем ИАПФ и диуретики [28].

В гр. пациентов, получавших моксонидин в комбинации с ГХТ, динамика снижения СКФ носила достоверный характер. Причем это отразилось на увеличении доли пациентов с гипофильтрацией за счет уменьшения количества пациентов с нормальными значениями СКФ. Этот неблагоприятный эффект ГХТ в отношении экскреторной функции почек описан в литературе и связан, по-видимому, с выраженным снижением почечного кровотока.

Заключение

Выполненное исследование показало, что для пациентов с МС и АГ характерно ПОМ, как структурно-функциональное ремоделирование сердца, повышение ригидности аорты, различные варианты нарушения функции почек — нарушение экскреторной функции почек с формированием на ранних стадиях гиперфильтрации и МАУ.

Терапия комбинациями моксонидина с амлодипином, ГХТ и эналаприлом показала метаболическую нейтральность и эффективность в плане снижения АД и улучшения показателей ригидности аорты. Лечение пациентов с МС и АГ комбинациями моксонидина с амлодипином и эналаприлом сопровождалось улучшением параметров структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца. Применение комбинации моксонидина с амлодипином и эналаприлом благоприятно отразилось на показателях функции почек, в то время как совместное применение

моксонидина с ГХТ привело к ухудшению экскреторной функции почек.

Выводы

Для пациентов с МС и АГ 1-2 ст. характерна высокая частота ГЛЖ, ДД, повышенной ригидности аорты; обнаружено, что значительную долю составляют пациенты с признаками почечной гиперфильтрации.

Наиболее выраженный антигипертензивный эффект был отмечен у пациентов с МС и АГ 1-2 ст., получавших моксонидин в комбинации с амлодипином и эналаприлом.

На фоне комбинированной терапии у пациентов с МС и АГ 1-2 ст. отмечалось улучшение показателей, отражающих структурно-функциональное ремоделирование левых отделов сердца.

Комбинации моксонидина с амлодипином/ГХТ/эналаприлом в лечении пациентов с МС и АГ 1-2 ст. показали себя как метаболически нейтральные в отношении показателей углеводного, липидного и пуринового обменов.

На фоне применения комбинаций моксонидина с амлодипином/ГХТ/эналаприлом было отмечено значимое снижение содержания альбумина в моче у пациентов с МС и АГ 1-2 ст. В гр. пациентов, находившихся на терапии моксонидином в комбинации с ГХТ, было также зарегистрировано значимое снижение СКФ, которое неблагоприятно отразилось на экскреторной функции почек.

На фоне применения комбинаций моксонидина с амлодипином/ГХТ/эналаприлом у пациентов с МС и АГ 1-2 ст. отмечено уменьшение выраженности ВО.

Литература

1. Section of arterial hypertension RCSC. Prevention, diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations. Moscow, 2010. Russian (Секция артериальной гипертензии ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. М., 2010).
2. Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolic syndrome. Moscow, Media Medica. 2008; 324 p. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М., Медиа Медика 2008).
3. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 1987; 317: 350-7.
4. Ernsberger P. Pharmacology of moxonidine: and I1-imidazoline receptor agonist. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35 (7 Suppl. 4): S27-41.
5. Rosen P, Ohhy P, Gleichmann H. Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose-fed rat. J Hypertens 1997; (Suppl 15): S31-8.
6. Okorokov A.N. Diagnosis and treatment of diseases of internal organs. Moscow, Med. Lit., 2007; 416 p. Russian (Окороков А.Н. Диагностика и лечение болезней внутренних органов. М., Мед. лит. 2007; 416 с).
7. Sharipova G.H. Features of defeat of target organs in patients with arterial hypertension depending on presence or absence of metabolic syndrome. The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of medical Sciences. Moscow, 2009. Russian (Шарипова Г.Х. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома. Диссертация докт мед наук. М., 2009).
8. Navarro J., Red n J., Cea-Calvo L., et al. Metabolic syndrome, organ damage and cardiovascular disease in treated hypertensive patients. The ERICHTA study. Blood Press 2007; 16(1): 20-7.
9. Masuo K. Obesity-related hypertension: role of the sympathetic nervous system, insulin, and leptin. Curr Hypertens Rep 2002; 4: 112-8.
10. Section of metabolic syndrome RCSC. Prevention, diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian recommendations. Moscow, 2009. Russian (Секция метаболического синдрома ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. М., 2009).
11. Waters J., Ashford J., Jager B., et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension – results of the TOPIC Study. J Clinical Basic Cardiol 1999; 2: 219-24.
12. Sanjuliani A.F., Genelhu de Abreu V., Ueleres Braga J., et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. J Clin Basic Cardiol 2004; 7: 19-25.
13. Vigdorichik V.I., Prokopenko V.D., Simonov D.V. Diastolic function of the left ventricle of the heart in patients with arterial hypertension associated with metabolic syndrome. Journal of new medical technologies. 2004; 4 (11): 57-9. Russian (Вигдорчик В.И., Прокопенко В.Д., Симонов Д.В. Диастолическая функция левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с метаболическим синдромом. Вестник новых мед технологий 2004; 4. 11: 57-9).

14. Frei M., Kster L., Gardosch von Krosigk P.P., et al. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24 [Suppl.1]: S25-8.
15. Rumantir M.S., Vaz M., Jennings G., et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1125-33.
16. Prichard B.N., Graham B.R., Owens C.W. Moxonidine: a new antiadrenergic antihypertensive agent. *J Hypertension* 1999; 17 (Suppl. 3): 41-5.
17. Lithell H. Selective improvement in insulin sensitivity with moxonidine. *Satellite Symposium of XIX Congress of Eur. Soc. Cardiology, Stockholm, 1997*, 1-8.
18. Hunter J.J., Chien K.R. Signaling Pathways for Cardiac Hypertrophy and Failure. *New Engl J Med* 1999; 341(17): 1276-83.
19. Liebson P.R., Grandits G.A., Dianzumba S., et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91 (3): 698-706.
20. Der Sarkissian S., Marchand E.L., Duguay D., et al. Reversal of interstitial fibroblast hyperplasia via apoptosis in hypertensive rat heart with valsartan or enalapril. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 775-83.
21. Paquette P.-A., Duguay D., Ayoubi R.E., et al. Control of left ventricular mass by moxonidine involves reduced DNA synthesis and enhanced DNA fragmentation. *British J Pharmacol* 2008; 153: 459-67.
22. Urbina E.M., Gao Z., Khoury P.R., et al. Insulin resistance and arterial stiffness in healthy adolescents and young adults. *Diabetologia* 2012; 55(3): 625-31.
23. Dzarinov O.I., Antonenko L.N. A breach of myocardial relaxation: pathogenesis and clinical value. *Cardiology* 1995; 4: 57-60. Russian (Жаринов О.И., Антоненко Л.Н. Нарушение расслабления миокарда: патогенез и клиническое значение. *Кардиология* 1995;4: 57-60).
24. Kacso I., Lenghel A., Bondor C.I., et al. Low plasma adiponectin levels predict increased urinary albumin/creatinine ratio in type 2 diabetes patients. *Int Urol Nephrol* 2011. DOI: 10.1007/s11255-011-0064-1.
25. Laville M. Renal consequences of obesity. *Nephrol Ther* 2011; 7(2): 80-5.
26. Abellan J., Leal M., Hernandez-Menarguez F., et al. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney Int Suppl* 2005; 67 Suppl. 93: S20-4.
27. Hayashi K., Ozawa Y., Fujiwara K., et al. Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles – with special references to glomerular hypertension. *Am J Nephrol* 2003; 23: 229-44.
28. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in **high-risk hypertensive patients** randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.

Комплексная оценка факторов кардиоваскулярного риска с использованием ресурса центров здоровья

М. В. Авдеева

ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Санкт-Петербург, Россия

Цель. Изучить возможности Центров здоровья в выявлении лиц с кардиоваскулярным риском.

Материал и методы. Выполнено комплексное скрининговое обследование 1583 человек (средний возраст $51,79 \pm 14,75$ лет). Комплексное обследование включало установленный перечень исследований, предусмотренный аппаратно-программным и лабораторно-инструментальным тестированием.

Результаты. Выявлены лица с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) и с впервые зарегистрированной артериальной гипертензией (АГ), частота которых составила 21% случаев. В группе (гр.) с ВНАД чаще всего встречается комбинация 2 факторов риска (ФР) (37,79%); в гр. с впервые выявленной АГ – комбинация 3 ФР (39,88%). Доля лиц, имеющих в качестве одного ФР только вегетативную дисфункцию, составила 8,84%. Количество лиц, у которых показатель «Миокард» оказался выше нормы и присутствовал в качестве единственного функционального отклонения, составило 9,45%. Выявлено 29,66% лиц с отклонением ЛПИ

от нормы. При этом у 18,97% из них отмечается повышение ЛПИ $>1,3$, а у 10,69% – снижение ЛПИ $<0,9$. С помощью скрининга ЛПИ выявлено 11% бессимптомных лиц с повышенным риском ССЗ.

Заключение. Скрининговые обследования позволяют выявлять лиц с «предгипертензией», а также лиц с первичной вегетативной дисфункцией, функциональной нестабильностью миокарда и с субклиническим атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Поэтому все пациенты, у которых был определен риск развития ССЗ, нуждаются в модификации образа жизни, дополнительном лабораторном и инструментальном обследовании с целью выявления поражения органов-мишеней и решения вопроса о целесообразности назначения патогенетической терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, Центр здоровья, первичная профилактика, факторы риска.

Поступила 05/04-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 47-52

Complex assessment of cardiovascular risk factors at Health Centres

M. V. Avdeeva

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy. St. Petersburg, Russia

Aim. To assess the potential of Health Centres in identification of individuals at higher cardiovascular risk.

Material and methods. In total, 1583 individuals (mean age $51,79 \pm 14,75$ years) participated in a complex screening programme, including laboratory and instrumental examination.

Results. The screening resulted in identification of individuals with high normal blood pressure (HNBP) and newly diagnosed arterial hypertension (AH) (prevalence 21%). In participants with HNBP, a combination of 2 risk factors (RFs) was the most prevalent (37,79%), while in people with newly diagnosed AH, a combination of 3 RFs was the most common (39,88%). The prevalence of autonomic dysfunction or "Myocardium" parameter increase, as an isolated RF, reached 8,84% and 9,45%, respectively. Abnormal ankle-brachial index (ABI) values were registered

in 29,66% of the participants. In 18,97%, ABI values exceeded 1,3, while in 10,69%, they were under 0,9. ABI screening identified 11% of asymptomatic individuals with increased cardiovascular risk.

Conclusion. A screening programme could identify individuals with pre-AH, primary autonomic dysfunction, functional myocardial instability, or subclinical atherosclerosis of peripheral arteries. Therefore, all subjects with increased cardiovascular risk require lifestyle modification and additional laboratory and instrumental examination, in order to assess the target organ damage and the need for pathogenetic therapy.

Key words: Arterial hypertension, Health Centre, primary prevention, risk factors.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 47-52

Концепция факторов риска (ФР) уже давно стала научной основой для разработки мер первичной профилактики социально-значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно этой научной концепции основными факторами сердечно-сосудистого риска (ССР) являются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛП), избыточная масса тела (ИзМТ)/ожирение (Ож), гипергликемия, гиподинамия, курение и др. Из всех известных ФР АГ является наиболее значимым ФР развития ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний

и смертности от ССЗ. Взаимосвязь между уровнем артериального давления (АД) и риском возникновения ССЗ линейна и не зависит от других ФР. Чем выше АД, тем больше вероятность инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ), сердечной недостаточности (СН). Только раннее выявление лиц, предрасположенных к развитию АГ, последующая коррекция ФР и модификация образа жизни могут противодействовать росту распространенности ССЗ и реализации высокого риска в тяжелые осложнения в виде ИМ и МИ. Наиболее ранним предиктором развития

©Авдеева М.В., 2012

e-mail: Lensk69@mail.ru

Тел./факс: (812) 778-88-54, 8-911-728-73-21

[Авдеева М.В. – к.м.н., ассистент кафедры семейной медицины, заведующая Центром здоровья СПб ГУЗ «Городская поликлиника № 109»].

эссенциальной АГ считается уровень АД 130-139 и/или 85-89 мм рт.ст., который в современной классификации относится к категории высокого нормального (ВНАД) [8]. Известно, что уровень АД 130-139 и/или 85-89 мм рт.ст. связан с более чем двукратным повышением относительного риска ССЗ по сравнению с риском при уровнях АД < 120/80 мм рт.ст. [1]. Именно поэтому уровни систолического АД (САД) ≥ 130 и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 85 мм рт.ст. являются одними из наиболее важных компонентов метаболического синдрома (МС) [8]. К группе риска развития эссенциальной АГ можно отнести лиц с впервые зарегистрированной АГ. Иногда причиной транзиторного повышения АД является «гипертония белого халата». Поэтому пациенты с впервые зарегистрированной АГ нуждаются в дополнительном обследовании и подтверждении диагноза. Однако до момента постановки клинического диагноза их можно расценивать как потенциальных кандидатов для развития эссенциальной АГ.

Независимым предиктором прогрессирования атеросклероза и смертности согласно проведенным исследованиям является отклонение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) от нормы [9]. Применение ЛПИ в рамках системы первичной медико-санитарной помощи можно использоваться для оценки риска ССЗ [6]. В последнее время для прогнозирования развития ССЗ широко применяется дисперсионный картированный анализ ЭКГ. Этот метод пригоден для массового скрининга и отбора пациентов с риском развития ССЗ на более углубленное инструментальное обследование. В настоящее время все известные методы, позволяющие наиболее достоверно и информативно верифицировать риск развития ССЗ, используются в Центрах здоровья, открытых в рамках реализации мероприятий по улучшению общественного здоровья граждан [2]. Поэтому целью настоящего исследования стало изучение функциональных возможностей Центров здоровья в выявлении лиц с риском развития ССЗ на основе современных скрининговых методов.

Материал и методы

Были обследованы 1583 человека. Обследование проводилось в Центре здоровья, расположенном на базе Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 109». Все обследованные в зависимости от степени (ст.) АГ и информированности о наличии повышенного уровня АД были разделены на 3 группы (гр.): I гр. — с ВНАД 130-139 и/или 85-89 мм рт.ст.; II гр. — с впервые зарегистрированным уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.; III гр. — с эссенциальной АГ в анамнезе. АД измерялось в положении сидя на правой руке после 10-минутного отдыха. АД измеряли трижды с интервалом в 1 мин. Далее рассчитывалось среднее АД из двух последних измерений. Сведения о наличии эссенциальной АГ получали на основании устного опроса пациентов, а также данных медицинской амбулаторной карты больного.

Комплексное обследование включало: тестирование на аппаратно-программном комплексе «Экспресс-здоровье» и скрининг-оценку уровня психофизиологического и соматического здоровья, функциональных и адаптивных резервов

организма; экспресс-оценку состояния сердца по ЭКГ-сигналам от конечностей на приборе «Кардиовизор-06с»; экспресс-анализ общего холестерина (ОХС) и глюкозы капиллярной крови натошак на приборе «CardioChek PA»; анализ внутренних сред организма (процентного соотношения воды, мышечной и жировой ткани) на биоимпедансметре КМ-АР-01 «Диамант-Аист»; определение концентрации окиси углерода и карбоксигемоглобина крови у курильщиков с помощью смоклайзера и анализатора окиси углерода «Micro CO», MICRO MEDICAL (Великобритания); ангиологический скрининг с автоматическим измерением АД и расчетом ЛПИ.

Прибор «Кардиовизор-06с» анализирует вариабельность сердечного ритма (BCP) на основе балльной оценки от 1 до 10 показателя активности регуляторных систем (ПАРС), характеризующего напряженность регуляторных систем и адаптационные возможности организма, что дает возможность выявления предрасположенности к функциональным нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) [5]. «Кардиовизор-06с» осуществляет неинвазивный контроль функционального состояния сердца, основанный на компьютерном расчете и 3D-визуализации «портретов сердца». Прибор регистрирует ЭКГ-сигнал, анализируя низкоамплитудные хаотические осцилляции, которые отражают электрофизиологическое состояние кардиомиоцитов. Нормой для показателя «Миокард» считается значение <15%. Метод дисперсионного картирования ЭКГ помогает выявлять лиц с диагностически значимыми изменениями ССС, что является важным при проведении скрининговых обследований [3,4,7].

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета STATISTICA (6.0).

Результаты

Средний возраст обследованных лиц — $51,79 \pm 14,75$ лет. Обследовано женщин — 84,08% (n=1331); мужчин — 15,92% (n=252). Распределение обследованных по возрастным гр. оказалось следующим: 15-20 лет — 0,82% (n=13); 21-35 лет — 16,17% (n=256); 36-50 лет — 24,89% (n=394); 51-65 лет — 42,2% (n=668); 66-80 лет — 14,15% (n=224); > 80 лет — 1,77% (n=28). Очевидно, что из всех возрастных гр., принадлежащих к категории трудоспособного населения, наибольший интерес к скрининговому обследованию в Центрах здоровья проявляет категория пациентов > 50 лет, а наименьший — учащиеся и трудоспособные лица в возрасте < 35 лет.

Общее количество пациентов, у которых был зарегистрирован уровень АД $\geq 130/85$ мм рт.ст. составило 53,13% (n=841). **Распространенность различных категорий АГ** в зависимости от ее характера и информированности о повышении АД оказалась следующей: у 10,87% (n=172) было зарегистрировано ВНАД; у 10,3% (n=163) — впервые зарегистрированная АГ; у 38,03% (n=602) — уже имела эссенциальная АГ в анамнезе. Таким образом, установлено, что посредством скринингового обследования в Центре здоровья удастся выявить ~ 21% лиц с «предгипертонией». Это лица с ВНАД и с впервые зарегистрированной АГ. Следует отметить, что именно эти категории пациентов являются потенциальными кандидатами

Таблица 1

Распространенность различных категорий АГ в зависимости от характера повышения АД и информированности о его повышении по возрастным группам

Возрастная группа	Категория АГ		
	ВНАД, % (n)	впервые выявленная АГ, % (n)	эссенциальная АГ, % (n)
15-20 лет	7,69% (n=1)	-	-
21-35 лет	11,72% (n=30)	9,77% (n=25)	0,78% (n=2)
36-50 лет	16,50% (n=65)	13,45% (n=53)	16,24% (n=64)
51-65 лет	9,90% (n=66)	10,94% (n=73)	49,48%* ** (n=330)
66-80 лет	4,02% (n=9)	4,91% (n=11)	80,80%* ** (n=181)
81-95 лет	3,45% (n=1)	3,45% (n=1)	86,21%* ** (n=25)

Примечание: *-p<0,05 vs гр. с ВНАД; ** p<0,05 vs гр. с впервые выявленной АГ.

в плане развития эссенциальной АГ. В связи с этим при регистрации уровня АД, соответствующего ВНАД, пациентам необходимо рекомендовать проведение динамического мониторинга АД для изучения характера и стойкости гипертензивного синдрома. Пациентов с впервые зарегистрированной АГ следует направлять на более углубленное обследование для исключения симптоматического генеза АГ и изучения стабильности гипертензивного синдрома. Дополнительное обследование позволит выявить наличие поражения органов-мишеней (ПОМ) и решить вопрос о целесообразности назначения антигипертензивной терапии (АГТ).

Изучена распространенность АГ в различных возрастных гр. (таблица 1). Исследование показало, что в возрасте 15-20 лет в 7,69% случаев регистрируется ВНАД. В возрастной гр. 21-35 лет более часто регистрировалось ВНАД (11,72%) и впервые выявленная АГ (9,77%). Поскольку эти пациенты уже в молодом возрасте имеют риск развития эссенциальной АГ, они нуждаются в обязательном динамическом наблюдении и коррекции факторов ССР. Наиболее неблагоприятный профиль риска эссенциальной АГ отмечен в возрастной гр. 36-50 лет. В этой гр. по сравнению с другими гр. наиболее часто регистрировалась впервые выявленная АГ (13,45%) и ВНАД (16,50%). Пациенты более старших возрастных гр. характеризовались очень высоким риском сердечно-сосудистых событий (ССС), т.к. В большинстве случаев уже страдали эссенциальной АГ. В возрастных гр. 51-65 лет; 66-80 лет; 81-95 лет более половины пациентов уже имели эссенциальную АГ в анамнезе (49,48%; 80,80%; 86,21% соответственно), распространенность которой заметно увеличивалась с возрастом (p<0,01). Таким образом, установлено, что наиболее неблагоприятный профиль риска развития эссенциальной АГ отмечается в возрастной гр. 36-50 лет.

Выявлены межгрупповые различия некоторых параметров, характеризующих ст. ССР (таблица 2). У пациентов с ВНАД среднее значение индекса МТ (ИМТ) соответствует ИзМТ (27,56±5,15 кг/м²),

отмечается пограничный уровень ОХС (5,2±1,16 ммоль/л) и повышенное среднее значение показателя «Миокард» (15,74±4,8%), определяемого с помощью экспресс-анализа картированной ЭКГ. Гр. лиц с впервые выявленной АГ отличается от гр. ВНАД более высоким значением частоты сердечных сокращений (ЧСС) — 76,16±12,17 и 72,0±12,34 уд/мин, ИМТ — 28,28±4,81 и 27,56±5,15 кг/м², уровня глюкозы капиллярной крови — 5,06±0,83 и 4,92±2,0 ммоль/л и ОХС — 5,51±1,55 и 5,20±1,16 ммоль/л. Гр. с эссенциальной АГ по сравнению с другими гр. характеризуется наиболее высокими значениями уровня глюкозы (5,32±1,3 ммоль/л), ОХС (5,66±1,26 ммоль/л), ИМТ (30,21±5,8 кг/м²) и показателя «Миокард» (17,48±9,05%). Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ВНАД отмечаются начальные признаки метаболических нарушений и уже регистрируются признаки временной функциональной нестабильности миокарда, что подтверждается результатами картированной ЭКГ. Пациенты с впервые выявленной АГ характеризуются более выраженными кардиометаболическими нарушениями. Наиболее значимые отклонения со стороны кардиометаболических параметров отмечаются у лиц с эссенциальной АГ. Что касается ЛПИ, то его значение во всех трех гр. соответствовало норме. Однако наиболее низкое среднее значение ЛПИ отмечается в гр. ВНАД (0,99±0,7), что может указывать на формирование ригидности артерий у этой категории лиц.

Анализ распространенности отдельных ФР показал их высокую частоту во всех 3 гр. Самым распространенным ФР вне зависимости от категории АГ оказалась ИзМТ/ожирение (Ож) (таблица 3). Следует отметить, что в гр. ВНАД помимо высокой частоты ИзМТ/Ож отмечается высокая распространенность таких факторов ССР, как гиперхолестеринемия (ГХС) (44,19%), гиподинамия (49,41%), нерациональное питание (56,98%) и курение (18,6%). Все эти ФР являются модифицируемыми. Их устранение может существенно снизить ССР и вероятность развития эссенциальной

Общая характеристика обследованных групп

Показатель	Категория АГ		
	ВНАД	впервые выявленная АГ	эссенциальная АГ
возраст (годы)	48,25±12,45	49,22±12,76	62,44±10,09* **
САД (мм рт. ст.)	127,59±6,92	145,83±11,59*	146,56±22,36*
ДАД (мм рт. ст.)	87,28±6,24	94,57±9,20*	90,81±11,76*
ЧСС (уд/мин)	72,00±12,34	76,16±12,17	74,24±11,00
ИМТ (кг/м ²)	27,56±5,15	28,28±4,81	30,21±5,80*
глюкоза (моль/л)	4,92±2,0	5,06±0,83	5,32±1,3*
ХС (моль/л)	5,20±1,16	5,51±1,55*	5,66±1,26**
показатель «Миокард»	15,74±4,80	14,63±3,63	17,48±9,05*
ЛПИ	0,99±0,7	1,15±0,26	1,07±0,42**

Примечание: *-p<0,05 vs гр. с ВНАД; ** p<0,05 vs гр. с впервые выявленной АГ.

АГ, предупредив, таким образом, реализацию потенциального риска в такие серьезные осложнения как МИ и ИМ. В гр. с впервые выявленной АГ по сравнению с гр. ВНАД отмечается еще более высокая распространенность факторов ССР. В этой гр. наблюдается высокая частота ИзМТ/Ож (76,68%); ГХС (46,63%); гиподинамии (58,27%); нерационального питания (52,76%) и курения (22,09%). В связи с этим, следует отметить, что эта категория пациентов также нуждается в проведении мероприятий первичной профилактики. Вполне ожидаемым результатом оказалось то, что наиболее высокая распространенность ФР наблюдается у пациентов с эссенциальной АГ. Эти пациенты отличаются от других гр. тем, что знают о своем заболевании, но не всегда имеют целевой уровень АД из-за недостаточного самоконтроля. Наряду с эссенциальной АГ у этих пациентов присутствуют и другие факторы ССР, требующие обязательной коррекции, а также устранения поведенческих факторов нездорового образа жизни. Именно поэтому пациенты с эссенциальной АГ являются наиболее угрожаемыми в плане развития серьезных ССС.

Современные технологии скрининговых обследований включают методы, которые дают информацию о прогностической вероятности развития ССС. К их числу относится и оценка ВСР. При изучении сочетания АГ с другими ФР оказалось, что у большинства обследованных одновременно присутствует комбинация ≥ 2 ФР, что существенно ухудшает их потенциальный прогноз в плане развития ССС (таблица 4). В гр. с ВНАД доминирует комбинация 2 ФР (37,79%); в гр. с впервые выявленной АГ — комбинация 3 ФР (39,88%); а в гр. с эссенциальной АГ — комбинация 4 ФР одновременно (36,54%). Таким образом, по мере увеличения количества факторов ССР, АГ приобретает все более стабильный характер.

Включение в скрининг Центра здоровья оценки вегетативного статуса дает дополнительную возможность для выявления лиц с первичной вегетативной дисфункцией (ПВД), когда отсутствуют какие-либо традиционные факторы ССР и ССЗ. Доля лиц с ПВД в общей структуре риска составила 8,84%. В этой категории обследованных ПВД как одиночный ФР чаще всего (53,21%) встречается в 20-35-летнем возрасте

и реже (25,64%) в возрасте 35-50 лет. В возрасте 51-65 лет и 66-80 лет ВД, как одиночный ФР встречается крайне редко (13,46% и 2,56%), т.к. у лиц этих возрастных гр. уже имеются различные ССЗ. Что касается лиц наиболее молодого возраста 15-20 лет, то ввиду малого количества обследованных этой возрастной гр. отмечается наименее низкая распространенность ПВД — всего 5,13% (n=8) случаев, что требует дальнейшего изучения и анализа. У 78,21% лиц с ПВД несмотря на отсутствие таких традиционных ФР как АГ, ГХС, гипергликемия, ИзМТ, присутствуют поведенческие факторы нездорового образа жизни, которые в 23,72% случаев ассоциируются с курением, в 46,15% — с нерациональным питанием, в 47,43% — с гиподинамией и в 1,9% — со злоупотреблением алкоголем. При этом у 28,21% лиц с ПВД имеет место сочетание 2 поведенческих факторов нездорового образа жизни, а в 5,77% — одновременное сочетание 3 поведенческих факторов нездорового образа жизни. У некоторых из них на фоне ПВД и нездорового образа жизни уже имеются признаки ишемии миокарда (7,14%), гипоксии миокарда (35,71%) или удлинения интервала QT (3,21%). У 13,46% лиц с ПВД отмечается снижение дыхательных объемов по результатам компьютерной спирометрии на фоне курения. Таким образом, наличие в структуре скрининга оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности дает дополнительную возможность первичной профилактики ССЗ у лиц с ПВД и поведенческими факторами нездорового образа жизни.

Диагностическое значение ЛПИ весьма высоко, т.к. величина ЛПИ является независимым ФР, а также предиктором развития ИМ и ишемического инсульта. Скрининговые обследования в Центре здоровья позволяют выявить лиц с отклонением ЛПИ от нормы в 29,66% случаев. При этом у 18,97% из них отмечается ЛПИ $>1,3$, а у 10,69% — ЛПИ $<0,9$. ЛПИ $>1,3$ ассоциируется с кальцинозом сосудов. Среди лиц с низким ЛПИ оказались 5% пациентов без ССЗ, а среди с лиц с высоким ЛПИ — 6%, что дает основание предполагать о бессимптомном течении атеросклероза с наличием отдаленного риска развития неблагоприятных ССС. Лицам, у которых выявлено отклонение ЛПИ от нормы, необходимо давать рекомендации по модификации образа жизни и коррекции ФР. В случае сни-

Таблица 3

Распространенность отдельных ФР в гр. сравнения			
Показатель	Категория АГ		
	ВНАД, % (n)	впервые выявленная АГ, % (n)	эссенциальная АГ, % (n)
ИМТ $\geq$ 25м ²	64,54% (n=111)	76,68% * (n=125)	82,56%* ** (n=497)
Гипергликемия ($\geq$ 5,6 ммоль/л)	16,28% (n=28)	14,11% (n=23)	28,90% (n=174)
ГХС ($\geq$ 5,2 ммоль/л)	44,19% (n=76)	46,63% (n=76)	63,46%* (n=382)
Нарушение ВСР	61,63% (n=106)	63,19% (n=103)	77,41%* ** (n=466)
Курение	18,60% (n=32)	22,09% (n=36)	12,79% (n=77)
Гиподинамия	49,41% (n=85)	58,27% (n=95)	60,8%* (n=366)
Нерациональное питание	56,98% (n=98)	52,76% (n=86)	58,64% (n=353)

Примечание: * – $p < 0,05$ vs гр. с ВНАД; ** – $p < 0,05$ vs гр. с впервые выявленной АГ.

жения ЛПИ $< 0,5$ требуется дополнительное обследование и немедленная консультация сосудистого хирурга [9].

Прогностическая значимость такого относительно нового критерия ССР, как показатель «Миокард» в настоящее время до конца не определена. Согласно литературным данным дисперсионное картирование ЭКГ выявляет гр. лиц с признаками электрической нестабильности миокарда — снижение показателей ВСР (наличие поздних потенциалов желудочков) с чувствительностью 70-75%. Таким образом, метод дисперсионного картирования ЭКГ помогает в выявлении гр. лиц с диагностически значимыми изменениями ССС, что является важным при проведении медосмотров. Критерием функциональной нестабильности миокарда является повышение показателя «Миокард» $\geq 15\%$. В данном исследовании доля лиц, у которых наблюдалось отклонение показателя «Миокард» $\geq 15\%$ составила 56,47%. При этом количество лиц, у которых показатель «Миокард» оказался выше нормы и присутствовал в качестве единственного функционального отклонения, составило 9,45%. В остальных случаях показатель «Миокард» $\geq 15\%$ четко ассоциировался с наличием традиционных факторов ССР или ССЗ. Что касается взаимосвязи показателя «Миокард» с традиционными ФР, то у 23,27% лиц с функциональной нестабильностью миокарда имела комбинация 3 ФР — ГХС, АГ и ИМТ ≥ 25 кг/м², а в 12,36% случаев — комбинация 4 ФР — ГХС, АГ, ИМТ ≥ 25 кг/м², гипергликемии $\geq 5,6$ ммоль/л. Среди тех, у кого высокий показатель «Миокард» является единственным функциональным отклонением, в 80,77% случаев присутствуют поведенческие факторы нездорового образа жизни — курение (7,69%), нерациональное питание (7,69%), гиподинамия (11,54%) или их сочетание (53,84%). Следует отметить, что наглядная визуализация патологических изменений, которые выявляются посредством регистрации

картированной ЭКГ, оценки ВСР и компьютерной спирометрии дает практическую возможность врачу продемонстрировать пациенту имеющиеся функциональные отклонения, возникшие вследствие вредных привычек, что является сильным мотивационным стимулом для модификации образа жизни.

Заключение

Посредством скрининга удастся выявить лиц с «предгипертонией» — пациентов с ВНАД и с впервые зарегистрированной АГ, частота которых достигает 21%. У лиц с ВНАД и впервые зарегистрированной АГ помимо высокой распространенности таких традиционных факторов ССР, как ГХС, ИзМТ/Ож, присутствуют поведенческие факторы нездорового образа жизни — гиподинамия, нерациональное питание и курение. Вместе с тем сочетание «предгипертонии» с другими факторами ССР существенно ухудшает прогноз этих пациентов в плане развития эссенциальной АГ. Именно поэтому пациенты с «предгипертонией» нуждаются в дальнейшем мониторинге уровня АД, коррекции традиционных факторов ССР и устранении поведенческих факторов нездорового образа жизни. Пациентам с «предгипертонией» следует рекомендовать дополнительные инструментальное и лабораторное обследования с целью выявления ПОМ и решения вопроса о целесообразности назначения АГТ.

Скрининговые исследования ЛПИ позволяют выявить бессимптомных лиц в общей популяции населения, которые имеют повышенный риск развития ССЗ. Среди лиц с низким ЛПИ выявлено 5% без ССЗ, а среди с лиц с высоким ЛПИ — 6%, что дает основание для отнесения их к гр. Высокого риска развития ССЗ. Лицам, у которых отмечено отклонение ЛПИ от нормы, необходимо дать рекомендации по модификации образа жизни и коррекции традиционных ФР. В случае снижения ЛПИ $< 0,5$ требуется дополнительное обследование и немедленная консультация сосудистого хирурга.

Распространенность комбинации ФР в группах сравнения

Показатель	Категория АГ		
	ВНАД, % (n)	впервые выявленная АГ, % (n)	эссенциальная АГ, % (n)
1 ФР	8,72% (n=15)	8,59% (n=14)	2,66% (n=16)
2 ФР	37,79% (n=65)	26,38% (n=43)	11,96% (n=72)
3 ФР	27,91% (n=48)	39,88% (n=65)	34,72% (n=209)
4 ФР	17,44% (n=30)	19,02% (n=31)	36,54% (n=220)
5 ФР	8,14% (n=14)	6,13% (n=10)	14,12% (n=85)

Включение в скрининг Центра здоровья помимо определения традиционных ФР (АГ, гипергликемии, ГХС, ИМТ ≥ 25 кг/м²) оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности, существенно расширяет возможности для верификации бессимптомных лиц с потенциальной угрозой развития ССЗ. К категории бессимптомных лиц с риском развития ССЗ относятся пациенты с ПВД, у которых отсутствуют традиционные факторы ССР, но имеются поведенческие факторы нездорового образа жизни в виде курения, нерационального питания, гиподинамии и злоупотребления алкоголем. Посредством скрининга удастся обнаружить 8,84% бессимптомных лиц с ПВД, у которых с течением времени и при наличии поведенческих факторов нездорового образа жизни могут развиваться органические ССЗ. Эффективность выявления бессимптомных лиц с риском развития ССЗ существенно возрастает и за счет использования в практической деятельности Центров здоровья

дисперсионной картированной ЭКГ. Количество пациентов, у которых показатель «Миокард» оказался выше нормы и присутствовал в качестве единственного функционального отклонения, составило 9,45%. При этом подавляющее большинство этих пациентов обладало такими поведенческими факторами нездорового образа жизни, как курение (7,69%), нерациональное питание (7,69%), гиподинамия (11,54%) или их сочетание (53,84%).

Другим преимуществом включения в скрининг Центров здоровья оценки ВСР и дисперсионной картированной ЭКГ является возможность наглядной демонстрации ст. нанесения вреда ССС со стороны поведенческих факторов нездорового образа жизни, что способствует формированию мотивации к отказу от курения, злоупотребления алкоголем, увеличению физической активности, изменению пищевого поведения и имеет большую практическую значимость для первичной профилактики ССЗ.

Литература

1. Volkova E.G., Sprikut A.A., Kruglyakova I.P. The metabolic syndrome among young persons. Focus on the student youth. Chelyabinsk: Izdatel'stvo «Fotohudozhnik» 2008; 102 p. Russian (Волкова Э.Г., Сприкут А.А., Круглякова И.П. Метаболический синдром у молодых лиц. Фокус на студенческую молодежь. Челябинск: Издательство «Фотохудожник» 2008; 101 с).
2. Gaidashev A.E., Sakhno Y.F., Reshetnikov I.S. The possibilities, importance and role of screening in the health centers to reduce premature morbidity and mortality from cardiovascular complications. Functional Diagnostics 2010; 3: 34-8. Russian (Гайдашев А.Э., Сахно Ю.Ф., Решетников И.С. Возможности, значение и роль скрининговых исследований в Центрах здоровья для снижения уровня преждевременной заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Функцион. диагн 2010; 3: 34-8).
3. Grachev S.V., Ivanov G.G., Syrkina A.L. New methods of electrocardiography. Moscow: Izdatel'stvo «Tehnosfera» 2007; 552 p. Russian (Грачев С.В., Иванов Г.Г., Сыркина А.Л. Новые методы электрокардиографии. М.: Издательство «Техносфера» 2007; 552 с).
4. Ivanov G.G., Sylla A.S. The method of ECG dispersion-carting in clinical practice. Moscow: 2008; 25 p. Russian (Иванов Г.Г., Сулла А.С. Метод дисперсионного картирования ЭКГ в клинической практике. М.: 2008; 25 с).
5. Mikhailov V.M. Heart rate variability: the experience of practical application. Ivanovo: 2002; 288 p. Russian (Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения. Иваново 2002; 288 с).
6. Orlova N.V., Chukaeva I.I. Organization and functioning of health centers. Textbook. Moscow: Russian State Medical University 2010; 60 p. Russian (Орлова Н.В., Чукаева И.И. Организация и функционирование Центров здоровья. Учебное пособие. М.: ГОУ ВПО РГМУ 2010; 60 с).
7. Ryabykina G.V., Sulla A.S. Using the device CardioVisor-06 for screening. The method of dispersion-carting. A Handbook for Physicians. Moscow: Russian Cardiology Research and Production Complex 2004; 34 p. Russian (Рябыкина Г.В., Сулла А.С. Использование прибора КардиоВизор-06 для скрининговых обследований. Метод дисперсионного картирования. Пособие для врачей. М.: РКНПК 2004; 34 с).
8. Chazova I.E., Ratova L.G., Bojtsov S.A., et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society of hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). Systemic hypertension 2010; 3: 5-26. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Сист. гиперт 2010; 3: 5-26).
9. Wild S.H., Byrne C.D., Smith F.B., et al. Low ankle-brachial pressure index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study. Diabetes Care 2006; 29(3): 637-42.

Сравнительная оценка значимости кардиометаболических факторов риска у работников стрессовых профессий

Осипова И. В.^{1,3*}, Симонова Г. И.³, Калинина И. В.¹, Антропова О. Н.¹, Осипов А. Г.¹, Комиссарова И. Н.¹, Зальцман А. Г.²

¹Алтайский государственный медицинский университет; ²НУЗ ОКБ на станции Барнаул ОАО «РЖД»; ³Алтайская лаборатория эпидемиологии, прогнозирования и профилактики хронических неинфекционных заболеваний НИИ терапии со РАМН. Барнаул, Россия

Цель. Оценить составляющие метаболического синдрома (МС) и значимость кардиометаболических факторов риска (ФР) у лиц высокострессовой профессии, по сравнению с лицами низкострессовых профессий, для своевременного выявления наиболее значимых факторов.

Материал и методы. Обследованы 299 мужчин, средний возраст 43,25±7,75 лет. I группа (гр.) – машинисты (n=185), II гр. – монтеры путей (n=114). Всем проводилось общеклиническое обследование, определение индекса массы тела, окружности талии (ОТ), измерение офисного артериального давления (АД), лабораторные исследования уровня глюкозы сыворотки крови, липидного профиля. Оценка МС была выполнена в соответствии с критериями IDF (2005), АТР III (2005), ВНОК (2009).

Результаты. Среди обследованных I гр. отмечена большая частота курения на 22%, абдоминальное ожирение (АО) ОТ≥94 см на 28%, от в пределах 94-102 см на 16%, повышенного уровня систолического АД (САД) на 36%, общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) на 12% и 16% (p<0,05). Сочетание АГ и АО стало самым частым у лиц с профессиональным стрессом из компонентов МС. Частота выявления МС в I гр. широко варьирует от 30% до 49% (p<0,05), при этом она выше в 2,5-2,7 раз, по сравнению со II гр. (p<0,001).

Заключение. Для лиц с профессиональным стрессом характерна высокая частота кардиометаболических ФР и МС. Среди лиц высокострессовых профессий следует выделять пациентов с ОТ 94-102 см, имеющих дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: кардиометаболические факторы риска, стрессовые профессии, метаболический синдром.

Поступила 08/09-2010

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 53-57

Comparative assessment of cardiometabolic risk factor role in high-stress occupations

Osipova I. V.^{1,3*}, Simonova G. I.³, Kalinina I. V.¹, Antropova O. N.¹, Osipov A. G.¹, Komissarova I. N.¹, Salzman A. G.²

¹Altay State Medical University; ²Barnaul Station Clinical Hospital; ³Altay Laboratory of Epidemiology, Prediction, and Prevention of Chronic Non-communicable Diseases, Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Barnaul, Russia

Aim. To investigate the components of metabolic syndrome (MS) and to evaluate the role of cardiometabolic risk factors (RFs) in high-stress vs. low-stress occupations, in order to enable early diagnostics of the most important factors.

Material and methods. In total, 299 men were examined (mean age 43,25±7,75 years). Group I worked as train drivers (n=185), while Group II included railway track workers (n=114). All participants underwent clinical examination, measurement of body mass index, waist circumference (WC), office blood pressure (BP), blood glucose, and lipid profile. MS was diagnosed according to the criteria by IDF (2005), ATP III (2005), and the Society of Cardiology of the Russian Federation (2009).

Results. Group I, compared to Group II, demonstrated higher prevalence (p<0,05) of smoking (+22%); abdominal obesity (AO), as denoted by WC ≥94 cm (+28%) or WC 94-102 cm (+16%); elevated systolic BP, SBP

(+36%); total cholesterol, TCH (+12%) and very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-CH (+16%). The most prevalent combination of MS components among individuals in a high-stress occupation was AH and AO. In Group I, MS prevalence ranged from 30% to 49% (p<0,05) and was 2,5-2,7 times higher than in Group II (p<0,001).

Conclusion. Individuals in high-stress occupations demonstrated high prevalence of cardiometabolic RFs and MS. Based on strict MS criteria, early preventive measures among people in high-stress occupations should target individuals with WC 94-102 cm combined with other cardiovascular RFs.

Key words: cardiometabolic risk factors, high-stress occupations, metabolic syndrome.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 53-57

Напряжение на рабочем месте отрицательно влияет на состояние здоровья и ведет к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3, 6, 12]. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ 2008, наличие метаболического

синдрома (МС) свидетельствует о высоком сердечно-сосудистом риске (ССР). Распространенность этого состояния постоянно увеличивается [2]. В исследовании BOTNIA было показано, что в отличие от лиц без МС пациенты с ожирением

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: i.v.osipova@gmail.com

[*Осипова И.В. (*контактное лицо) – зав. каф. факультетской терапии, Зс.н.с., ²Симонова Г.И. – зам. директора по научной работе, ¹Калинина И.В. – аспирант каф. факультетской терапии, ³Антропова О.Н. – доцент каф. факультетской терапии, ¹Осипов А.Г., ¹Комиссарова И.Н., ²Зальцман А.Г. – главный врач].

(Ож) умирали в 4 раза чаще, а при наличии ССЗ — в 5,5 раз чаще; через 7 лет каждый пятый участник исследования умер [4].

Работники локомотивных бригад — образец стрессовой профессии, в которой сочетаются длительное психоэмоциональное напряжение и острые стрессовые ситуации, способствующие возникновению модифицируемых факторов риска (ФР) [5, 9, 11, 12].

Основной задачей железнодорожной медицины в этой отрасли является обеспечение безопасности в системе «человек-машина», что делает приоритетом раннее выявление и первичную профилактику ССЗ [10, 12].

Целью настоящего исследования было оценить составляющие МС и значимость кардиометаболических ФР у лиц высокострессовой профессии, по сравнению с низкострессовой, для своевременного выявления наиболее значимых факторов.

Материал и методы

Критериями включения в исследование были: мужской пол, возраст 20-55 лет, согласие на участие в исследовании, профессия (машинист, помощник машиниста, монтер). Критерии исключения: наличие ассоциированных клинических состояний, сахарного диабета, обострение имеющихся хронических заболеваний, отказ от участия в исследовании.

В исследование были включены 299 мужчин работников железнодорожного транспорта, которые были разделены на 2 группы (гр.) по уровню стресса на рабочем месте. В основную I гр. (ОГ) были включены мужчины ($n=185$, средний возраст $42,1 \pm 8,8$ лет), машинисты и помощники машинистов, выполняющие работу, предъявляющую высокие психологические требования, при ограничении возможности принятия решений (вторая модель по Karasek) [11]. Гр. сравнения (II) (ГС) составили мужчины ($n=114$, средний возраст $44,4 \pm 6,7$ лет), монтеры путей (низкий уровень стресса на рабочем месте). Гр. не различались по возрасту ($p>0,05$).

Всем работникам проводилось общеклиническое обследование с заполнением индивидуальной карты, определение индекса массы тела (ИМТ) = вес в кг/рост в м², окружности талии (ОТ, см), измерение офисного артериального давления (АД). Лабораторные исследования включали исследование уровня глюкозы сыворотки крови, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) ферментативными методами с помощью наборов реагентов фирмы «Human» (Германия) на биохимическом анализаторе «ЭПОЛЛ-20». ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) определяли после осаждения ферментативным методом. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле А. Н. Климова, И. Е. Ганелина (1975) $ИА = (ОХС - ХС ЛВП) / ХС ЛВП$. Концентрация ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и очень низкой плотности (ХС ЛОНП) рассчитывалась по формуле Friedwald W, 1972, при условии, что концентрация ТГ в крови $\leq 4,5$ ммоль/л (400 мг/дл).

Оценка МС была проведена в соответствии с различными критериями: Международной Федерации диабета (IDF, 2005), АТРИИ (в модификации 2005), Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2009) [8, 13].

Для статистической обработки материала использовалась русскоязычная версия Statistica 6. Сравнение двух независимых гр. проводилось с помощью критерия Стьюдента, для непараметрической статистики U — критерия Манна-Уитни (количественный признак), качественный признак — критерия χ^2 . Данные в исследовании представлены в виде $M \pm SD$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение), Me (10%;90%) (медиана, 10 и 90 перцентилей) при неправильном распределении, результат считался статистически достоверным при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных представлена в таблице 1.

Исследуемые гр не отличались по частоте отягощенной наследственности, среднему уровню диастолического АД (ДАД), глюкозы плазмы крови, частоте сердечных сокращений (ЧСС) ($p>0,05$). В ОГ курение отмечалось чаще на 22% ($\chi^2=20,1$, $p=0,0001$), чем в ГС. По данным Борисовой Л. В., отличается уровень курения именно на рабочем месте у лиц высоко и низкострессовых профессий, при этом работники локомотивных бригад с АГ выкуривают на 7,5 сигарет больше (в 1,4 раза) в рабочий день, чем в ГС [7]. В ОГ избыточная МТ (ИЗМТ) встречалась чаще на 12,4% ($\chi^2=4,8$, $p=0,029$), Ож на 11,2% ($\chi^2=4,7$, $p=0,03$), чем во II, а нормальная МТ регистрировалась реже на 23,6% ($\chi^2=16,4$; $p=0,0001$). Также в ОГ было выше среднее значение ИМТ ($p<0,005$).

Как показал анализ, представленный в таблице 2, частота АО не различалась в гр. при $ОТ>102$ см ($p>0,05$), тогда как $ОТ \geq 94$ см встречалась среди лиц ОГ чаще в 1,7 раза ($p<0,001$), а ОТ в пределах 94-102 см чаще в 1,6 раза ($p<0,05$), чем в ГС.

При оценке липидного профиля (таблица 3) в ОГ средний уровень ТГ и ХС ЛОНП был выше в 1,3 раза ($p<0,01$), ХС ЛОНП ($p<0,01$) и ИА выше в 1,2 раза ($p<0,01$), а показатель ХС ЛВП ниже в 1,2 раза ($p<0,01$), чем у лиц ГС, что может ассоциироваться с более высоким риском развития ССЗ [4].

Анализ частоты повышенного уровня ОХС и ХС ЛОНП показал, что в ОГ значимо чаще на 12% и 16% отмечены изменения — 64% и 52% в ОГ, $\chi^2=4,63$ ($p=0,0315$); и ГС 46% и 30%, соответственно, $\chi^2=5,1$ ($p=0,025$). не выявлено отличий в частоте гипертриглицеридемии (ГТГ), $ТГ>1,7$ ммоль/л — 38% и 27% в ОГ и ГС, соответственно ($p>0,05$), низкого уровня ХС ЛВП <1 ммоль/л — 28% и 23%, соответственно ($p>0,05$), повышенного уровня ХС ЛНП >3 ммоль/л — 63% и 66%, соответственно ($p>0,05$). По наличию повышенного показателя глюкозы сыворотки крови $\geq 5,6$ ммоль/л

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных, (M±SD)

Показатель	ОГ (n=185)	ГС (n=114)	Межгрупповые различия
Возраст, лет	42,1±8,8	44,4±6,7	нд
Наследственность, %	27,0	21,0	нд
Курение, %	79,0	54,0	$\chi^2=20,1$; p=0,0001
САД, мм рт.ст. офисное	132,2±11,0	123,8±8,4	0,0001
ДАД, мм рт.ст. офисное	81,5±9,5	79,1±4,3	нд
ЧСС в покое, уд/мин	72,9±9,6	71,6±7,8	нд
ИМТ, кг/м ²	27,5±4,1	26,1±3,6	0,005
ИМТ<25кг/м ² (норма), %	30,8	54,4	$\chi^2=16,4$; p=0,0001
30>ИМТ≥25кг/м ² (избыточная МТ), %	40,5	28,1	$\chi^2=4,8$; p=0,029
ИМТ≥30кг/м ² (Ож), %	28,7	12,5	$\chi^2=4,7$; p=0,03
ОТ, см	97,3±10,5	92,8±9,9	0,005
Уровень глюкозы плазмы крови, ммоль/л	4,8±0,43	4,7±0,6	нд

Примечание: p – уровень значимости различий между группами, нд – различия недостоверны.

Таблица 2

Частота АО в исследуемых гр., (в %)

ОТ в зависимости от критерия МС	ОГ (n=185)	ГС (n=114)	Межгрупповые различия
>102см (АТР)	24	15	нд
>94см (ВНОК)	62	38	$\chi^2=12,2$; p=0,0005
≥94см (IDF)	71	43	$\chi^2=18,0$; p=0,0001
≥94≤102	44	28	$\chi^2=5,4$; p=0,02

Примечание: p – уровень значимости различий между группами, нд – различия недостоверны.

Таблица 3

Сравнительная характеристика липидного профиля в обследуемых гр. (M±SD)

Исследуемый показатель	ОГ (n=185)	ГС (n=114)	Межгрупповые различия
ОХС, ммоль/л	5,34±1,01	5,34±1,18	нд
ТГ, ммоль/л	1,65±0,92	1,32±0,77	p<0,01
ХС ЛВП, ммоль/л	1,20±0,33	1,41±0,46	p<0,0001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,38±1,08	3,35±1,20	нд
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,77±0,44	0,60±0,36	p<0,01
ИА, ед.	3,74±1,58	3,17±1,63	p<0,01

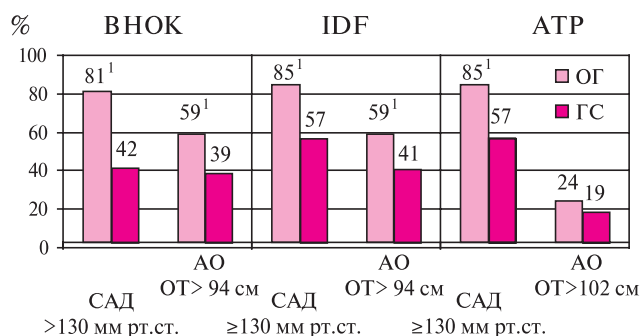
Примечание: нд – различия недостоверны; p – уровень статистической достоверности различий.

сравниваемые гр. также не отличались – 4% и 3,5%, соответственно (p<0,05).

В ОГ АГ отмечалась чаще на 36% ($\chi^2=40,7$; p=0,0001), чем во II.

Из всех составляющих МС в ОГ достоверно чаще встречались такие факторы, как АО и повышенный уровень САД, по сравнению с ГС (рисунок 1).

Рекомендации по диагностике и лечению МС ВНОК (2009) определили наличие повышения САД (81%) как наиболее частого компонента МС в ОГ, вторым стало повышение ХС ЛНП>3 ммоль/л (62%), третьим – АО (ОТ>94 см, 59%). Нужно отметить, что только критерии ВНОК по МС определяют ХС ЛНП как дополнительный компонент [8]. По данным



Примечание: ¹ – p<0,001 достоверность различий между гр.

Рис. 1 Частота значимых компонентов МС в зависимости от применяемых критериев в исследуемых гр. (в %).

Частота уровня САД в исследуемых гр., (в %)

Показатель (мм рт.ст.)	ОГ (n=185)		ГС (n=114)	
	Абс.	В %	Абс.	В %
<120 (оптимальное)	11	6,0	16	14
120–129 (нормальное)	17	9,0	33	29 ²
≥130 (высокое нормальное)	12	7,0	17	15
Итого	40	22,0 ¹	66	58,0
≥140 (АГ)	145	78,0 ¹	48	42,0

Примечание: ¹ – $p < 0,001$ достоверность различий между гр.; ² – $p < 0,01$ достоверность различий внутри гр.

крупных когортных исследований, снижение ХС ЛНП на 10%, в т.ч. с коррекцией на другие фракции липидов, эквивалентно снижению коронарного риска на 10% [1]. По критериям АТР III лидировал повышенный уровень САД (85%), ГТГ (38%) и низкий ХС ЛВП (28%), наличие АО (ОТ > 102 см) значительно снижалось, по сравнению с более жестким пороговым значением от (≥ 94 см), и имелось только у 24% пациентов. По критериям IDF составляющие МС распределились следующим образом – АГ, АО, ГТГ (85%, 68% и 38%, соответственно), но диагноз МС устанавливается только в случае наличия АО.

В ОГ у обследованных с ОТ в пределах 94–102 см был выше уровень ХС ЛНП в 1,2 раза ($p < 0,05$) и САД в 1,1 раза ($p < 0,0001$), по сравнению с теми, у кого ОТ < 94 см.

Таким образом, в ОГ МС диагностировали чаще в 2,7 раза по рекомендациям IDF ($\chi^2 = 11,9$; $p = 0,0006$), в 2,5 раза по АТР III ($\chi^2 = 9,24$; $p = 0,002$) и в 2,45 раза по ВНОК ($\chi^2 = 21,9$; $p = 0,0001$), чем в ГС. Внутри ОГ пациенты с МС, согласно ВНОК, встречались чаще в 1,5 раза, чем по критериям IDF ($\chi^2 = 5,7$, $p = 0,02$) и в 1,6 раза, чем по АТР ($\chi^2 = 8,0$, $p = 0,005$). В ГС подобных различий не отмечалось (рисунок 2).

У обследованных ОГ и ГС был проведен комплексный анализ ФР, включающий повышенный уровень САД ($\geq 130/85$ мм рт.ст.), АО (ОТ ≥ 94 см), ГТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л), ХС ЛВП (< 1 ммоль/л), уровень глюкозы плазмы крови ($\geq 5,6$ ммоль/л) и любые их сочетания.

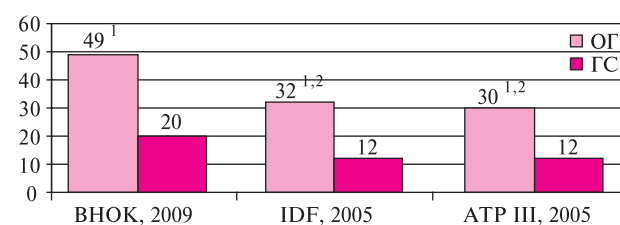
Лица с отсутствием компонентов МС чаще встречались в ГС ($\chi^2 = 29,1$; $p = 0,0001$), тогда как с ≥ 1 ФР регистрировались чаще в 1,4 раза в ОГ ($\chi^2 = 32,0$; $p = 0,0001$), с ≥ 2 ФР чаще в 1,8 раз ($\chi^2 = 25,9$; $p = 0,0001$), ≥ 3 ФР чаще в 2 раза ($\chi^2 = 6,6$; $p = 0,01$). По результатам анализа ФР почти каждый мужчина с высоким уровнем профессионального стресса имел хотя бы один МС, более чем половина ≥ 2 ФР (рисунок 3).

При дальнейшем анализе сочетания компонентов МС у всех обследованных ГС выяснилось, что в ОГ число лиц с АГ и АО (ОТ ≥ 94 см) было выше в 1,8 раза ($\chi^2 = 14,5$, $p = 0,0001$), с АО+АГ+ХС ЛНП в 2,4 раза ($\chi^2 = 12,8$, $p = 0,0004$), с АО+АГ+ГТГ в 3,3 раза больше ($\chi^2 = 12,5$, $p = 0,004$), а АО+АГ+низкий уровень ХС ЛВП в 3 раза ($\chi^2 = 6,7$, $p = 0,01$), чем в ГС. Частота сочетания АО и АГ с высоким

уровнем глюкозы в плазме крови не различалась в гр. Комбинация АГ и АО с дислипидемией (ДЛП) встречалась в 2,7 раза чаще в ОГ ($\chi^2 = 25,0$; $p = 0,0001$), чем в ГС (рисунок 4).

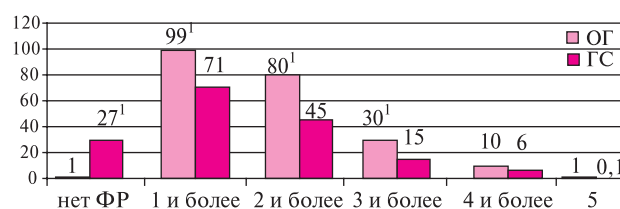
Выводы

Среди машинистов и их помощников чаще встречались такие кардиометаболические ФР, как курение, АО, повышенный уровень САД ($p < 0,001$), ОХС и ХС ЛОНП ($p < 0,05$). Средние показатели ТГ, ХС ЛОНП были выше, а ХС ЛВП ниже у лиц, подверженных профессиональному стрессу ($p < 0,05$).



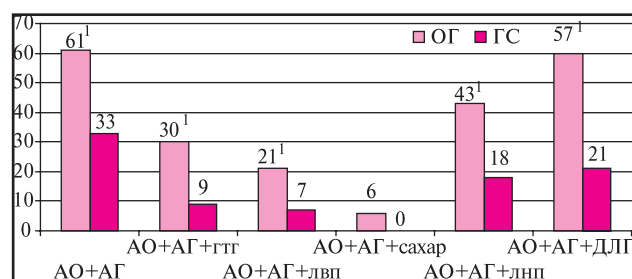
Примечание: ¹ – $p < 0,001$ достоверность различий между гр. сравнения, ² – $p < 0,05$ достоверность различий с критериями ВНОК.

Рис. 2 Частота МС в исследуемых группах (в %).



Примечание: ¹ – $p < 0,001$ достоверность различий между гр.

Рис. 3 Сочетание кардиометаболических ФР в исследуемых гр. (в %).



Примечание: ¹ – $p < 0,01$ достоверность различий между гр.;

² – $p < 0,001$ различия внутри гр. сравнения.

Рис. 4 Анализ сочетания признаков МС в группах.

Пограничное значение от 94-102 см регистрировалось чаще в 1,6 раза у лиц высокострессовых профессий, по сравнению с низкострессовыми ($p<0,05$).

АГ и АО стали самым частым сочетанием у лиц с профессиональным стрессом, по сравнению с другими комбинациями традиционных ФР МС.

Частота МС у машинистов и помощников, полученная с помощью современных критериев, широко варьирует от 30% (по АТР III) до 49% (по ВНОК) ($p<0,05$) и выявляется в 2,5-2,7 раз чаще, по сравнению с монтерами ($p<0,001$).

Литература

1. Briel M., Ferreira-Gonzalez I., You J.J., et al. Association between change in **high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality**: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009; 338: b92. doi: 10.1136/bmj.b92.
2. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287 (3): 356-9.
3. Kubansky L., Kawachi I., Weiss I., et al. Anxiety and coronary heart disease a synthesis of epidemiological, psychological, and experimental evidence. *Ann Behav Med* 1998; 20(2): 47-58.
4. Mamedov M.N., Perova N.V., Oganov R.G. Lipid abnormalities in Russian hypertensive patients: role in metabolic syndrome atherogenicity. *Advances in Lipoprotein and Atherosclerosis Research, Diagnostics and Treatment. Proc. 9th Intern. Dresden Lipid Symp* 1997; 186-91.
5. Bombelli M.G., Facchetti C.G., Giannattasio M.F. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life bloodpressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40-7.
6. Stroes E.S., Koomans H.A., de Bmin T.W.A., Rabelink T.J. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet* 1995; 346: 467-71.
7. Osipova I.V., Antropova O.N., Zal'cman A.G., et al. Hypertension at the workplace: Diagnosis. Features of the flow. Treatment. Prevention: Barnaul, 2010; 274 p. Russian (Осипова И.В., Антропова О.Н., Зальцман А.Г., Воробьева Е.Н. Гипертония на рабочем месте: Диагностика. Особенности течения, Лечение. Профилактика: Барнаул, 2010; 274 с).
8. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian advice. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8(6): Application 2, 4-26. Russian (Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6) Приложение 2, 4-26 с).
9. Kobalava J.D., Kotovskaya Y.V., Moiseev V.S. Hypertension. Keys to diagnosis and treatment. M.: GEOTAR-Media 2009; 864 p. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009; 864 с).
10. Cfasman A.Z., Gutnikov O.V., At kova E.O. Antihypertensive drugs and psychophysiological quality of drivers. M.:MCNMO 2005; 170 p. Russian (Цфасман А.З., Гутников О.В., Атькова Е.О. Антигипертензивные препараты и психофизиологические качества водителей. М.: МЦНМО 2005; 170 с).
11. Karasek R.A., Theorell T., WHO, Copenhagen. Current issues relating to psychosocial job strain and cardiovascular disease research. *J Occupat Hiith Psychol* 1996; 1: 9-26.
12. Cfasman A.Z. Professional cardiology. Moscow: 2007; 208 p. Russian (Цфасман А.З. Профессиональная кардиология. Москва 2007; 208 с).
13. Shljahto E.V., Konradi A.O., Rotar' O.P., et al. Criteria of the metabolic syndrome. The value of selection criteria for prevalence estimates. *Arterial hypertension* 2009; 15(4): 409-12. Russian (Шляхто Е.В., Конради А.О., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. к вопросу о критериях метаболического синдрома. Значение выбора критерия для оценки распространенности. Артер гиперт 2009; 15(4): 409-12).

Избыточная масса тела в городской сибирской популяции — двенадцатилетние тренды

Акимова Е. В.^{1,2*}, Гакова Е. И.^{1,2}, Каюмов Р. Х.^{1,2}, Загородных Е. Ю.¹, Смазнова О. В.¹, Каюмова М. М.¹, Гафаров В. В.², Кузнецов В. А.¹

¹Филиал ФГБУ «НИИ кардиологии» со РАМН «Тюменский кардиологический центр»;

²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний со РАМН. Тюмень, Россия

Цель. Изучить индекс массы тела (ИМТ) в городской сибирской популяции мужчин 25-64 лет, распространенность избыточной МТ (ИзМТ) и ее динамики за 12-летний период мониторинга популяции.

Материал и методы. Исследование проводилось на двух рандомизированных выборках из избирательных списков мужчин одного из административных округов г. Тюмени в возрастном диапазоне 25-64 лет, по 1 тыс. человек в каждой выборке (250 человек в каждой возрастной декаде жизни 25-34, 35-44, 45-54, 55-64 лет). Отклик на I кардиологический скрининг в 1996г составил 79,5%, на II кардиологический скрининг в 2008г – 85,2%.

Результаты. ИМТ в тюменской популяции превалирует у мужчин средних возрастных групп. Ожирение (Ож) наиболее часто имеет место у мужчин с начальным уровнем образования, занятых легким

физическим трудом; по распространенности ИзМТ значимых различий в зависимости от социального градиента в популяции не выявлено.

Заключение. За 12-летний период мониторинга мужской популяции 25-64 лет установлен рост распространенности Ож и ИзМТ, преимущественно за счет молодых возрастных групп. Рост распространенности Ож по результатам 12-летних трендов в мужской популяции выявлен на десятилетие раньше.

Ключевые слова: открытая мужская популяция, индекс массы тела, избыточная масса тела, мониторинг, сибирская популяция, эпидемиологическое исследование.

Поступила 30/12-2009

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3):58-61

Overweight in an urban Siberian population: 12-year trends

Akimova E. V.^{1,2*}, Gakova E. I.^{1,2}, Kayumov R. Kh.^{1,2}, Zagorodnykh E. Yu.¹, Smaznova O. V.¹, Kayumova M. M.¹, Gafarov V. V.², Kuznetsov V. A.¹

¹Tumen Cardiology Centre, Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences; ²Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tumen, Russia

Aim. To assess the levels of body mass index (BMI) in an urban Siberian population of 25-64-year-old men; to investigate the prevalence of overweight (OW) and its dynamics over the 12-year period of the population monitoring.

Material and methods. The study included two randomised, electoral list-based samples of 25-64-year-old male residents of one Tumen City district. Each sample included 1000 individuals (250 in each 10-year age group – 25-34, 35-44, 45-54, and 55-64 years). The response rates for the first and second cardiologic screenings (1996 and 2008) were 79,5% and 85,2%, respectively.

Results. In the male Tumen population, OW was more prevalent in mid-

dle-aged people. Obesity (O) was more prevalent in men with primary education or non-strenuous manual occupation. No considerable social gradient in OW was observed.

Conclusion. Over 12 years, the male Tumen population, aged 25-64 years, has demonstrated an increase in O and OW prevalence, mostly due to increasing BMI levels in younger age groups. The 12-year trends have shown that the increase in O prevalence takes place one decade earlier.

Key words: open male population, body mass index, overweight, monitoring, Siberian population, epidemiological study.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 58-61

Согласно докладу ВОЗ 2005, избыточная масса тела (ИзМТ) стала одной из главных проблем общественного здоровья и достигла масштабов эпидемии. К началу XXI века практически во всех странах мира отмечается увеличение распространенности ИзМТ; > 400 млн. Взрослого населения страдает ожирением (Ож) и предполагается дальнейший рост его распространенности [1].

Во Фремингемском исследовании сердца было показано, что Ож является независимым фактором

риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), уступающим по частоте только дислипидемии (ДЛП) и возрасту [2]. По мнению ряда авторов, увеличенный индекс массы тела (ИМТ) сопряжен с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС): у мужчин с ИМТ 25-29 кг/м² риск ИБС на 70%, а при ИМТ 29-33 кг/м² – почти в 3 раза выше по сравнению с худощавыми мужчинами. В то же время, мужчины чаще имеют «андроидный» тип Ож при любой относительной МТ, что

©Коллектив авторов, 2012
e-mail: akimova@cardio.tmn.ru
Факс: (3452) 20-53-49

[Акимова Е.В. (*контактное лицо) – ¹зав. лабораторией эпидемиологии и профилактики ССЗ, ²в.н.с.; Гакова Е.И. – ¹с.н.с. лаборатории, ²с.н.с.; Каюмов Р.Х. – ¹м.н.с. лаборатории, ²м.н.с.; Загородных Е.Ю. – ¹врач-кардиолог, Смазнова О.В. – ¹врач-кардиолог, Каюмова М.М. – ¹н.с. лаборатории, Гафаров В.В. – ²руководитель, Кузнецов В.А. – ²директор].

считается одним из факторов эксцесс-заболеваемости ИБС среди мужчин [3].

В последние два десятилетия распространенность Ож растет в индустриально развитых странах, и, по мере того, как население России будет перенимать все более западный образ жизни, можно ожидать проявления такой тенденции и в Российской Федерации (РФ) [1, 4].

Анализ эпидемиологических исследований, проведенных на территории РФ, демонстрирует высокую распространенность ИзМТ у мужского населения, выраженное варьирование показателя в отдельных популяциях, а также отсутствие позитивной динамики в распространенности этого ФР [4-7].

Все это обуславливает необходимость дальнейшего изучения данного ФР на популяционном уровне.

Целью исследования явилось изучение ИМТ в городской сибирской популяции мужчин 25-64 лет, распространенности ИзМТ и ее динамики за 12-летний период мониторинга популяции.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках основной темы филиала НИИ кардиологии со РАМН «Тюменский кардиологический центр»: «Мониторинг основных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска в открытой популяции Тюмени». В ходе эпидемиологического исследования тюменской популяции последовательно были сформированы две репрезентативные выборки на основе избирательных списков мужчин Центрального административного округа г. Тюмени, стратифицированные по возрасту методом случайного отбора. За 12-летний период мониторинга популяции было проведено два кардиологических скрининга на рандомизированных выборках в возрастном диапазоне 25-64 лет, по 1 тыс. человек (чел.) в каждой выборке (250 чел. В каждой возрастной декаде жизни 25-34, 35-44, 45-54, 55-64 лет). Отклик на I кардиологический скрининг в 1996г составил 79,5%, на II кардиологический скрининг в 2008г — 85,2%.

Оценку весоростовых показателей проводили на основе индекса Кетле или ИМТ, который определяли для каждого обследуемого по общепринятой формуле $\text{вес(кг)}/\text{рост}^2(\text{м}^2)$. ИзМТ определялась по строгим критериям (лица с Ож при $\text{ИМТ} \geq 30,0$) и по расширенным критериям (лица с ИзМТ при $\text{ИМТ} \geq 25,0$).

В рамках кардиологических скринингов распространенность ИМТ оценивалась в зависимости от социального градиента — уровня образования, профессиональной принадлежности и брачного статуса.

Распределение в популяции количественных показателей оценивалось с помощью процентильного анализа. Анализ проводился отдельно в возрастных категориях 25-34, 35-44, 45-54, 55-64 лет, а также для объединенного массива 25-64 лет. Различия оценивались по парному t-критерию и дисперсионному анализу повторных

измерений. Достоверными считались различия показателей на уровне значимости $p < 0,05$.

Для категориальных переменных результаты представлены как доля (в %) в четырех анализируемых десятилетиях жизни мужчин. Для стандартизации показателей по возрасту с использованием прямого метода стандартизации использовалась возрастная структура городского населения страны в диапазоне 25-64 лет. Для проверки статистической значимости различий между группами (гр.) использовался критерий χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

Среднее значение ИМТ в мужской популяции 25-64 лет составило 25,7 кг/м², интерквартильный размах и крайние децили распределения ИМТ среди мужчин составили 21,4 кг/м² (10%) и 31,0 кг/м² (90%). Характер распределения ИМТ, близкий к нормальному, подтверждался результатами теста ($p > 0,05$). Как показал анализ, средние значения ИМТ у мужчин были положительно связаны с возрастом. Данные процентильного распределения ИМТ во всех возрастных гр. повторяли динамику средних величин (таблица 1).

Абсолютные значения ИМТ в настоящем исследовании оказались идентичными таковым для городских сибирских популяций — новосибирской и томской популяций мужчин в возрасте 25-64 лет [4,5]. Полученные результаты также оказались сопоставимы и с обобщенными данными (25,4 кг/м²) у мужчин близких возрастных гр. (20-54 лет), представляющих городское население различных регионов РФ, Украины, стран Балтии и Средней Азии [6].

Стандартизованный по возрасту показатель Ож у мужчин городской сибирской популяции 25-64 лет составил 13,1%. Изучение Ож показало, что распространенность этого ФР у мужчин была положительно связана с возрастом, но достоверные различия имелись только между возрастной гр. 35-44 лет и последующей ($p < 0,001$). По расширенным критериям распространенность ИМТ у мужчин 25-64 лет составила 54,2% и с увеличением возраста повышалась недостоверно.

Распространенность ИзМТ в тюменской популяции была изучена в зависимости от социального градиента: уровня образования, профессиональной принадлежности и брачного статуса.

Доля мужчин разного уровня образования, имеющих ИзМТ, была практически одинакова при незначительной тенденции к увеличению показателя при его понижении. В то же время, собственно Ож (ИзМТ по строгим эпидемиологическим критериям) было больше распространено у мужчин с начальным уровнем образования по сравнению с показателем у мужчин, имеющих среднее образование — 24,8% и 13,7% ($p < 0,05$), соответственно.

В зависимости от принадлежности к профессиональной гр. распространенность Ож среди мужчин

Таблица 1

ИМТ кг/м² в открытой популяции Тюмени

Возраст, годы	ИМТ						
	М	m	Процентили, %				
			10	25	50	75	90
25–34	24,6	±	20,7	22,3	24,2	26,5	28,7
35–44	25,5***	±	20,9	23,2	25,6	27,8	29,7
45–54	26,7***	±	21,6	23,9	26,1	29,4	32,4
55–64	27,0	±	22,7	24,3	27,0	29,6	31,8
25–64	26,0	±	21,4	23,3	25,7	28,3	31,0
♦	25,7						

Примечание: звездочками обозначена достоверность различий между двумя последующими возрастными гр.: *** – $p < 0,001$. ♦ здесь и далее – стандартизованный по возрасту показатель.

Таблица 2

Динамика распространенности Ож и ИзМТ в открытой популяции Тюмени, 12-летний мониторинг, %

Возраст, годы	n, 1-й скрининг/ 2-й скрининг	Динамика показателей							
		Ож 1		Ож 2		ИзМТ1		ИзМТ2	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
25–34	200/182	14	7,0	31	17,0**	84	42,0	94	51,6
35–44	194/222	14	7,2	70	31,5***	104	53,6	165	74,3**
45–54	205/234	47	22,9***	67	28,6	131	63,9	161	68,8
55–64	196/214	46	23,5	70	32,7	133	67,9	153	71,5
25–64	795/852	121	15,2	238	27,9***	452	56,9	572	67,3*
♦			13,1		26,0		54,2		64,7

Примечание: n – число обследованных; маркировка 1 – показатель на первом скрининге, 2 – показатель на втором скрининге;

* – в верхнем регистре достоверность различий показателей между двумя последующими возрастными гр.; в нижнем регистре – между результатами двух скринингов: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

имела наибольший показатель в гр. рабочих легкого физического труда, у которых достоверно различалась с гр. руководителей различных рангов – 29,2% и 10,9% ($p < 0,05$). В то же время, ИзМТ по расширенным критериям в гр. руководителей была достаточно высока (60,5%) и имела минимальные значения у специалистов и ИТР (47,5%) без существенных различий с другими профессиональными гр.

Распространенность ИзМТ по строгим и расширенным критериям не имела достоверных различий в гр. брачного статуса. По строгим критериям распространенность ИзМТ была несколько ниже у одиноких мужчин, по расширенным критериям показатель превалировал у вдовых лиц.

Результаты по распространенности ИзМТ сопоставимы с результатами других эпидемиологических исследований, где прослеживалась связь ИзМТ с образованием и брачным статусом. Однако, в отличие от московских данных, где наиболее высокая МТ показана у женщин с начальным образованием, получены такие результаты у мужчин с начальным уровнем образования, занятых легким физическим трудом [7]. В других российских исследованиях так же, как и в г. Тюмени, наиболее низкая МТ выявлена у одиноких мужчин сравнительно с семейными и вдовыми [6].

При анализе динамики ИзМТ по результатам двух скринингов у тюменских мужчин имело место

достоверное повышение распространенности Ож от 15,2% до 27,9% ($p < 0,001$) за счет молодых возрастных гр. за 12-летний период мониторинга тюменской популяции отмечался существенный рост Ож у мужчин в возрастном десятилетии 25–34 лет – 7,0–17,0% ($p < 0,01$) и в возрастном десятилетии жизни 35–44 лет – 7,2–31,5% ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что сравнительно с результатами первого скрининга, когда существенный рост распространенности Ож в зависимости от возраста имел место при переходе от четвертого к пятому десятилетию жизни – 7,2–22,9% ($p < 0,001$), на втором скрининге такой рост произошел на десятилетие раньше – 17,0–31,5% ($p < 0,001$). В отношении динамики ИзМТ в популяции также отмечались неблагоприятные тенденции за 12 лет мониторинга: значимый рост показателя в возрасте 35–44 лет – 53,6–74,3% ($p < 0,05$) и в целом в гр. 25–64 лет – 56,9–67,3% ($p < 0,05$) (таблица 2).

В отношении ИзМТ сведения в литературе по мужским популяциям противоречивы. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по АГ в РФ показали, что распространенность высоких значений ИМТ ($> 29,0$ кг/м²) среди мужчин ≥ 15 лет в популяциях Сибирского региона варьирует от 9,7% в Читинской области до 28,8% в Омской области [8]. У мужского населения в Кемеровской,

Томской, Тюменской областях и Красноярского края анализируемый показатель составил 14,3%, 13,1%, 14,9% и 13,2%, соответственно [8]. Часть проспективных исследований по России и ближнему зарубежью, а также большинство сибирских исследований на мужских популяциях характеризовались стабильностью ИМТ [4-6,9]. В то же время, согласно оценке 10-летних трендов в ряде центров проекта MONICA (Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease), распространенность Ож у мужчин увеличилась в США, Канаде, Австралии, в большинстве европейских популяций, кроме Югославии и Швейцарии, а также в Китае [1].

Следовательно, по распространенности Ож в возрастном диапазоне и в зависимости от социального градиента наиболее уязвимыми в мужской популяции Тюмени являются средние возрастные гр. и гр. низкого социального статуса [10,11]. Сравнительный анализ с данными литературы позволяет утверждать, что тюменская популяция мужчин в отношении динамики распространенности ИзМТ и Ож является неблагоприятной. Если

эпидемия Ож пока не является первоочередной для мужских популяций России, результаты настоящего исследования показывают, что общемировые тенденции этой эпидемии становятся актуальными и для населения РФ по мере закрепления и нарастания в обществе атрибутов все более нездорового образа жизни.

Выводы

ИМТ в тюменской популяции превалирует у мужчин средних возрастных гр.

Ож наиболее часто имеет место у мужчин с начальным уровнем образования, занятых легким физическим трудом; по распространенности ИзМТ значимых различий в зависимости от социального градиента в популяции не выявлено.

За 12-летний период мониторинга мужской популяции 25-64 лет установлен рост распространенности Ож и ИзМТ, преимущественно за счет молодых возрастных гр.

Рост распространенности Ож по результатам 12-летних трендов в мужской популяции выявлен на десятилетие раньше.

Литература

1. Serena L., Chin M.C., Deurenberg-Yap M., et. al. Review on Epidemic of Obesity. *Ann Acad Med* 2009; 38(1): 57-65.
2. Sjostrom L., Rissanen A., Andersen T. Randomized, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167-72.
3. Larsson B., Svardsudd K., Welin L. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: a 13 year follow up participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984; 288: 1401-4.
4. Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V. Risk factors for myocardial infarction according to (WHO) MONICA-psychosocial program. *Clin med* 2006; 6: 24-6. Russian (Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Изучение факторов риска возникновения инфаркта миокарда по программе ВОЗ «MONICA-psychosocial». *Клиническая медицина* 2006; 6: 24-6).
5. Karpov R.S., Trubacheva I.A., Perminova O.A. Population aspects of cardiovascular disease in adult residents of Tomsk city. *Cardiovascular therapy and prevention* 2004; 4: 15-24. Russian (Карпов Р.С., Трубачева И.А., Перминова О.А. Популяционные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослого населения г. Томска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 4: 15-24).
6. Konstantinov V.V., Deev A.D., Kapustina A.V., et al. Prevalence of excessive body mass and its relation to mortality from cardiovascular and main chronic noninfectious diseases among urban male population of geographical different regions in Russia. *Kardiologiya* 2002; 10: 45-54. Russian (Константинов В.В., Деев А.Д., Капустина А.В. и др. Распространенность избыточной массы тела и ее связь со смертностью от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди мужского населения в городах различных регионов. *Кардиология* 2002; 10: 45-54).
7. Konstantinova S.V., Glazunov I.S., Kamardina T.V., et al. Prevalence of overweight in Moscow population. *Disease Prevention and health promotion* 2002; 4: 32-6. Russian (Константинова С.В., Глазунов И.С., Камардина Т.В. и др. Распространенность избыточной массы тела среди населения Москвы. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья* 2002; 4: 32-6).
8. The results of the first phase of monitoring the epidemiologic situation on arterial hypertension in Russian Federation (2003-2004 years) within the Federal Target Program «Prevention and Treatment of Arterial Hypertension in Russian Federation» – M.: Medicine for you, 2005. – 144. Russian (Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертонии в Российской Федерации (2003-2004 гг.), проведенного в рамках Федеральной целевой программы: Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации: информ. стат. сб. – М.: Медицина для Вас, 2005. 144 с).
9. Bluzhas I., Tamosiunas A., Domarkiene S., et al. Trends of main risk factors of coronary heart disease in Kaunas population during 20 years (the data of the MONICA study). *Kardiologija* 2004; 10: 25-31. Russian (Блужас И., Тамошюнас А., Домаркене С. и др. Динамика основных факторов риска ишемической болезни сердца среди населения Каунаса за 20 лет (по данным программы МОНИКА). *Кардиология* 2004; 10: 25-31).
10. Akimova E.V., Gakova E.I., Kayumov R.H., et al. Some components of metabolic syndrome in young men of Tyumen open population. *Siberian Medical Journal* 2011; 2 (26): 140-3. Russian (Акимова Е.В., Гакова Е.И., Каюмов Р.Х. и др. Некоторые компоненты метаболического синдрома у молодых мужчин открытой популяции Тюмени. *Сибирский медицинский журнал* 2011; 2 (26): 140-3).
11. Akimova E.V., Kuznetsov V.A., Gafarov V.V. et al. Some behavioral risk factors for cardiovascular disease in middle-aged men. *Therapeutic Archives* 2009; 1 (81): 56-60. Russian (Акимова Е.В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. и др. Некоторые поведенческие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин средних возрастных групп. *Терапевтический архив* 2009; 1 (81): 56-60).

Особенности проявлений сердечно-сосудистых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции спустя 25 лет. Клинико-аналитический обзор

Телкова И. Л.

ФГБУ НИИ кардиологии со РАМН. Томск, Россия

Цель. Анализ результатов клинического мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и особенностей их проявления у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), контактировавших с «малыми» дозами ионизирующего излучения, спустя 25 лет.

Материал и методы. Обследованы 402 ЛПА, из которых 185 чел. наблюдались в течение 15 лет (1994-2009 гг.), прошли первичное и повторное кардиологические обследования: ангиографию коронарных артерий (КА), биопсию эндомикарда, компьютерную спиральную томографию КА, ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических артерий, оценку гормонального и углеводного метаболизма и функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Результаты. Среди ЛПА на ЧАЭС на первом этапе мониторинга (1995-1999 гг.) преобладала артериальная гипертензия (АГ) – 70,3% и/или микрососудистая форма ишемической болезни сердца (МСФ ИБС) – 58,9%. Спустя 10-15 лет после первичного обследования,

частота диагностики АГ оставалась неизменной. Число случаев атеросклеротической формы (АСФ) ИБС возрастало, в т.ч. за счет развития атеросклероза КА у пациентов с ранее установленной МСФ. Тяжесть клинических проявлений ССЗ, их форма и исходы зависели от целого ряда факторов: возраста, сроков пребывания в зоне аварии, дозы ионизирующего излучения, а после возвращения – от образа жизни и условий профессиональной деятельности.

Заключение. Стабилизации патоморфоза АГ и предотвращению атеросклеротической эволюции МСФ ИБС способствовали своевременная диагностика ранних стадий сосудистых расстройств и адекватные меры профилактических вмешательств.

Ключевые слова: малые дозы ионизирующего излучения, сердце и сосуды, протективный сосудистый эффект, коронарная микрососудистая болезнь.

Поступила 16/08-2010

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 62-69

Cardiovascular disease manifestations in Chernobyl liquidators: 25 years later. Clinico-analytical review

Telkova I. L.

Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk, Russia

Aim. To analyse the results of clinical cardiovascular disease (CVD) monitoring and the specifics of CVD manifestations in Chernobyl liquidators, who were exposed to "low" radiation doses 25 years ago.

Material and methods. In total, 402 Chernobyl liquidators were examined. One hundred eighty five individuals have been followed up for 15 years (1994-2009) and underwent primary and repeat cardiology examination, such as coronary artery (CA) angiography, endomyocardial biopsy, computed spiral tomography of CA, peripheral artery ultrasound, and the assessment of hormone levels, carbohydrate metabolism, and cardiovascular function.

Results. At the first stage of cardiovascular monitoring (1995-1999), the most prevalent forms of CVD among Chernobyl liquidators were arterial hypertension, AH (70,3%) and/or coronary microvascular coronary heart disease, MVCHD (58,9%). Ten-fifteen years later, the

prevalence of AH had not changed substantially. The prevalence of atherosclerotic coronary heart disease (ACHD) had increased, partly due to CA atherosclerosis development in patients with earlier diagnosed MVCHD. Severity, manifestations, and outcomes of CVD in Chernobyl liquidators were dependent on a range of factors, such as age, duration and doses of radiation exposure, and subsequent lifestyle and work characteristics.

Conclusion. Stabilisation of AH pathomorphosis and prevention of atherosclerotic progression of MVCHD were associated with early diagnostics of vascular pathology and effective CVD prevention.

Key words: low radiation doses, heart and vessels, vasoprotective effect, coronary microvascular disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 62-69

Катастрофа, произошедшая четверть века назад на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), послужила уникальным прецедентом, т.к. обусловила необходимость диагностики и лечения врачами общесоматической практики заболеваний у людей, имевших контакт с ионизирующим излучением (ИИ) в дозах, не опасных для жизни, но оказавших определенное влияние на самочувствие и состояние

их здоровья в последующем периоде жизни. Это инициировало многочисленные исследования возникшей проблемы клиницистами, не работавшими ранее в области радиобиологии.

В последовавших публикациях отмечалось, что заболеваемость и смертность — прежде всего от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), — как и уровень полиморбидности, т.е. сочетанных

©Телкова И.Л., 2012

E-mail: til@cardio.tsu.ru

Тел.: 8-3822- 557-132

[Телкова И.Л. – кардиолог, врач].

заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) и других органов и систем у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС работоспособного возраста достоверно выше в сравнении с популяционными показателями [13-15, 17, 18, 31, 32].

Сообщалось о высокой распространенности артериальной гипертензии (АГ), ишемических болезней сердца (ИБС) и мозга (ИБМ) либо отклонений в функциональных показателях сердечно-сосудистой системы (ССС) — частоте и видах нарушений ритма сердца, особенностях ЭКГ, УЗИ сердца и сосудов [2, 6, 10, 11, 17, 19, 28, 30-32]. С другой стороны, данные, полученные в экспериментах с малыми дозами ИИ, сформировали устойчивую точку зрения, что они оказывают гормезисное, т.е. защитное действие, на СССР [8, 12]. Противоречивость таких сведений невольно вызывает вопросы у современного врача-кардиолога, интерниста. Закономерен интерес к тому, как ведет гормезисный эффект ИИ на протяжении всей последующей жизни человека с ее традиционным укладом и стереотипами поведения, включая привычки, т.е. многочисленные факторы риска (ФР), патогенные для здоровья? Публикуемые материалы отражают главным образом результаты эпидемиологических исследований и касаются наиболее часто диагностируемых нозологических форм ССЗ на разных этапах мониторинга здоровья ЛПА. В то же время сведения о патофизиологических механизмах, выявленных нарушений функции СССР, остаются малочисленными, преимущественно экспериментальными [27, 28, 35]. Единичны данные об исходах отдаленного периода жизни в зависимости от вида, продолжительности, величины, скорости накопления доз ИИ и возраста, в котором произошел контакт. Чтобы ответить на поставленные вопросы сегодня, в багаже знаний современного врача должна быть соответствующая информация, и весьма веские аргументы для руководства к его действиям [8]. Именно такие аргументы позволяют не только убедить человека, получившего допустимую дозу ИИ, в безопасности такого контакта, тем самым сняв тревогу за свое здоровье, но и помочь врачу рационально объяснить способы предотвращения возможности развития заболевания в будущем либо оказать своевременную эффективную помощь в настоящем.

Мониторинговые клинические исследования указанной когорты, изучавшие динамику последствий контакта с ИИ в естественных условиях онтогенеза в привычной для человека культурально-биологической среде, единичны. Вместе с тем результаты, полученные именно в таких наблюдениях, и сопоставление их с данными эксперимента в эволюционном аспекте, могли бы прояснить особенности действия ИИ в малых дозах для СССР и последствий для ее функций.

Цель работы — представить анализ результатов клинического мониторинга состояния СССР и особенностей проявления ее заболеваний после

воздействия ИИ в «малых» дозах у ЛПА на ЧАЭС спустя 25 лет.

Материал и методы

Настоящее клиническое исследование было когортным, проспективным и выполнялось в специализированном кардиологическом стационаре Томского НИИ кардиологии со РАМН на протяжении 15 лет (1994–2009 гг.*). Всего были обследованы и пролечены 402 пациента. Из них первичное обследование прошли 185 пациентов, что составило ~ 13,3% от всего числа ЛПА на ЧАЭС, состоявших на учете в Областном методически-реабилитационном центре «Чернобыль». Наблюдавшиеся ликвидаторы стали регулярно поступать в клинику с декабря 1994г, т.е. спустя 9–10 лет после контакта с ИИ. В период 1995–1999 гг. обследованы 117 чел. Преобладали мужчины (98,9%). Средний возраст на момент первичной госпитализации — $41,3 \pm 1,7$ лет, к концу мониторинга — $53,6 \pm 8,1$ года. Значения внешней γ -лучевой нагрузки обследованных ЛПА на ЧАЭС за 3-месячный период пребывания в зоне аварии в 1986–1987 гг. составляли от $11,9 \pm 4,0$ до $13,1 \pm 6,7$ сГр, что входит в определение «малых» доз. При этом диапазон доз колебался от 1,9 до 37,8 сГр. Накопленная в течение года такая доза считается безопасной для жизнедеятельности и здоровья человека [1, 5, 12, 22]. Учитывая сложность задачи, наряду со стандартом исследований, утвержденным ВНОК для больных кардиологического профиля, использовались высокотехнологичные методы, включавшие коронароангиографию (КАГ) с забором и дальнейшим морфологическим анализом биоптата эндокарда правого желудочка (ПЖ) в случаях с неизмененными по данным ангиографии коронарными артериями (КА). У части обследованных пациентов выполнялась также биопсия кожно-мышечного лоскута (КМЛ) задней поверхности голени с последующим морфологическим анализом. Состояние миокардиальной перфузии оценивали сцинтиграфией миокарда с ^{99m}Tc -хлоридом; ст. кальциноза КА в динамике — денситометрией коронарного кальция спиральной компьютерной томографией (СКТ). Выполнялись УЗИ внутрисердечной гемодинамики и периферических сосудов (наличие атеросклеротических изменений и состояние магистрального кровотока). Оценивались системная гемодинамика, физическая работоспособность — велоэргометрической пробой на толерантность к физической нагрузке (ТФН), и показатели гормональной регуляции энергетического метаболизма (уровни глюкозы, инсулина, кортизола, соматотропина, тиреоидных гормонов), состояние углеводного обмена в покое и в условиях функциональных проб. Выполнялось психологическое тестирование тестом СМОЛ (В.П. Зайцев, 1981) с последующей консультацией психотерапевта для оценки психоэмоционального состояния: частоты, характера и выраженности эмоциональных расстройств. Анализировалась распространенность наиболее распространенных конвенциональных: курение, ожирение (Ож), нарушение толерантности к глюкозе, ГХС, конституционально-генетических и профессиональных ФР. Все исследования проводились с согласия пациентов и одобрены местным этическим комитетом.

Цифровые данные обрабатывались методами вариационной статистики в программе «STATISTICA 6» и представлены в виде среднего значения (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD), медианы (Me) и распределения по квартилям

* Работа выполнялась в тандеме со специалистами Областного методически-реабилитационного Центра «Чернобыль» по поручению Областной Администрации г. Томска.

Таблица 1

Сравнительная частота клинических проявлений и исходов микрососудистой и атеросклеротической форм ИБС у ЛПА на ЧАЭС по итогам 15-летнего мониторинга

Показатели	АСФ ИБС		МСФ ИБС	
	Абсолютное число (чел)	%	Абсолютное число (чел)	%
Всего	76	41,1	81	43,8
Возраст диагностики (лет)	51,2±8,3		41,3±2,2	
Сопутствующая АГ	65	86,7	54	66,3
Мультифокальный атеросклероз периферических артерий	66	87	63	78
Острый ИМ	18	23,7	9	11,1
ВКС	7	9,1	8	13,5
МИ	3	3,6	8	9,4
ФП	-	-	6	7,5

(25% и 75%). Статистическая значимость различий между группами определялась с помощью t-критерия Стьюдента, критериев Колмогорова-Смирнова и/или Вилкоксона, выполнялся корреляционный анализ. За статистически значимый принимали уровень $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ заболеваемости по пятилетиям показал, что структура сердечно-сосудистой патологии, выявленной у ЛПА на ЧАЭС, состояла главным образом из АГ, атеросклеротической (АСФ) и микрососудистой форм (МСФ) ишемической болезни сердца (ИБС), сохраняясь на всем протяжении достаточно однородной, однако в разные временные периоды соотношение выявленных нозологий изменялось (рисунок 1).

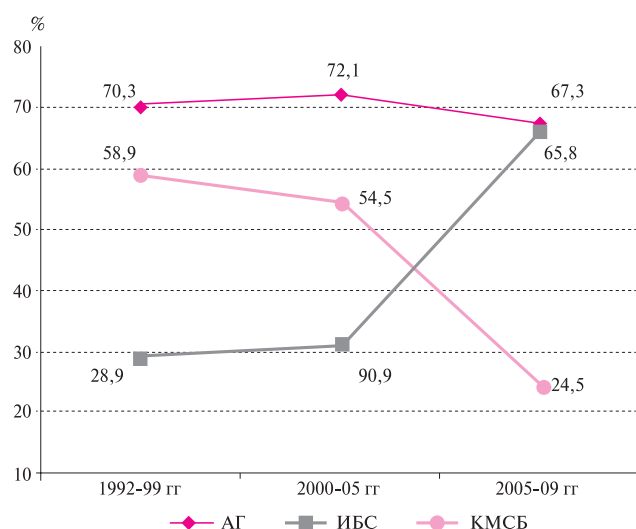
Прежде всего, обращала внимание исходно высокая частота распространения АГ. Она выявлена у 70,3% пациентов стационара на первом этапе обследования. Результаты исследований соответствовали данным Областного методически-реабилитационного центра (ОМРЦ) «Чернобыль», в котором получает медицинскую помощь вся когорта томских ЛПА, в т.ч., по поводу ССЗ [13]. Аналогичные сведения приводятся и в других исследованиях [2, 6, 9, 16, 18, 31, 32]. Частота АГ среди ЛПА в 1,5-2 раза превышала популяционный уровень по России в целом и у жителей Сибирского региона (составляющий 38%), в частности, [29].

Обращало внимание, что в стационаре у 83,3% обследованных АГ диагностировалась на уже развернутых — 2-3 — степенях (ст.) заболевания и в 75,5% случаев служила фоном для формирования ИБС и цереброваскулярной болезни (ЦВБ), равно как и их осложнений. Анализ анамнеза заболевания показал, что у большинства ЛПА АГ манифестировала спустя 1,4–15,1 лет после поставленных работ на ЧАЭС, что также соответствует сведениям, представленным в литературе. Признаки атеросклероза КА и/или периферических артерий у лиц с АГ выявлялись в среднем спустя 14,8±8,2 года от первой клинической регистрации повышенного артериального давления (АД).

АСФ ИБС за весь период наблюдения установлена у 41,1% (n=76) обследованных ЛПА. Возраст заболевших 40–71 год (в среднем 52,2±7,1). За годы мониторинга число случаев с подтвержденной АСФ ИБС увеличилось с 28,9% (1989–1999 гг.) до 65,8% в 2000–2008 гг. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) перенесли 23,7% пациентов в среднем возрасте 49,8±6,5 лет (таблица 1). Обращало внимание, что у 87% обследованных выявлен атеросклероз периферических артерий (брахиоцефальных, брюшной аорты, почечных артерий, сосудов нижних конечностей). Этот показатель превышал частоту диагностики мультифокального атеросклероза в общей популяции (59–62%) среди лиц, страдающих ИБС [3, 11].

МСФ ИБС диагностирована у 81 ЛПА, что составило 43,8% от всех первичных госпитализаций. При обследовании в 1995–99 гг. она установлена у 58,9% ЛПА (рисунок 1). В этот период у большинства пациентов с МСФ (74%) возраст составлял 30–49 лет (в среднем 41,7±3,5) (таблица 2).

Клинические проявления коронарной микрососудистой болезни (КМСБ), данные функциональных и лабораторных исследований на момент первичного обследования (1995–1999 гг.) у большинства участников этой когорты (71,1%) соответствовали скорее уровню функциональных нарушений и укладывались в определение «вегетососудистая дистония». Однако значительное снижение физической толерантности, сопровождавшееся объективными признаками гемодинамических нарушений без видимых причин, инициировало более глубокие исследования ССС, перечисленные выше. Действительно, при выполнении КВГ магистральные КА оказались не измененными, но функциональная ВГ обоих желудочков сердца установила нарушения внутрисердечной гемодинамики [23, 25]. При анализе биоптата эндомиокарда ПЖ выявлены изменения структуры коронарных сосудов микроциркуляторного (МЦ) уровня. Аналогичные результаты анализа состояния КА несколько позже подтверждены в аналогичных исследованиях [9]. Следует также



Примечание: показатели приведены в %. От общего числа всех ликвидаторов, обследованных в стационаре, АГ выявлена у 70,3%. В качестве мононозологии АГ сохранялась только у 26,3 (20,5%) больных.

Рис. 1 Распределение основных форм ССЗ у ЛПА на ЧАЭС и их динамика в процессе 25-летнего кардиологического мониторинга.

отметить, что структурные изменения сосудов МЦ русла (МЦР), подобные обнаруженным в коронарном бассейне, были установлены и в биоптатах КМЛ, что свидетельствовало о системности развивающегося процесса. Структурные и функциональные изменения в миокарде и периферическом сосудистом русле оказались сопряжены с трансформациями гормонального и углеводного метаболизма, патогномичных ИБС. Совокупно установленные данные клинических, функциональных, биохимических, морфологических изменений, наблюдавшиеся в когорте ЛПА, послужили основанием определить диагностированные болезненные проявления как МСФ ИБС. Ее подробное клиническое описание, включая, структурно-функциональное состояние сосудов миокарда и периферии, изменения внутрисердечных и системных гемодинамических показателей, особенности регуляции энергетического метаболизма, возможные механизмы внезапной коронарной смерти (ВКС) приведены в более ранних публикациях [23–26].

В 2004–2008 гг. — на III этапе обследования — КМСБ впервые диагностирована у 13 человек (24,5%),

тогда как стенозирующий атеросклероз КА установлен у 38,7% впервые поступивших на обследование. Изменение этих соотношений происходило в результате повышения качества диспансеризации и диагностики, так и, вероятно, вследствие развития атеросклеротического процесса в КА у пациентов с латентными проявлениями МСФ коронарной болезни сердца (КБС) на более ранних этапах. Действительно, при повторном обследовании спустя 15 лет, которое прошли 27 ЛПА с подтвержденной ранее МСФ ИБС, методами КАГ и/или КСТ (оценка содержания коронарного кальция денситометрией) установлено, что за прошедшее время у 10 (37%) из них появились признаки стенозирующего атеросклероза и/или кальциноза КА.

По данным УЗИ сосудов признаки атеросклероза периферических артерий диагностированы у 75% пациентов с КМСБ, что оказалось на 12% ниже, чем при атеросклерозе КА (отличия статистически не значимы), различаясь также по степени стенозирования брахицефальных артерий и сосудов нижних конечностей в количественном выражении. В этих же временных рамках у 9 (11,1%) человек развился ОИМ, причем 8 из них умерли ВКС. У 7,5% от общего числа больных КМСБ периодически регистрировались пароксизмы либо постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП), потребовавшие имплантации искусственного водителя ритма (ИВР) (таблица 1). Привлек внимание и тот факт, что у 9,4% больных с МСФ поражения сосудов и нормальным уровнем АД в 6–7 декаде жизни развились мозговые инсульты (МИ), тогда как у лиц с АГ, регулярно лечившихся и наблюдавшихся у кардиолога, такие случаи отсутствовали. Фатальные исходы (ВКС, МИ, ОИМ) имели место у пациентов, отказавшихся от сотрудничества с врачом и/или не получавших патогенетической терапии. У 3 человек от общего числа с МСФ ИБС, обследованных в кардиологическом стационаре, выявлена сочетанная онкологическая патология.

Причины возникновения КМСБ находятся в стадии изучения и весьма полиэтиологичны. Думается, что определенную лепту в ее развитие, в свете современных научных представлений о действии различных факторов на сосуды, вероятно, может вносить и контакт с ИИ. По данным экспериментальных исследований патологические

Таблица 2

Частота клинической манифестации МСФ и АСФ ИБС и ее осложнений в зависимости от возраста участников ЛПА на ЧАЭС

Возрастные группы	АСФ ИБС		МСФ ИБС	
	Клиническая манифестация	Развитие ИМ	Клиническая манифестация	Развитие ИМ
< 30 лет	-	-	-	-
30–39 лет	3 (3,9%)	-	10 (12,3%)	2 (22,2%)
40–49 лет	34 (44,7%)	7 (38,9%)	51 (63,0%)	4 (44,4%)
50–59 лет	32 (42,1%)	9 (50%)	16 (19,8%)	3 (33,3%)
≥ 60 лет	7 (9,2%)	2 (11,1%)	4 (4,9%)	-

ультраструктурные изменения эндотелиоцитов (ЭЦ) сосудистой стенки, аналогичные установленным у ЛПА, появляются при кратковременном разовом γ -облучении дозами, начиная с 50–100 сГр [5]. В диапазоне общего ИИ от 2 до 20 сГр сами ЭЦ сосудов не повреждаются, но, как и клетки крови, реагируют активацией внутриклеточных биохимических процессов, направленных на поддержание равновесия внутренней среды [4, 7, 20, 21, 37, 39]. Различными структурными элементами крови (эритроцитами, лейкоцитами, тромбоцитами), как и эндотелием капилляров и интимы мелких артерий и артериол, в кровь выделяются многочисленные вазоактивные молекулы-мессенджеры нейроромоны, цитокины, сосудистые медиаторы, включая оксид азота (NO), ростовые факторы, и др. [33, 34, 36, 38–40]. Показано, что при кумуляции действия таких биологически активных молекул могут происходить нарушения проницаемости и дезинтеграция структуры клеточных мембран, изменение состава мембранных липидов, внутриклеточной среды ЭЦ, вплоть до повреждения их архитектоники и функции. Высказывается мнение, что благодаря выделению вазоактивных субстанций, однократное и/или кратковременное, но повторяющееся воздействие ИИ в малых дозах в лабораторных условиях оказывает адаптогенный эффект [7, 12, 20].

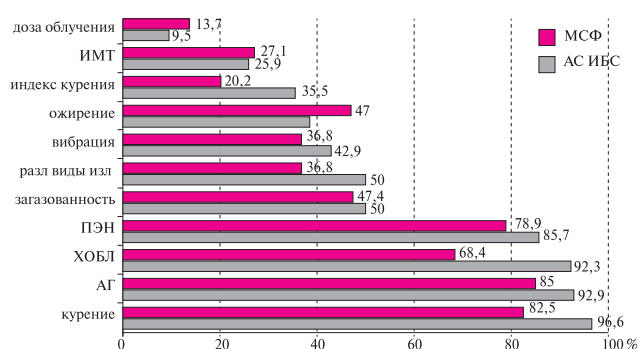
В настоящее время установлено, что подобная биохимическая реакция со стороны элементов крови и эндотелия сосудов МЦР возникает при действии целого ряда неспецифических стрессорных факторов. Например, продукты курения, некоторые химические вещества, гипоксия, вибрация, электромагнитное излучение, механическое растяжение сосуда и т.д., вызывают аналогичную биохимическую реакцию, что свидетельствует об универсальности ее характера в организме. Таким образом, в течение жизни при контакте не только с ИИ, но и с многочисленными другими неспецифическими факторами происходит кумуляция таких эффектов. Их совокупное действие определяется, вероятно, уровнем нагрузки, частотой, продолжительностью действия.

Очевидно, что существует некий порог накопленных негативных влияний, превышение которого ведет к переходу функциональных нарушений ССС в структурные и метаболические. В свете современных данных о роли вазоактивных факторов смеем предположить, что вначале повышение АД могло иметь компенсаторно-приспособительный характер — как один из механизмов увеличения парциального давления кислорода в тканях при снижении их оксигенации. С этим, вероятно, связано длительное бессимптомное течение АГ, приведшее, в частности, к запоздалому обращению к врачу и несвоевременной диагностике, т.е., только на 2–3 клинических ст. заболевания. Очевидно, что состояние ССС ЛПА определялось не только абсолютными значениями дозы, но и путями

поступления (внешнего и/или внутреннего) и видом ИИ (преимущественного γ -излучение), скоростью накопления радиоизотопов в организме, возрастом, исходным состоянием здоровья, индивидуальными, в т.ч. конституциональными особенностями, условиями жизнедеятельности (образ жизни и привычки), отношением к своему здоровью. Анализ анамнестических данных подтвердил негативное влияние на скорость трансформации функциональных расстройств ССС в атеросклеротические изменения сосудов целого ряда других современных факторов, присутствовавших в жизни ЛПА как до, так и после работ на ЧАЭС, — техногенных, связанных с профессиональной деятельностью и/или бытовых (рисунок 2). Свои роли, очевидно, сыграли низкая осведомленность ЛПА о необходимости контроля АД, и несовершенство организации диспансерного наблюдения в тот период времени.

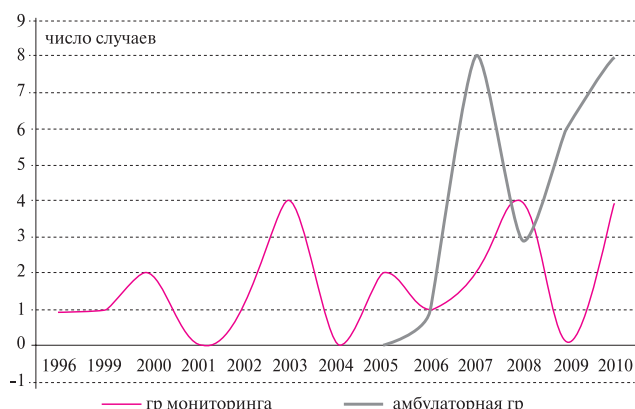
В этой связи вполне закономерно возникает вопрос — что же оказалось более патогенным для сосудов? Только ли действие ИИ или кумуляция в последующие 10 лет, прошедшие после возвращения из Чернобыля и предшествовавшие соматической декомпенсации, всей совокупности разнообразных ФР, присутствовавших в повседневной жизни этих людей?

Представляется особенно важным подчеркнуть, что по прошествии 24 лет после поставарийных работ у большинства (62,7%) пациентов с изначально установленными изменениями МЦР, получавших патогенетическую терапию, функциональные показатели миокарда оставались стабильными. В субэпикардиальных КА не появились видимые признаки атеросклероза, чего нельзя сказать о периферических артериях. Анализ возможных причин выявленных различий установил, что в динамике изменений со стороны ССС важную роль играл образ жизни и привычки обследуемых лиц, их отношение к своему здоровью (рисунок 2). Результаты многолетних исследований свидетельствуют о том, что воздействие малых доз ИИ в обсуждаемой когорте, если и оставляло системные структурные нарушения в сосудах МЦ уровня, то в дальнейшем — при благоприятных условиях — такие изменения оказывали адаптивную роль для метаболических процессов и стабилизирующую — для ССС. Отказ от курения, адекватная возмозможностям и регулярная физическая нагрузка (ФН), снижение уровня тревожности, воздержание от избыточной алкоголизации, рациональное трудоустройство в сочетании со своевременной и адекватной медикаментозной терапией, в случае возникавшей необходимости, т.е. активное сотрудничество пациентов с врачом, делали прогноз для здоровья и жизни ЛПА благоприятным (рисунок 3). Однако чтобы ответить на вопрос, отсрочка ли это развития атеросклероза КА и его грозных осложнений или устойчивый протективный сосудистый эффект ИИ в малых дозах — могли бы помочь дальнейшие исследования.



Примечание: ИМТ — избыточная масса тела; ПЭН — психоэмоциональное напряжение; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Рис. 2 Распространенность основных ФР в подгруппах ЛПА на ЧАЭС с МСФ и АСФ ИБС.



Примечание: данные наблюдения амбулаторной группы доступны только с 2005г.

Рис. 3 Динамика летальных исходов в группе мониторинга и ликвидаторов, наблюдавшихся не регулярно либо отказавшихся от сотрудничества с врачами (амбулаторная группа).

Результаты длительного мониторинга здоровья ЛПА на ЧАЭС позволяют сделать ряд заключений. В частности, у значительного числа участников ЛПА на ЧАЭС (70%) спустя 1,4-15,2 года после возвращения из Чернобыля, развивалась АГ. Этот феномен имел явную связь с возрастом пребывания в зоне аварии, т.к. манифестировал в 3-4 декадах жизни. Далее — в 4-5 декадах жизни (30-45 лет) — у 58,9% участников ЛПА диагностировали КМСБ, а спустя еще десятилетие у 37% из них проявлялся стенозирующий атеросклероз КА. В развитии заболеваний ССС в этой когорте пациентов наблюдалось несколько стадий (стд.): I стд. На протяжении 8-10 лет после контакта с ИИ — стд. функциональных нарушений с последующей стабилизацией, ограничивавшейся развитием АГ; II стд. (10-15 лет) — дальнейшего патоморфоза структуры и функции ССС с прогрессированием тяжести АГ и клинической манифестацией ИБС, но без явных признаков атеросклероза КА и, наконец, III — метаболическая стадия — с формированием мультифокального (в первую очередь периферического) атеросклероза. Действительно, признаки атеросклероза периферических

артерий в различных сосудистых бассейнах оказались наиболее частыми и достигали у больных с обеими формами ИБС 87% и 75%, соответственно (таблица 1).

Привлекает внимание еще один — не менее интересный и важный — аспект. Как показали функционально-лабораторные и морфологические исследования, в основе клинических проявлений в виде недифференцированной ВСД лежали структурное и функциональное ремоделирование сосудов МЦР. Последствием таких изменений сосудистой стенки становится снижение интенсивности гомо-гистиоцитарного обмена и уровня потребления кислорода, а как следствие — изменение характера энергетического метаболизма и его гормональной регуляции. Манифестация клинических жалоб в наблюдаемой когорте людей оказалась сопряженной с развитием специфических метаболических нарушений — латентной инсулинорезистентности (ИР) на фоне сниженного потребления кислорода. А спустя 10-15 лет проявились дислипидемия (ДЛП) в купе с клинико-функциональными признаками атеросклероза сосудов [23-25]. Именно от скорости и условий протекания метаболических трансформаций, вероятно, зависели исходы первой — функциональной стд. развившихся нарушений. Благоприятный исход выявленных у ЛПА в начале мониторинга структурно-функциональных сосудистых и метаболических нарушений имел место при рациональном трудовом устройстве, отказе от курения, адекватной возможности, но регулярной ФН, снижении уровня тревожности, воздержании от избыточной алкоголизации, своевременной и адекватной медикаментозной терапии (в случае возникшей необходимости). Напротив, при несоблюдении этих условий в 40% случаев исходами стали фатальные осложнения — ИМ, МИ и/или ВКС даже при отсутствии грубых атеросклеротических изменений со стороны ССС.

Заключение

Понимание сущности возможного влияния ИИ в малых дозах на ССС позволяет рационально и эффективно решать целый ряд клинических, психологических, профилактических и социальных задач. Знание врачами общей практики объективных диагностических признаков и ранних предикторов нарушений со стороны ССС, патогномичных клинических симптомов в этой когорте пациентов и их признание могут помочь клиницистам разработать способы и пути профилактических и/или (в случае возникшей необходимости) экстренных лечебных вмешательств. Кажется также очевидным, что лица, контактирующие с профессиональными ФР, в т.ч. с ИИ даже кратковременно и в малых дозах, подобно участникам ЛПА на ЧАЭС, должны постоянно находиться под наблюдением кардиолога, осведомленного о ранних диагностических предикторах сердечно-сосудистой дисфункции и механизмах их развития, регулярно проходить кардиологическое

обследование, курсы реабилитационных и профилактических, включая обучающие здоровому образу жизни, программ. Видимо назрела необходимость создания адекватного диагностического медицинскогостандарта с перечнем анамнестических, клинических, функциональных, инструментально-лабораторных и других маркеров для этой категории пациентов.

Опыт работы с представленной когортой показал, что своевременная диагностика и коррекция зарождающегося и/или формирующегося болезненного процесса в ССС может направить его дальнейшую динамику в оздоравливающее («горемезисное») русло.

Литература

- Alexahin R.M. Exposure doses to humans and biota in the modern world: State-of-the art and some topical problems. Medical Radiology and Radiation Safety 2009; 4(54): 25-31. Russian (Алексахин Р.М. Дозы облучения человека и биоты в современном мире: состояние и некоторые актуальные проблемы. Мед радиол радиац безопасн 2009; 4(54): 25-31).
- Amelina O.B., Sokolova L.A. Peculiarity of defeats of organ-targets in Liquidators of Aftereffects of Chernobyl Nuclear Power Station, with arterial hypertension. Herald SPs-MAS by I.I.Mechnikova 2007; 2 (Suppl.): 7-8. Russian (Амелина О.В., Соколова Л.А. Особенности поражения органов-мишеней у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции, страдающих артериальной гипертензией. Вест СПбГМА им. И.И.Мечникова 2007; 2 (приложение): 7-8).
- Beldiev S.N. Once again about "endemia" arterial hypertension at Russia and new approach its prevention. Klin. Med. 2010; 3: 77-8. Russian (Бельдиев С.Н. Еще раз об «эндемии» артериальной гипертонии в России и «новых» подходах к ее профилактике. Клин мед 2010; 3: 77-8).
- Bushmanov A.Yu., Kretova E.Yu., Norubarov F.S. Total cholesterol of blood at wokers radiochemical enterprise to long expose low-dose radiation. Medical Radiology and Radiation Safety 1995; 3(40): 12-3. Russian (Бушманов А.Ю., Кретова Е.Ю., Торубаров Ф.С. Содержание холестерина в крови у работников радиохимического предприятия, подвергшихся длительному воздействию облучения в малых дозах. Мед радиол радиац безопасн 1995; 3(40): 12-3).
- Bychkovskaya I.B., Stepanov R.P., Fedortseva R.F. Determined aftereffects of low-dose radiation. Specific long-living cellular effects in vascular endothelium. Medical Radiology and Radiation Safety 2000; 1(50): 26-35. Russian (Бычкова И.Б., Степанов Р.П., Федорцева Р.Ф. Детерминированные последствия действия излучения в малых дозах. Особые долгоживущие клеточные эффекты в эндотелии кровеносных сосудов. Мед радиол радиац безопасн 2000; 1(50): 26-35).
- Vorobjev A.I., Stepanov R.P. Radiation and blood vessels. M.: Energoatomizdat 1985: 296. Russian (Воробьев Е.И., Степанов Р.П. Ионизирующее излучение и кровеносные сосуды. М.: Энергоатомиздат 1985; 296 с).
- Vorobjev A.I., Domracheva E.V., Klevezal G.A et al. Doses of radiation exercise and epidemiology occupational in Chernobyl region. Ter. archiv 1994; 7: 3-5. Russian (Воробьев А.И., Домрачева Е.В., Клевезаль Г.А. и др. Дозы радиационных нагрузок и эпидемиологические исследования в Чернобыльском регионе. Тер архив 1994; 7: 3-5).
- Galstyan I.A., Guskova A.K., Nadejina N.M. Consequences of radiation exposure resulted from Chernobyl nuclear plant accident: analysis of clinical date. Medical Radiology and Radiation Safety 2007; 4(52): 5-13. Russian (Галстян И.А., Гуськова А.К., Надежина Н.М. Последствия облучения при аварии на ЧАЭС: анализ клинических данных. Мед радиол радиац безопасн 2007; 4(52): 5-13).
- Gorshkova T.A. Some regularity adapt response grow up populations Saccharomyces cerevisiae on have effect ionizing radiation. Radiation and risk 2006; 1-2(15): 59-67. Russian (Горшкова Т.А. Некоторые закономерности адаптивного ответа растущих популяций Saccharomyces cerevisiae на действие ионизирующего излучения. Радиация и риск 2006; 1-2(15): 59-67).
- Guskova A.K. Radiation medicine and its significance at science-practical work of internists. Clin. Med. 2006; 2: 4-7. Russian (Гуськова А.К. Радиационная медицина и ее значимость в научно-практической деятельности интерниста. Клин мед 2006; 2: 4-7).
- Doschenko V.N. Prohylaxis and diagnostic of radiation disease in period starting and masterinh of nuclear manufacture at MA "Majak" / Editor Buldakov L.A. M.: PubAT 1995: 57-72. Russian (Дощенко В.Н. Профилактика и диагностика лучевых заболеваний в период пуска и освоения атомного производства на по "Маяк". Под ред. Л.А.Булдакова. М.: ИздАТ 1995: 57-72).
- Isaeva N.A., Torubaov F.S. Anxiety-depression disorder at liquidators of aftereffects of Chernobyl Nuclear Power Station in distant period: medical by method biologist adverse bond. Medical Radiology and Radiation Safety 2009; 4(54): 42-6. Russian (Исаева Н.А., Торубаров Ф.С. Тревожно-депрессивные расстройства у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленный период: лечение методом биологической обратной связи. Мед радиол радиац безопасн 2009; 4(54): 42-6).
- Kabasheva N.Ya., Okladnikova N.D., Mamakova O.V. Causes of death and morphological characteristics of cardiovascular system in remote period after chronic exposure to radiation. Kardiologiya 2000; 11: 78. Russian (Кабашева Н.Я., Окладникова Н.Д., Мамакова О.В. Причины летальных исходов и морфологическая характеристика сердечно-сосудистой системы в отдаленном периоде после хронического облучения. Кардиология 2000; 11: 78).
- Karpov A.B., Litvinenko T.M., Semenova Yu.V., Ziablov Yu.I. Morbidity acute infarct myocardium in personnel of radiation dangerous industry. Sib. Med. J. (Tomsk). 2003; 18 (5): 36-40. Russian (Карпов А.Б., Литвиненко Т.М., Семенова Ю.В., Зяблов Ю.И. Заболеваемость острым инфарктом миокарда среди персонала радиационно опасных производств и населения; проживающего в зоне их расположения. Сиб мед ж (Томск) 2003; 5: 36-40).
- Katelnitskaja L.I. Cardiovascular pathology of Chernobyl liquidators Cardiovascular Therapy and Prevention 2005; 4 (suppl. 4): 54. Russian (Кательницкая Л.И. Кардиоваскулярная патология у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4 (приложение 4): 54).
- Kovaliova L.I., Lyubchenko P.N., Shirocova E.B. Polycardiography-based Remote Myocardial Contractibility in Liquidators of Aftereffects of Chernobyl Nuclear Power Station Catastrophe. Medical Radiology and Radiation Safety 2004; 2(49): 17-21. Russian (Ковалева Л.И., Любченко П.Н., Широкова Е.Б. Сократительная способность миокарда по данным поликардиографии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде. Мед радиол радиац безопасн 2004; 2(49): 17-21).
- Korok E.V., Sumin A.N., Bezdenegnoch A.V. Gender peculiarity of surgical interventions at some vessel regions. Sib. Med. J. (Tomsk). 2010; 25 (2) (Suppl 1): 173-5. Russian (Корок Е.В., Сумин А.Н., Безденежных А.В. и др. Гендерные особенности оперативных вмешательств на некоторых сосудистых бассейнах. Сиб мед ж (Томск) 2010; 25(2) (прилож. 1): 173-5).
- Koterov A.N. The molecular and cellular especial features caused the low dose ionizing radiation effects. Medical Radiology and Radiation Safety. 2000; 5(45): 5-20. Russian (Котеров А.Н. Молекулярно-клеточные закономерности;

- обуславливающие эффекты малых доз ионизирующего излучения. Мед радиол радиац безопасн 2000; 5(45): 5-20.
19. Koterov A.N. Reflections of participant in connection III International symposium "chronic radiation affect: medico-biology effects. Medical Radiology and Radiation Safety. 2006; 2(51): 24-30. Russian (Котеров А.Н. Размышления участника симпозиума по поводу III Международного симпозиума «Хроническое радиационное воздействие: медико-биологические эффекты». Мед радиол радиац безопасн 2006; 2(51): 24-30).
20. Krajushkina N.P., Ermolova S.V., Kapilevich L.V., Chernogorjuk G.E. Morbidity and mortality of Chernobyl liquidators. Publichealth RF. 2006; 1: 34-6. Russian (Краюшкина Н.П., Ермолова С.В., Капилевич Л.В., Черногорюк Г.Э. Заболеваемость и смертность участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Здравоохран РФ 2006; 1: 34-6).
21. Kutuzova A.V., Leliouk V.G., Guskova A.K. The heart status of humans exposed to ionizing radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2002; 3(47): 66-79. Russian (Кутузова А.В., Лелюк В.Г., Гускова А.К. Состояние сердца у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения. Мед радиол радиац безопасн 2002; 3(47): 66-79).
22. Legeza V.I. Chernobyl liquidators – 10 years after. Ther. Archives. 1998; 1: 77-9. Russian (Легеза В.И. Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС – 10 лет спустя. Тер архив 1998; 1: 77-9).
23. Lyubchenko P.N., Gorencov R.V., Agaltsov M.V., Shirocova E.B. Ultrasound characteristics of common carotid arteries in Chernobyl wreckers late after the accident. Ther. Archives. 2002; 4: 59-62. Russian (Любченко П.Н., Горенков Р.В., Агалцов М.В., Широкова Е.Б. Ультразвуковая характеристика общих сонных артерий у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде. Тер архив 2002; 4: 59-62).
24. Lyubchenko P.N., Kovaleva L.I., Shyrocov E.B. Status of cardiovascular system of Chernobyl liquidators. Klinikal. Med. 2004; 6: 30-3. Russian (Любченко П.Н., Ковалева Л.И., Широкова Е.Б. Состояние сердечно-сосудистой системы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Клин мед 2004; 6: 30-3).
25. Methyaeva N.A., Kharitonova V.V. Evaluation of cardiovascular status of Chernobyl liquidators by the ECG data. Medical Radiology and Radiation Safety. 2000; 2(45): 50-4. Russian (Метляева Н.А., Харитонов В.В. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС по данным клинко-электрокардиографического обследования. Мед радиол радиац безопасн 2000; 2(45): 50-4).
26. Methyaeva N.A. Diagnosis of early changes of cardiovascular status of patients with acute radiation syndrome and Chernobyl liquidators applying ECG data. Medical Radiology and Radiation Safety. 2004; 2(49): 31-9. Russian (Метляева Н.А. Диагностика ранних клинко-электрокардиографических изменений сердечно-сосудистой системы у лиц; перенесших острую лучевую болезнь и у работников атомной промышленности; принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Мед радиол радиац безопасн 2004; 2(49): 31-9).
27. Method definition groups-risk amongst population after radiation-exposed in consequence radiative wrecks on principal radioactive indicator pathology (cancer thyroid and leukosis). Benefit for physicians. Obninsk 2007. Russian (Методика определения групп риска среди населения, подвергнувшегося облучению в результате радиационных аварий по основным индикаторным патологиям радиационного воздействия (рак щитовидной железы и лейкоз). Пособие для врачей. Обнинск 2007).
28. Nikitin G.Yu., Barabanova A.V., Nadejina N.M. et al. Level cholesterol in circulate blood immune complex of people at distant consequence of acute radiation disease. Medical Radiology and Radiation Safety. 1994; 1(39): 53-6. Russian (Никитин Г.Ю., Барабанова А.В., Надежина Н.М. и др. Уровень холестерина в циркулирующих иммунных комплексах крови людей в период отдаленных последствий острой лучевой болезни. Мед радиол радиац безопасн 1994; 1(39): 53-6).
29. Okladnikova N.D., Pesternikova V.S., Sumina M.V., Azizova T.V. Consequences and outcomes of acute radiation disease. Medical Radiology and Radiation Safety. 2000; 2(45):16-23. Russian (Окладникова Н.Д., Пестерникова В.С., Сумина Н.В. и др. Последствия и исходы острой лучевой болезни человека (40-45 лет наблюдения). Мед радиол радиац безопасн 2000; 2(45):16-23).
30. Petin V.G., Morozov I.I., Kabakova N.M., Gorshkova T.A. Some effects radiative hormesis on bacterial and yeastnel cells. Radiation biology and Radioecology 2003; 2(43): 176-8. Russian (Петин В.Г., Морозов И.И., Кабакова Н.М., Горшкова Т.А. Некоторые эффекты радиационного гормезиса бактериальных и дрожжевых клеток. Радиационная биология и радиационная экология 2003; 2(43): 176-8).
31. Poltavskaja M.G., Surkin A.L., Plaksina A.L. et al. (Damage heart after radiotherapeutics in remote. Kardiologiya 1996; 4(36): 99-102. Russian (Полтавская М.Г., Сыркин А.Л., Плаксина Н.А. и др. Поражения сердца в отдаленные сроки после лучевой терапии. Кардиология 1996; 4(36): 99-102).
32. Razuvaev A.S., Kurjanov P.S., Valieva O.A. et al. Influence outward ionizing radiation by development intima hyperplasia after balloon damage of artery rabbit. Region. Circulation and Microcircul. 2008; 3(27): 63–70. Russian (Разуваев А.С., Курьянов П.С., Валиева О.А. и др. Влияние внешнего ионизирующего излучения на развитие интимальной гиперплазии после баллонного повреждения подвздошной артерии кролика. Регион кровообращ микроциркул 2008; 3 (27): 63–70).
33. Rjabuhin Yu.S. Low dose ionizing radiation and healthy: systemic approach (analytic survey). Medical Radiology and Radiation Safety 2000; 4(45): 35-46. Russian (Рябухин Ю.С. Низкие уровни ионизирующего излучения и здоровье: системный подход (аналитический обзор). Мед радиол радиац безопасн 2000; 4(45): 35-46).
34. Telkova I.L., Teplyakov A.T., Taranov S.V., Fedorov A.Yu. Diagnosis of state heart and vessels by long influence of small dose ionizing radiation. In coll. Systematic materials "Organization medical service, peculiarity diagnosis, treatment and rehabilitation peoples with ionizing radiation". Editor Kapilevich L.V. and Sivachenko V.N. Tomsk: "Graphica" 1999. p. 66–71. Russian (Телкова И.Л., Тепляков А.Т., Таранов С.В., Федоров А.Ю. Диагностика состояния сердца и сосудов у больных при длительном воздействии малых доз ионизирующего излучения. В сборн. метод. материалов «Организация медицинского обслуживания, особенности диагностики, лечения и реабилитации людей, подвергшихся воздействию радиации». Под ред. Капилевича Л.В., Сиваченко В.Н. Томск: «Графика» 1999; 66-71).
35. Teplyakov A.T., Telkova I.L. Method of diagnosis chronic ischemic heart disease. Patent RU №2200951 C2 20.03.2003. Bull. №8: 10 p. Russian (Тепляков А.Т., Телкова И.Л. Способ диагностики хронической ишемической болезни сердца. Патент RU № 2200951 C2. Официальный Бюлл. Российского агентства по патентам и товарным знакам «Изобретения. Полезные модели» 2003; 8: 10 с).
36. Telkova I.L., Teplyakov A.T. Clinical and pathophysiology aspects of influence chronical hypoxia/ischemia at energetic metabolism myocardium. Survey. Klin. Medicine 2004; 3: 4-11. Russian (Телкова И.Л., Тепляков А.Т. Клинические и патофизиологические аспекты влияния хронической гипоксии/ишемии на энергетический метаболизм миокарда. Обзор литературы. Клин мед 2004; 3: 4-11).
37. Telkova I.L. Part of hyperinsulinemia at pathogenesis and clinical manifestation of CHD. In collective monography "Coronary and cardiac insufficiency" / Editor-in-chief R.S.Karpov. Tomsk: STT. 2005; 74–107. Russian (Телкова И.Л. Роль гиперинсулинемии в патогенезе и клинических проявлениях ИБС. В коллективной монографии «Коронарная и сердечная недостаточность» /под общей ред. Р.С.Карпова. Томск: STT 2005; 74-107).
38. Telkova I.L., Krulov A.L., Golcov S.G., et al. Hyperinsulinemia and microvascular alteration of coronary arteries – possible criterion of diagnostic of ischemic disfunction myocardium. Klin. Medicine 2005; 6: 43-7. Russian (Телкова И.Л., Крылов А.Л., Гольцов С.Г. и др. Гиперинсулинемия при микрососудистом поражении коронарных артерий как возможный диагностический критерий ишемической дисфункции миокарда. Клин мед 2005; 6: 43-7).
39. Telkova I.L., Fadeev M.V. Peculiarity manifestation of acute myocardial infarction with microvascular alteration of coronary arteries. Vestnic aritm. 2007; 47: 64-7 Russian (Телкова И.Л., Фадеев М.В., Кондратьев М.Ю., Тепляков А.Т. Особенности течения острого инфаркта миокарда у больного с микрососудистым поражением коронарных артерий. Вест аритмол 2007; 47: 64-7).
40. Teplyakova O.V., Chernov V.I., Lichmanov Yu.B. Peculiarity of vegetal disorders with Chernobyl liquidators et remote periods; binding with syndrome of chronic pain. Sib. Med. J. (Tomsk). 2007; 1: 69-73. Russian (Теплякова О.В., Чернов В.И., Лишманов Ю.Б. Особенности вегетативных расстройств у ликвидаторов аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде; связь с синдромом хронической боли. Сиб мед ж (Томск) 2007; 22(1): 69-73).

Стрессорные изменения гемодинамики при типе личности Д у здоровых лиц молодого возраста

Сумин А. Н.^{1*}, Сумина Л. Ю.², Барбараш Н. А.³

¹УРАМН НИИ КПССЗ со РАМН; ²Областной клинический госпиталь ветеранов войн; ³Кемеровская государственная медицинская академия. Кемерово, Россия

Цель. Изучить стрессорные изменения показателей гемодинамики в ответ на тест с устным счетом (ТУС) у здоровых лиц молодого возраста в зависимости от типа личности Д.

Материал и методы: Проведено обследование 80 здоровых (19 юношей и 61 девушка), средний возраст 18,8±0,2 года. Всем обследуемым оценивали психологический статус с помощью опросников DS-14, Шкала депрессии и Спилберга-Ханина, проводили ТУС с оценкой реакции показателей гемодинамики.

Результаты. Тип личности Д (дистрессорный) выявлен среди 32,5% обследованных. Наличие типа Д среди здоровых студентов сочеталось с высоким уровнем личностной и ситуационной тревожности (ЛТр и СТр) и более высокими значениями по шкале депрессии, чем у студентов типа не-Д. У студентов с типом личности Д отмечались большие изменения систолического артериального давления (САД) в ходе ТУС ($p=0,05$) в отличие от типа не-Д. Выявлена существенная связь между уровнем социального подавления и максимальной частотой сердечных сокращений (ЧСС)

в ходе теста ТУС ($r=-0,238$; $p=0,034$). У юношей отмечена средней силы корреляционная связь между наличием типа личности Д и изменениями ЧСС ($r=-0,508$; $p=0,026$), а также между уровнем негативной возбудимости и динамикой ЧСС в ходе ТУС ($r=0,469$; $p=0,043$).

Заключение. Дистрессорный тип личности встречается почти у трети обследованных здоровых лиц молодого возраста. Наличие типа Д и выраженность изменений по его подшкалам коррелировали с реакцией гемодинамик при проведении ТУС, при этом отмечены гендерные различия в этих соотношениях. Полученные данные проясняют возможные механизмы влияния типа личности Д на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, а также их прогноз.

Ключевые слова: тип личности Д, стресс-реактивность гемодинамики.

Поступила 12/01-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 70-76

Stress-related hemodynamic response in healthy young individuals with Type D personality

Sumin A. N.^{1*}, Sumina L. Yu.², Barbarash N. A.³

¹Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences; ²Regional Clinical Hospital for War Veterans; ³Kemerovo State Medical Academy. Kemerovo, Russia

Aim. To investigate the association between the stress-related hemodynamic response during the mental calculation test (MCT) and the presence of Type D personality in healthy young individuals.

Material and methods. The study included 80 healthy individuals (19 men and 61 women; mean age 18,8±0,2 years). Psychological status examination included the DS-14 scale, depression scale, and Spielberger-Khanin scale. MCT was performed with simultaneous assessment of hemodynamic response.

Results. Type D personality (distressed type) was observed in 32,5% of the participants. Among young students, Type D personality was associated with higher levels of trait and state anxiety (TA and SA), as well as higher depression scale scores, compared to students without Type D personality. Type D personality was also linked to a more pronounced response of systolic blood pressure (SBP) during MCT

($p=0,05$). There was a strong correlation between social inhibition levels and maximal heart rate (HR) during MCT ($r=-0,238$; $p=0,034$). Young men demonstrated a moderate correlation between Type D personality and HR response ($r=-0,508$; $p=0,026$), as well as between negative affectivity levels and HR response during MCT ($r=0,469$; $p=0,043$).

Conclusion. Distressed personality type was observed in one-third of healthy young participants of the study. Type D personality and its subscales correlated with the hemodynamic response during MCT, with some gender-specific features observed. These findings clarify potential mechanisms of Type D personality effects on the development and prognosis of cardiovascular disease.

Key words: type D personality, stress-related hemodynamic response.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3):70-76

Известен ряд психологических факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — такие, как депрессия [1,2], низкий уровень социальной поддержки [3], гнев и враждебность [4-6]. Еще один ФР изучается сравнительно недавно — это тип личности Д (или дистрессорный тип) [7], к которому относятся лица, испытывающие одновременно

высокий уровень негативной возбудимости и социального подавления [8]. Тип Д характеризуется тенденцией переживать негативные эмоции без выражения этих эмоций в социальных взаимодействиях. Значение выделения типа личности Д у кардиологических больных трудно поставить под сомнение, поскольку при ряде патологий: сердечная

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: sumian@cardio.kem.ru

Тел.: (3842) 64-44-61

[*Сумин А.Н. (*контактное лицо) — заведующий лабораторией патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, ²Сумина Л.Ю. — заведующая оргметодотделом, ³Барбараш Н.А. — профессор кафедры нормальной физиологии].

недостаточность (СН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), состояние после инфаркта миокарда (ИМ), после операции коронарного шунтирования (КШ), чрескатетерных вмешательств на коронарных артериях (КА), при периферическом атеросклерозе показано его неблагоприятное влияние на качество жизни (КЖ) и прогноз [9]. Остается неясным, насколько концепция типа личности Д применима к отличным от западноевропейских социально-экономических и культуральных условий (до настоящего времени почти все работы вышли из клиник Голландии и Бельгии) [9]. Также недостаточно сведений о причинах отмечающейся связи между наличием типа личности Д и ССЗ. Высказывается предположение, что влияние типа личности Д может быть опосредовано как поведенческими, так и психофизиологическими механизмами. Среди первых рассматривают такие особенности поведения лиц с типом Д, как склонность к самообману, нежелание контактировать с врачами по поводу своего заболевания, нездоровый стиль жизни [9,10]. Лица с типом Д менее склонны к физическим упражнениям и здоровому питанию [10-12], не готовы заботиться о своем здоровье [13], более склонны к табакокурению [10,11]. В производственных условиях такие люди чаще испытывают проблемы: дисбаланс усилий и вознаграждения, сверхконкурентность, ощущение неблагоприятных условий труда, существенные трения во взаимодействии с начальством и сослуживцами [14]. Среди психофизиологических факторов отмечают связь типа Д с иммунной активацией [15], уровнем циркулирующего фактора некроза опухоли (ФНО) [16], повышенной продукцией кортизола [17-19]. Высказывается также предположение о взаимосвязи между типом личности Д и кардиоваскулярной реакцией на стрессор, хотя в опубликованных работах эта связь прослеживается с заметными оговорками [17,20], что, по-видимому, требует проведения дальнейших исследований.

Целью настоящей работы было изучить стрессорные изменения показателей гемодинамики в ответ на тест с устным счетом (ТУС) у здоровых лиц молодого возраста в зависимости от наличия типа личности Д.

Материал и методы

Проведено обследование 80 студентов-медиков 2-го курса на кафедре нормальной физиологии Кемеровской Государственной медицинской академии: 19 юношей и 61 девушка, средний возраст $18,8 \pm 0,2$ года. Критерием исключения из исследования было наличие хронических заболеваний. Уровень здоровья студентов оценивали по методике Г.Л.Апанасенко [21], основанной на балльной оценке соотношения массы тела (МТ) и роста, жизненной емкости легких, силы мышц кисти, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и систолического артериального давления (САД) в покое, а также времени

восстановления ЧСС после 20 приседаний за 30 сек. Уровень здоровья обследуемых низкий и ниже среднего (< 7 баллов) также был критерием исключения. Все обследуемые давали информированное согласие на участие в исследовании. Исследования проводили с соблюдением этических стандартов биоэтического комитета Кемеровской государственной медицинской академии, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Оценка принадлежности к типу Д проводилась с помощью опросника DS-14 по двум шкалам: NA (негативная возбудимость) и SI (социальное подавление). При наличии > 10 баллов по каждой из шкал диагностировали тип личности Д. Всех обследованных разделили на две группы (гр.): I – с наличием типа личности Д ($n=19$) и II (не-Д) – без наличия этого типа ($n=61$). В этих гр. были проанализированы следующие показатели: возраст, уровень здоровья, половая принадлежность, уровень депрессии, уровень личностной и ситуационной тревожности (ЛТр и СТр), изменения гемодинамики в ходе ТУС. Уровень депрессии у обследуемых оценивали с помощью опросника «Шкала депрессии», уровень Тр – с помощью опросника Спилбергера-Ханина [21]. У всех участников обследования проводили в течение 3 мин ТУС, заключающийся в вычитании числа из исходного. Параметры гемодинамики: САД и диастолическое АД (ДАД), ЧСС оценивали в исходном состоянии, на первой и третьей мин ТУС, а также через 2 мин после его прекращения.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. При сопоставлении параметрических данных использовали t-критерий Стьюдента для непарных величин, при сопоставлении непараметрических данных – критерий Манна-Уитни. Значимость различий при повторных измерениях оценивали с помощью рангового дисперсионного анализа Фридмана. Взаимосвязи между показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона или методом ранговой корреляции по Спирмену. Различия между гр. считали достоверными при значениях критерия $p < 0,05$.

Результаты

По данным опросника DS-14 наличие типа личности Д (число баллов по каждой из субшкал опросника > 10) было выявлено у 26 обследованных, что составило 32,5% от общего числа включенных в исследование. Гендерных различий в распространенности типа личности Д не установлено – он выявлен у 7 (36,8%) из 19 студентов и у 19 (31,1%) из 61 студенток ($p=0,513$). Среди студентов отмечены несколько большие значения по шкале SI ($0,21 \pm 1,49$) и ниже показатели NA ($9,84 \pm 1,52$), чем у студенток ($9,44 \pm 0,71$ и $11,51 \pm 0,65$, соответственно), но эти различия не достигали статистической достоверности ($p=0,614$ и $p=0,248$, соответственно). не выявлено различий (таблица 1) между гр.

Таблица 1

Общая характеристика и психологический статус обследованных здоровых лиц
молодого возраста в зависимости от наличия типа личности Д

Показатели	I гр. (n=23)	II гр. (n=57)	p
Юноши (n, %)	7 (30,4%)	12 (21,1%)	0,513
Девушки (n, %)	16 (69,6%)	45 (78,8%)	
Возраст (лет)	18,7±0,39	18,8±0,27	0,775
Уровень здоровья по Г.Л. Апанасенко (баллы)	9,91±0,42	9,94±0,31	0,955
NA (баллы)	16,3±0,71	9,0±0,62	0,000001
SI (баллы)	15,6±0,76	7,2±0,60	0,000001
СТр (баллы)	48,5±1,82	42,0±1,24	0,0054
ЛТр (баллы)	50,8±1,36	43,0±1,05	0,000069
Уровень депрессии (баллы)	39,7±1,21	34,7±0,87	0,0017

с наличием и отсутствием типа Д по половому составу, среднему возрасту. Уровень здоровья по Г.Л. Апанасенко ($9,91\pm0,39$ и $9,94\pm0,31$) различался также недостоверно. Применение психологических опросников выявило существенные различия в психологическом статусе изученных групп. Значения средних баллов по шкалам NA и SI были существенно выше у студентов с наличием типа личности Д ($15,9\pm0,7$ и $15,4\pm0,7$), чем при не-Д ($9,3\pm0,6$ и $6,9\pm0,6$, соответственно). При этом у студентов с не-Д средний уровень негативного реагирования достигал почти пограничных значений, но именно по социальному выражению этих негативных эмоций эта гр. наиболее заметно отличалась от лиц с типом Д. Уровень депрессии был выше в I гр. ($39,7\pm1,1$) по сравнению со II гр. ($34,4\pm0,8$). У студентов II гр. уровни ЛТр и СТр не различались между собой – $42,9\pm0,9$ и $42,2\pm1,1$, и уровень Тр находился в пределах умеренной. В I гр. у студентов выявляли более высокие значения ЛТр ($50,8\pm1,2$) по сравнению с СТр ($47,7\pm1,8$), они находились в пределах высокого уровня Тр, и оба эти показателя статистически достоверно были выше, чем у лиц II гр.

При корреляционном анализе по Пирсону у обследованных студентов не выявлено взаимосвязи между выраженностью дистрессорных черт личности по шкалам NA и SI с возрастом и уровнем здоровья по Г.Л. Апанасенко. В то же время

отмечена сильная корреляционная связь ЛТр и уровня депрессии с NA ($r=0,708$ и $r=0,656$, соответственно, $p=0,000001$ в обоих случаях). Взаимосвязь средней силы отмечалась между уровнями СТр и NA ($r=0,364$; $p=0,001$), а также между уровнями ЛТр и депрессии с одной стороны, и значениями по шкале SI, с другой ($r=0,330$; $p=0,003$ и $r=0,366$; $p=0,001$, соответственно). Корреляционный анализ по Спирмену не выявил взаимосвязи между наличием типа личности Д и возрастом, полом и уровнем здоровья обследованных пациентов. В то же время отмечалась средней силы корреляционная связь между наличием типа личности Д и значениями баллов по шкалам СТр ($r=0,288$; $p=0,006$), ЛТр ($r=0,458$; $p=0,00001$) и уровня депрессии ($r=0,394$; $p=0,00011$).

При сопоставлении показателей гемодинамики в ответ на ТУС отсутствовали различия между студентами с типом личности Д и при типа не-Д (таблица 2). Прирост САД в ответ на ТУС у лиц I гр. составил $6,8\pm1,5\%$, во II гр. – $7,2\pm1,2\%$. Для ДАД прирост составил $19,4\pm3,1$ и $21,9\pm1,6\%$, соответственно ($p=0,465$). ЧСС возрастала при типе Д на $11,8\pm3,5\%$, а при типе не-Д – на $14,2\%$ ($p=0,465$). Изменения САД (рисунок 1) в ходе проведения ТУС в I гр. были максимальными на первой мин ТУС с последующим снижением ($p=0,05$ по данным теста Крускала-Уоллеса). У лиц II гр. повышение САД в ответ на ТУС было менее выраженным, это

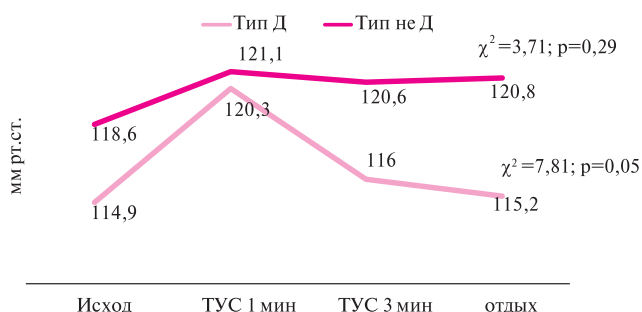


Рис. 1 Динамика САД в ходе ТУС у здоровых студентов в зависимости от наличия типа личности Д.

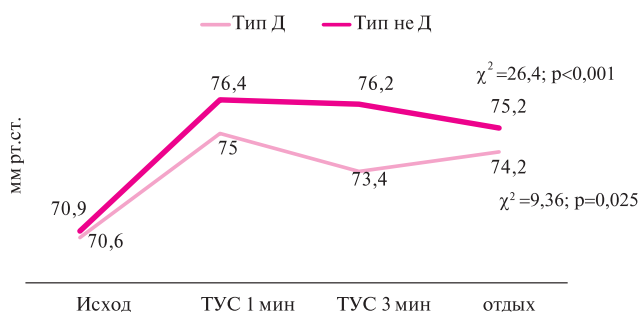


Рис. 2 Динамика ДАД в ходе ТУС у здоровых студентов в зависимости от наличия типа личности Д.

повышение сохранялось и на третьей минуте ТУС и в период отдыха ($p=0,295$). Изменения ДАД и ЧСС в I и II гр. существенно не различались (рисунок 2 и рисунок 3) – в начале ТУС отмечалось достоверное возрастание показателей с последующим сохранением повышения.

Корреляционный анализ выявил существенную связь между числом баллов по шкале НА и уровнем максимальной ЧСС в ходе ТУС ($r=-0,238$; $p=0,034$), а также между возрастом обследуемых и максимальным ДАД ($r=0,249$; $p=0,034$). В то же время не отмечено взаимосвязи между наличием типа Д и изменениями показателей гемодинамики в ходе ТУС. Наблюдалась корреляционная связь между полом обследованных и максимальной ЧСС при выполнении ТУС ($r=0,397$; $p=0,00026$), а также между полом и повышением САД в ходе теста ($r=0,346$; $p=0,0016$).

Это навело на мысль изучить отдельно стресс-реактивность гемодинамики среди юношей и девушек (таблица 3). В исходном состоянии у юношей были существенно выше САД ($p=0,0029$) и ниже ЧСС ($p=0,0012$), чем у девушек. Также у юношей были меньше максимальная ЧСС ($p=0,0001$) и изменения САД ($p=0,0129$) в ходе ТУС по сравнению с девушками. Различались и корреляционные взаимоотношения между психологическими факторами и стресс-реактивностью гемодинамики при анализе их отдельно у юношей и девушек. У юношей отмечена средней силы корреляционная связь между наличием типа личности Д и изменениями ЧСС ($r=-0,508$; $p=0,026$), а также между уровнем НА и динамикой ЧСС в ходе ТУС ($r=0,469$; $p=0,043$), между уровнем СТр и максимальным ДАД ($r=-0,459$; $p=0,048$), между уровнем депрессии и максимальным САД ($r=0,569$; $p=0,011$). У девушек отмечены другие статистически значимые взаимоотношения: между возрастом и максимальным ДАД ($r=0,307$; $p=0,021$), между уровнем ДТр и максимальной ЧСС ($r=-0,301$; $p=0,019$). Также у девушек обнаружена отрицательная корреляционная связь между типом личности Д и приростом ДАД в ходе

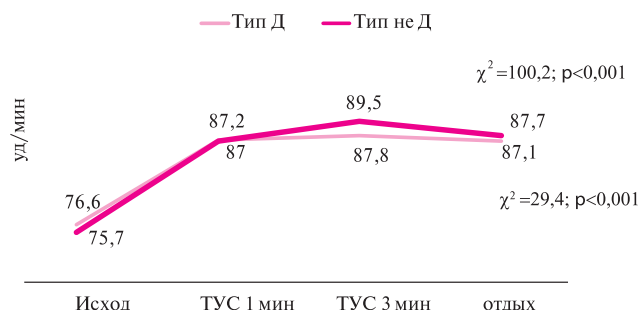


Рис. 3 Динамика ЧСС в ходе ТУС у здоровых студентов в зависимости от наличия типа личности Д.

ТУС, которая имела пограничную статистическую значимость ($r=-0,238$; $p=0,065$).

Обсуждение

В настоящем исследовании у здоровых студентов наличие типа Д сочеталось с высоким уровнем СТр и ЛТр и более высокими значениями по шкале депрессии. При корреляционном анализе выявлена взаимосвязь между подшкалой типа Д, отражающей уровень SI, и уровнем максимальной ЧСС в ходе ТУС. Отмечены статистически значимые связи между типом Д, с одной стороны, и с другой – с негативной возбудимостью и динамикой ЧСС у юношей, пограничные – между наличием типа Д и динамикой ДАД у девушек.

Тип личности Д и психологический статус

Частота выявления типа личности Д в настоящем исследовании заметно не различалась по сравнению с данными, полученными у здоровых лиц разного возраста в европейских странах [11]. Выше, чем в этом исследовании, распространенность типа личности Д была среди городских служащих в Бельгии (средний возраст 32 года) – 36%, среди студентов Великобритании (возраст 20,5 лет) – 38,5%. Реже тип личности Д выявляли среди здоровых лиц из Дании – 25%, среди 2508 обследованных в общей популяции в Нидерландах и Бельгии – 19%, среди здоровых голландцев – 13,3%, среди 12640 обследованных в общей популяции в Венгрии – 9,4%. Такие выраженные различия связаны с неоднородностью

Таблица 2

Изменения показателей гемодинамики во время ТУС у здоровых лиц молодого возраста в зависимости от наличия типа личности Д

Показатели, М±m	I гр. (n=23)	II гр. (n=57)	p
САД исх (мм рт.ст.)	114,9±2,3	118,6±1,8	0,244
ДАД исх (мм рт.ст.)	70,6±1,8	70,9±1,4	0,899
ЧСС исх (уд/мин)	76,6±2,3	75,7±1,8	0,778
САД макс (мм рт.ст.)	122,3±2,2	126,6±1,8	0,168
ДАД макс (мм рт.ст.)	78,0±1,5	80,3±1,3	0,334
ЧСС макс (уд/мин)	90,5±2,5	91,7±2,0	0,731
Δ САД (%)	6,8±1,5	7,2±1,2	0,856
Δ ДАД (%)	19,4±3,1	21,9±1,6	0,465
Δ ЧСС (%)	11,8±3,5	14,2±1,7	0,465

Примечания: исх – в исходном состоянии, макс – максимальное значение во время ТУС, Δ – процент прироста показателя в ходе ТУС.

Таблица 3

Изменения показателей гемодинамики во время ТУС у здоровых юношей и девушек

Показатели, М±m	Юноши (n=19)	Девушки (n=61)	p
САД исх (мм рт.ст.)	125,2±2,8	115,2±1,6	0,0029
ДАД исх (мм рт.ст.)	69,4±2,5	71,3±1,3	0,488
ЧСС исх (уд/мин)	67,9±2,7	78,5±1,5	0,0012
САД макс (мм рт.ст.)	128,6±2,9	124,4±1,6	0,211
ДАД макс (мм рт.ст.)	79,3±2,5	79,7±1,1	0,847
ЧСС макс (уд/мин)	80,7±3,0	94,7±1,7	0,0001
Δ САД (%)	2,8±1,3	8,4±1,2	0,0129
Δ ДАД (%)	19,4±4,0	21,7±1,5	0,524
Δ ЧСС (%)	15,8±2,5	12,8±1,9	0,396

Примечания: исх – в исходном состоянии, макс – максимальное значение во время ТУС, Δ – процент прироста показателя в ходе ТУС.

обследуемых популяций, сформированных либо по территориальному, либо по производственному принципу. Наиболее близкими к настоящим оказалась распространенность типа личности Д среди 890 работников завода в Германии (возраст 40,1 год) – 32,5%. В большинстве работ распространенность типа личности Д колеблется в пределах 25-30%, что очень близко к полученным величинам. В большинстве представленных исследований не отмечалось достоверного влияния пола, возраста и национальности на частоту распространения дистрессорных черт личности [11], что согласуется с полученными сведениями. В некоторых работах небольшие различия все-таки отмечались в сторону незначительного преобладания типа личности Д у женщин, что отличается от полученных данных: несколько чаще тип Д встречался у студентов, чем у студенток. В то же время в единственном из исследований [8], оценивавших гендерные различия значений субшкал опросника DS-14, у женщин выше были значения по шкале NA, а у мужчин – по шкале SI. Эти данные вполне согласуются с полученными результатами.

Взаимосвязь типа личности Д с особенностями психологического статуса также подробно изучалась в западноевропейских популяциях, в которых отмечена связь типа Д с симптомами дистресса, депрессии и Тр [12]. К примеру, в германском исследовании распространенность симптомов депрессии (13,1-15,8%), Тр (45,6-48,5%) и жизненного истощения (61,4-65,2%) была существенно выше среди обследованных с типом личности Д по сравнению с лицами без этого типа не-Д [11]. Тем не менее, считается, что депрессивные симптомы и тип личности Д являются разными формами психологического дистресса. При годичном наблюдении за больными после ИМ у 17% их них имелись симптомы депрессии и в 19% случаев выявлен тип личности Д. Только 7% больных имели обе формы дистресса, и 60% больных с типом Д не имели симптомов депрессии в течение года после ИМ [22]. В отличие от депрессии, которая является патологическим

состоянием, тип личности Д характеризуется нормальным способом реагирования личности. Этот тип является как бы зонтиком, накрывающим несколько эпизодических психологических ФР, отражая общую предрасположенность к развитию дистрессорных реакций и таким образом повышая риск неблагоприятных исходов [9]. С другой стороны, наблюдается кластеризация, взаимное отягощение влияния психосоциальных факторов на риск развития ССЗ и их осложнений [23].

Тип личности Д и стресс-реактивность гемодинамики

В настоящее время реакция гемодинамики на стресс в зависимости от наличия типа личности Д изучалась в отдельных работах [17,20]. В исследовании [17] при отсутствии корреляция между полной конструкцией типа личности Д (т.е. при сочетании NA и SI), каждый из компонентов по отдельности был существенно связан с изменениями, как АД, так и уровня кортизола при стрессе. Авторами выявлены гендерные различия – SI было связано с повышенными изменениями САД и ДАД при стрессе у мужчин. NA и SI коррелировали с изменениями уровня кортизола также только среди мужчин. Авторы считают, что эти данные свидетельствуют о потенциальной патофизиологической роли типа личности Д в развитии ССЗ, особенно у лиц мужского пола.

Были использованы более полные методы оценки психофизиологических реакций с включением сердечного выброса (СВ) и периферического сопротивления (ОПСС) в дополнение к АД и ЧСС. Изучали состояние гемодинамики в восстановительном периоде через 10 мин после завершения ТУС. Для более четкого разграничения лиц с типом Д и типом не-Д в этой работе учитывали пациентов со значениями по шкалам NA и SI из верхней квартили для типа Д (≥ 13 по обоим шкалам) и нижней квартили для типа не-Д (≤ 9 по обоим шкалам). Хотя авторам не удалось выявить различий между типами личности Д и не-Д по изменениям ЧСС, АД и ОПСС при стрессе, впервые отмечено влияние наличия типа Д на изменения СВ при стрессе. Опять же

в этом исследовании отмечены гендерные различия в стресс-реактивности гемодинамики. Мужчины с наличием типа Д имели выше значения СВ в ответ на стресс по сравнению с мужчинами с типом не-Д [20]. В настоящем исследовании, в отличие от выше-приведенных, удалось показать зависимость стрессорных изменений отдельных показателей гемодинамики от наличия типа Д и/или выраженности его компонентов не только у юношей, но и у девушек. При этом выявлены существенные гендерные различия не только в структуре гемодинамических реакций на стресс, но и в их корреляционных связях с наличием типа личности Д и выраженности нарушений по его подшкалам.

Действительно, прямое сопоставление при выполнении ТУС выявляло более высокий исходный уровень АД у мужчин, чем у женщин. Для ЧСС в исходном состоянии отмечена обратная зависимость — она была выше у женщин. В ответ на стресс выраженность этих различий уменьшалась, но, тем не менее, они сохранялись [24]. При анализе вариабельности ритма сердца (ВРС) в условиях стресса у мужчин преобладали симпатические влияния (выше низкочастотный компонент спектра и отношение низко- к высокочастотному компоненту), в то время как у женщин — парасимпатические влияния [25]. В то же время не отмечалось гендерных различий в уровне ощущаемого напряжения [25] и уровне кортизола [24] в ходе ТУС. Полученные данные при изучении стресс-реактивности гемодинамики в смешанной выборке здоровых лиц согласуются с этими сведениями. Поскольку выраженность и направленность гемодинамических реакций на стресс у мужчин и женщин различаются, эти различия могут нивелировать взаимосвязь между типом личности Д и стрессорными изменениями АД и ЧСС.

Клиническое значение исследования

Выявленная взаимосвязь между наличием типа личности Д и стресс-реактивностью гемодинамики имеет существенное клиническое значение. Недавно опубликованный мета-анализ убедительно показал наличие взаимосвязи между реакцией гемодинамики на стресс с последующим обнаружением при проспективном наблюдении у обследованных коронарных ФР: повышенное АД, субклинический атеросклероз, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), проявления ССЗ. При этом связь отмечалась как с повышенной реакцией гемодинамики на стресс, так и с замедленным восстановлением ее после ТУС ($r=0,091$ [95% ДИ: 0,050-0,132], $p<0,001$ и $r=0,096$ [95% ДИ 0,058-0,134], $p<0,001$, соответственно) [26]. Наличие типа Д как хронического психологического ФР приводит к более частым и выраженным гемодинамическим и гормональным изменениям при стрессах повседневной жизни. К примеру, лица с типом

Д ощущают большее напряжение в ходе ТУС по сравнению с типом не-Д [20], у них более высок уровень Тр и депрессивных черт. У здоровых добровольцев концентрация стрессорного гормона — кортизола, в слюне коррелировала с выраженностью и NA, и SI (компонентами типа личности Д) [17]. У больных ИБС с типом Д по сравнению с пациентами типа не-Д выше не только уровень кортизола при пробуждении [18], но и выработка кортизола в течение дня — $4443,3 \pm 2334,1$ нмоль/л и $3252,0 \pm 1810,2$ нмоль/л, соответственно; ($p=0,044$) [19].

Кардиоваскулярная и катехоламиновая реактивность на стресс является стабильной характеристикой индивида на протяжении длительного времени, как показало 18-летнее проспективное исследование [27]. Поэтому перспективной парадигмой в лечении больных с наличием типа Д является использование стресс-лимитирующих вмешательств, способных снизить ощущение повседневного дистресса у данной категории лиц. В настоящее время обсуждается использование, как психологических вмешательств, так и фармакотерапии, подходы альтернативной медицины. Для уменьшения стресса и повышения социализации лиц с наличием типа Д предлагаются к использованию следующие методики: познавательная поведенческая терапия, социальное профессиональное обучение, эмоциональная поддержка, межличностная психотерапия, прогрессивная мышечная релаксация, аутотренинг, диафрагмальное дыхание, визуализация образов, различные формы медитации, гипноза, биологической обратной связи, физические тренировки [28]. Такой широкий список свидетельствует о недостаточной проработке вопроса, поскольку научных фактов по данной проблеме пока нет. Антидепрессанты также могут оказаться полезными для некоторых лиц с типом Д, а блокаторы обратного транспорта серотонина могут снизить уровень негативной аффективности, увеличить социальную уверенность, уменьшить враждебность [28]. Нет сомнений, что дальнейшие исследования психологических и биологических особенностей людей с типом Д могут помочь в разработке терапевтических подходов к улучшению психологического и физического здоровья таких лиц.

Заключение

Проявления психологического дистресса (наличие типа личности Д) встречаются среди 32,5% обследованных здоровых лиц юношеского возраста. Наличие типа Д среди здоровых студентов коррелирует с высоким уровнем ЛТр и СТр и более высокими значениями по шкале депрессии, чем у студентов типа личности не-Д. У студентов с типом личности Д отмечались большие изменения САД в ходе ТУС в отличие от типа не-Д. При корреляционном

анализе выявлена взаимосвязь между подшкалой типа Д, отражающей уровень **SI**, и **уровнем максимальной ЧСС** в ходе ТУС. У юношей отмечены статистически значимые связи между типом Д,

с одной стороны, и **НА** и динамикой **ЧСС**, с другой. У девушек взаимосвязь между наличием типа Д и динамикой **ДАД** при стрессе имеет пограничную статистическую значимость.

Литература

1. Pogosova G.V. Psychological stress and acknowledgement of its value as a first order cardiovascular risk factor. *Kardiologia* 2007; 47(2): 65-72. Russian (Погосова Г.В. Признание значимости психоэмоционального стресса в качестве сердечно-сосудистого фактора риска первого порядка. *Кардиология* 2007; 47(2): 65-72).
2. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(1): 62-71.
3. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, et al. Social support and coronary heart disease: Epidemiologic evidence and implications for treatment. *Psychosom Med* 2005; 67: 869-78.
4. Lavie CJ, Milani RV. Prevalence of hostility in young coronary artery disease patients and effects of cardiac rehabilitation and exercise training. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(3): 335-42.
5. Olson MB, Krantz DS, Kelsey SF, et al.; WISE Study Group. Hostility scores are associated with increased risk of cardiovascular events in women undergoing coronary angiography: a report from the NHLBI-Sponsored WISE Study. *Psychosom Med* 2005; 67(4): 546-52.
6. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *JACC* 2009; 53(11): 936-46.
7. Denollet J, Sys SU, Brutsaert DL. Personality and mortality after myocardial infarction. *Psychosom Med* 1995; 57: 582-91.
8. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med* 2005; 67(1): 89-97.
9. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3(5): 546-57.
10. Williams L, O'Connor RC, Howard S, et al. Type-D personality mechanisms of effect: the role of health-related behavior and social support. *J Psychosom Res* 2008; 64(1): 63-9.
11. Hausteiner C, Klupsch D, Emeny R, et al.; KORA Investigators. Clustering of negative affectivity and social inhibition in the community: prevalence of type D personality as a cardiovascular risk marker. *Psychosom Med* 2010; 72(2): 163-71.
12. Mols F, Denollet J. Type D personality in the general population: a systematic review of health status, mechanisms of disease, and work-related problems. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8(1): 9.
13. Pelle AJ, Schiffer AA, Smith OR, et al. Inadequate consultation behavior modulates the relationship between Type D personality and impaired health status in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2010; 142(1): 65-71.
14. Hanebuth D, Meinel M, Fischer JE. Health-related quality of life, psychosocial work conditions, and absenteeism in an industrial sample of blue- and white-collar employees: a comparison of potential predictors. *J Occup Environ Med* 2006; 48(1): 28-37.
15. Denollet J, Conraads VM, Brutsaert DL, et al. Cytokines and immune activation in systolic heart failure: The role of Type D personality. *Brain, Behavior and Immunity* 2003; 17: 304-9.
16. Conraads VM, Denollet J, De Clerck LS, et al. Type D personality is associated with increased levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha and TNF-alpha receptors in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2006; 113(1): 34-8.
17. Habra ME, Linden W, Anderson JC, Weinberg J. Type D personality is related to cardiovascular and neuroendocrine reactivity to acute stress. *J Psychosom Res* 2003; 55: 235-45.
18. Whitehead DL, Perkins-Porras L, Strike PC, et al. Cortisol awakening response is elevated in acute coronary syndrome patients with Type-D personality. *J Psychosom Res* 2007; 62: 419-25.
19. Molloy GJ, Perkins-Porras L, Strike PC, Steptoe A. Type-D personality and cortisol in survivors of acute coronary syndrome. *Psychosom Med* 2008; 70(8): 863-8.
20. Williams L, O'Carroll RE, O'Connor RC. Type D personality and cardiac output in response to stress. *Psychol Health* 2009; 24: 489-500.
21. Barbarash N.A., Tarasenko N.P., Kuvshinov D.Ju. et al. Assess your health for yourself. Tests for self-control. Tomsk: Charodej 2001; 183 p. Russian (Барбараш Н.А., Тарасенко Н.П., Кувшинов Д.Ю. и др. Оцените свое здоровье сами. Тесты для самоконтроля. Томск: Чародей 2001; 183 с).
22. Denollet J, de Jonge P, Kuyper A, et al. Depression and Type D personality represent different forms of distress in the Myocardial Infarction and Depression - Intervention Trial (MIND-IT). *Psychol Med* 2009; 39(5): 749-56.
23. Pedersen SS, Denollet J, van Gestel YR, et al. Clustering of psychosocial risk factors enhances the risk of depressive symptoms 12-months post percutaneous coronary intervention. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15(2): 203-9.
24. Back SE, Waldrop AE, Saladin ME, et al. Effects of gender and cigarette smoking on reactivity to psychological and pharmacological stress provocation. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33(5): 560-8.
25. Sato N, Miyake S. Cardiovascular reactivity to mental stress: relationship with menstrual cycle and gender. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2004; 23(6): 215-23.
26. Chida Y, Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. *Hypertension* 2010; 55(4): 1026-32.
27. Hassellund SS, Flaa A, Sandvik L, et al. Long-term stability of cardiovascular and catecholamine responses to stress tests: an 18-year follow-up study. *Hypertension* 2010; 55(1): 131-6.
28. Sher L. Type D personality: the heart, stress, and cortisol. *QJM* 2005; 98(5): 323-9.

Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии

Дудинская Е. Н.*, Ткачева О. Н.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»
Минздравоохранения России. Москва, Россия

В последние годы получены данные о возможных механизмах, связанных с D-эндокринной системой, которые участвуют в регуляции в т.ч. уровня артериального давления. Дефицит витамина D ассоциируется с нарушением кальциевого обмена, повышением тонуса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункцией эндотелия, формированием метаболического синдрома. Представленные результаты исследований открывают перспективу применения созданного на основе витамина D нового класса антигипертензивных препаратов.

Целью данного обзора стало представление связанных с обменом витамина D в организме человека механизмов развития артериальной гипертензии.

Ключевые слова: витамин D, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, паратгормон.

Поступила 10/01-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 77-81

Vitamin D role in arterial hypertension development

Dudinskaya E. N.*, Tkacheva O. N.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Recently obtained data have identified potential mechanisms linking D-endocrine system and blood pressure regulation. Vitamin D deficiency is associated with calcium metabolism dysregulation, increased tonus of renin-angiotensin-aldosterone system, endothelial dysfunction, and metabolic syndrome development. The evidence presented suggests a possibility for developing a new, vitamin D-derived class of antihypertensive

medications. This review discusses the mechanisms of arterial hypertension development which are related to vitamin D metabolism in humans.

Key words: vitamin D, arterial hypertension, insulin resistance, renin-angiotensin-aldosterone system, parathormone.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 77-81

С середины XX века дефицит витамина D (D-дефицит) приобрел не только медицинское, но и медико-социальное значение. Причинами D-дефицита являются демографические изменения — старение населения, рост гериатрической патологии, несбалансированное питание, низкий уровень физической активности (ФА), недостаточное пребывание на солнце, уменьшение инсоляции. Необходимо учитывать, что определенное количество дней в году могут быть пасмурными, смог и пыль в городах служат препятствием на пути солнечного света. Все это приводит к тому, что основная масса жителей России испытывает (в результате проживания севернее 35° с.ш.) дефицит гормонотропного солнечного воздействия, что усугубляет проблемы D-дефицита в питании и ведет к дисбалансу гормональной и иммунной систем. К числу заболеваний, связанных с D-дефицитом, относятся **метаболические остеопатии** — рахит, остеопороз, остеомалация, остеодистрофия при хронической почечной недостаточности. Накапливается все больше клинических и экспериментальных данных о влиянии D-дефицита на развитие ряда злокачественных опухолей, сахарного диабета (СД), рассеянного склероза, ревматоидного артрита, туберкулеза, а также некоторых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Рецепторы к витамину D (PBD) экспрессируются многими тканями организма, в частности, эндотелием сосудов, иммунными и эндокринными органами и т.д. (таблица 1).

Витамин D — **собирательное понятие**, объединяющее группу жирорастворимых веществ (таблица 2). Только его дважды гидроксированная форма — продукт эндогенного превращения витамина D₃ (холекальциферола) обладает гормональной активностью.

Витамин D₃ имеет как эндогенное происхождение (синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей из предшественника 7-дегидрохолестерина), так и экзогенное (из животной пищи: рыбьего жира, печени, яичного желтка). Все остальные продукты питания практически лишены витамина D. В связи с этим в ряде стран его специально добавляют в некоторые продукты, например, в молоко, фруктовые соки, маргарин. Напротив, витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм только с растительными продуктами питания (хлеб, молоко), причем весьма в небольших количествах.

Эндогенное образование витамина D₃ — достаточно сложный процесс, имеющий несколько стадий:

- биосинтез скволена и холестерина (ХС);
- превращение ХС в провитамин D₃: 7-дегидрохолестерин;
- образование провитамина D₃ в ходе неферментативной, зависимой от ультрафиолетового света фотохимической реакции;
- термическая трансформация провитамина D₃ в витамин D₃.

Затем эндогенный витамин D₃ и его метаболиты из кожи и/или поступивший с пищей витамин D₃

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: katharina.gin@gmail.com; tkacheva@rambler.ru

(Дудинская Е.Н. (*контактное лицо) — с.н.с. отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний; Ткачева О.Н. — заместитель директора).

с помощью транспортного D-связывающего белка поступает на последующие этапы в печень, почки, где происходит синтез гормона кальцитриола [7].

В физиологических условиях потребность в витамине D составляет по некоторым данным от 400 МЕ/сут. (в большинстве стран при регулярной инсоляции 100 МЕ/сут. за счет фотохимического образования в коже) до 3000 МЕ/сут. у взрослых [12]. Во время беременности и в период грудного вскармливания — 400-500 МЕ/сут., у детей в первый год жизни — 400 МЕ/сут., у людей, живущих на крайнем Севере — до 1000 МЕ/сут., для людей > 60 лет — 600-800 МЕ/сут.

При достаточной и регулярной инсоляции потребность человека в витамине D полностью обеспечивается фотохимическим синтезом в коже. Вот почему витамин D₃ называют «солнечным витамином». Именно фотохимические стадии являются определяющими в деятельности D-гормональной системы. Пищевой источник витамина D выполняет лишь компенсирующую роль в случаях дефицита эндогенного витамина [7].

Фотохимический процесс синтеза витамина D₃ происходит только под воздействием на кожу световой и тепловой энергии с определенными характеристиками. Исходным субстратом реакции синтеза витамина D₃ является провитамин D₃. > 80% продукции витамина D₃ в коже происходит в эпидермисе, а остальное количество — в дерме. Оптимальным излучением для синтеза провитамина D₃ являются лучи с длиной волны 290-300 нм (средняя часть УФ-лучей типа В). Снижение синтеза витамина D₃ в коже с возрастом, возможно, связано с локальным дефицитом субстрата, поскольку уровень 7-дегидрохолестерола в эпидермисе в детстве и подростковом возрасте вдвое выше, чем у взрослых, а в возрасте 20-80 лет снижается на ~ 50% [11].

В 70-х годах XX века раскрытие механизмов метаболизма витамина D в организме и получение активных метаболитов и их аналогов привлекло внимание к их изучению и применению в клинической практике.

Как холе-, так и эргокальциферол гормонально-неактивны, но поступая в печень, они метаболизируются до 25(ОН)D₃ (кальцидиола), а далее в почках под воздействием паратормона (ПТГ) превращаются в кальцитриол [3]. Кальцитриол — самый активный метаболит витамина D, приравняемый по функциям и силе своего действия к гормонам, синтезируется из кальцидиола (25-гидроксивитамин D), который гидроксилируется в почках. Гормональная активность кальцитриола в 10-100 раз выше, чем у кальцидиола. Именно этот гормон усиливает всасывание кальция (Ca) в кишечнике, а если этого недостаточно, то способствует поступлению Ca в кровь из костей, обеспечивая тем самым поддержание постоянной концентрации этого элемента в плазме крови.

Рецепторы к кальцитриолу обнаружены не только в энтероцитах и костях, но и в почках, нейронах, поджелудочной железе, миоцитах поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, клетках костного мозга, иммунокомпетентных клетках, в половых органах. Поэтому функциональная роль витамина-гормона не ограничивается участием в регуляции кальций-фосфорного обмена. Накоплено множество сведений о специфических эффектах кальцитриола, не связанных с его кальциотропной активностью: подавление гиперпролиферации, канцерогенеза, влияние на рост и развитие клеток, модуляция апоптоза, регуляция аутоиммунитета через воздействие на Т- и В-лимфоциты, макрофаги.

Дефицит витамина D и его активного метаболита — кальцитриола обусловлен, прежде всего, D-гиповитаминозом, D-витаминовой недостаточностью или нарушением его рецепции. В настоящее время не существует четких количественных критериев D-дефицита. Согласно некоторым данным, гиповитаминоз D определяется при уровне 25(ОН)D в сыворотке крови < 80-100 нмоль/л (30-40 нг/мл) [2].

ССР остаются в настоящее время наиболее распространенным видом патологии человека и одной из основных причин смерти в индустриальных странах мира [5]. Патогенез ССР, согласно некоторым исследованиям, в определенной мере связан с дефицитом витамина D [15,23]. Прежде всего, это касается артериальной гипертензии (АГ), связь которой с низкой инсоляцией и пониженным уровнем витамина D в сыворотке крови была отмечена еще в 90-е годы XX века. В 1980г было установлено, что нарушения кальциевого гомеостаза, включая гиперпаратиреоз, могут быть вовлечены в механизм развития АГ и доказали существенное снижение экскреции кальция у пациентов с АГ в сравнении с контрольной группой (ГК) ($p < 0,005$) [18]. Многими другими исследователями было показано снижение уровня артериального давления (АД) на фоне длительного приема солей кальция [32].

Была доказана взаимосвязь между концентрацией кальцитриола в сыворотке крови и уровнем АД. При анализе данных исследования NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey International Journal of Endocrinology 3) выявлена обратная достоверная зависимость между содержанием витамина D₃ и показателями АД: в группе (гр.) с содержанием 25(ОН)D₃ > 85,7 нмоль/л уровень систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) были на 3,0 и 1,6 мм рт.ст. ниже, чем в гр. с содержанием 25(ОН)D₃ < 40 нмоль/л, соответственно [26]. D-дефицит ассоциирован с повышенным риском возникновения АГ, что было доказано в исследовании, где была отмечена достоверная, более высокая распространенность АГ (на 30%) у лиц со сниженным содержанием витамина D [17]. Подобные результаты были опубликованы при обследовании 613 мужчин и 198 женщин из Nurses' Health Study и Health Professionals' Follow-Up Study [6].

В свою очередь, существуют данные о том, что повышение концентрации витамина D в сыворотке крови ведет к снижению уровня АД. У 18 пациентов с мягкой формой АГ, получавших экспозицию УФ типа трехкратно в нед. В течение 6 нед. уровень 25(ОН)D₃ возрос на 162%, а АД (САД и ДАД) снизился на 6 мм рт.ст. При экспозиции УФ лучами типа а никаких изменений в содержании витамина D и в уровне АД не было отмечено (УФ лучи типа а не участвуют в синтезе витамина D) [14]. В другом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании с участием 145 пожилых женщин было показано, что терапия витамином D в дозе 800 МЕ и 1200 мг кальция достоверно снижает АД на 9,3% через 8 нед. лечения, тогда как терапия только препаратами кальция в дозе 1200 мг без витамина D снижает АД лишь на 4% ($p = 0,2$) [19].

Возможные биологические механизмы развития АГ вследствие D-дефицита рассмотрены ниже.

В регуляции АД, электролитного гомеостаза важнейшую роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), осуществляющая контроль состояния тонуса сосудов, электролитного состава крови

Таблица 1

Экспрессия PBD в различных органах и системах	
Системы и ткани	Место экспрессии
Эндокринная	Паращитовидные железы, панкреатические островки В-клеток, С-клетки щитовидной железы
Сердечно-сосудистая	Гладкомышечные клетки артерий, кардиомиоциты
Опорно-двигательная	Остеобласты, хондроциты, поперечнополосатая мускулатура
Желудочно-кишечный тракт	Желудок, пищевод, тонкая кишка
Печень	Клетки паренхимы печени
Почки	Канальцы почек, юкстагломерулярный аппарат, подоциты
Репродуктивная	Яички, яичники, матка
Иммунная	Т и В-клетки, тимус, костный мозг
Дыхательная	Альвеолы легких
Кожа	Кератиноциты, волосяные фолликулы
Центральная нервная система	Нейроны

Таблица 2

Источники синтеза витамина D	
Животного происхождения	Растительного происхождения
7-дегидрохолестерин (предшественник)	Эргостерол (предшественник)
Холекальциферол (витамин D ₃)	Эргокальцеферол (витамин D ₂)
Кальцидиол (25-гидрокси-витамин D ₃)	Эркальцидиол (25-гидрокси-витамин D ₂)
Кальцитриол	Эркальцитриол
(1,25-дигидрокси-витамин D ₃)	(1,25-дигидрокси-витамин D ₂)

и водно-солевого обмена. Повышение активности РААС рассматривают в качестве важнейшего звена патогенеза АГ. В некоторых исследованиях показано, что витамин D отчетливо подавляет биосинтез ренина и активности РААС. В эксперименте на мышах, генетически лишенных PBD, наблюдалась повышенная продукция ренина и ангиотензина II (АТ II), развитие АГ, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) сердца, полидипсия. Введение антагониста рецепторов АТ II или ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) предупреждало или нивелировало вышеуказанные нарушения [16]. Позже было установлено, что активация PBD способствует уменьшению ГЛЖ и препятствует активации некоторых компонентов РААС. Интересен тот факт, что подавление секреции ренина витамином D через активацию его рецепторов происходит независимо от кальциевого гомеостаза и нарушений водно-солевого

обмена. В культуре клеток *in vitro* введение активного метаболита – кальцитриола подавляло транскрипцию гена ренина за счет геномного механизма, связанного с воздействием на ядерные PBD, что указывает на способность D-дефицита увеличивать риск развития АГ [13]. У трансгенных мышей с гиперэкспрессией рецептора к витамину D в ренин-продуцирующих клетках продемонстрирована независимость подавления синтеза ренина кальцитриолом от паратиреоидного гормона и гомеостаза кальция (рисунок 1).

Взаимосвязь ПТГ и АГ при первичном и вторичном гиперпаратиреозе.

D-дефицит очень распространен у пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ). Доказано, что неадекватно повышенный уровень ПТГ увеличивает риск возникновения АГ (в 40% случаев ПГПТ), однако механизм развития АГ остается спорным [9,10,27]. Низкий

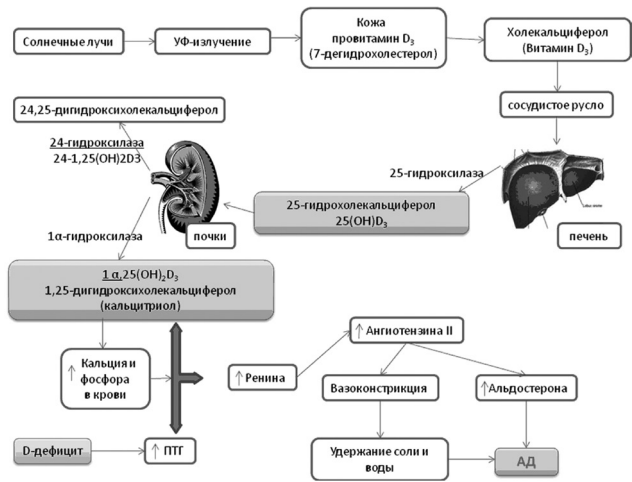


Рис. 1 Патогенез метаболизма витамина D и его взаимодействие с ПТГ и РААС.

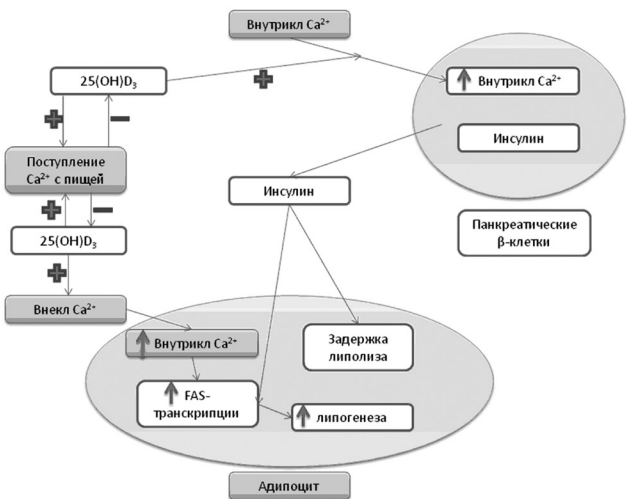


Рис. 2 Нутритивный и внутриклеточный кальций и витамин D в патогенезе ожирения.

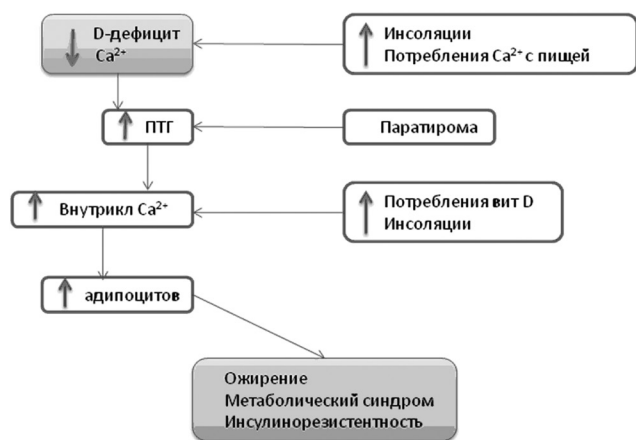


Рис. 3 Взаимосвязь между витамином D, паратгормоном и внутриклеточным кальцием в формировании адипоцитов.

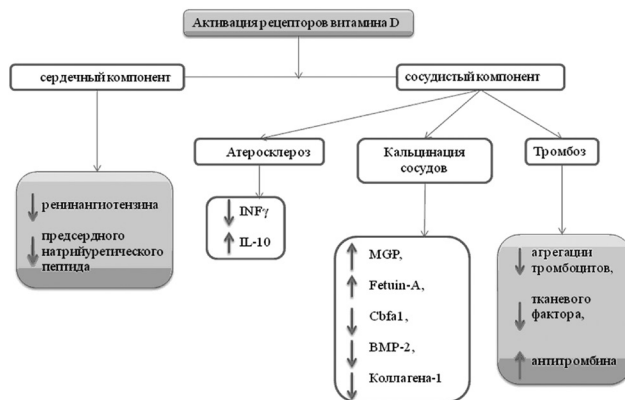


Рис. 4 Механизм ингибирования гипертрофии миокарда и повреждения сосудов через активацию PBD.

уровень витамина D при вторично повышенном ПТГ может увеличивать резистентность сосудов, что приводит к повышению АД [25]. Также D-дефицит прямым и непрямым путем ведет к увеличению кальцификации сосудов и, тем самым, повышает сердечно-сосудистый риск (ССР) [31]. Как при ПГПТ, так и при вторичном ГПТ, повышенная концентрация ПТГ может способствовать повышению уровня АД. Существует сообщение о 47-летнем пациенте с тяжелой АГ (АД 210/130 мм рт.ст.) и ПГПТ, у которого уровень АД нормализовался после проведения паратиреоидэктомии [20]. При обследовании пациентов с ПГПТ выявлено, что активность ренина плазмы и уровни альдостерона плазмы крови были выше среди пациентов с АГ, а после проведения хирургического лечения ПГПТ уровни АД, активность ренина плазмы и концентрация альдостерона у большинства этих пациентов нормализовались [8]. Результаты этих и некоторых других исследований подтверждают гипотезу о возможном прямом влиянии ПТГ на секрецию ренина и его немаловажную роль в патогенезе АГ. Однако существуют и противоположные данные. При исследовании эффекта паратиреоидэктомии на ССР у пациентов с мягкой формой ПГПТ не выявили достоверных различий по уровню АД [1]. С другой стороны, в работе [24] обнаружено повышение АД после оперативного удаления паратиреоиды у пациентов с ПГПТ и АГ.

Дефицит витамина D, ожирение (Ож) и инсулинорезистентность (ИР).

Пионерские работы XX века и современные клинические и экспериментальные данные позволили установить важность D-дефицита в патогенезе развития нарушений углеводного обмена и, в частности, СД 2 типа (СД-2). Было показано, что недостаточность витамина D приводит к ИР и увеличивает секрецию инсулина и, в конечном итоге, приводит к возникновению метаболического синдрома (МС), что доказано в ряде работ и исследованиях типа случай-контроль. Была высказана гипотеза об «ионной» теории развития АГ, СД-2, Ож и других проявлений МС, которая проявляется в увеличении концентрации внутриклеточного кальция, снижении содержания внутриклеточного магния и рН. Низкий уровень кальция сыворотки крови вследствие ограниченного его потребления с пищей и дефицит витамина D приводит к вторичному повышению ПТГ, который, в свою очередь, вызывает увеличение концентрации внутриклеточного

кальция, ведущее к усилению дифференцировки преадипоцитов в адипоциты и развитию Ож. Увеличение потребления кальция с пищей и терапия 1,25-дигидроксивитамином D₃ снижает активность адипогенеза, что было доказано в ряде исследований [22]. Существуют данные, что повышение внутриклеточного кальция усиливает влияние 11β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 на адипоциты, который также как и АТ II, приводит к повышению продукции кортизола в этих клетках (рисунки 2 и 3) [21].

Дефицит витамина D, кальция и эндотелиальная функция (ЭФ).

Недостаточность витамина D напрямую влияет на мышечную стенку сосудов, приводя к усилению сосудистой резистентности, увеличению комплекса интима-медиа (КИМ), что было убедительно показано в работе [28], когда выявили улучшение показателей АД и ЭФ у пациентов с СД-2, получивших витамин D однократно в дозе 100 000 МЕ. Повышенные уровни кальция сыворотки крови и ПТГ являются независимыми предикторами ухудшения ЭФ и полиморфизма гена эндотелиального оксида азота (NO₂), который зачастую ассоциируется с ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ [4].

Не стоит упускать из виду и роль витамина D (через активацию его рецепторов) в развитии АГ почечного генеза. Известно, что состояние мочевыделительной системы и уровень АД значительно улучшаются на фоне терапии препаратами активных метаболитов витамина D, что было доказано в ряде исследований [29, 30]. Более того, существуют экспериментальные данные о протективном влиянии активации PBD на развитие тромбозов. Было показано, что у лабораторных мышей, получивших единую высокую дозу витамина D (1500 МЕ), снизилась агрегация тромбоцитов и экспрессия тканевого фактора, возросла секреция антитромбина (рисунок 4).

Таким образом, в мировой научной литературе накапливается все больше данных о непосредственном участии D-дефицита в патогенезе некоторых ССЗ. Многие авторы считают необходимым проводить исследование концентрации витамина D у пациентов с высоким риском развития ССЗ, наличием АГ, у пожилых пациентов, беременных женщин, в гр. людей с низкой ФА и недостаточностью инсоляции. При невозможности проводить исследование содержания витамина D необходимо увеличить потребление

его с пищей в среднесуточной дозе 1000–2000 МЕ, что является доказано оправданным и безопасным. Так как витамин D и его метаболиты являются одними из важнейших регуляторов уровня АД и водно-электролит-

ного баланса, а активные метаболиты витамина D в ближайшем будущем могут стать новым классом антигипертензивных средств в лечении АГ.

Литература

1. Bollerslev J., Rosen T., Mollerup C.L., et al. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. *J Clinl Endocrin & Metab* 2009; 94(7): 2255-61.
2. Calvo M.S., Whiting S.J., Barton C.N. Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutrit* 2005; 135(2): 310-6.
3. DeLuca H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutrit* 2004; 80(6): 1689-96.
4. Ekmekci A., Abaci N., Ozbey N.C., et al. Endothelial function and endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 611-6.
5. Fiscella K., Franks P. Vitamin d, race, and cardiovascular mortality. *Ann fam med* 2010; 8(1): 11-8.
6. Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M. D., et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49(5): 1063-9.
7. Garson-Barre M. The vitamin D 25-Hydroxylase/ Garson-Barre M.,// Vitamin D/ eds. Feldman D. San Diego: Academic press 1997; 41-56.
8. Gennari C., Nami R., Gonnelli S. Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone systems. *Min and Electrol Metab* 1995; 21(1-3): 77-81.
9. Grey A., Lucas J., Horne A., et al. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrin & Metab* 2005; 90(4): 2122-6.
10. Grubbs E.G., Rafeeq S., Jimenez C., et al. Preoperative vitamin D replacement therapy in primary hyperparathyroidism: safe and beneficial? *Surgery* 2008; 144(6): 852-9.
11. Gupta R.P. CYP3A4 is a human microsomal vitamin D 25-Hydroxylase. *J Bone Mineral Research* 2004; 19: 680-8.
12. Heaney Robert P., Weaver Connie M. Calcium and vitamin D. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 181-94.
13. Kong J., Qiao G., Zhang Z., et al. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney International* 2008; 74(12): 1577-81.
14. Krause R., Buhning M., Hopfenmuller W., et al. Ultraviolet B and blood pressure. *The Lancet* 1998; 352(9129): 709-10.
15. Li Y.C., Kong J., Wei M., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110(2): 229-38.
16. Li Y.C., Qiao G., Uskokovic M., et al. VitaminD: a negative endocrine regulator of the reninangiotensin system and blood pressure. *J Ster Biochem Molec Biol* 2004; 89-90: 387-92.
17. Martins D., Wolf M., Pan D., et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serumlevels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Inter Med* 2007; 167(11): 1159-65.
18. McCarron D.A., Pingree P.A., Rubin R.J., et al. Enhanced parathyroid function in essential hypertension: a homeostatic response to a urinarycalcium leak. *Hypertension* 1980; 2(2): 162-8.
19. Pfeifer M., Begerow B., Minne H. W., et al. Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrin & Metab* 2001; 86(4): 1633-7.
20. Puepet F.H., Agaba E.I., Chuhwak E.K., et al. Primary hyperparathyroidism presenting with severe hypertension in a middle aged Nigerian—a case report. *Nig Postgrad Med J* 2008; 15(1): 58-60.
21. Resnick L.M. Calcium metabolism in hypertension and allied metabolic disorders. *Diabetes Care* 1991; 14(6): 505-20.
22. Resnick L.M., Gupta R.K., Bhargava K.K., et al. Cellular ions in hypertension, diabetes, and obesity: a nuclear magnetic resonance spectroscopic study. *Hypertension* 1991; 17(6), part 2: 951-7.
23. Rostand S.G. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30(2): 150-6.
24. Rydberg E., Birgander M., Bondeson A.-G. Effect of successful parathyroidectomy on 24-hour ambulatory blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism. *Intern J Cardiol* 2010; 142(1): 15-21.
25. Sambrook P.N., Chen C.J.S., March L., et al. High bone turnover is an independent predictor of mortality in the frail elderly. *J Bone Mineral Res* 2006; 21(4): 549-55.
26. Scragg R., Sowers M., Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2813-8.
27. Silverberg S. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Min Res* 2007; 22(Supplement 2): V100-4.
28. Sugden J.A., Davies J.I., Witham M.D., et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabetic Med* 2008; 25(3): 320-5.
29. Ullah M., Uwaifo G.I., Nicholas W.C., et al. Does Vitamin D Deficiency Cause Hypertension? Current Evidence from Clinical Studies and Potential Mechanisms. *International Journal of Endocrinology*, Volume 2010, Article ID 579640.
30. Verhave G., Siegert C.E.H. Role of vitamin D in cardiovascular disease. *The Nederland J Med* 2010; 68(3): 113-8.
31. Watson K.E., Abrolat M.L., Malone L.L., et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96(6): 1755-60.
32. Zemel M.B., Zemel P.C., Bryg R.J., et al. Dietary calcium induces regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive non—insulin-dependent diabetic blacks. *Am J Hyperten* 1990; 3(6): 458-63.

Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений

Бойцов С. А., Кухарчук В. В.*, Карпов Ю. А., Сергиенко И. В., Драпкина О. М., Семенова А. Е., Уразалина С. Ж.

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Субклинический атеросклероз является начальной скрытой формой хронического, прогрессирующего, воспалительного заболевания артерий. Дестабилизация асимптомных, гемодинамически не значимых атеросклеротических бляшек (АБ) может стать причиной инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения или даже внезапной смерти. Поскольку в реальной клинической практике оценка стабильности АБ затруднена, необходимо учитывать сам факт наличия субклинического атеросклероза в стратификации риска больных. Частота выявления АБ при дуплексном сканировании сонных артерий у лиц с низким и умеренным риском по шкале SCORE составила 59% (358 человек из 600) при анализе популяции больных, наблюдавшихся в поликлиниках Западного административного округа г. Москвы. До

настоящего времени не разработаны четкие критерии стратификации сердечно-сосудистого риска по факту наличия субклинического атеросклероза, хотя его значимость в прогнозе не вызывает сомнений. Требуются большие крупномасштабные исследования по оценке прогноза у больных с субклиническим атеросклерозом для уточнения возможности использования этого параметра как независимого фактора риска и разработки рекомендаций по изменению тактики ведения больных.

Ключевые слова: атеросклероз, атеросклеротическая бляшка, риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Поступила 26/04-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 82-86

Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events

Boytsov S. A., Kukharchuk V. V.*, Karpov Yu. A., Sergienko I. V., Drapkina O. M., Semenova A. E., Urazalina S. Zh.
Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Subclinical atherosclerosis is an initial, latent stage of chronic progressing arterial inflammation. Destabilisation of asymptomatic, hemodynamically non-significant atherosclerotic plaques (AP) could lead to myocardial infarction, stroke, or sudden death. Since the assessment of AP stability is problematic in real-world clinical settings, the risk stratification should, at least, account for the presence of subclinical atherosclerosis. In 600 ambulatory patients from the Moscow City Western Administrative Okrug who had low and moderate SCORE-assessed cardiovascular risk levels, the prevalence of AP, based on the duplex carotid ultrasound results, was 59% (n=358). Do

Presently, no standard guidelines exist on cardiovascular risk stratification which would include the assessment of subclinical atherosclerosis, despite the importance of the latter as a prognostic factor. Large clinical studies on prognosis in patients with subclinical atherosclerosis will clarify the role of this parameter as an independent cardiovascular risk factor and facilitate the development of respective clinical recommendations.

Key words: atherosclerosis, atherosclerotic plaque, cardiovascular risk.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 82-86

Атеросклероз представляет собой хроническое, прогрессирующее, воспалительное заболевание артерий крупного и среднего калибров. Субклиническим считается бессимптомное атеросклеротическое поражение, когда формирование атеросклеротических бляшек (АБ) находится в начальной стадии, и степень сужения кровеносных сосудов не достигает гемодинамической значимости. Однако, заболевание не всегда прогрессирует постепенно, а может сразу манифестировать развитием таких грозных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения или даже внезапная сердечная смерть. Поэтому важно вовремя распознать наличие атеросклеротического поражения артерий и принять необходимые меры для профилактики осложнений.

В настоящее время разработаны шкалы по стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые учитывают общепринятые факторы риска (ФР): пол, возраст, курение, уровень общего холестерина крови (ОХС), артериального давления (АД). Большую популярность приобрела шкала SCORE (Systemic coronary risk evaluation), разработанная в 2003г группой экспертов Европейского общества кардиологов (ЕОК) и специалистов из других европейских обществ и основанная на достаточно простом скрининговом обследовании больных [1]. При этом суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР) оценивается по абсолютной вероятности развития фатального сердечно-сосудистого события (ССС) в ближайшие 10 лет. Недостатком шкалы SCORE является то, что она не учитывает наличие сахарного диабета (СД), атеросклеротического поражения сосудов,

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: v_kukharch@mail.ru

[Бойцов С.А. – директор ГНИЦ профилактической медицины, Кухарчук В.В. (*контактное лицо) – руководитель отдела проблем атеросклероза, Карпов Ю.А. – заместитель генерального директора, Сергиенко И.В. – с.н.с. отдела проблем атеросклероза, Драпкина О.М. – профессор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. акад. В.В.Василенко Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Семенова А.Е. – м.н.с. отдела проблем атеросклероза, Уразалина С.Ж. – докторант отдела возрастных проблем сердечно-сосудистой системы].

поражения органов-мишеней (ПОМ). В связи с этим дополнительно применяется шкала Рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ) и ЕОК (2007) [2]. В данной системе стратификации риска, в отличие от шкалы SCORE, помимо общепринятых ФР предлагается использовать параметры, характеризующие состояние артериальной стенки: толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ), наличие АБ, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) и скорость пульсовой волны, а также наличие СД, метаболического синдрома (МС) и ассоциированных клинических состояний, что позволяет более точно определять величину риска. Причем наличие утолщения стенки артерии (ТКИМ > 0,9 мм) либо АБ автоматически переводит больного в группу высокого риска ССО.

Известен тот факт, что диффузное утолщение интимы может быть не связано с атеросклеротическим процессом и не приводит к развитию осложнений [3]. Однако наличие АБ, вследствие возможности ее дестабилизации, может стать причиной неблагоприятных ССС и должно приниматься во внимание [4].

Роль размера и «статуса» АБ

Если рассматривать сам процесс формирования АБ, то нужно помнить, что преимущественное расположение АБ отчасти определяется особенностями локальной гемодинамики. АБ часто находятся в зоне бифуркации либо изгиба артерии, где больше выражены напряжение сдвига, сопротивление, возникающее между током крови и эндотелием сосудистой стенки. Показано, что высокое напряжение сдвига способствует формированию прочной фиброзной капсулы АБ, что является важной чертой стабилизации АБ. Напротив, при низком напряжении сдвига за счет активации металлопротеиназ фиброзная покрывка оказывается совсем тонкой, что определяет нестабильность АБ (рисунок 1) [5,6]. Можно предположить, что крупные АБ, имеющие плотную фиброзную покрывку, менее склонны к разрыву, но при этом обуславливают выраженную клиническую симптоматику, в частности, ангинозные боли. В то же время, при их разрыве и высвобождении внутрь сосуда огромных количеств прокоагулянтного тканевого фактора

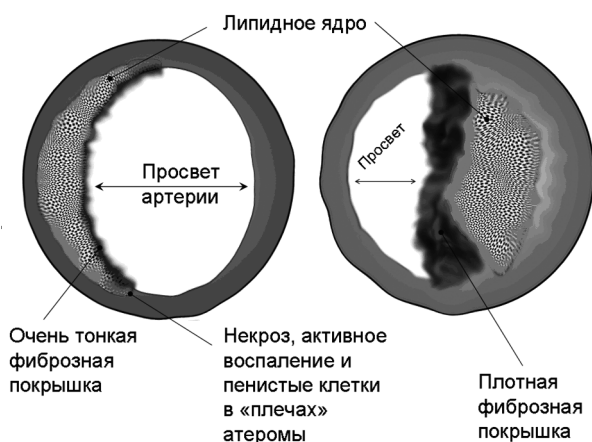
вероятно развитие тромботической окклюзии крупного сосуда, клиническим эквивалентом которого служит обширный ИМ с формированием зубца Q [7]. Небольшие же АБ «не болят», но они могут быть значительно менее стабильными, их эрозии или разрывы могут приводить к формированию многочисленных ИМ без формирования зубца Q, которые часто бывают, например, у пациентов с СД.

Значение «гемодинамически не значимого» бессимптомного субклинического атеросклероза, т.е. АБ < 50% демонстрирует исследование COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Guideline-driven drug Evaluation) [8]. В исследовании проведение коронарной ангиопластики со стентированием улучшало клиническую симптоматику за счет коррекции гемодинамически значимых стенозов, однако не влияло на прогноз заболевания. Развитие ССО у этих больных может определяться наличием малых бессимптомных АБ и их дестабилизацией. Таким образом, в то время как постепенное прогрессирование заболевания с развитием клинической симптоматики в виде стенокардии напряжения позволяет вовремя установить проблему и начать лечение, коварность субклинического атеросклероза заключается в сложности его своевременной диагностики. Однако, не вызывает сомнений важность принятия мер по ранней коррекции атеросклеротического поражения и стабилизации процесса. В настоящее время активно ставится вопрос об изменении системы стратификации риска ССО у всех групп лиц, а не только при наличии артериальной гипертензии (АГ).

Диагностика субклинического атеросклероза.

Ранняя диагностика атеросклеротического процесса в клинической практике стала возможна только последнее время, когда в арсенале врача появился такой диагностический метод, как дуплексное сканирование крупных артерий, позволяющий рассчитать процент стеноза сосуда, а также определить ТКИМ. При трактовке результатов оценки ТКИМ следует уделять внимание тому, в каком регионе сонной артерии (СА) проводилось измерение (наибольшие референсные значения нормальной ТКИМ относятся к области бифуркации общей СА – ОСА) и в скольких точках проводилась оценка (часто специалист указывает среднюю величину). Увеличение ТКИМ до 1,3–1,5 мм или локальное утолщение на 0,5 мм (или на 50 % от ТКИМ в близлежащих участках) следует трактовать как наличие АБ [9]. Необходимо помнить, что данные по прогностическому значению ТКИМ не однозначны, особенно часто критике подвергается связь между ТКИМ СА и риском развития ИМ. Тем не менее, наличие утолщенного КИМ должно восприниматься, в первую очередь, как состояние, с большей вероятностью предшествующее развитию субклинического атеросклероза, и из этого вовсе не следует, что именно это локальное поражение СА в будущем приведет к развитию инсульта.

Визуализация атеросклеротического поражения при помощи дуплексного сканирования позволяет достаточно точно оценить размер АБ и выраженность стеноза артерии, но не всегда дает четкие представления о степени стабильности АБ. Сегодня разработаны системы оценки, позволяющие выявлять нестабильные АБ, ориентируясь на эхогенность и плавность контуров АБ. Наиболее опасными представляются гетерогенные АБ с тонкой покрывкой, с низкой эхогенностью и рваными



Примечание: нестабильность АБ определяется, в первую очередь, свойствами фиброзной покрывки, а также клеточным составом и масштабами воспаления и некроза в «плечах» АБ – самых опасных местах, где, зачастую и происходит ее надрывы.

Рис. 1 Схема строения стабильных (справа) и нестабильных АБ.

Таблица 1

Методы диагностики субклинического атеросклероза		
Характеристика	Неинвазивные и минимально инвазивные	Инвазивные
Традиционные методы	Дуплексное сканирование сосудов с оценкой ТКМ и выраженности АБ Рентгенологическое исследование грудной клетки (кальцификация аорты) Оценка ЛПИ	Ангиография
Перспективные методы, опыт использования которых имеется в РФ	Дуплексное сканирование сосудов с оценкой структуры АБ и состояния стенок артерий. МСКТ с оценкой кальциевого индекса. Электронно-лучевая томография. МР-ангиография с оценкой структуры АБ	Ангиография с ВСУЗИ. Оптическая когерентная томография
Развивающиеся технологии	МСКТ с определением напряжения сдвига [12]. МР-визуализация с применением внутрисосудистых катушек и новых контрастных веществ [7, 13, 14]. Совмещенные технологии МСКТ/МРТ, ПЭТ/КТ, КТ/сцинтиграфия. Молекулярная лучевая диагностика (сцинтиграфия с ⁹⁹ Tc-аннексином 5, ⁹⁹ Tc-IL-2, с мечеными тромбоцитами и ЛНП и т.п.) [14].	Инвазивная молекулярная внутрисосудистая диагностика [15, 16]

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; МРТ – магниторезонансная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

контурами, что может указывать на изъязвление атеромы [10]. Своевременная диагностика важна, т.к. Вовремя принятые меры позволяют существенно снизить риск развития ишемического инсульта [11].

Методы, позволяющие визуализировать и оценить степень развития субклинического атеросклероза представлены в таблице 1.

Сложнее оценить состояние АБ в коронарных артериях (КА), т.к. обычная коронарография в большинстве случаев не дает возможности выявить среди небольших АБ нестабильные (гемодинамически значимые стенозы, как правило, сопряжены с клинической симптоматикой). Состав АБ можно определить с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), но развитие этих методов ограничивается высокой стоимостью и большим диаметром датчика. Еще более четкое изображение интимы АБ КА дает оптическая когерентная томография, с помощью которой возможно выявить микронадрывы фиброзной покрышки.

Альтернативой служат лучевые методы исследования. Наиболее часто применяется такой метод, как подсчет кальциевого индекса, который позволяет выявить раннее атеросклеротическое поражение коронарного русла (а в случае «клинического» атеросклероза – оценить степень поражения) и имеет определенное прогностическое значение. В отношении больных с неврологической симптоматикой, характерной для ишемии в вертебробазилярном бассейне. Магнитно-резонансная томография и компьютерная томография (МРТ и КТ) сегодня признаются методами выбора в диагностике поражений вертебральных артерий [11].

Современные мультиспиральные компьютерные томографии (МСКТ)-сканеры позволяют определить не только наличие и размер, но и структуру крупных АБ, однако оценка их стабильности на основании данных МСКТ затруднена.

Предложенный недавно метод МСКТ с оценкой распределения плотности контраста в коронарном русле позволил определить участки КА с низким напряжением сдвига, где ожидается формирование нестабильных АБ [12].

Дополнительную информацию о состоянии АБ может дать МРТ с внутривенным (в/в) введением ультрамалых частиц оксида железа (USPIO), которые накапливаются макрофагами, или с применением второй магнитной катушки, введенной в сосудистое русло [7,13,14].

Данные методы рассматриваются как экспериментальные.

Таким образом, в настоящее время существуют широкие возможности для диагностики субклинического атеросклероза, при этом наиболее сложной проблемой представляется дифференцирование стабильных и нестабильных АБ [5]. В связи с этим при решении вопроса о тактике лечения сегодня приходится руководствоваться, в первую очередь, общим уровнем ССР. Очевидно, в будущем верификация нестабильных АБ у асимптомных больных будет определять необходимость интенсивного воздействия, направленного на стабилизацию АБ, вне зависимости от общего риска.

Поскольку в настоящее время оценка стабильности АБ затруднена в реальной клинической практике, необходимо учитывать сам факт наличия субклинического атеросклероза в стратификации риска острых сосудистых осложнений.

Распространенность субклинического атеросклероза у лиц низкого и умеренного риска по шкале SCORE.

В ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития России проведена работа по оценке частоты выявляемости субклинического атеросклероза у лиц низкого и умеренного риска ССО, оцениваемого по шкале SCORE. Эта работа является частью исследования «Разработка и практическое освоение в здравоохранении новых методов и средств профилактики, диагностики и лечения атеросклероза и его осложнений», проводимого совместно с лечебно-профилактическими учреждениями города Москвы.

Цель работы – провести дополнительную оценку величины ССР у пациентов, отнесенных к группе низкого и умеренного риска по шкале SCORE.

Материал и методы

В 12 поликлиниках Западного административного округа (ЗАО) г. Москвы у пациентов > 30 лет, обращавшихся по любому поводу к участковому терапевту, проводили определение риска развития сердечно-сосудистой патологии по шкале SCORE. Критерии исключения: диагностированные заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные с атеросклерозом, СД, сердечная, почечная, дыхательная и печеночная недостаточность, онкологические, психические заболевания и диффузная патология соединительной ткани.

Оценка риска согласно шкале SCORE проводилась в зависимости от пола, возраста, курения, систолического АД (САД) и концентрации общего холестерина (ОХС). Риск смерти от ССС за 10 лет считался низким, если при проекции данных пациента на шкалу SCORE он составлял <1% и умеренным, если он составлял <5%.

Включены 600 человек (155 мужчин и 445 женщин) с низким и средним ССР по шкале SCORE. Всем больным проводили дуплексное сканирование СА на аппаратах Philips IE33 и Philips IU22 линейным датчиком 9-11МГц с определением ТКМ, наличия АБ в СА в соответствии с Рекомендациями Американского общества специалистов по эхокардиографии и Общества по сосудистой медицине и биологии (2008) [17].

Пациентам с умеренным риском развития ССО назначался аторвастатин (Липтонорм®, ФАРМСТАН-ДАРТ, Россия) в дозе 20 мг/сут. Контроль уровня ОХС, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов (ТГ) проводили через 3, 6, 12 и 24 мес.

Результаты

Частота выявления АБ составила 59% (n=358 из 600), а утолщение КИМ > 0,9 мм было отмечено только в 5% случаев (n=28 из 600), что свидетельствует о незначительном вкладе в величину риска такого параметра, как ТКМ.

Анализ данных показал, что исходно, до начала обследования и лечения по данной Программе, уровень ОХС у женщин группы низкого риска был повышен в среднем до 5,98 ммоль/л, однако, следует отметить, что подобное повышение отмечалось при нормальном уровне ХС ЛНП. Как и следовало ожидать, значения трансминаз были нормальными, в пределах нормы оказались показатели глюкозы, мочевой кислоты, креатинкиназы.

Через год наблюдения отмечено достоверное снижение уровня ОХС, не достигающее, правда, нормальных значений. Это можно объяснить тем, что женщины этой группы не получали медикаментозную терапию и коррекция нарушений липидного обмена осуществлялась за счет изменения образа жизни. Это демонстрирует, что активное наблюдение в специализированном кардиологическом центре позволяет воздействовать на один из наиболее значимых ФР. На завершающем этапе наблюдения (2 года) отмечается сохранение полученного эффекта. Уровень ХС ЛВП за 2 года наблюдения несколько увеличился. Схожие показатели зарегистрированы у мужчин группы низкого риска. Уровень ОХС исходно был повышен. За время наблюдения удалось немедикаментозно воздействовать на этот показатель.

Литература

- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987-1003.
- ESH-ESC Guidelines committee 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. Hypertension 2007; 25:1105-87.
- Bonow R, Mann D, Zipes D, et al. Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed. - 2011 - Saunders.
- Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. Int J Clin Pract 2008; 62(8):1246-54. Epub 2008 Jun 28. Review.
- Insull WJr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. Am J Med 2009; 122(1 Suppl): S3-14.
- Koskinas K, Chatzizisis Y, Baker A, et al. The role of low endothelial shear stress in the conversion of atherosclerotic lesions from stable to unstable plaque. Current Opinion in Cardiology 2009; 24(6): 580-90.
- Libby P, Aikawa M. New insights into plaque stabilisation by lipid lowering. Drugs. 1998; 56 Suppl 1: 9-13.
- Kottke TE. The lessons of COURAGE for the management of stable coronary artery disease. JACC 2011; 58(2):138-9.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25(9): 1751-62.

На фоне лечения Липтонормом® выявлены значимые изменения показателей липидного профиля у женщин группы умеренного риска, т.е. женщин с наличием > 2 ФР ССЗ. Исходно у пациенток данной группы отмечен более высокий уровень ОХС по сравнению с группой низкого риска, что было ожидаемо. Более высоким был уровень ХС ЛНП. Выраженное снижение ОХС с 6,39 до 5,54 ммоль/л, ХС ЛНП с 3,9 до 3,32 ммоль/л и увеличение ХС ЛВП с 1,4 до 1,48 ммоль/л объясняется тем, что часть пациенток получали медикаментозную терапию статинами. На фоне терапии динамики трансаминаз не было. Еще более значимая динамика показателей липидного обмена отмечена у мужчин группы умеренного риска. Содержание ОХС снизилось с 6,02 до 5,09 ммоль/л, ТГ с 1,71 до 1,4 ммоль/л, ХС ЛНП с 3,74 до 2,98 ммоль/л. ХС ЛВП увеличился с 1,2 до 1,29 ммоль/л. Так же, как и у женщин этой группы не отмечено достоверной динамики трансаминаз, тогда как значения креатинкиназы выросли, не превышая при этом верхнюю границу нормы.

Заключение

До настоящего времени не разработаны четкие критерии стратификации ССР по факту наличия субклинического атеросклероза, хотя его значимость в прогнозе не вызывает сомнений. Об этом свидетельствуют работы зарубежных авторов. В исследовании CAFES-CAVE (Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects) оценивали вероятность развития ССО у людей с низким риском в зависимости от атеросклеротических изменений в бифуркациях СА и бедренных артерий [18]. Было продемонстрировано, что вероятность развития ССО за 10 лет возрастает на 9% при утолщении КИМ, на 39% при наличии гемодинамически не значимой АБ (стеноз СА <50%) и на 81% при наличии АБ, суживающей СА на ≥ 70%. В 2009г было показано, что относительный риск развития осложнений у лиц, не имеющих жалоб, зависит от результатов физикального и инструментального обследования. При положительном результате стресс-теста (тредмил, велоэргометрия) относительный риск равен 3,7, при выслушивании шума над бедренной артерией — 3,0, при наличии АБ в СА — 3,8, при утолщении КИМ — 2,3 [19]. Однако, требуется проведение крупномасштабных исследований по оценке прогноза у больных с субклиническим атеросклерозом для уточнения возможности использования данного параметра как независимого ФР острых сосудистых осложнений и разработке рекомендаций по изменению тактики ведения больных.

10. Kwee RM, van Oostenbrugge RJ, Hofstra L, et al. Identifying vulnerable carotid plaques by noninvasive imaging. *Neurology* 2008; 70(24 Pt 2): 2401-9.
11. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. *JACC* 2011; 57(8): 1002-44.
12. Ramkumar PG, Mitsouras D, Feldman CL, et al. New advances in cardiac computed tomography. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 596-603.
13. Lindner JR. Molecular imaging of vascular phenotype in cardiovascular disease: new diagnostic opportunities on the horizon. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 343-50.
14. Morishige K, Kacher D, Libby P, et al. High-Resolution Magnetic Resonance Imaging Enhanced With Superparamagnetic Nanoparticles Measures Macrophage Burden in Atherosclerosis. *Circulation* 2010; 122: 1707-15.
15. Calfon MA, Rosenthal A, Mallas G, et al. In vivo near infrared fluorescence (NIRF) intravascular molecular imaging of inflammatory plaque, a multi-modal approach to imaging of atherosclerosis. *J Vis Exp* 2011; (54).
16. Jaffer FA, Calfon MA, Rosenthal A, et al. Two-dimensional intravascular near-infrared fluorescence molecular imaging of inflammation in atherosclerosis and stent-induced vascular injury. *JACC* 2011; 57(25): 2516-26.
17. Stein JI, Korcarz CE. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiography* 2008; 21: 93-111.
18. Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1). *Atherosclerosis* 2001; 156: 379-87.
19. Cournot M, Taraszkiewicz D, Cambou J, et al. Additional Prognostic Value of Three Tests for Coronary Risk Assessment: Results. *Am Heart J* 2009; 158: 845-51.

Преимущества бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами для лечения артериальной гипертензии

Мычка В. Б.

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России. Москва, Россия

Антигипертензивные препараты, относящиеся к одной группе, могут отличаться по своим фармакодинамическим свойствам, что существенно влияет на отдаленные результаты лечения. Небиволол – один из современных высокоселективных β-адреноблокаторов (β-АБ). Особенностью его действия является не только высокая β1-селективность, но и дополнительный вазодилатирующий эффект, обусловленный способностью стимулировать синтез оксида азота, и в связи с этим оказывать позитивные метаболические эффекты. В проведенных собственных исследованиях и при анализе результатов работ других авторов показана метаболическая нейтральность небиволола, отсутствие существенных изменений в уровне гормонов

щитовидной железы, увеличение показателя variability ритма сердца, положительное влияние на электрофизиологические свойства миокарда и длительность интервала QT, улучшение состояния перфузии головного мозга. Небиволол является эффективным и безопасным β-АБ даже при применении у пациентов группы повышенного риска с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет, бета-адреноблокаторы, небиволол.

Поступила 23/04-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 87-92

Benefits of vasodilating beta-adrenoblockers for arterial hypertension treatment

Mychka V. B.

A. L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Antihypertensive medications of the same class could differ by their pharmacodynamic parameters, which substantially affects the long-term treatment results. Nebivolol is one of the modern, highly selective β-adrenoblockers (β-AB). It is characterised not only by high β1-selectivity, but also by additional vasodilating activity, due to increased nitric oxide synthesis and, hence, beneficial metabolic effects. The results of the original studies and the external evidence demonstrate metabolic neutrality of nebivolol, absence of substantial changes in

thyroid hormone levels, and improvement in heart rate variability, electrophysiological myocardial parameters, QT interval duration, and cerebral perfusion. Nebivolol is effective and safe even in higher-risk patients with metabolic syndrome and Type 2 diabetes mellitus.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, diabetes mellitus, beta-adrenoblockers, nebivolol.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 87-92

β-адреноблокаторы (β-АБ) относятся к одному из пяти основных классов препаратов, применяемых для лечения артериальной гипертензии (АГ). Результаты достаточно большого числа исследований доказали способность β-АБ улучшать прогноз жизни больных АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью (СН).

Однако результаты ряда экспериментальных и клинических работ установили неблагоприятное влияние неселективных, а также некоторых селективных β-АБ, которые в терапевтических дозах утрачивают свою селективность, на углеводный и липидный обмены. Это проявлялось в удлинении гипогликемических состояний, гипергликемии, гипергликемической коме, повышении уровня триглицеридов (ТГ) и снижении липопротеидов высокой плотности (ЛВП) [1,2]. В связи с этим, применение этих препаратов у больных с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом (СД) ограничено.

Однако к настоящему времени уже достаточно хорошо известно, что важную роль в патогенезе АГ при МС и СД 2 типа (СД-2) играет повышение активности

симпатической нервной системы (СНС), которая вызвана гиперинсулинемией (ГИ) и гиперлептинемией. Инсулин и лептин, действуя на уровне гипоталамических ядер, вызывают активацию ряда симпатических нервов (почечных, надпочечниковых, висцеральных) и повышение концентрации катехоламинов в плазме [3]. Участие в патогенезе АГ при МС и СД-2 повышенной активности СНС диктует необходимость применения β-АБ в лечении АГ у этих категорий больных. Тем более что у больных СД-2, АГ с МС гораздо ранее формируется гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), которая является важным фактором риска (ФР) внезапной смерти (ВС) вследствие асистолии и развития тяжелых нарушений ритма сердца (НРС). НРС у больных СД-2 встречаются в 37,7%. β-АБ в таком случае могут служить средством не только антиаритмической терапии, но и профилактики развития НРС и асистолии.

Исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показало, что селективные β-АБ и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) были одинаково эффективны как в отношении снижения

Соотношение β_1/β_2 блокирующей активности различных β -блокаторов	
Препарат	Соотношение β_1/β_2
Небиволол	288
Бисопролол	26
Целипролол	4,8
Метопролол	25
Атенолол	15
Буциндолол	3,5
Пропранолол	1,9
Пиндолол	1,9

Cleophas T., 1994

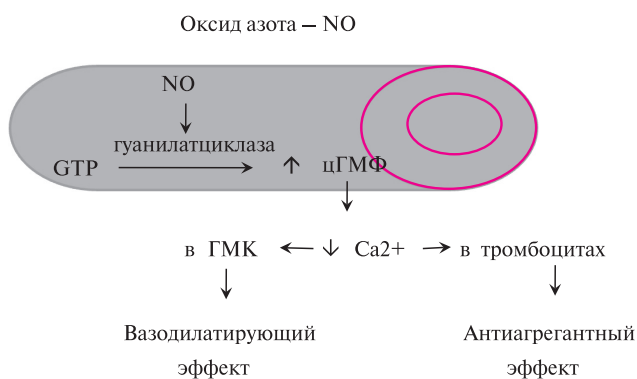
Рис. 1 Невиволол высокоселективный β_1 -АБ.

Рис. 3 Механизм действия NO на уровень цГМФ.

уровня артериального давления (АД), так и в отношении снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений СД, снижения смертности от осложнений СД, препятствуя развитию СН и прогрессированию ретинопатии [4]. Таким образом, высокоселективные β -АБ способствуют снижению риска развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений у больных СД-2.

Результаты многочисленных исследований по изучению применения высокоселективных β -АБ для вторичной профилактики повторных инфарктов миокарда (ИМ) и постинфарктной стенокардии показали снижение смертности на 25% и на 29% снижение случаев повторных ИМ. Причем у больных СД-2 отмечалось почти в 3 раза большее снижение смертности по сравнению с больными без СД – 37% и 13%, соответственно, в результате приема селективных β -АБ [5].

Достоверное снижение смертности среди перенесших ИМ больных СД отмечалось в исследовании ISIS-1 (The First International Study of Infarct Survival) [6], MIAMI (The Metoprolol In Acute Myocardial Infarction) [7] и The Goteborg Metoprolol Trial [8]. В исследовании VIP (The Bezafibrate Infarction Prevention Study) терапия β -АБ сопровождалась достоверным снижением общей смертности (ОС) и смертности от СС осложнений (ССО) у больных СД, в первую очередь у лиц, перенесших ИМ [5].

Антигипертензивные препараты (АГП), даже относящиеся к одной группе, могут отличаться по своим фармакодинамическим свойствам, что может существенно влиять

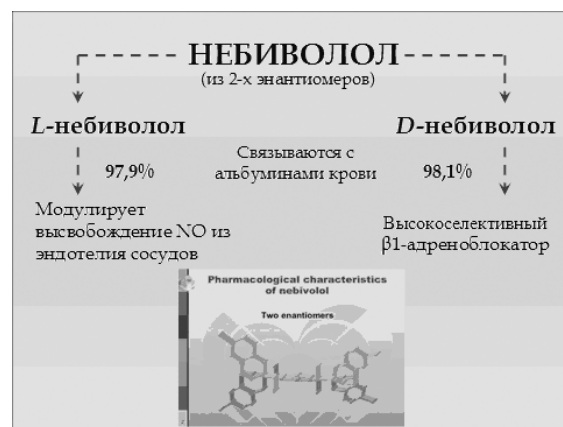


Рис. 2 Модуляция высвобождения NO из эндотелия сосудов под действием небиволола.



Рис. 4 Механизмы действия NO на органы и системы человека.

на отдаленные результаты лечения. В рекомендациях ЕОК/ЕОГ 2007 эксперты допускают применение у больных МС и СД β -АБ с вазодилатирующими свойствами, к которым относится небиволол.

Небиволол является одним из современных высокоселективных препаратов. Особенностью его служит не только исключительно высокая β_1 -селективность, но и вазодилатирующий эффект [9-12]. Эффективность и безопасность терапии небивололом была продемонстрирована в исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure) [11]. В результате экспериментальных исследований было установлено, что соотношение β_1 и β_2 -блокирующего эффекта у небиволола составляет 228, в то время как у бисопролола 26, целипролола 4,8, метопролола 25, атенолола 15, буциндолола 1,9, пиндолола также 1,9 (рисунок 1). Поэтому даже назначаемый в относительно больших дозах препарат не утрачивает свою β_1 -селективность [13,14].

Активное вещество небиволола представляет собой рацемат, состоящий из двух энантиомеров: D-небиволола и L-небиволола. D-небиволол является конкурентным и высокоселективным блоком β -адренорецепторов, а L-небиволол оказывает мягкое вазодилатирующее действие за счет модуляции высвобождения релаксирующего фактора оксида азота (NO) из эндотелия сосудов (рисунок 2).

За последние годы возрос научный и практический интерес к роли эндотелия и NO в развитии

и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В настоящее время дефициту содержания NO придается большое значение при многих распространенных патологических состояниях, в частности, при ИБС, АГ, атеросклерозе, СН. В 1998г трем американским ученым была присуждена Нобелевская премия в области медицины за работы, посвященные роли NO.

NO является, пожалуй, одной из самых простых межклеточных сигнальных молекул. Он образуется в эндотелиальных клетках сосудистой системы. NO активизирует фермент гуанилатциклазу, которая, в свою очередь, катализирует реакцию-образования циклического гуанозинмонофосфата (сGMP) из гуанозинфосфата. При нарушении функций СС системы NO повышает уровень сGMP, что ведет к расширению кровеносных сосудов, т.е. вазодилатации, регулируя тем самым уровень АД (рисунок 3). То, что вазодилатирующее действие небиволола опосредуется его влиянием на обмен NO, было установлено на животных моделях. Клинические исследования подтвердили это [12].

NO проникая в тромбоциты, препятствует их агрегации, т.е. препятствует образованию тромбов. При поврежденной эндотелиальной стенке сосуда, NO препятствует развитию здесь воспаления, таким образом, замедляя прогрессирование атеросклероза; снижает рост гладкомышечных клеток (ГМК), тем самым уменьшая прогрессирование хронической СН (ХСН). NO обладает также множественными физиологическими эффектами. Являясь нейромедиатором в центральной нервной системе (ЦНС), NO способен улучшать память, возможно, тем самым предотвращая прогрессирование болезни Альцгеймера. Нейтрализуя свободные радикалы, NO обладает свойствами антиоксиданта. В дыхательной системе он является вазо- и бронходилататором, в гастроинтестинальной стимулирует нормальную перистальтику кишечника, в урогенитальной системе NO участвует в регуляции функций мочевого пузыря. Являясь важным медиатором, NO участвует в эректильных механизмах у мужчин. NO улучшает кровообращение скелетных мышц, тем самым увеличивая приток питательных веществ и кислорода к ним и удаляя избыток молочной кислоты (рисунок 4). Это особенно важно для больных СД-2 и ожирением (Ож).

Небиволол обладает хорошим профилем эффективности и безопасности. Препарат эффективен в качестве монотерапии у 70 % больных, он снижает как систолическое, так и диастолическое АД (САД и ДАД), не нарушая его суточный ритм. Невиволол обладает пролонгированным действием, что подтверждается высоким значением показателя Т/Р—90%приоднократномприеме[15]. Антигипертензивное действие небиволола сохраняется даже при его длительном применении. Отмена препарата не приводит к развитию «ребаунд — синдрома» [17,18]. Его назначение не требует титрации дозы, т.к. 5 мг небиволола в сут. по данным ряда клинических исследований является наиболее оптимальным. Исключение составляют пациенты в возрасте > 65 лет с поражением почек. У этой категории пациентов стартовая доза препарата — 2,5 мг. Прием пищи не влияет на его абсорбцию и, таким образом, небиволол можно принимать во время, до и после еды. Невиволол эффективен как у молодых пациентов, так и у лиц старшего возраста [18]. В серии контролируемых исследований было показано, что частота побочных эффектов (ПЭ) при назначении небиволола сопоставима с таковой в группе плацебо [19].

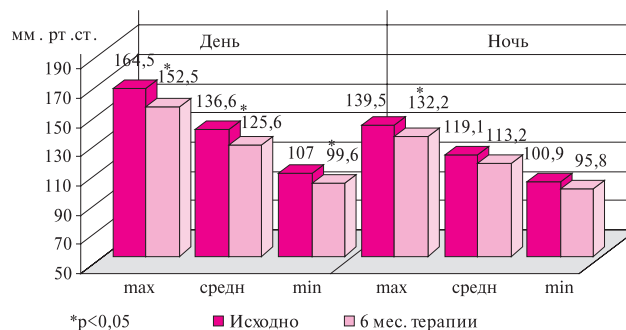


Рис. 5 Динамика показателей САД на фоне терапии небивололом (24 нед.).

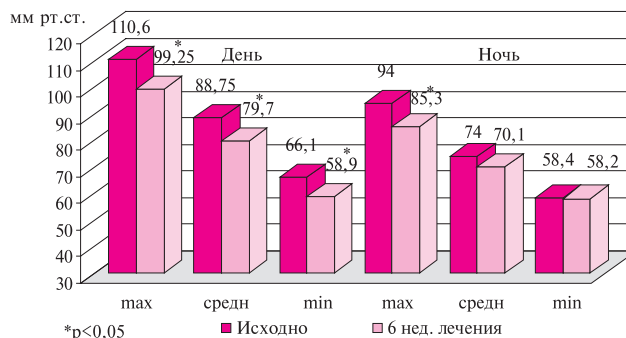


Рис. 6 Динамика показателей ДАД на фоне терапии небивололом (24 нед.).

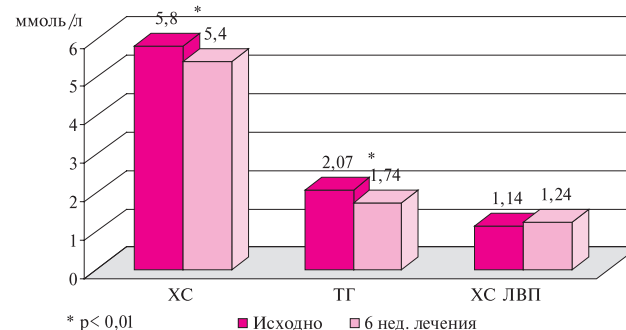


Рис. 7 Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии небивололом.

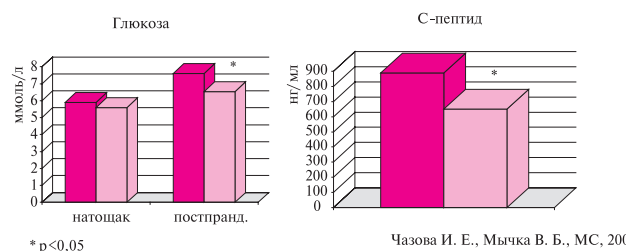


Рис. 8 Динамика глюкозы и С-пептида крови на фоне терапии небивололом у больных с МС (24 нед.), n=30.

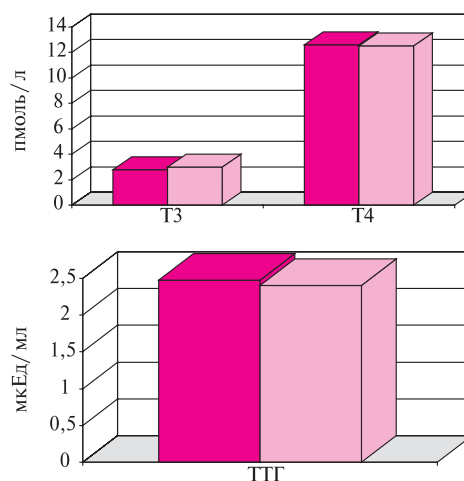
Антигипертензивная эффективность и переносимость небиволола сравнивались с эффективностью и переносимостью антагонистов кальция (АК), ИАПФ и других β -АБ, при этом было показано, что он, как минимум, также эффективен, а профиль его переносимости даже несколько лучше, чем у других АГП [20,21].

Опыт автора в применении небиволола у больных АГ и с МС, т.е. с нарушениями углеводного, липидного обменов и Ож убедительно доказал превосходство этого

препарата для данной категории больных. За все время приема пациентами небиволола не было зарегистрировано нежелательных явлений и ПЭ.

Лечение АГ у больных с МС небивололом привело к хорошему мягкому гипотензивному эффекту с улучшением суточного профиля АД (рисунок 5, рисунок 6). Эффективно снижалась частота сердечных сокращений (ЧСС). При этом не было отмечено чрезмерной брадикардии и нарушения проводимости при анализе электрокардиограммы (ЭКГ) [22]. Хороший антигипертензивный эффект небиволола сопровождался позитивным влиянием на показатели углеводного и липидного обменов (рисунок 7,8). Лучшего, что можно ожидать от высоко-селективного β -АБ, это его нейтральное действие на метаболические показатели. А в случае с небивололом эти показатели даже достоверно улучшались. На фоне его приема достоверно уменьшился уровень ТГ – на 12%. В настоящем исследовании получено достоверное снижение уровня глюкозы в крови через 2 ч после приема пищи на 14% и выявлена тенденция к повышению чувствительности к инсулину [23]. Такие позитивные метаболические эффекты небиволола можно объяснить с одной стороны его высокой селективностью, превышающей все другие известные препараты этой группы, и с другой стороны его дополнительным механизмом действия, способным стимулировать синтез мощного сосудорасширяющего вещества – NO.

Эксперты ЕОК ограничивают применение комбинации β -АБ с диуретиками (Д), т.к. вторые также обладают диабетогенным эффектом, который может усилиться при их сочетании. В связи с чем представляют интерес результаты научного исследования, проведенного на базе ЦКБ № 2 им. Н.А.Семашко, ОАО «РЖД». Это было открытое, перекрестное, сравнительное, рандомизированное, проспективное исследование, в котором участвовали 60 пациентов с АГ [24]. Все пациенты методом конвертов были рандомизированы на 2 группы (гр.), одна из которых получала генерический небиволол (Небиватор) в дозе 5 мг в комбинации с генерическим индапамидом ретард (препарат Лорвас® СР) 1,5 мг, и вторая – небиволол (Небилет) 5 мг с Арифоном ретард 1,5 мг. Через 14 сут. пациентам I гр. были отменены Небиватор и Лорвас® СР и были назначены Небилет с Арифоном ретард. В свою очередь, пациентам II гр. терапия Небилетом и Арифоном ретард была заменена на терапию препаратами Небиватор и Лорвас® СР. Таким образом, все пациенты поочередно перекрестно принимали, как генерики, так и оригинальные препараты. После чего был выполнен парный анализ результатов. Всем пациентам исходно, через 14 и 28 сут. терапии проводили измерения АД, ЧСС, ЭКГ, а также оценивали показатели углеводного и липидного обменов. Результаты исследования продемонстрировали хорошую переносимость обоих видов терапии, сопоставимое улучшение клинического статуса, сходное снижение АД и ЧСС, как по показателям офисного, так и суточного мониторинга (СМ) АД и ЭКГ. Ни у одного пациента не было отмечено отрицательной динамики показателей углеводного, липидного и пуринового обменов. Это исследование еще раз подтвердило метаболическую нейтральность небиволола и индапамида ретард, причем не только оригинальных, но и генерических препаратов Небиватор и Лорвас® СР, и безопасность данной комбинации в отношении углеводного и липидного обменов.



Мычка В.В., 2008

Рис. 9 Динамика уровня тиреоидных гормонов на фоне терапии небивололом.

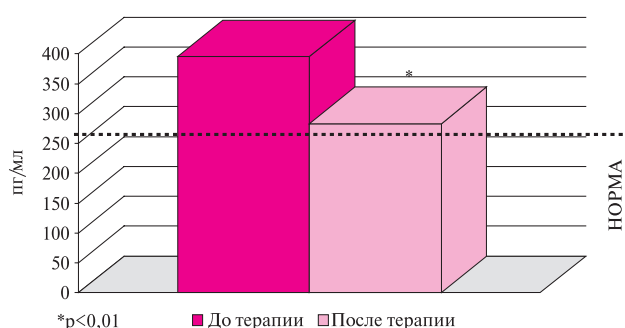


Рис. 10 Динамика уровня альдостерона на фоне терапии небивололом у больных с МС.

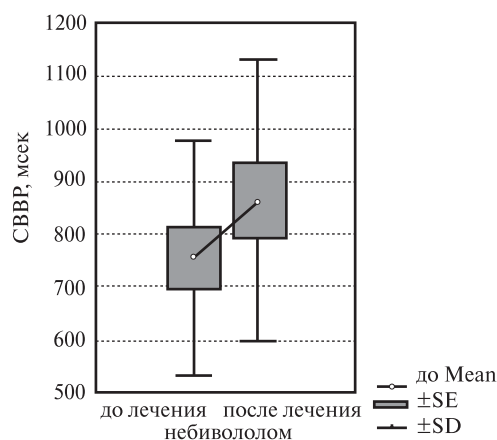


Рис. 11 Среднегрупповые значения СВВР на фоне терапии небивололом в течение 24 нед. (n=20).

Известно, что у больных с МС гиперлептинемия и гиперинсулинемия (ГИ) приводят к повышению секреции тиреотропин-релизинг гормона в гипоталамусе, что, в свою очередь, вызывает нарушение секреции тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина в гипофизе, и, как следствие, вызывает снижение функции щитовидной железы (ЩЖ) и повышение продукции альдостерона в надпочечниках. С другой стороны, известно, что β -АБ могут подавлять функцию ЩЖ, в связи с чем было проведено исследование по изучению влияния небиволола

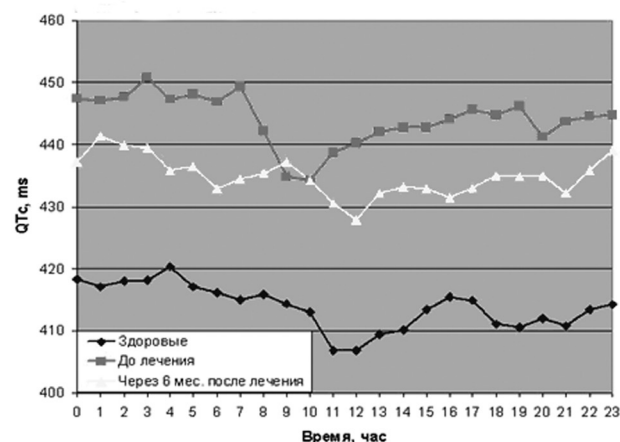


Рис. 12 Динамика QTc на фоне лечения небивололом (5 мг) больных с мягкой АГ и МС.

на показатели гормонов ЩЖ: Т3, Т4, ТТГ, а также альдостерона. Терапия небивололом существенно не изменяла уровень гормонов ЩЖ (рисунок 9). В то время как содержание альдостерона, исходно повышенное у больных с МС и АГ, достоверно снижалось с $355,82 \pm 176,17$ до $176,17 \pm 118,06$ ($p < 0,005$) (рисунок 10) [23].

Однако прогноз у больных АГ и с МС зависит не только от эффективности антигипертензивной терапии (АГТ), но и от степени поражения органов-мишеней (ПОМ). За последние три десятилетия получено много доказательств о связи между снижением вариабельности ритма сердца (ВРС) и повышением вероятности летального исхода при ИБС, прежде всего — при ИМ [20]. Результаты ряда исследований демонстрируют, что у больных СД также имеется снижение ВРС [25]. Одним из наиболее изученных ФР внезапной сердечной смерти (ВСС) и желудочковых аритмий, в т.ч. фатальных, является удлинение интервала QT. Существуют исследования, свидетельствующие о связи между нейропатическим удлинением интервала QT у больных СД и ВСС [26]. Однако у больных МС и АГ таких исследований не проводилось.

В связи с чем было выполнено исследование влияния небиволола на динамику QT и ВРС у больных АГ с МС. 18 больных с МС и АГ получали небиволол в дозе 5 мг/сут. в течение 24 нед. Всем больным осуществлялось бифункциональное мониторирование ЭКГ и АД с программой автоматической обработки интервала QT до и через 24 нед. лечения небивололом. При исследовании ВРС и мониторинговании АД использовалась система «Союз» фирмы «ДМС Передовые технологии». Главной особенностью используемого метода анализа ВРС на длительных промежутках времени являлось исследование функции, характеризующей зависимость синусовой аритмии от величины среднего значения ЧСС.

У больных МС и АГ **1 ст. показатели средневзвешенной вариации ритма (СВВР)** были существенно ниже, чем в гр. «нормы». На фоне терапии небивололом, через 24 нед. лечения отмечалось увеличение СВВР у 90 % больных, у 10 % — СВВР оставалась без динамики (рисунок 11). Увеличение ВРС сопровождалось хорошим антигипертензивным эффектом, снижением ЧСС и улучшением клинического статуса больных.

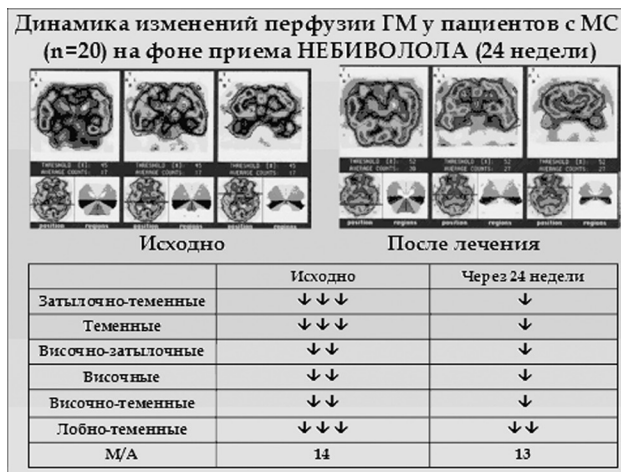


Рис. 13 Динамика изменений перфузии ГМ у пациентов с МС (n=20) на фоне приема небиволола (24 нед.).

До лечения среднесуточное значение длительности интервала QTc у всех пациентов с МС было достоверно больше, чем в гр. здоровых добровольцев — 445 ± 26 мс и 425 ± 34 мс соответственно ($p < 0,05$). После 24 нед. лечения небивололом длительность интервала QT достоверно уменьшилась с 445 ± 26 мс до 433 ± 17 мс ($p < 0,05$) (рисунок 12). Таким образом, исследование продемонстрировало положительное влияние небиволола также на электрофизиологические свойства миокарда [27].

Противоречивы сообщения в литературе о влиянии β-АБ на состояние перфузии головного мозга (ГМ) у пациентов, страдающих АГ. В одних исследованиях было показано, что кратковременная терапия β-АБ приводила к снижению перфузии ГМ с развитием ишемической симптоматики [28,29], в других — длительная терапия вызывала увеличение мозгового кровотока, уменьшению асимметрии и восстановлению реактивности церебральных сосудов [32].

Это послужило причиной для проведения автором исследований, посвященных изучению перфузии ГМ методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) у пациентов с МС исходно и на фоне приема небиволола в течение 24 нед. У всех больных с МС исходно наблюдалось нарушение перфузии ГМ. Наиболее выраженные изменения обнаружены в затылочно-теменных, теменных и лобно-теменных отделах. По частоте первое место занимали затылочно-теменные, затем лобно-теменные отделы ГМ [22]. В связи с большей или меньшей степенью выраженности поражений в одном из полушарий ГМ, наблюдалась патологическая межполушарная асимметрия, составлявшая в среднем по гр. $21,3 \pm 5,6$ %.

Повторное исследование перфузии ГМ, выполненное после 24-недельной терапии небивололом, выявило следующую динамику показателей мозгового кровотока. 7 человек по показателям перфузии ГМ достигли физиологической нормы. Достоверно, в среднем по гр. улучшилось кровоснабжение затылочно-теменных, теменных и височных областей как слева, так и справа. По остальным областям не получено достоверной динамики изменения перфузии. Отмечена лишь тенденция повышения мозгового кровотока в височно-затылочных, височно-теменных и лобно-теменных областях (рисунок 13).

Достоверное улучшение состояния перфузии ГМ на фоне терапии небивололом, возможно, обусловлено несколькими факторами. Вероятно, повышение продукции NO, как **дополнительное свойство небиволола**, привело к повышению способности сосудов микроциркуляторного русла ГМ к вазодилатации. Наряду с этим, достоверное снижение уровня ТГ и постпрандиального уровня глюкозы на фоне применения небиволола, возможно, способствовало улучшению реологических свойств крови и снижению

повышенной способности к тромбообразованию. Небиволол не снижает сердечный выброс. Все эти эффекты небиволола, вероятно, привели к улучшению кровотока в сосудах микроциркуляторного русла ГМ [22].

Таким образом, проведенные исследования и данные работ других авторов свидетельствуют об эффективности и безопасности применения небиволола, в т.ч. препарата Небиватор даже у пациентов гр. повышенного риска с МС и СД-2.

Литература

- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979; 59: 8-13.
- Haffner S, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
- Pickup JC, Crook MA. Is Type II diabetes mellitus a disease of innate immune system? *Diabetologia*. 1998; 41: 1241-8.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-13.
- Jonas M, Reicher-Reiss H, Royko V, et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1273-7.
- ISIS-1. First International Study of Infarct survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 2: 57-66.
- The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6: 199-226.
- Hjalmarson A, Esmefeldt D, Helritz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double blind randomized trial. *Lancet* 1981; 2: 823-7.
- Cleophas Ton J. Experimental evidence of selective antagonistic action of Nebivolol on β_1 -adrenergic receptors. *J Clin Med* 1998; 11: 1-8.
- Van Nueten JM, Schuurkes JA, Van den Brink HW, et al. *In vitro* pharmacological profile of R065824, a potent and selective β_1 -adrenergic antagonist. *JRF Preclinical Research Report R065834/8*. November 1985.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patient with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215-25.
- Cockcroft JR, Chowenczyk PHJ, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence of L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Experim Therap* 1995; 274: 1067-71.
- Van De Water A, Janssens W, Van Neuten J, et al. Pharmacological and hemodynamic profile of Nebivolol, a chemically novel, potent, and selective β_1 -adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharm* 1988; 11: 552-63.
- Janssens WJ, Geyskens D, Proost F. Comparison of the β -adrenergic antagonistic effects of Nebivolol, carvedilol, celiprolol and bisoprolol on isolated right atria and trachea of the guinea-pig. *Preclinical Research Report*. June 1996.
- De Cree J, Geukens H, Verhaegen H, et al. Double blind placebo-controlled cross-over study evaluating the acute haemodynamic effects of dl-Nebivolol 5 mg, d-Nebivolol 2,5 mg an l-Nebivolol 2,5 mg in healthy volunteers. *JRF Clinical Research Report on R67555 NO-35*. February 1989.
- Blankestijn P.J, Van Den Meiracker AH, Man In't Veld AJ, et al. Nebivolol. An acute and long term study in essential hypertension. *Drug Invest* 1991; 3 (Suppl. 1): 152-4.
- Jennings G, Esler M, Dart A, et al. Effects of Nebivolol on haemodynamics, cardiac dimensions and function, cardiovascular reflexes and biochemical measures of sympathetic activity in normal human subjects. *Drug Invest*. 1991; 3 (suppl. 1): 51-9.
- Louis WJ, McNeil JJ, Drummer OH, et al. A study to establish the acute effects of Nebivolol on blood pressure and whether or not there are first dose postural effects in middle aged and elderly patients. Unpublished report on NEB-AUS-3, March 1995.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
- Zanchetti A. Trough: peak ratio of the blood pressure response to dihydropyridine calcium antagonists. *J Hypertens* 1994; 12(8): S97-106.
- Van Nueten L, Lacourciere Y, Vyssoulis G, et al. Nebivolol versus nifedipine in treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized, comparative trial. *Am J Therapeutics* 1998; 5: 237-43.
- Chazova IE, Mychka VB Metabolic syndrome. M.: Media Medica 2008; p. 324. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика 2008; 324 с).
- Mychka VB, Zhernakova JV, Zjuzina NE. The effectiveness of nebivolol in patients with diabetes mellitus and metabolic syndrome. *CONSILIUM MEDICUM* 2008; 10(5):86-90. Russian (Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Зюзина Н.Е. и др. Эффективность небиволола у больных сахарным диабетом и метаболическим синдромом. *CONSILIUM MEDICUM* 2008, том 10 №5, 86-90).
- Cheremushkin SV, Kucherjavij JA, Oganessian TS. The effectiveness and safety of two regimens of combined hypotensive therapy in patients with mild and moderate hypertension. *Russ J Cardiol* 2011; 3(89): 40-5. Russian Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Эффективность и безопасность двух режимов комбинированной гипотензивной терапии у больных с мягкой и умеренной формой артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал* 2011; 3 (89): 40-5.
- Dowicin VL. Sudden cardiac death. *Clinical medicine* 1992; 9-10:30-4. Russian (Дожицин В.Л. Внезапная аритмическая смерть. *Клин мед* 1992; 9-10; 30-4).
- Ptosing P, Breum L, Major-Pedersen A, et al. Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with I type diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2001; 18: 199-205.
- Shishova TA, Mychka VB, Laptev DN. The influence of nebivolol on the BP level, QT interval duration and HRV indicators in patients with mild hypertension and metabolic syndrome during bifunctional ECG and BP monitoring. *Vestnik aritmologii* 2009. Supplement A, p.41. Russian (Шишова Т.А., Мычка В. Б., Лаптев Д.Н. и др. Влияние небиволола на уровень АД, длительность интервала QT и показатели ВРС у больных с мягкой артериальной гипертензией и метаболическим синдромом при бифункциональном мониторировании ЭКГ и АД. *Вест аритмол* 2009; Приложение А: 41).
- Bertel O, Marx B, Conen D. Effects of antihypertensive treatment on cerebral perfusion. *Am J Med* 1987; 82-92.
- Meyer JS, Rogers RL, Mortel RF. Prospective analysis of long-term control of mild hypertension in cerebral blood flow. *Stroke* 1985; 16(6): 985-90.
- Hares P, James IM, Griffith D. Effect of acebutolol on cerebral circulation of a man. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 373-5.

Долгосрочная терапия сульфгидрильным ингибитором ангиотензин-превращающего фермента замедляет утолщение комплекса «интима-медия» сонных артерий, улучшает показатели обмена оксида азота и окислительного стресса у пациентов с впервые диагностированной первичной мягкой артериальной гипертонией*

Наполи К.^{a,b}, Бруцессе Дж.^c, Игнарро Л.Дж.^d, Крими Э.^e, де Нигрис Ф.^a, Вильямс-Игнарро Ш.^f, Либарди С.^b, Соммесе Л.^a, Фиорито К.^b, Манчини Ф.П.^g, Каччиаторе Ф.^h, Лигуори А.^c

^aШкола медицины, II Университет Неаполя, Неаполь, Италия; ^bМультимедика, Милан, Италия;

^cГоспиталь Пеллегрини, Неаполь, Италия; ^dУниверситет Калифорнии, Лос-Анжелес, США; ^eГарвардская Медицинская школа, Бостон, США; ^fДавид Геффен, медицинская школа, Лос-Анжелес, США;

^gУниверситет Саннио, Беневенто, Италия; ^hОбщество Сальваторе Маугери, Телесе Терме, Италия

Введение. Сульфгидрильные ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) обладают подтвержденным в экспериментальных исследованиях антиатерогенным эффектом, а также отмеченным в клинических условиях антиокислительным действием. Тем не менее, остается открытым вопрос о наличии у ИАПФ клинически значимых антиатеросклеротических свойств.

Цель. У пациентов с мягкой артериальной гипертонией (АГ) был изучен эффект сульфгидрильного ИАПФ зофеноприла, в сравнении с действием карбоксильного ИАПФ эналаприла, на выраженность атеросклероза сонных артерий (СА) – толщину комплекса «интима-медия» (ТКИМ) и диаметр (D) просвета сосудов, а также на показатели системного окислительного стресса (ОС) – уровни нитритов/нитратов, асимметричного диметил-L-аргинина и изопростана.

Материал и методы. В 2001г было начато проспективное, рандомизированное, клиническое исследование, в которое вошли 48 пациентов с впервые диагностированной мягкой АГ и без дополнительных факторов риска (ФР) атеросклероза (например, гиперлипидемии, курения, атеросклероза в семейном анамнезе или сахарного диабета). Пациенты рандомизированно получали либо эналаприл 20 мг/сут (n=24), либо зофеноприл (n=24) 30 мг/сут.

Запланированная продолжительность исследования составила 5 лет. У всех участников показатели ТКИМ и D просвета сосудов определялись при ультразвуковом исследовании (УЗИ) СА исходно, через 1, 3 и 5 лет. Оценивались уровни нитритов/нитратов, асимметричного диметил-L-аргинина и изопропанов.

Результаты. Исходные показатели ТКИМ правой и левой общих СА достоверно не различались в обеих группах вмешательства. На протяжении 5 лет наблюдения значения ТКИМ продолжала достоверно снижаться в группе зофеноприла, но не в группе эналаприла ($p < 0,05$ для сравнения между группами). У принимавших зофеноприл больных такой положительный эффект сопровождался улучшением показателей обмена NO и ОС.

Заключение. Долгосрочная терапия сульфгидрильным ИАПФ зофеноприлом оказывает не только антигипертензивное действие, но и препятствует увеличению показателей ТКИМ СА у пациентов с впервые диагностированной мягкой АГ.

Адаптированный перевод Am Heart J 2008;156:1154.e1-1154.e8.

Поступила 18/04-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 93-101

Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension

Napoli C., Bruzzese G., Ignarro L. J., Crimi E., de Nigris F., Williams-Ignarro S., Libardi S., Sommes L., Fiorito C., Mancini F. P., Cacciatore F., Liguori A.

Aim. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors exert antiatherosclerotic effects in preclinical models and antioxidant effects in patients. However, whether ACE inhibitors have any clinically significant antiatherogenic effects remains still debated.

Objectives. In mildly hypertensive patients, we evaluated the effect of the sulfhydryl ACE inhibitor zofenopril in comparison with the carboxylic ACE inhibitor enalapril on carotid atherosclerosis (intima-media thickness [IMT] and vascular lumen diameter) and systemic oxidative stress (nitrite/nitrate, asymmetrical dimethyl-L-arginine, and isoprostanes).

Material and methods. In 2001, we started a small prospective randomized clinical trial on 48 newly diagnosed mildly hypertensive patients with no additional risk factors for atherosclerosis (eg, hyperlipidemia, smoke habit, familiar history of atherosclerosis-related diseases or diabetes). Patients were randomly assigned either to the enalapril (20 mg/d, n = 24) or the zofenopril group (30 mg/d, n = 24); the planned duration of the trial was 5 years. Carotid IMT and vascular lumen diameter were determined by ultrasonography for all patients at baseline and at 1, 3, and 5 years. Furthermore, nitrite/nitrate, asymmetrical dimethyl-L-arginine, and isoprostane levels were measured.

* Материалы статьи были представлены в виде тезисов на симпозиуме Европейского Общества Кардиологов «Современный взгляд на роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у пациентов высокого риска» (1 сентября 2003г, Вена, Австрия); на 65-ом Национальном конгрессе Итальянского общества кардиологов (13 декабря 2004г, Рим, Италия); на пленарном заседании «Ренин-ангиотензиновая система и окислительный стресс» в рамках 4-го Международного форума, посвященного проблеме антагонизма в отношении рецепторов ангиотензина II (28 января 2005г, Монте-Карло, Монако); а также на ежегодном конгрессе Европейского общества по изучению атеросклероза (10 июня 2007г, Хельсинки, Финляндия).

Results. In our conditions, IMT of the right and left common carotid arteries was similar at baseline in both groups ($P = NS$). Intima-media thickness measurements until 5 years revealed a significant reduction in the zofenopril group but not in the enalapril group ($P = .05$ vs enalapril-treated group). This effect was coupled with a favorable nitric oxide/oxidative stress profile in the zofenopril group.

Conclusion. Long-term treatment with the sulfhydryl ACE inhibitor

zofenopril besides its blood pressure-lowering effects may slow the progression of IMT of the carotid artery in newly diagnosed mildly hypertensive patients. (Am Heart J 2008;156:1154.e1-1154.e8.)

Adopted translation Am Heart J 2008;156:1154.e1-1154.e8.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 93-101

В настоящее время разработано множество эффективных вариантов фармакологического контроля артериального давления (АД). Некоторые лекарственные средства не только влияют на нарушения гемодинамики при артериальной гипертензии (АГ), но и оказывают активное воздействие на состояние сосудистой стенки. Известно, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) обладают благоприятным эффектом на функцию сосудистого эндотелия [1-4]. Согласно результатам экспериментальных исследований, ИАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (АТ II) (БРА) предотвращают миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, формирование неоинтимы и отложение холестерина (ХС) в стенке аорты [5-8]. Эти эффекты частично обусловлены повышением уровней брадикинина — биологически активного вещества, распаду которого способствует АПФ. Брадикинин стимулирует синтез оксида азота (NO) и обладает вазодилатирующим и тканепротективным действием даже в присутствии АТ II [1-3]. За счет блокады синтеза АТ II, ИАПФ также подавляют продукцию супероксидных радикалов (СОР). Это, в свою очередь, способствует устранению дисбаланса между NO и СОР, характерного для эндотелиальной дисфункции (ЭД). Таким образом, ИАПФ могут играть ключевую роль в лечении атеросклероза, независимо от их вазодилатирующего и антигипертензивного действия [1]. В экспериментальных исследованиях было показано, что препараты этого класса способны замедлять развитие атеросклероза у животных, причем наиболее эффективными являются ИАПФ, в состав молекулы которых входит антиокислительная сульфгидрильная группа [9-21]. Хроническое повышение плазменных уровней АПФ приводит к структурным изменениям стенки сонных артерий (СА) [22]. В то же время, в исследовании PART-2 (Prevention of Atherosclerosis with Ramipril-2) [23] терапия рамиприлом не уменьшала толщину комплекса «интима-медия» (ТКИМ) у больных с атеросклерозом СА, по сравнению с приемом плацебо [23, 24]. Сходные результаты были получены в клиническом испытании симвастатина и эналаприла, которые рандомизированно назначались больным с нормохолестеринемией [24]. Терапия фозиноприлом и правастатином не оказывала достоверного влияния на показатели ТКИМ СА у лиц с повышенной экскрецией альбумина с мочой [25]. Иные результаты были получены в исследованиях PHYLLIS (Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study) и SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E) [26, 27]. Таким образом, доказательная база, подтверждающая наличие выраженного антиатеросклеротического эффекта ИАПФ у человека, остается достаточно ограниченной.

ИАПФ различаются по химическим функциональным группам, входящим в состав их молекул. Отличающийся химический состав может обуславливать различия в эффектах, наблюдаемых *in vivo* и *in vitro*. В состав

молекулы ИАПФ каптоприла входит сульфгидрильная группа, которая связывается с ионом цинка в активном центре АПФ. Молекулы эналаприлата и зифеноприла содержат, соответственно, карбоксильную группу и 2 сульфгидрильные группы [28, 29]. Ингибирование АПФ препаратами, содержащими сульфгидрильную группу, повышает активность NO и уменьшает выраженность ОС в эндотелиоцитах человека [30], а также у пациентов с эссенциальной АГ [31]. Содержащие сульфгидрильную группу ИАПФ нормализуют продукцию нитратов и снижают повышенные уровни асимметричного диметил-L-аргинина (asymmetrical dimethyl-L-arginine, ADMA) у больных АГ [31]. Зифеноприл усиливает эндотелиальную продукцию NO, замедляет прогрессирование атеросклероза и препятствует образованию активных форм кислорода (АФК) [9, 13, 32, 33]. Этот препарат предупреждает окисление плазменных липопротеидов низкой плотности (ЛНП), подавляет формирование окислительных эпитопов в артериальной стенке и препятствует прогрессированию атеросклероза у мышей с генетически индуцированным отсутствием аполипопротеина Е (апоЕ) [13].

До настоящего времени, остаются недостаточно изученными долгосрочные эффекты ИАПФ на выраженность атеросклероза у человека. С целью изучения этой проблемы, в 2001г был разработан дизайн проспективного, рандомизированного, клинического испытания, сравнивающего эффективность несulfгидрильного ИАПФ эналаприла и сульфгидрильного ИАПФ зифеноприла в отношении предупреждения прогрессирования атеросклероза СА у пациентов с впервые диагностированной АГ (но без дополнительных факторов риска (ФР) атеросклероза). Ультразвуковое исследование (УЗИ) высокого разрешения в В-режиме широко используется для неинвазивной диагностики атеросклероза [34]. Показатель ТКИМ общей СА (ОСА) является достоверным предиктором сердечно-сосудистой смертности [35].

Методы

Участники и методы исследования. В исследование были включены 48 пациентов с впервые диагностированной мягкой АГ. Критериями исключения являлись следующие признаки: наличие иных классических ФР коронарной болезни сердца (КБС) (например, сахарного диабета (СД)/нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), гиперлипидемии (ГЛП), курения либо атеросклероза в семейном анамнезе); предшествующая или сопутствующая терапия ИАПФ, антиагрегантами или антикоагулянтами; ишемические события в анамнезе; отсутствие информированного согласия на участие в исследовании. Критериями АГ были уровни систолического АД (САД) > 160 мм рт.ст. либо диастолического АД (ДАД) > 95 мм рт.ст. ГЛП диагностировали при уровнях общего ХС (ОХС) > 220 мг/дл, ХС ЛНП > 140 мг/дл либо триглицеридов (ТГ) > 50 мг/дл и/или при приеме гиполипидемических препаратов. Рандомизация пациентов по группам (гр.) вмешательства выполнялась с помощью

Таблица 1

Исходные клинические характеристики участников исследования

	Гр. эналаприла (n=24)	Гр. зофеноприла (n=24)
Возраст (лет)	42,3±6,5	43,4±7,7
Пол, мужчины/женщины	16/8	15/9
ИМТ (кг/м ²)	20,5±2,7	20,7±2,9
Курение в анамнезе	5 (20,8)	5 (20,8)
ГЛП в анамнезе	0	0
Ишемические события в семейном анамнезе	5 (20,8)	5 (20,8)
СД	0	0
Прием антагонистов кальция	2 (8,3)	2 (8,3)
Прием аспирина	0	0
Прием статинов	0	0

Примечание: показатели представлены в виде абсолютных значений (процентов), если не указано иное.

Таблица 2

Уровни АД и показатели липидного обмена у участников исследования

	Гр. эналаприла (n=24)	Гр. зофеноприла (n=24)
<i>САД (мм рт. ст.)</i>		
Исходно	163,5±6,4	172,0±6,2*
Через 1 год	138,3±11,8	137,2±8,6
Через 5 лет	136,6±12,5	137,7±12,6
<i>ДАД (мм рт. ст.)</i>		
Исходно	100,0±5,4	102,5±6,1
Через 1 год	75,9±9,8	76,5±6,4
Через 5 лет	75,9±9,8	77,5±10,6
<i>ОХС (мг/дл)</i>		
Исходно	195,8±21,5	197,9±23,8
Через 1 год	192,8±33,1	196,5±31,3
Через 5 лет	199,2±52,6	201,0±34,0
<i>ТГ (мг/дл)</i>		
Исходно	147,2±72,8	152,9±63,4
Через 1 год	154,7±73,2	155,6±69,2
Через 5 лет	150,0±69,7	152,1±69,6
<i>ХС ЛВП (мг/дл)</i>		
Исходно	52,7±10,9	53,7±11,9
Через 1 год	58,2±16,2	57,3±13,7
Через 5 лет	57,3±10,8	56,2±10,5
<i>ХС ЛНП (мг/дл)</i>		
Исходно	131,5±29,2	129,5±24,8
Через 1 год	132,7±26,1	127,2±26,3
Через 5 лет	130,9±24,8	130,7±20,7

Примечание: * $p < 0,01$ для сравнения с гр. эналаприла.

компьютерной генерации случайных чисел; врачи-исследователи получали списки рандомизации в запечатанных конвертах. Повторное обследование участников осуществлялось через 1, 3 и 5 лет. Для каждого пациента оценивалось соблюдение протокола, как во время запланированного повторного обследования, так и в ходе рутинного амбулаторного наблюдения. Протокол исследования отвечал требованиям Хельсинкской Декларации и был одобрен локальным этическим комитетом.

Ультразвуковое исследование сонных артерий. УЗИ СА у всех пациентов выполнялось двумя специалистами во избежание систематической ошибки, связанной с т.н. вариацией результатов исследователей (*interobserver variability*). Воспроизводимость результатов исследований,

выполненных в один и тот же день, либо в разные дни, была достаточно хорошей. Для полученных в один и тот же день измерений ТКМ и D просвета сосудов ОСА коэффициенты вариации составляли 2,7% и 2,5%, соответственно; для полученных в различные дни показателей эти коэффициенты достигали 5,0% и 5,2%, соответственно. Показатели ТКМ СА измерялись при УЗИ высокого разрешения в В-режиме (датчик высокого разрешения с частотой 7,5 МГц; аппарат Sonos-5500, Philips Medical Systems, Andover, MA), по описанной ранее методике [36,37]. Состояние стенок СА оценивалось в продольной и поперечной проекциях. Выполнялось УЗИ ОСА, лукович СА, а также наружных и внутренних СА (НСА, ВСА). Наличие

Таблица 3

Динамика показателей ТКИМ и D просвета СА

	Гр. эналаприла (n=24)			Гр. зофеноприла (n=24)		
	Справа	Слева	Справа и слева	Справа	Слева	Справа и слева
ТКИМ исходно (мм)	0,69±0,09	0,70±0,11	0,70±0,10	0,70±0,11	0,70±0,10	0,70±0,11
Через 1 год	0,72±0,08	0,72±0,10	0,72±0,10	0,72±0,12	0,72±0,10	0,72±0,11
Через 3 года	0,74±0,08	0,73±0,11	0,74±0,11	0,72±0,09*	0,72±0,08*	0,72±0,08*
Через 5 лет	0,79±0,09	0,78±0,11	0,78±0,10†	0,74±0,10‡	0,74±0,11‡	0,74±0,11‡,§
D просвета сосудов исходно (мм)	5,96±0,79	5,94±0,73	5,95±0,76	6,00±0,87	6,02±0,78	6,01±0,82
Через 1 год	5,97±0,66	5,95±0,55	5,96±0,60	5,99±0,79	5,98±0,71*	5,99±0,70*
Через 3 года	5,99±0,66	5,96±0,55	5,98±0,60	6,02±0,74‡	5,99±0,70*	6,01±0,72‡
Через 5 лет	6,00±0,61	6,00±0,57	6,00±0,59	6,03±0,75‡	6,04±0,75‡	6,04±0,75‡,
Среднее ежегодное относительное изменение ТКИМ (%/год)	2,90	2,29	2,29	1,14	1,14	1,14
Среднее ежегодное относительное изменение D просвета сосудов (%/год)	0,13	0,20	0,17	0,10	0,07	0,10

Примечание:

* Межгрупповые сравнения; $p < 0,05$ для сравнений с гр. эналаприла, по данным дисперсионного анализа повторных измерений.† Внутригрупповые сравнения значений, полученных исходно и через 5 лет; $p = 0,008$ по данным дисперсионного анализа.‡ Межгрупповые сравнения; $p < 0,01$ для сравнений с гр. эналаприла, по данным дисперсионного анализа повторных измерений.§ Внутригрупповые сравнения значений, полученных исходно и через 5 лет; $p = 0,210$ по данным дисперсионного анализа.|| Внутригрупповые сравнения значений, полученных исходно и через 5 лет; $p = 0,800$ по данным дисперсионного анализа.|| Внутригрупповые сравнения значений, полученных исходно и через 5 лет; $p = 0,896$ по данным дисперсионного анализа.

атеросклеротического поражения в виде бляшек (АБ) либо изменения экзогенности сосудистой стенки оценивалось во всех сегментах правой и левой СА, а именно в ОСА, бифуркации и ВСА. Наличие АБ регистрировали на основании утолщения сосудистой стенки, ее неровности или смещения, а также сужения D просвета сосуда. Изменение экзогенности сосудистой стенки свидетельствовало о ее кальцификации, как дополнительном признаке атеросклеротического поражения. Площадь сосудистой стенки правой и левой ОСА рассчитывалась как разница между общей площадью артерии и площадью ее просвета, при условии сферической формы просвета сосуда и сферической либо овальной формы внешнего D сосуда. Площадь стенки СА (А), при условии их сферической конфигурации, рассчитывалась по формуле: $A = \pi r^2 - \pi(r - \text{ТКИМ})^2$, где r — радиус артерии и ТКИМ — показатель толщины сосудистой стенки. Показатель ТКИМ дальней стенки СА рассчитывался как расстояние между границей «просвет сосуда — интима» (верхний край первой эхопозитивной линии) и границей «медия — адвентиция» (ведущий край второй эхопозитивной линии). Значения ТКИМ ОСА оценивались с двух сторон, на трех уровнях (1, 2 и 3 см проксимальнее бифуркации); при последующем анализе данных использовалась средняя величина ТКИМ. При нарушении структуры АБ [38], что проявлялось в виде серых экзогенных зон (размягчение АБ) либо белых зон повышенной экзогенности (кальцификация) в просвете сосуда, измерение ТКИМ на данном участке не выполняли. При УЗИ пациенты находились в положении сидя, с небольшим поворотом головы в сторону, противоположную позиции датчика.

Измерение артериального давления. Уровни АД измеряли исходно и во время последующих ежегодных обследований, с помощью ртутного сфигмоманометра, по стандартной методике, через 10 мин отдыха, в положении пациента лежа на спине [31]. Уровни САД и ДАД (мм рт.ст.) определялись по I и V тону Короткова, соответственно.

Измерение АД выполняли непосредственно перед УЗИ СА, после приема изучаемых препаратов. Измеряющим АД врачам не были известны исходные характеристики пациентов и их гр. рандомизации.

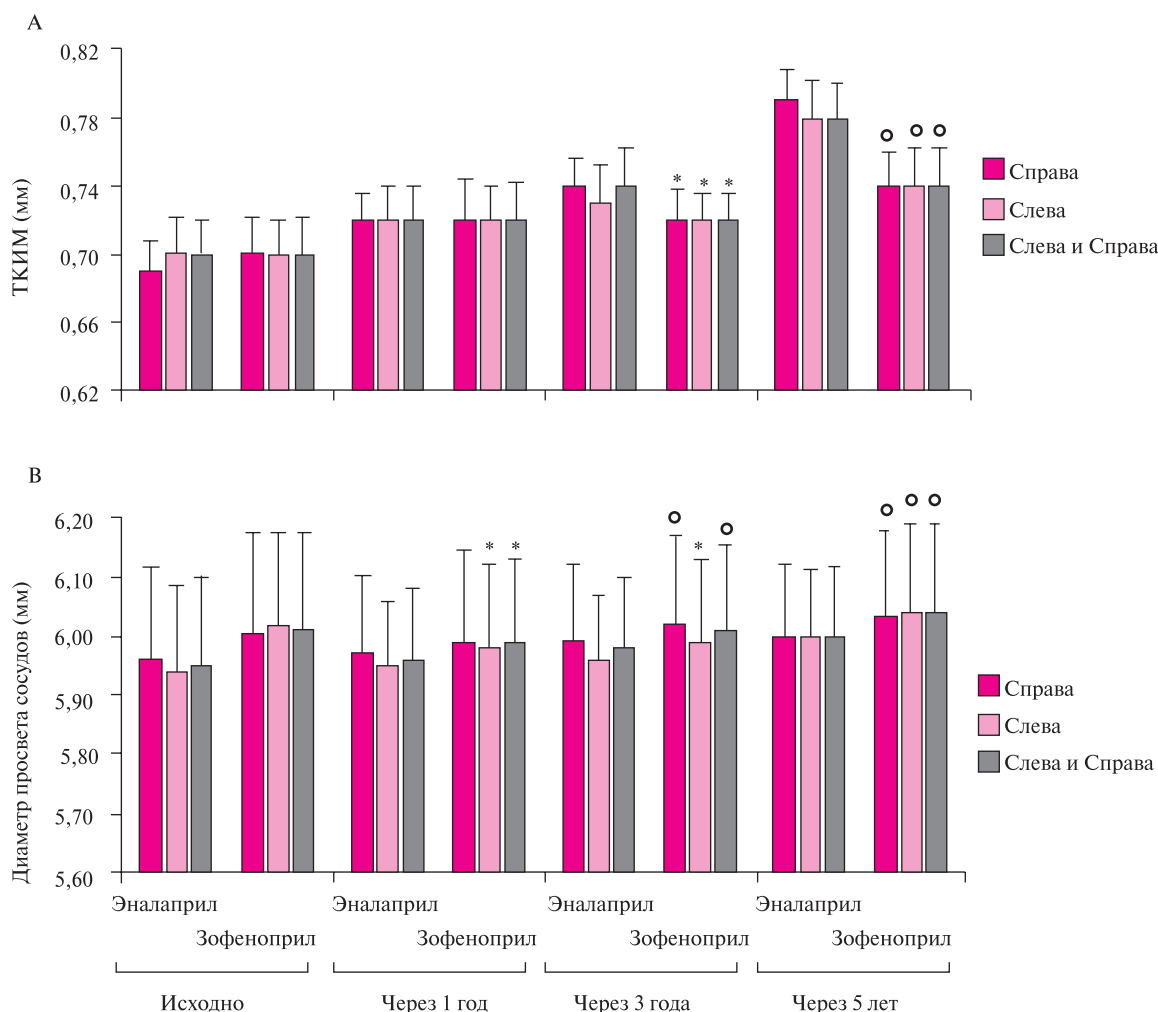
Определение индекса массы тела. Измерение массы тела (МТ) пациентов выполняли без одежды (в белье), с использованием одних и тех же весов. Рост измеряли с помощью ростомера. Индекс МТ рассчитывали по стандартной формуле: $\text{МТ (кг)} / [\text{рост (м)}]^2$.

Определение плазменных уровней нитритов/нитратов, ADMA и изопростана. Плазменные уровни нитритов/нитратов (NOx) определялись классическим методом Грисса [31]. Содержание нитритов плазмы рассчитывалось по стандартной кривой ферментного образования нитритов из NaNO_3 . Уровни ADMA определялись методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии [31]. Содержание ADMA в плазме рассчитывалось по стандартной кривой для синтетического ADMA (Sigma Chemical Co.). Зарегистрированная вариабельность метода составила $< 7\%$, при минимальной определяемой концентрации 0,15 ммоль/л [31]. Уровни изопростана (8-изо-простагладина F2α) определяли по раннее описанной методике [31].

Изучаемые препараты. Пациенты рандомизировались двойным слепым методом в отношении приема эналаприла 20 мг/сут. (n=24) либо зофеноприла 30 мг/сут. (n=24). Таблетки эналаприла и зофеноприла не отличались по внешнему виду.

Конечные точки. Основной конечной точкой было изменение показателей ТКИМ правой и левой СА в ходе исследования. Дополнительными конечными точками являлись изменение D просвета правой и левой СА и динамика плазменных уровней NOx и ADMA.

Статистический анализ данных. Статистический анализ динамики показателей ТКИМ выполняли в гр. рандомизации (intention-to-treat), т.е. для всех пациентов, рандомизированных в отношении приема эналаприла либо зофеноприла. Размер выборки (48 больных АГ: 24 в гр.



Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ для сравнений с гр. эналаприла, по данным дисперсионного анализа.

Рис. 1 А. Показатели ИМТ в группах зифеноприла и эналаприла, измеренные исходно, а также через 1, 3 и 5 лет от начала исследования.

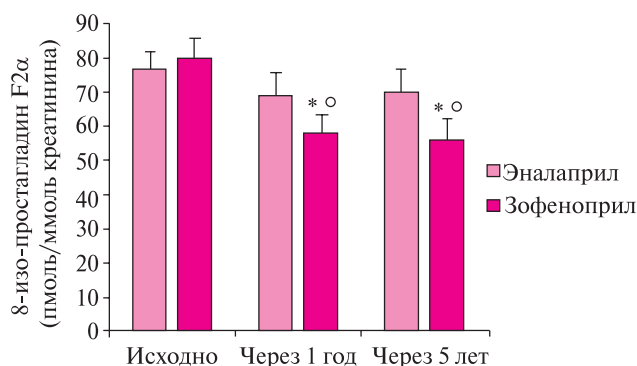
В. Показатели D просвета сосудов в гр. зифеноприла и эналаприла, измеренные исходно, а также через 1, 3 и 5 лет от начала исследования.

эналаприла и 24 в гр. зифеноприла) позволял выявить умеренно выраженный (0,5) эффект вмешательства (разница средних значений ТКМ между двумя гр. терапии, разделенная на общее значение стандартного отклонения), при статистической силе исследования 0,7. Для более выраженного эффекта терапии (0,85) статистическая сила исследования достигала 0,9, при уровне значимости для двустороннего t -критерия 0,05. Для дополнительной конечной точки — сопоставимого либо более выраженного снижения уровней ADMA в гр. зифеноприла по сравнению с гр. эналаприла — статистическая сила исследования составляла 0,90, с учетом средних исходных уровней ADMA в гр. эналаприла и зифеноприла 0,59 и 0,58, соответственно, внутригруппового стандартного отклонения 0,03 в обеих гр., минимальных значимых различиях 0,04, одинакового числа пациентов в обеих гр. ($n=24$ и 24) и уровня значимости для двустороннего t -критерия 0,05. Данные представлены в виде «среднее значение $\pm$ стандартное отклонение». Межгрупповые различия показателей, регистрируемых при плановых ежегодных обследованиях, оценивались с помощью дисперсионного анализа (ANOVA); для оценки динамики исходных значений применялись методы дисперсионного анализа повторных измерений.

Результаты

Клинические и лабораторные параметры. Гр. эналаприла и зифеноприла были сопоставимы по таким исходным характеристикам, как возраст-половой состав, ИМТ, курение или ГЛП в анамнезе, ишемические события в семейном анамнезе: КБС, поражение периферических артерий либо инсульт (МИ), а также сопутствующая медикаментозная терапия (таблица 1). Приверженность терапии была хорошей в обеих гр. вмешательства. Согласно данным дисперсионного анализа повторных измерений, обе гр. лечения достоверно не различались по целому ряду клинических признаков: уровни САД и ДАД, ОХС, ТГ, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и ХС ЛНП, как исходно, так и при повторных обследованиях (таблица 2).

Показатели ультразвукового исследования сонных артерий. Оценка показателей ТКМ правой и левой ОСА выполнялась исходно, а также через 1, 3 и 5 лет от начала исследования. В гр. зифеноприла по сравнению с гр. эналаприла наблюдалось достоверно менее выраженное прогрессирование атеросклеротического поражения СА и сосудистого ремоделирования (таблица 3, рисунок 1А). У получавших зифеноприл пациентов отмечалось более выраженное увеличение D просвета сосудов по сравнению с принимавшими эналаприл больными (таблица 3, рисунок 1В).



Примечание: * $p < 0,01$ для сравнений с исходными значениями; $p < 0,05$ для сравнений с гр. эналаприла.

Рис. 2 Уровни изопростана 8-изо-простагландина F2α, измеренные исходно и через 1 и 5 лет терапии эналаприлом (20 мг/сут) либо зофеноприлом (30 мг/сут).

Уровни нитритов/нитратов, асимметричного диметил-L-аргинина и показателей окислительного стресса. В таблице 4 представлена динамика плазменных уровней NOx и ADMA на протяжении всего исследования. Достоверное снижение исходных плазменных уровней NOx регистрировалось в обеих гр. терапии. В то же время, выраженность этого снижения была меньше у пациентов, принимавших сульфгидрильный ИАПФ зофеноприл, по сравнению с получавшими эналаприл больными. Снижение плазменной концентрации ADMA было достоверно менее выраженным в гр. зофеноприла. Влияние долгосрочной терапии зофеноприлом и эналаприлом на выраженность системного ОС оценивалось по динамике уровней изопростана 8-изо-простагландина F2α. Через 1 год и 5 лет наблюдения снижение концентрации 8-изо-простагландина F2α было более выраженным в гр. зофеноприла (рисунок 2).

Обсуждение

Согласно результатам исследования, долгосрочная терапия зофеноприлом способна замедлять прогрессирующее увеличение показателей ТКИМ СА у пациентов с впервые диагностированной мягкой АГ. Этот благоприятный эффект сочетается с позитивной динамикой плазменных уровней NOx, ADMA и изопростана.

Клиническая эффективность и безопасность зофеноприла была ранее продемонстрирована у пациентов с АГ и больных с инфарктом миокарда (ИМ) [1]. Увеличение показателей ТКИМ СА сочетается с повышением риска ИМ, стенокардии, cerebrovasкулярной

патологии и поражения периферических артерий [39, 40]. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) было продемонстрировано, что лечение ИАПФ рамиприлом снижает риск смерти, ИМ, МИ, коронарной реваскуляризации, остановки сердца и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [41]. Согласно результатам недавно выполненного мета-анализа рандомизированных, контролируемых, клинических испытаний, в которых изучались эффекты антигипертензивной терапии (АГТ) на показатели ТКИМ СА, прием ИАПФ лишь в небольшой степени замедлял прогрессирование увеличения ТКИМ у пациентов с АГ [42]. Таким образом, доказательная база, подтверждающая атеропротективное действие ИАПФ, остается весьма ограниченной [27,43]. Следует отметить, что настоящее исследование (60 мес.) было более продолжительным, чем ранее выполненные клинические испытания (6-23 мес.) [39,42]. Можно предположить, что при недостаточно длительном сроке наблюдения повышается риск влияния такого конфаундера, как снижение САД, на ежегодное увеличение показателей ТКИМ СА [44]. В то же время, дозозависимый эффект рамиприла был отмечен в исследовании SECURE, которое продемонстрировало замедление прогрессирующего увеличения ТКИМ СА на 0,004 и 0,008 мм в год при приеме рамиприла в дозах 2,5 и 10 мг/сут., соответственно [27]. Эти данные позволяют предположить, что отрицательные результаты ряда выполненных ранее исследований могли быть обусловлены неадекватной дозировкой препарата. Кроме того, в исследовании прием зофеноприла (30 мг/сут.) замедлял прогрессирование увеличения показателей ТКИМ СА на 0,008 мм в год, по сравнению с приемом другого ИАПФ – эналаприла (не плацебо, как в исследовании SECURE). Таким образом, прямое сравнение результатов настоящего исследования и исследования SECURE представляется проблематичным. Поскольку в представленном исследовании доза зофеноприла превышала дозу эналаприла (30 мг/сут. vs 20 мг/сут., соответственно), нельзя полностью исключить наличие дозозависимого эффекта. Также следует подчеркнуть, что в исследованиях, не подтвердивших замедление увеличения ТКИМ СА при приеме ИАПФ (например, в исследовании PART-2), было, тем не менее, отмечено благоприятное действие рамиприла на эндотелиальную функцию [23]. Полученные результаты также позволяют предположить, что повышение биодоступности NO способствует замедлению прогрессирования атеросклероза у получающих зофеноприл пациентов.

На протяжении всего исследования, показатели Д просвета ОСА существенно не изменились. Как было

Таблица 4

Плазменные уровни NOx (μмоль/л) и ADMA (μмоль/л)

	Гр. эналаприла (n=24)		Гр. зофеноприла (n=24)	
	NOx	ADMA	NOx	ADMA
Исходно	53±12	0,59±0,03	54±13	0,58±0,03
Через 12 мес.	40±10	0,45±0,02	45±11*	0,51±0,02*
Через 18 мес.	41±11	0,44±0,02	47±10†	0,50±0,03†
Через 24 мес.	42±9	0,45±0,02	46±11†	0,52±0,02±
Через 48 мес.	43±10	0,46±0,02	47±12*	0,53±0,03†
Через 60 мес.	42±9	0,46±0,02	48±10†	0,52±0,02†

Примечание: * $p < 0,05$ для сравнений с гр. эналаприла, по данным дисперсионного анализа. † $p < 0,01$ для сравнений с гр. эналаприла, по данным дисперсионного анализа.

ранее показано [45], при артериальном стенозе <40% площадь просвета сосуда не зависит от площади АБ, за счет компенсаторного увеличения внешнего D артерии. ТКИМ СА и D просвета ОСА измерялись на свободных от АБ участках сосудов (стеноз 0%). Согласно полученным результатам, зофеноприл способен эффективно замедлять прогрессирование увеличения показателей ТКИМ и приостанавливать сосудистое ремоделирование у пациентов с АГ. Этот положительный эффект может быть характерным для всего класса ИАПФ, поскольку в ранее выполненных исследованиях было показано предотвращение формирования неинтимы и замедление прогрессирования атеросклероза у больных с гиперхолестеринемией (ГХС), принимавших цилазаприл, периндоприл, каптоприл и фозиноприл [2, 3]. Терапия рамиприлом замедляла прогрессирование увеличения ТКИМ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и дополнительными ФР [27]. В то же время, прием квинаприла не сопровождался замедлением прогрессирования коронарного атеросклероза у участников исследования Quinapril Ischemic Event Trial – больных КБС без ХСН и/или ГЛП [46]. При сравнении эффектов квинаприла (препарата с высокой аффинностью по отношению к тканевому АПФ) и эналаприла (препарата с ограниченным проникновением в органы и ткани) на функцию эндотелия у больных с ХСН, лишь квинаприл улучшал поток-зависимую вазодилатацию лучевой артерии как в покое, так и во время пробы с реактивной гиперемией (РГ) [47]. Этот благоприятный эффект был преимущественно обусловлен повышением биодоступности NO. Следует отметить, что низкие дозы зофеноприла более эффективно способствовали обратному развитию атеросклеротического поражения сосудов, по сравнению с каптоприлом и эналаприлом [13]. При отсутствии явных противопоказаний: ангионевротический отек, выраженный кашель, гипотензия или нарушение функции почек, пациентам с диагностированным атеросклерозом следует назначать ИАПФ. Больным СД с дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска (ССР) – ДЛП, АГ, курение или МАУ, также показаны ИАПФ [48,49]. В ряде ранее выполненных исследований была убедительно продемонстрирована эффективность каптоприла и лизиноприла после перенесенного ИМ [50,51]. Рамиприл в дозе 10 мг/сут. способен снижать риск смерти от любых причин, а также риск сердечно-сосудистых событий в различных клинических гр. пациентов [41]. Антиоксидантная активность такого высоколипофильного препарата, как зофеноприл, может быть обусловлена протективным эффектом сульфгидрильной группы в отношении свободных радикалов [2,3,31]. Сульфгидрильные

соединения обладают выраженными протективными свойствами при формировании свободнорадикальных форм кислорода [52]. Более того, в настоящем исследовании и в одном из ранее выполненных клинических испытаний [30,31] не сульфгидрильный ИАПФ эналаприл не оказывал выраженного антиоксидантного эффекта. Этот феномен согласуется с данными об отсутствии антиоксидантного протективного действия эналаприла в экспериментальной модели атеросклероза у мышей [13]. Клиническая эффективность зофеноприла в отношении снижения уровней АД и уменьшения риска сердечно-сосудистых событий после перенесенного ИМ была продемонстрирована в исследовании SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) [53-55].

В настоящем исследовании терапия сульфгидрильным ИАПФ зофеноприлом не только оказывала антиатеросклеротический эффект, но и улучшала плазменные уровни NOx, ADMA и показателей ОС. Эти результаты согласуются с ранее полученными данными [31]. Определение уровней NOx является клиническим методом непосредственной оценки продукции NO [56]. Основным недостатком оценки синтеза NO по общему содержанию нитратов является возможность образования нитратов не только из NO, но и из других источников. Тем не менее, общее содержание нитратов принято считать достаточно специфичным показателем продукции NO в организме. У пациентов, получавших зофеноприл, уровни NOx были достоверно выше, чем у принимавших эналаприл больных. Более высокие плазменные уровни ADMA в гр. зофеноприла, на первый взгляд, противоречат отмеченному в этой же гр. замедленному прогрессированию увеличения показателей ТКИМ СА. В то же время, известно, что ассоциация между плазменными уровнями ADMA и показателями ТКИМ СА более выражена при увеличении числа сопутствующих ФР [57]. Участники настоящего исследования – пациенты с впервые диагностированной мягкой АГ – не имели иных факторов ССР. Рабочей группой исследования PART-2 было высказано предположение, что благоприятный эффект ИАПФ в отношении риска основных коронарных событий может быть связан с улучшением функции эндотелия [23]. Это предположение предстоит подтвердить в будущих исследованиях. Полученные результаты могут иметь определенное клиническое значение. Тем не менее, основной проблемой выявления антиатеросклеротического эффекта лекарственных средств является сложность длительной (в идеале, многолетней) оценки истинного антиатеросклеротического действия препарата на артериальную стенку человека, а также необходимость определения клинической значимости промежуточных, в сравнении с «жесткими», конечных точек.

Литература

1. Ambrosioni E. Defining the role of zofenopril in the management of hypertension and ischemic heart disorders. Am J Cardiovasc Drugs 2007; 7: 17-24.
2. Napoli C, Loscalzo J. New challenges for ACE-inhibitors in vascular diseases. Drug Design Rev 2005; 2: 485-93.
3. Napoli C, Sica V, Pignalosa O, et al. New trends in antiatherosclerotic agents. Curr Med Chem 2005; 12: 1755-72.
4. Pasini AF, Garbin U, Nava MC, et al. Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. Am J Hypertens 2007; 20: 443-50.
5. Powell JS, Clozel JP, M Iler RK, et al. Inhibitors of angiotensin converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. Science 1989; 245: 186-8.
6. Janiak P, Libert O, Vilaine JP. Role of the renin-angiotensin system in neointima formation after injury in rabbits. Hypertension 1994; 24: 671-8.
7. Fennessy PA, Campbell JH, Campbell GR. Perindopril inhibits both the development of atherosclerosis in the cholesterol-fed rabbit and lipoprotein binding to smooth muscle cells in culture. Atherosclerosis 1994; 106: 29-41.
8. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 2006; 113: 2363-72.
9. Napoli C, Cicala C, D'Armiento FP, et al. Beneficial effects of ACE-inhibition with zofenopril on plaque formation and low-density lipoprotein oxidation in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. Gen Pharmacol 1999; 33: 467-77.

10. Chobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, et al. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension* 1990; 15: 327-31.
11. Aberg G, Ferrer P. Effects of captopril on atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: S65-72.
12. Hayek T, Attias J, Smith J, et al. Antiatherosclerotic and antioxidative effects of captopril in apolipoprotein E-deficient mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 540-4.
13. de Nigris F, D'Armiento FP, Somma P, et al. Chronic treatment with sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce susceptibility of plasma LDL to in vitro oxidation, formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice. *Int J Cardiol* 2001; 81: 107-15.
14. Sun YP, Zhu BQ, Browne AE, et al. Comparative effects of ACE inhibitors and an angiotensin receptor blocker on atherosclerosis and vascular function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6: 175-81.
15. Charpiot P, Rolland PH, Friggi A, et al. ACE inhibition with perindopril and atherogenesis-induced structural and functional changes in minipig arteries. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1125-38.
16. Candido R, Jandeleit-Dahm KA, Cao Z, et al. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002; 106: 246-53.
17. Kowala MC, Grove RI, Aberg G. Inhibitors of angiotensin converting enzyme decrease early atherosclerosis in hyperlipidemic hamsters. Fosinopril reduces plasma cholesterol and captopril inhibits macrophage-foam cell accumulation independently of blood pressure and plasma lipids. *Atherosclerosis* 1994; 108: 61-72.
18. Hayek T, Attias J, Coleman R, et al. The angiotensin-converting enzyme inhibitor, fosinopril, and the angiotensin II receptor antagonist, losartan, inhibit LDL oxidation and attenuate atherosclerosis independent of lowering blood pressure in apolipoprotein E deficient mice. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 579-87.
19. Li J, Hirose N, Kawamura M, et al. Antiatherogenic effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (benazepril) and angiotensin II receptor antagonist (valsartan) in the cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 1999; 143: 315-26.
20. Keidar S, Attias J, Coleman R, et al. Attenuation of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by ramipril is dissociated from its antihypertensive effect and from potentiation of bradykinin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 64-72.
21. Hayek T, Kaplan M, Raz A, et al. Ramipril administration to atherosclerotic mice reduces oxidized low-density lipoprotein uptake by their macrophages and blocks the progression of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2002; 161: 65-74.
22. Bonithon-Kopp C, Ducimetière P, Touboul PJ, et al. Plasma angiotensin-converting enzyme activity and carotid wall thickening. *Circulation* 1994; 89: 952-4.
23. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease: PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *JACC* 2000; 36: 438-43.
24. Teo KK, Burton JR, Buller CE, et al. Long-term effects of cholesterol lowering, and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: the simvastatin/enalapril coronary atherosclerosis trial. *Circulation* 2000; 102: 1748-54.
25. Asselbergs FW, van Roon AM, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke* 2005; 36: 649-53.
26. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al, on behalf of PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS—a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35: 2807-12.
27. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919-25.
28. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002; 89: 3A-10.
29. Jacoby DS, Rader DJ. Renin-angiotensin system and atherothrombotic disease: from genes to treatment. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1155-64.
30. Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 482: 95-9.
31. Napoli C, Sica V, de Nigris F, et al. Sulphydryl ACE inhibition induces a sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2004; 148: e5-13.
32. Evangelista S, Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril. *J Int Med Res* 2005; 33: 42-54.
33. Cominacini L, Pasini A, Garbin U, et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species. *Am J Hypertens* 2002; 15: 891-5.
34. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 263: 567-73.
35. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
36. Napoli C, Lerman LO, de Nigris F, et al. Rethinking primary prevention of atherosclerosis-related diseases. *Circulation* 2006; 114: 2517-27.
37. Napoli C, Liguori A, Sorice P, et al. Relations between vasoactive hormonal factors and left ventricular diastolic function in normotensive and hypertensive uremics. *J Intern Med* 1996; 240: 389-94.
38. Persson J, Stavenow L, Wikstrand J, et al. Noninvasive quantification of atherosclerotic lesions. Reproducibility of ultrasonographic measurements of arterial wall thickness and plaque size. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 261-6.
39. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26: 386-91.
40. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease: the Edinburgh Artery Study. *Stroke* 1997; 28: 348-53.
41. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
42. Wang JG, Staessen JA, Li Y, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006; 37: 1933-40.
43. Hosomi N, Mizushige K, Ohyama H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows progressive intima-media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Stroke* 2001; 32: 1539-45.
44. Espeland MA, Craven TE, Riley WA, et al, for the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study Research Group. Reliability of longitudinal ultrasonographic measurements of carotid intimal-medial thicknesses. *Stroke* 1996; 27: 480-5.
45. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-5.
46. Cashin-Hemphill L, Holmvang G, Chan RC, et al, for the QUIET Investigators (Quinapril Ischemic Event Trial). Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. *Am J Cardiol* 1999; 83: 43-7.
47. Hornig B, Arakawa N, Haussmann D, et al. Differential effects of quinaprilat and enalaprilat on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2842-8.

48. Burnier M, Zanchi A. Blockade of renin-angiotensin-aldosterone system: a key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular events in patients with diabetes. *J Hypertens* 2006; 24: 11-25.
49. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004; 22: 2253-61.
50. Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
51. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
52. Mak IT, Freedman AM, Dickens BF, et al. Protective effects of sulfhydryl-containing angiotensin-converting enzyme inhibitors against free radical injury in endothelial cells. *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 2169-75.
53. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-5.
54. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, et al. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. *Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation*. *Am J Hypertens* 1999; 12: 665-72.
55. Borghi C, Ambrosioni E. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003; 145: 80-7.
56. Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide* 2001; 5: 88-97.
57. Furuki K, Adachi H, Matsuoka H, et al. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery. An epidemiological study. *Atherosclerosis* 2007; 191: 206-10.

Оптимальная стратегия лечения пациентов с артериальной гипертонией и атеросклерозом: фокус на олмесартана медоксомил

Масон Р. П.

Гарвардская медицинская школа, Бостон; Элюсида Ресерч, Бевебли, США

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смертности во всем мире. В США на их долю приходится более одной трети всех смертей. В основе развития ССЗ лежит атеросклероз – хронический воспалительный процесс, который проявляется клинически в виде коронарной болезни сердца (КБС), поражения сонных или периферических артерий. Ожидается, что к 2020г атеросклероз станет ведущей причиной смертности во всем мире. Это подчеркивает важность разработки новых терапевтических подходов, которые способны замедлять прогрессирование атеросклеротического процесса или приводить к его обратному развитию.

Причиной атерогенеза является повреждение эндотелия, обусловленное окислительным стрессом (ОС), который, в свою очередь, ассоциируется с такими факторами сердечно-сосудистого риска (ССР), как сахарный диабет (СД), гипертензия (АГ), курение, дислипидемия (ДЛП), ожирение (Ож) и метаболический синдром (МС). Поскольку ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в процессе сосудистого воспаления, терапия АГ препаратами, блокирующими действие РААС (ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА)), способна уменьшать выраженность воспалительной реакции и замедлять прогрессирование атеросклероза. Снижение биодоступности оксида азота (NO) играет важную роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции (ЭД) и АГ.

Таким образом, препараты, повышающие биодоступность NO и уменьшающие выраженность ОС (например, ИАПФ и БРА), могут оказывать антиатеросклеротическое действие. В ранее выполненных исследованиях было продемонстрировано, что блокада ангиотензиновых рецепторов 1 типа при приеме БРА улучшает функцию эндоте-

лия и препятствует атерогенезу. У пациентов с АГ БРА олмесартана медоксомил обеспечивает эффективное снижение артериального давления (АД), а также выраженное подавление действия РААС.

Согласно результатам проспективных рандомизированных исследований, олмесартана медоксомил обладает целым рядом благоприятных сосудистых эффектов, что проявляется в замедлении прогрессирования атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов со стабильной стенокардией (исследование OLIVUS); снижении уровней маркеров воспаления у больных АГ и доклиническим микровоспалением (EUTOPIA); положительной динамике толщины комплекса «интима-медия» (ТКИМ) сонных артерий (СА) и объема атеросклеротической бляшки у пациентов с диагностированным атеросклерозом (MORE); а также обратном развитии ремоделирования сосудов у больных АГ 1 ст. (VLOS). Несмотря на то, что в этих исследованиях не изучалось влияние терапии на СС исходы, отмеченный положительный эффект олмесартана медоксомила на частоту суррогатных конечных точек позволяет предположить, что в данных клинических группах пациентов этот препарат способен уменьшать частоту СС событий.

Ключевые слова: блокатор рецепторов ангиотензина II, антигипертензивный препарат, атеросклеротический процесс, сердечно-сосудистые исходы, коронарная болезнь сердца, олмесартана медоксомил, подавление действия РААС.

Адаптированный перевод Vascular Health and Risk Management 2011;7 405-416

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 102-112

Optimal therapeutic strategy for treating patients with hypertension and atherosclerosis: focus on olmesartan medoxomil

Mason R. P.

Cardiovascular (CV) disease is a major factor in mortality rates around the world and contributes to more than one-third of deaths in the US. The underlying cause of CV disease is atherosclerosis, a chronic inflammatory process that is clinically manifested as coronary artery disease, carotid artery disease, or peripheral artery disease. It has been predicted that atherosclerosis will be the primary cause of death in the world by 2020. Consequently, developing a treatment regimen that can slow or even reverse the atherosclerotic process is imperative. Atherogenesis is initiated by endothelial injury due to oxidative stress associated with CV risk factors including diabetes mellitus, hypertension, cigarette smoking, dyslipidemia, obesity, and metabolic syndrome. Since the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a key role in vascular inflammatory responses, hypertension treatment with RAAS-blocking agents (angiotensin-converting enzyme inhibitors [ACEIs] and angiotensin II receptor blockers [ARBs]) may slow inflammatory processes and disease progression. Reduced nitric oxide (NO) bioavailability has an important role in the process of endothelial dysfunction and hypertension. Therefore, agents that increase NO and

decrease oxidative stress, such as ARBs and ACEIs, may interfere with atherosclerosis. Studies show that angiotensin II type 1 receptor antagonism with an ARB improves endothelial function and reduces atherogenesis. In patients with hypertension, the ARB olmesartan medoxomil provides effective blood pressure lowering, with inflammatory marker studies demonstrating significant RAAS suppression. Several prospective, randomized studies show vascular benefits with olmesartan medoxomil: reduced progression of coronary atherosclerosis in patients with stable angina pectoris (OLIVUS); decreased vascular inflammatory markers in patients with hypertension and micro- (pre-clinical) inflammation (EUTOPIA); improved common carotid intima-media thickness and plaque volume in patients with diagnosed atherosclerosis (MORE); and resistance vessel remodeling in patients with stage 1 hypertension (VLOS). Although CV outcomes were not assessed in these studies, the observed benefits in surrogate endpoints of disease suggest that RAAS suppression with olmesartan medoxomil may potentially have beneficial effects on CV outcomes in these patient populations.

Keywords: angiotensin II receptor blocker, antihypertensive, atherosclerotic process, cardiovascular outcomes, coronary artery disease, olmesartan medoxomil, RAAS suppression.

Adopted translation from Vascular Health and Risk Management 2011;7 405-416

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 102-112

Более одной трети взрослого населения США (> 83 млн.) страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. В 2007г в США на долю ССЗ приходилось 33,6% всех смертей [1]. Атеросклероз, характеризующийся прогрессирующим хроническим воспалением в стенках артерий [2], является ведущей причиной смертности в экономически развитых странах. Ожидается, что к 2020г атеросклероз станет основной причиной смертности во всем мире [3]. Точная оценка частоты развития и распространенности атеросклероза — непростая задача. Как правило, этот асимптомный процесс начинается в молодом и даже детском возрасте, в то время как симптомное, клинически выраженное поражение тех или иных органов проявляется и диагностируется после 40 лет [4].

Атеросклероз характеризуется формированием атеросклеротических бляшек (АБ) в стенках артерий вследствие воспалительного ответа на повреждение эндотелия [5]. На ранних этапах в состав АБ входят макрофаги, т.н. пенистые клетки (макрофаги, содержащие липидные частицы), липопротеиды низкой плотности (ЛНП) и нейтральные липиды. По мере «старения» АБ они подвергаются кальцификации и изъязвлению [6,7]. Прогрессирование атеросклероза постепенно приводит к утолщению артериальной стенки, стенозу артерий (что может быть причиной ишемии органов и тканей, кровоснабжаемых пораженным сосудом) и возможному разрыву артерий [7].

Атеросклеротическому поражению могут подвергаться любые артерии. С учетом типичной локализации, различают три основных проявления атеросклероза — поражение коронарных (КА), сонных (СА) и периферических артерий (ПА) [8]. При коронарной болезни сердца (КБС) формирование АБ в КА может привести к развитию инфаркта миокарда (ИМ). Формирование АБ в СА способно стать причиной инсульта. При поражении ПА (ППА) формирование АБ в артериях верхних и нижних конечностей, а также тазовой области может проявляться онемением, болевым синдромом и повышением риска инфекционных и некротических осложнений [8].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД), наблюдаемая на ранних стадиях атеросклеротического процесса, вызывается повреждением артериального эндотелия. Известно, что эндотелиальное повреждение ассоциируется с такими факторами сердечно-сосудистого риска (ССР), как сахарный диабет (СД) либо нарушение углеводного обмена, гипертензия (АГ), курение, дислипидемия (ДЛП), ожирение (Ож) и/или метаболический синдром (МС) [9].

АГ — хорошо известный фактор риска (ФР) развития атеросклероза [10]. Она не только способствует развитию атеросклеротического поражения, но и ускоряет его прогрессирование за счет воспалительных механизмов, связанных с усилением окислительного стресса (ОС) под действием ангиотензина II (АТ II). Эти патологические процессы, в свою очередь, приводят к развитию ЭД и формированию АБ [5].

Целью этого обзора литературы является анализ современных представлений о механизмах атеросклеротического процесса, включая роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и оксида азота (NO). В обзоре также обобщены данные об эффективности отдельных классов антигипертензивных препаратов (АГП) в отношении снижения риска СС осложнений (ССО), улучшения функции эндотелия и замедления прогрессирования атеросклероза. Рассматриваются результаты недавно выполненных клинических исследований блокатора рецепторов к ангиотензину II (БРА) олмесартана медоксомила, и обсуждается роль подавления эффектов РААС как метода замедления прогрессирования атеросклероза и/или улучшения функции эндотелия.

Механизм формирования атеросклеротической бляшки

Эндотелий отвечает за высвобождение и регуляцию уровней целого ряда вазоактивных факторов. Здоровый эндотелий обеспечивает сбалансированное действие этих факторов, что обуславливает контроль функции и тонуса сосудов, а также предотвращает проатерогенные процессы окисления, адгезии моноцитов и накопления липидов [11-13]. На начальных этапах повреждения эндотелия, развивающегося под действием любого из вышеперечисленных факторов ССР, увеличиваются проницаемость и адгезивность поверхности эндотелиоцитов, что, в конечном итоге, приводит к формированию АБ [11].

Увеличение проницаемости артериального эндотелия способствует поступлению холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в интиму, где он подвергается окислению под действием свободных радикалов. Окисление ХС ЛНП инициирует воспалительный ответ, в т.ч. усиление экспрессии циркулирующих молекул адгезии — сосудистых молекул клеточной адгезии-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), молекул межклеточной адгезии-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), молекул эндотелиальной адгезии лейкоцитов (Е-селектина) и Р-селектина [14]. Под действием молекул адгезии и последующего высвобождения хемокинов макрофагами, гладкомышечными клетками (ГМК) сосудов и эндотелиоцитами, периферические лейкоциты мигрируют в сосудистую стенку.

За счет взаимодействия с молекулами адгезии, происходит адгезия моноцитов к эндотелиальным клеткам. В последующем моноциты инфильтрируют интиму и превращаются в макрофаги, под действием протеинов (например, макрофагального колониестимулирующего фактора). С помощью рецепторов-«мусорщиков» (scavenger receptors) макрофаги захватывают частицы окисленных липидов, накапливают эстерифицированный ХС ЛНП и превращаются в липидосодержащие пенистые клетки [11]. Взаимодействие между пенистыми клетками и Т-хелперами 1 и 2 типа (Th1, Th2) приводит к высвобождению различных молекул воспаления и воспалительных цитокинов, в т.ч. гамма-интерферона (ИФ-γ), лиганда CD40 и интерлейкинов (ИЛ). Фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-α), ИФ-γ и другие цитокины активируют эндотелиоциты, макрофаги и ГМК [15].

Пролиферирующие ГМК мигрируют из меди и интима и накапливаются в интима вместе с макрофагами. Взаимодействие Т-хелперов, макрофагов и ГМК стимулирует дополнительную секрецию медиаторов воспаления, что способствует хронизации воспалительного процесса.

«Зрелые» АБ характеризуются наличием богатого липидами некротического ядра, образующегося вследствие гибели макрофагов и ГМК, а также постоянного высвобождения липидов и другого клеточного содержимого [16]. Последующее накопление интерстициального фиброзного матрикса, состоящего из фибрина, коллагена и протеогликанов, приводит к формированию фиброзной покрышки, которая окружает и стабилизирует неповрежденную АБ [17].

Последующие этапы формирования атеросклеротической бляшки и возможные исходы

Дестабилизация стабильной АБ может развиваться под действием различных факторов ССР, как правило, ДЛП. Разрыв поврежденной АБ способен привести к агрегации тромбоцитов и тромбозу [6,16]. Комплексные механизмы дестабилизации АБ [18] включают в себя высвобождение провоспалительных цитокинов из макрофагов, что вызывает изменение поверхности АБ и способствует развитию протромботического состояния [19]. Отмечается снижение уровней протеина S и тканевого плазминогена. Высвобождение металлопротеиназ из макрофагов и Т-клеток, наряду с уменьшением синтеза коллагена ГМК, приводит к деградации эластина и коллагена в фиброзной покрышке АБ [20]. Одновременная неоваскуляризация способствует дальнейшей дестабилизации АБ и ее последующему разрыву [6]. Основные детерминанты нестабильности и разрыва АБ связаны не столько с ее размерами, сколько с составом, и включают в себя липидный состав АБ, макрофагальное воспаление и нарушение процессов репарации и регенерации [16].

После разрыва АБ активация коагуляционного каскада, отложение фибрина и активация тромбоцитов приводят к формированию локализованного тромба, который может нарушать кровоток в пораженной артерии (артериальная окклюзия) и приводить к ишемии тканей [19]. Разрыв АБ может стать причиной фатального исхода. При внезапном разрыве АБ в КА может развиваться острый коронарный синдром (ОКС): нестабильная стенокардия, острый ИМ и/или внезапная смерть [21]. Разрыв АБ, расположенной в СА, приводит к клинически выраженной патологии СА и повышает риск ишемического инсульта [4].

Эндотелий обладает эндогенной регенеративной способностью, которая медируется, главным образом, костно-мозговыми эндотелиальными клетками-предшественниками. Процесс регенерации активизируется после эндотелиального повреждения, как во время формирования АБ, так и после ее разрыва. Наличие факторов ССР отрицательно влияет на способность поврежденного эндотелия к репарации и регенерации, что подтверждается выраженным снижением уровней эндотелиальных клеток-предшественников у пациентов высокого риска [22].

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии воспаления и атеросклероза

В норме РААС обеспечивает стабильность гемодинамики путем регуляции водно-солевого обмена, а также за счет прямых и непрямых сосудистых эффектов. В то же время, избыточная активация РААС приводит к воспалительному ответу сосудов, что способствует развитию

атеросклероза и сосудистых осложнений [15]. Связывание АТ II, основного эффекторного пептида РААС, с ангиотензиновыми рецепторами 1 типа (АТ₁) вызывает вазоконстрикцию и задержку натрия и жидкости в организме. АТ II оказывает митогенное и пролиферативное действие на эндотелиоциты и ГМК [23].

Хорошо известно, что АТ II играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза [24]. В частности, миграция клеток воспаления в поврежденные сосуды под действием АТ II является одним из начальных этапов атерогенеза. В свою очередь, находящиеся в очаге сосудистого повреждения воспалительные клетки синтезируют АТ II, что по принципу положительной обратной связи поддерживает процесс воспаления [15]. АТ II также влияет на процессы артериального фиброза [25], ЭД [26], ОС [24] и нестабильности АБ [27].

Роль оксида азота в развитии атеросклероза

Эндотелий также отвечает за высвобождение и регуляцию многочисленных вазоактивных веществ, в т.ч. NO. NO медирует релаксацию ГМК и вазодилатацию, предотвращает адгезию лейкоцитов и их миграцию в стенку артерий, подавляет активацию, адгезию и агрегацию тромбоцитов и ингибирует пролиферацию ГМК [9,29].

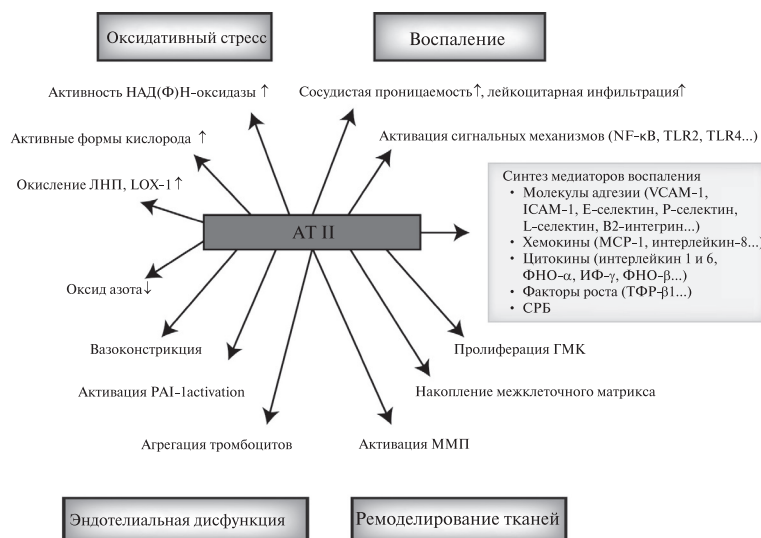
Нарушение биодоступности NO играет важную роль в развитии ЭД [9] и в последующем атерогенезе [29]. Обусловленный факторами ССР ОС является основной причиной инактивации NO [30] и повышения уровней супероксидных анионов (O₂⁻). Все факторы ССР ассоциируются с повышением уровней свободнорадикальных активных форм кислорода (АФК). У пациентов с АГ основным источником АФК является циклооксигеназный (простаноидный) механизм [31,32]. При реакции между NO и супероксидными анионами образуется высокоактивный пероксинитрит (ONOO⁻) [33]. Снижение биодоступности NO сопровождается повышением уровней эндотелина-1 (ЭТ) и АТ II. Эти факторы способствуют нарушению вазодилатации, усилению адгезии тромбоцитов и лейкоцитов в очаге эндотелиального повреждения, миграции и пролиферации ГМК и накоплению липидов в интима [12,13,29,34].

Считается, что ЭД, напрямую связанная с АГ, вносит свой вклад в нарушение функции резистивных сосудов (например, нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации – ЭЗВД) у пациентов с АГ [35,36]. Обусловленное действием свободных радикалов снижение биодоступности NO является основной причиной развития ЭД у больных АГ. Более того, ОС может быть общим механизмом развития ЭД при наличии любых факторов ССР [31].

Восстановление функции сосудов под действием антигипертензивной терапии: клинические данные и результаты исследований механизма действия препаратов

Известно, что АГП, которые повышают содержание NO, уменьшают выраженность ОС и/или подавляют опосредованное РААС воспаление, способны замедлять прогрессирование атеросклероза [37,38].

БРА и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) непосредственно влияют на РААС, за счет блокады связывания АТ II с АТ₁-рецепторами либо вследствие снижения продукции АТ II, соответственно. Таким образом, эти препараты могут обладать благоприятным терапевтическим действием при лечении пациентов с атеросклерозом [37]. БРА, ИАПФ, а также некоторые дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) оказывают дополнительные синергетические эффекты, которые способствуют



Примечание: ИФ-γ – интерферон-гамма; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ММП – матриксная металлопротеиназа; СРБ – С-реактивный белок; Д – диуретики; ТФР-β1 – трансформирующий фактор роста-β1; ФНО – фактор некроза опухолей. ICAM-1, intracellular adhesion molecule-1 – молекулы межклеточной адгезии-1; LOX-1, lectin-like oxidized LDL ресептор – лектиноподобный рецептор к окисленным ЛНП; MCP-1, monocyte chemotactic protein-1 – моноцитарный хемотаксический белок-1; PAI-1, plasminogen activator inhibitor type-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; TLR, toll-like receptor – толл-подобные рецепторы; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1 – сосудистые молекулы клеточной адгезии-1.

Рис. 1 Эффекты АТ II на патогенетические механизмы атерогенеза.

Воспроизведено с разрешения из Schmieder RE, et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. The Lancet 2007;369:1208-19. Авторское право с разрешением Elsevier [48].

повышению биодоступности NO, уменьшению выраженности ОС, подавлению воспалительного ответа и улучшению активности эндотелия и функции сосудов [39].

ИАПФ и АК: влияние на частоту СС событий у пациентов высокого риска

В ряде крупных, проспективных, клинических исследований было изучено действие ИАПФ и АК на частоту СС событий (ССС) у больных высокого риска [36]. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) вошли 9297 пациентов в возрасте ≥ 55 лет, с высоким риском СС осложнений – наличие СС патологии либо СД, в сочетании с одним из факторов ССР, но без снижения фракции выброса (ФВ) или сердечной недостаточности (СН). В данном исследовании факториального дизайна (2 x 2), продолжавшемся в течение 5 лет, терапия ИАПФ рамиприлом (10 мг/сут. однократно) сравнивалась с приемом плацебо в отношении влияния на частоту основной комбинированной конечной точки: ИМ, инсульт либо смерть от СС причин [40]. Было показано, что рамиприл достоверно снижал частоту основной комбинированной конечной точки, по сравнению с плацебо – 14,0% vs 17,8%, соответственно, ($p < 0,001$). Рамиприл также более эффективно, чем плацебо, снижал частоту отдельных конечных точек ($p \leq 0,005$ для всех сравнений). Данные эффекты были расценены как не зависящие от снижения артериального давления (АД), поскольку в начале исследования у большинства пациентов отсутствовала АГ, и среднее снижение исходных уровней АД было незначительным [40].

В исследовании PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) влияние амлодипина на прогрессирование атеросклероза и частоту клинических ССС было изучено у 825 пациентов с ангиографически подтвержденным диагнозом КБС [41]. По окончании 36-месячного периода наблюдения, амлодипин достоверно замедлял прогрессирование атеросклеротического поражения СА, согласно данным ультразвукового исследования (УЗИ) в В-режиме. Так, толщина

комплекса «интима-медия» (ТКИМ) уменьшилась на 0,0126 мм в группе (гр.) амлодипина и увеличилась на 0,033 мм в гр. плацебо ($p = 0,007$ для сравнения с плацебо) [41].

Как показало исследование CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis), у пациентов с нормальным АД (средний исходный уровень АД 129/78 мм рт. ст.) и подтвержденным диагнозом КБС терапия амлодипином приводила к достоверному снижению частоты ССО, по сравнению с плацебо ($p = 0,003$). В гр. амлодипина наблюдалась тенденция к замедлению прогрессирования атеросклероза ($p = 0,12$ для сравнения с плацебо). В подгруппе больных с исходными уровнями систолического АД (САД) > среднего значения, скорость прогрессирования атеросклероза была достоверно ниже при терапии амлодипином, чем при приеме плацебо ($p = 0,02$). Также наблюдалась корреляция между снижением АД и замедлением прогрессирования атеросклероза ($p = 0,07$) [42].

Рандомизированное, двойное слепое исследование SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E) было выполнено в рамках более крупного исследования HOPE. Участниками SECURE были 732 пациента в возрасте ≥ 55 лет, страдавшие ССЗ либо СД в сочетании с, как минимум, одним дополнительным фактором ССР. При этом в исследование не включались больные с СН или снижением ФВ левого желудочка (ЛЖ). По данным исследования SECURE, скорость увеличения показателя ТКИМ СА в течение периода наблюдения (в среднем 4,5 года) была достоверно ниже в гр. рамиприла (10 мг/сут. однократно), чем в гр. плацебо ($p = 0,028$). При стандартизации с учетом динамики уровней АД и других факторов, межгрупповые различия скорости увеличения ТКИМ оставались статистически достоверными ($p < 0,05$) [43].

Механизмы действия препаратов

Точные механизмы, лежащие в основе снижения частоты ССС при терапии ИАПФ и БРА, остаются недостаточно изученными. Известно, что ИАПФ замедляют распад брадикинина – вещества, стимулирующего высвобождение NO [9]. ИАПФ подавляют эндотелиальную продукцию эндотелина-1 и АТ II, что также способствует повышению уровней биодоступного NO [44]. Было показано, что у пациентов с АГ блокада кальциевых каналов или подавление эффектов РААС сопровождается улучшением эластичности артериальной стенки и снижением артериальной жесткости [39], что выражается в достоверном снижении аортального индекса аугментации [45,46]. АК пролонгированного действия (например, амлодипин) также препятствуют окислению ЛНП и липидов клеточных мембран. Это антиокислительное действие не зависит от степени снижения АД [47].

Механизмы действия и клинические эффекты БРА на функцию эндотелия и прогрессирование атеросклероза

На рисунке 1 представлен ряд известных механизмов атерогенеза, в основе которых лежит связывание АТ II с АТ₁-рецепторами [48]. В клинических исследованиях было показано, что БРА способны улучшать эндотелиальную функцию и/или снижать уровни маркеров воспаления за счет антагонизма по отношению к АТ₁-рецепторам. Улучшение функции эндотелия при терапии кандесартаном проявляется в достоверном увеличении поток-зависимой вазодилатации у пациентов с АГ, стабильной КБС и ЭД [49]. Кандесартан значимо увеличивает относительный поток-зависимый вазодилаторный ответ при пробе с реактивной гиперемией (РГ) ($p=0,019$), достоверно снижает плазменные уровни антигена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАИ-1) ($p<0,001$) и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 ($p=0,004$) [50], а также приводит к достоверному снижению уровней ICAM-1 и VCAM-1 в циркулирующей крови ($p<0,05$) [51]. Было установлено, что терапия кандесартаном способна замедлять прогрессирование ремоделирования СА у больных АГ и СД 2 типа (СД-2) [52]. По данным экспериментальных исследований кандесартана, выполненных *in vitro* и *in vivo*, в основе противовоспалительного действия БРА может лежать подавление экспрессии толл-подобных рецепторов (TLR) TLR2 и TLR4 [53]. Считается, что рецепторы TLR2 и TLR4 принимают участие в воспалительной реакции при атеросклерозе [2].

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с АГ ирбесартан достоверно увеличивает эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭЗВД и ЭНЗВД), значимо снижает плазменные уровни ЭТ ($p=0,001$) и восстанавливает вазоконстрикторную активность ингибиторов NOS [54,55]. Было показано, что ирбесартан снижает уровни фибриногена и тромбомодулина [56], РАИ-1 [56,57], нитротирозина [58], С-реактивного белка (СРБ), ICAM-1 и ИЛ-6 [57,58], а также плазменную концентрацию 8-изопростана – маркера ОС [57]. Согласно имеющимся клиническим данным, ирбесартан достоверно увеличивает поток-зависимую вазодилатацию [57,58]. В целом, установлено, что блокада действия РААС при приеме ирбесартана приводит к улучшению эндотелиальной функции, которое не объясняется лишь снижением АД [59].

Известно, что у пациентов с АГ лозартан не только подавляет продукцию фактора роста соединительной ткани и трансформирующего фактора роста- β – медиаторов вызываемого АТ II ремоделирования резистивных артерий,

но и улучшает показатели отношения толщины медики к диаметру (D) просвета сосуда для артерий резистивного типа [60]. Кроме того, в клинических исследованиях терапия лозартаном ассоциировалась с уменьшением окисления ЛНП ($p=0,001$) у больных СД-2 [61], достоверным снижением уровней 8-изопростана ($p=0,01$) [62] и значимым уменьшением показателя ТКМ общей СА (ОСА) ($p<0,05$) [63].

В ряде исследований было продемонстрировано, что терапия валсартаном сочетается с подавлением действия РААС и уменьшением выраженности воспаления. Валсартан достоверно подавляет образование АФК в полиморфноядерных и мононуклеарных клетках здоровых добровольцев ($p<0,01$). Он также подавляет связывающую активность транскрипционного фактора NF- κ B ($p<0,01$), который регулирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, хемокинов и протеиновых субъединиц ферментов, отвечающих за формирование АФК. Валсартан достоверно увеличивал экспрессию ингибитора κ B ($p<0,05$), связывающегося с NF- κ B и предотвращающего его перемещение в клеточное ядро; таким образом, валсартан подавляет транскрипцию провоспалительных генов. Кроме того, валсартан достоверно снижал плазменную концентрацию СРБ ($p<0,01$) [64]; валсартан статистически значимо снижал уровни ФНО- α ($p=0,006$) и ИЛ-6 ($p=0,005$) у пациентов с эссенциальной АГ [65].

Механизм противовоспалительного действия телмисартана был изучен в 12-недельном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у больных АГ и КБС. Оценивалась динамика уровней различных маркеров воспаления – высокочувствительный СРБ (вЧСРБ), ИЛ-6 и клеточной адгезии – растворимые формы ICAM-1, отвечающий за лейкоцитарную адгезию растворимый L-селектин и β_2 -интегрин Мас-1. Под действием телмисартана наблюдалось достоверное снижение экспрессии Мас-1 [66]. По данным исследований *in vitro*, телмисартан обладал способностью дозозависимо подавлять лимфоцитарную экспрессию β_2 -интегрин как в присутствии АТ II, так и без него. Эти данные позволяют предположить, что атеропротективные свойства телмисартана не зависят от его действия на АТ₁-рецепторы [66].

Исследования, посвященные антиатеросклеротическому механизму действия олмесартана медоксомила

В целом ряде клинических испытаний было продемонстрировано, что БРА олмесартана медоксомила эффективно снижает уровни АД и обладает профилем переносимости, сходным с таковым для плацебо [67]. Эффективность олмесартана медоксомила была отмечена для различных клинических групп пациентов [68,69]. Результаты экспериментальных исследований, выполненных *in vitro* и *in vivo* (на животных), позволяют предположить, что олмесартана медоксомила также обладает антиатерогенными и противовоспалительными свойствами. В исследовании, выполненном *in vitro* и изучавшем влияние олмесартана на индуцируемую АТ II миграцию аортальных ГМК крысы, олмесартан эффективно подавлял миграцию ГМК за счет Src- и митоген-активируемых протеинкиназных механизмов [70].

Эти данные свидетельствуют о том, что олмесартана медоксомила способен предотвращать развитие сосудистого ремоделирования, обусловленного миграцией ГМК. В исследованиях на животных было показано, что олмесартан замедляет рост или вызывает обратное развитие АБ в стадии «липидной полосы» [71,72], а также подавляет образование супероксидных анионов и уменьшает

Таблица 1

Исследования олмесартана медоксомила (Ом), изучающие роль подавления активности РААС в замедлении прогрессирования атеросклероза и/или улучшении функции эндотелия

Название исследования	Дизайн (продолжительность)	Вмешательство	Пациенты (n)	Конечные точки	Результаты
OLIVUS [73]	П, Р (14 мес)	Ом 10, 20 или 40 мг/сут. ПЛА (+β-АБ, АК, Д, нитраты, сахароснижающие средства и/или статины пп)	КБС, стабильная стенокардия (247)	Морфологические характеристики сосудов (диаметр просвета сосуда, объем АБ, объем сосуда, PAV, TAV), оценивавшиеся при ВСУЗИ непораженных сосудов во время ЧКВ	Достоверно более выраженное улучшение показателей TAV и PAV в гр. Ом, по сравнению с гр. ПЛА (p<0,05)
EUTOPIA [76]	П, ДС, Р (12 нед.)	Ом ПЛА (+ГХТ 12,5 или 25 мг/сут пп и правастатин 20 мг один раз в сут., с 6-ой нед.)	АГ и микроинсульт (211)	Уровни маркеров воспаления Основные конечные точки: вчСРБ, вчФНО-α, ИЛ-6, ICAM-1, MCP на 6-ой нед Дополнительные конечные точки: уровни маркеров воспаления на 12 нед.	Достоверное снижение уровней вчСРБ, вчФНО-α и ИЛ-6 при приеме Ом и правастатина, начиная с 6 нед. Отсутствие динамики уровней маркеров воспаления в гр. правастатина
MORE [74]	П, Р (2 г)	Ом 20-40 мг/сут. Ате 50-100 мг/сут.	АГ, высокий СС риск, увеличение показателей ТКИМ и наличие АБ в СА (165)	Показатели ТКИМ и объема АБ ОСА по данным неинвазивного УЗИ	Сопоставимая динамика показателей ТКИМ и объема АБ в гр. Ом и Ате через 2 г Достоверно более выраженное снижение объема АБ у принимавших Ом пациентов с исходным объемом АБ ≥33,7 мкл (p=0,023 для сравнения с Ате)
VIOS [77]	П, Р (1 г)	Ом 20-40 мг/сут. Ате 50-100 мг/сут. (для достижения целевых уровней АД; +ГХТ, амлодипин или гидралазин пп)	АГ 1 ст. (49) Нормотензивные лица из гр. контроля (11)	Динамика отношения толщины сосудистой стенки к D просвета резистивных сосудов малого калибра, по данным миографии	Достоверное снижение отношения толщины сосудистой стенки к D просвета сосуда в гр. Ом через 1 г (на 11,1-14,9%; p<0,01) Отсутствие выраженной динамики в гр. Ате (p=NS) Снижение на 11,0% в гр. контроля

Сокращения: Ате – атенолол; ГХТ – гидрохлортиазид; Д – диуретики; ДС – двойное слепое; КБС – коронарная болезнь сердца; нед. – неделя/недели; П – проспективное; ПЛА – плацебо; пп – по необходимости; Р – рандомизированное; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство. ICAM-1, intracellular adhesion molecule-1 - молекулы межклеточной адгезии-1; IMT, intima-media thickness – толщина комплекса «интима-медия»; MCP, monocyte chemotactic protein – моноцитарный хемотаксический протеин; NS, not significant – различия статистически не значимы; PAV, percent atheroma volume - объем атеромы пораженного сегмента; TAV, total atheroma volume – общий объем атеромы.

EUTOPIA – European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis; MORE – Multicenter Olmesartan Atherosclerosis Regression Evaluation; VIOS – Vascular Improvement With Olmesartan Medoxomil Study; OLIVUS, Impact of Olmesartan on Progression of Coronary Atherosclerosis: Evaluation by Intravascular Ultrasound.

воздействие ОС на стенки аорты. По данным экспериментов *in vitro*, олмесартан снижает уровни ИФ-γ, макрофагального воспалительного протеина-2 и тиоредоксина (маркера ОС) в культуре клеток [71].

Клинические данные о влиянии олмесартана медоксомила на эндотелиальную функцию и прогрессирование атеросклероза

Результаты недавно выполненных клинических исследований олмесартана медоксомила продемонстрировали важную роль подавления эффектов РААС в замедлении прогрессирования атеросклероза и/или улучшении эндотелиальной функции [73-76]. Полученные данные обобщены в таблице 1.

OLIVUS (Impact of Olmesartan on Progression of Coronary Atherosclerosis: Evaluation by Intravascular Ultrasound)

Самым последним из упомянутых выше клинических испытаний является проспективное, рандомизированное исследование OLIVUS, в котором оценивался эффект олмесартана медоксомила на прогрессирование коронарного атеросклероза [73]. В частности, у 247 пациентов с КБС и стабильной стенокардией изучалось влияние терапии олмесартаном медоксомилом на выраженность коронарного атеросклероза, оцениваемую при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании (ВСУЗИ). Участники рандомизировались в отношении приема

олмесартана медоксомила в дозе 10, 20 или 40 мг/сут. либо плацебо (гр. контроля). Также пациенты получали β -адреноблокаторы (β -АБ), АК, диуретики (Д), нитраты, сахароснижающие препараты и/или статины, в соответствии с назначениями лечащего врача (таблица 1). ВСУЗИ выполнялось исходно и через 14 мес. лечения, с целью оценки объема АБ в КА. В частности, ВСУЗИ выполняли в неповрежденных сосудах (без ангиографически подтвержденного стеноза $<50\%$), во время проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на пораженных КА [73]. Оцениваемые при ВСУЗИ параметры включали D просвета сосуда, объем АБ, объем сосуда, объем атеромы пораженного сегмента (PAV) и общий объем атеромы (TAV). Через 14 мес. активной терапии у принимавших олмесартана медоксомил пациентов было отмечено достоверное снижение показателей TAV (5,4% vs 0,6%) и PAV (3,1% vs -0,7% в гр. плацебо и олмесартана, соответственно ($p < 0,05$ для всех сравнений с плацебо); (таблица 1 и рисунок 2) [73]. При этом показатели контроля АД не различались между гр. олмесартана медоксомила и плацебо. Таким образом, исследование OLIVUS показало, что олмесартана медоксомил способен замедлять прогрессирование коронарного атеросклероза у пациентов со стабильной стенокардией, независимо от снижения уровней АД.

EUTOPIA (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis)

В многоцентровом, проспективном, двойном слепом клиническом исследовании EUTOPIA изучались противовоспалительные эффекты олмесартана медоксомила, в сочетании с правастатином либо без него, у 211 больных АГ и сосудистым микровоспалением [76]. Пациенты рандомизированно получали олмесартана медоксомил либо плацебо в течение 12 нед. На 6 нед. в обеих гр. дополнительно назначался правастатин. Гидрохлортиазид (ГХТ) назначался по необходимости, с целью контроля АД (таблица 1). Уровни различных маркеров сосудистого воспаления оценивались исходно, через 6 нед. терапии (основная конечная точка) и через 12 нед. лечения. Через 6 нед. в гр. олмесартана медоксомила достоверно снижались уровни вЧСРБ, высокочувствительного ФНО- α (вЧФНО- α), ИЛ-6 и моноцитарного хемотаксического протеина (МСР), в то время как в гр. плацебо не было отмечено аналогичного противовоспалительного эффекта (таблица 1 и рисунок 3). Через 12 нед. у больных, получавших олмесартана медоксомил и правастатин, было зарегистрировано дальнейшее снижение уровней вЧСРБ, вЧФНО- α и ИЛ-6. У пациентов, которые с 6 по 12 нед. принимали лишь правастатин, достоверного снижения уровней маркеров воспаления отмечено не было. Монотерапия правастатином значимо снижала концентрацию ХС ЛНП в обеих гр. вмешательства [76]. Таким образом, в исследовании EUTOPIA блокада ангиотензиновых рецепторов при терапии олмесартана медоксомилом приводила к достоверному снижению уровней маркеров воспаления и уменьшению выраженности сосудистого воспаления у пациентов с АГ.

MORE (Multicenter Olmesartan Atherosclerosis Regression Evaluation)

В исследовании MORE сравнивались эффекты 2-летней терапии олмесартана медоксомилом и ателололом на динамику показателей ТКИМ и объема АБ ОСА у 165 пациентов с атеросклерозом. Участники исследования получали олмесартана медоксомил (20-40 мг/сут.) либо ателолол (50-100 мг/сут.) в течение 2 лет. При двух- и трехмерном УЗИ оценивали динамику исходных

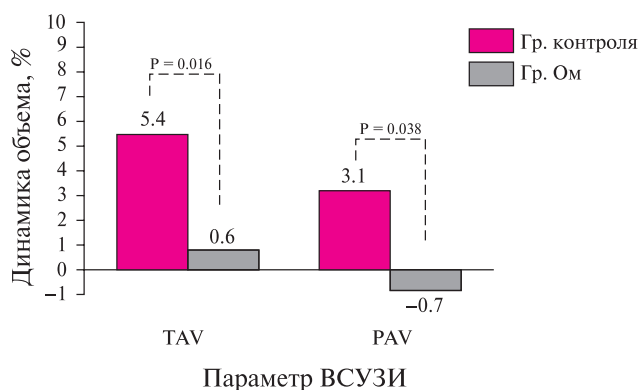
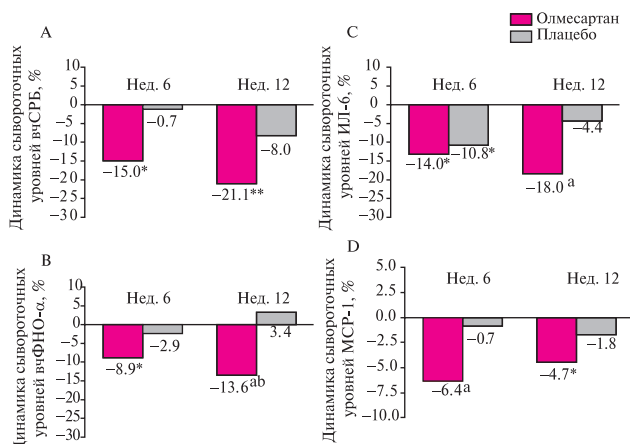


Рис. 2 Исследование OLIVUS: динамика исходных параметров ВСУЗИ через 14 мес. наблюдения. Терапия олмесартаном медоксомилом (Ом) привела к достоверному снижению показателей общего объема АБ (TAV) и объема АБ пораженного сегмента (PAV), как показали данные ВСУЗИ у пациентов с КБС и стабильной стенокардией.



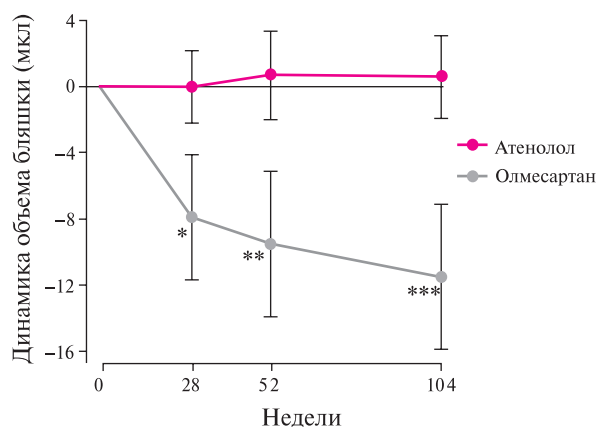
Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,02$; ^a $p < 0,01$ для сравнений с исходным уровнем; ^b $p < 0,05$ для сравнений между гр. Ом и плацебо.

Ом достоверно снижал исходные сыровоточные уровни вЧСРБ, вЧФНО- α , ИЛ-6 и МСР-1 через 6 нед. терапии. В гр. плацебо снижение исходных уровней маркеров воспаления было достоверным лишь для ИЛ-6 через 6 нед.

Рис. 3 Исследование EUTOPIA: динамика сыровоточных уровней вЧСРБ, вЧФНО- α , ИЛ-6 и МСР-1 у пациентов с эссенциальной АГ через 6 нед. терапии Ом либо приема плацебо. Воспроизведено с разрешения из Fliser D, et al. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. Circulation. 2004;110(9):1103-07 [76].

значений ТКИМ и объема АБ ОСА, соответственно, через 28, 52 и 104 нед. лечения (таблица 1) [74].

Как олмесартана медоксомил, так и ателолол приводили к значимому, сопоставимому снижению показателей ТКИМ ОСА. Динамика объема АБ не различалась между двумя гр. терапии. По данным апостериорного (post hoc) анализа, у пациентов с исходными значениями объема АБ не ниже медианного ($\geq 33,7$ мкл) этот показатель достоверно снизился на фоне приема олмесартана медоксомила, но не ателолола. При этом степень снижения АД в данной подгруппе больных была сопоставимой при лечении олмесартана медоксомилом и ателололом (таблица 1 и рисунок 4) [74]. Среди всех участников исследования, выраженность снижения показателей



Примечание: стандартная ошибка среднего представлена в виде вертикальных линий. * $p=0,044$; ** $p=0,036$; *** $p=0,014$ для сравнений с исходными значениями.

Рис. 4 Исследование MORE: апостериорный (post hoc) анализ динамики показателей объема АБ на 28-ой, 52-ой и 104-нед. наблюдения среди принимавших атенолол ($n=41$) либо олмесартан ($n=36$) пациентов с исходными значениями объема АБ не ниже медианного ($\geq 33,7$ мкл). Воспроизведено с разрешением SAGE из Stumpe KO, et al. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2007;1(2):97-106. Авторское право © SAGE Publications [74].

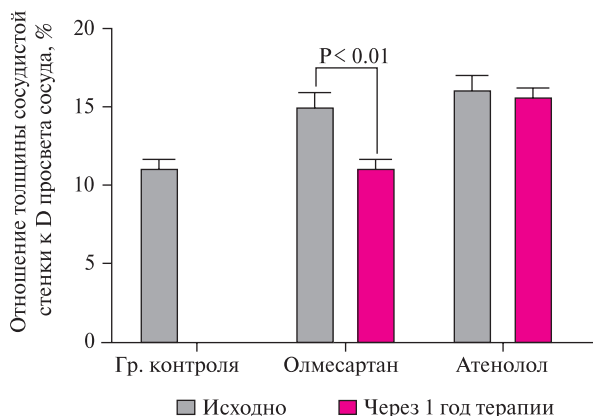


Рис. 5 Исследование VIOS: терапия Ом привела к достоверному снижению отношения толщины сосудистой стенки к D просвета сосуда, с достижением значений, сходных с таковыми для нормотензивных лиц из гр. контроля, через 1 год лечения. Среди получавших атенолол пациентов отношение толщины сосудистой стенки к D просвета сосуда достоверно не изменилось. Воспроизведено с разрешением из Smith RD, et al. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockage of angiotensin II receptors. J Am Soc Hypertens. 2008;2(3):165-72. Авторское право с разрешением Elsevier [77].

ТКИМ ОСА и уровней АД была сходной в гр. олмесартана медоксомила и атенолола. Уменьшение объема крупных АБ наблюдалось преимущественно при приеме олмесартана медоксомила.

VIOS (Vascular Improvement With Olmesartan Medoxomil Study)

В исследовании VIOS изучался эффект подавления действия РАСС, путем блокады AT_1 -рецепторов, на ремоделирование резистивных сосудов мелкого калибра. Предполагалось, что данный эффект способен обеспечить более надежную протекцию органов-мишеней, по сравнению с изолированным снижением уровней АД [75].

Пациенты с АГ 1 ст. рандомизировались в отношении приема олмесартана медоксомила (20–40 мг/сут) либо атенолола (50–100 мг/сут), с возможным дополнительным назначением ГХТ, амлодипина либо гидралазина с целью достижения целевых уровней АД $<140/90$ мм рт.ст. (таблица 1). Выраженность сосудистого ремоделирования, по данным чрескожной глутеальной биопсии подкожных резистивных артерий, оценивалась с помощью миографа исходно и через 1 год активной терапии [75].

В гр. олмесартана медоксомила отношение толщины сосудистой стенки к D просвета сосуда достоверно уменьшилось через 1 год лечения ($p<0,01$), в то время как в гр. атенолола этот показатель существенно не изменился (таблица 1 и рисунок 5) [77]. Степень снижения АД была сопоставимой в обеих гр. терапии. Таким образом, исследование VIOS продемонстрировало, что у пациентов с АГ блокада AT_1 -рецепторов при приеме олмесартана медоксомила уменьшала отношение толщины сосудистой стенки к D просвета сосуда в резистивных артериях, и что этот положительный эффект не зависел от гипотензивного действия препарата. Через 1 год терапии олмесартаном медоксомилом значения отношения толщины сосудистой стенки к D просвета сосуда были сходными с таковыми у нормотензивных лиц из гр. контроля [77]. Исходные значения индекса аугментации, суррогатного показателя сосудистой податливости, достоверно ($p<0,05$) уменьшились в гр. олмесартана медоксомила, но не атенолола. Эти данные свидетельствуют о том, что олмесартана медоксомил не только благоприятно влияет на состояние резистивных сосудов, но и улучшает сосудистую податливость.

Заключение

Атеросклероз является комплексной патологией, повышающей риск таких ССС, как ИМ, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть (ВСС), цереброваскулярные осложнения и тромбоз периферических сосудов. ЭД является ранним признаком атеросклероза. Эндотелиоциты вырабатывают целый ряд вазоактивных веществ, отвечающих за поддержание сосудистого тонуса. Местное повреждение эндотелия, под действием факторов ССР, приводит к нарушению нормального соотношения вазодилатирующих и вазоконстрикторных веществ (в частности, к повышению концентрации AT_1 и снижению содержания NO). Снижение биодоступности NO, обусловленное ОС и повышением уровней AT_1 , приводит к усилению вазоконстрикции. Эти факторы играют ключевую роль в развитии и прогрессировании ЭД и атеросклероза. На прогрессирование атеросклеротического процесса влияют РААС и ее основной медиатор, AT_1 , за счет воздействия на эндотелиальную функцию, воспаление, фибринолиз и стабильность АБ.

Известно, что препараты, относящиеся к классам БРА, ИАПФ и АК, оказывают антиатеросклеротическое действие. Согласно результатам клинических исследований, представленным в данном обзоре, олмесартана медоксомил обладает антиатерогенной активностью среди различных клинических гр. пациентов, а также замедляет рост АБ, подавляет сосудистое воспаление, уменьшает показатели ТКИМ и объем АБ СА и улучшает показатели отношения толщины сосудистой стенки к D просвета сосуда. Эти данные согласуются с результатами исследований, выполненных *in vitro* или

с использованием животных моделей и направленных на изучение механизмов антиатерогенного действия ольмесартана медоксомила. Благоприятные клинические эффекты ольмесартана медоксомила могут приводить к улучшению эндотелиальной функции и, в конечном итоге, к замедлению прогрессирования атеросклероза. Несмотря на то, что в вышеупомянутых исследованиях не оценивались отдаленные СС исходы, полученные данные позволяют надеяться, что в будущих проспективных исследованиях удастся подтвердить благоприятное действие ольмесартана медоксомила на частоту развития либо тяжесть клинического течения ССЗ.

Выводы

Согласно результатам клинических исследований, ряд АГП обладает способностью эффективно замедлять процесс атерогенеза. Как БРА, так и ИАПФ оказывают непосредственное ингибирующее действие на РААС, путем блокады связывания АТ II с АТ₁-рецепторами либо подавления синтеза АТ II. Эти два класса препаратов, так же, как и некоторые дигидропиридиновые АК, обладают дополнительными синергетическими эффектами, способствующими повышению биодоступности NO, уменьшению выраженности ОС и/или подавлению связанного с действием РААС воспалительного ответа, о чем свидетельствует динамика уровней целого ряда маркеров

воспаления на фоне приема данных препаратов. Это, в свою очередь, приводит к улучшению активности эндотелия и функционального состояния сосудов, что может обуславливать дополнительный, не зависящий от снижения уровней АД благоприятный клинический эффект при лечении пациентов с атеросклерозом и АГ.

По данным клинических исследований ольмесартана медоксомила (OLIVUS, EUTOPIA, VIOS и MORE), подавление активности РААС приводит к уменьшению объема АБ, положительной динамике состава АПБ и повышению ее стабильности, а также к улучшению функции эндотелия. Эти клинические исследования показали, что терапия ольмесартана медоксомилом способна замедлять прогрессирование атеросклероза и, по всей вероятности, снижать риск ССС.

Благодарность

Помощь в написании статьи была предоставлена Alan J Klopp, PhD, и Mary Hines (*inScience Communications, Wolters Kluwer Business*), при финансовой поддержке компании Daiichi Sankyo, Inc.

Конфликт интересов

Д-р Mason не получал какого-либо вознаграждения за подготовку данной статьи.

Литература

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(4):e18–209.
2. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis(*). *Ann Rev Immunol* 2009; 27: 165–97.
3. Scott J. The pathogenesis of atherosclerosis and new opportunities for treatment and prevention. *J Neural Transm Suppl* 2002; (63):1–17.
4. Wasserman BA. Clinical carotid atherosclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2002; 12(3): 403–19.
5. Li JJ, Chen JL. Inflammation may be a bridge connecting hypertension and atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2005; 64(5): 925–9.
6. Rosenfeld ME. An overview of the evolution of the atherosclerotic plaque: from fatty streak to plaque rupture and thrombosis. *Z Kardiol* 2000; 89(Suppl 7): 2–6.
7. Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T, Nimura Y. Relationship between aortic calcification and atherosclerotic disease in patients with abdominal aortic aneurysm. *Int Angiol* 2000; 19(3): 276–9.
8. Kramer CM, Anderson JD. MRI of atherosclerosis: diagnosis and monitoring therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5(1): 69–80.
9. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23(2): 233–46.
10. Standridge JB. Hypertension and atherosclerosis: clinical implications from the ALLHAT trial. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7(2): 132–9.
11. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2):115–26.
12. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121(4 Pt 1): 1244–63.
13. Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23(1): 7–17.
14. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96(12): 4219–25.
15. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98(1):121–8.
16. Gronholdt ML, Dalager-Pedersen S, Falk E. Coronary atherosclerosis: determinants of plaque rupture. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl C): C24–9.
17. Koenig W, Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(1): 15–26.
18. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000; 247(3): 349–58.
19. Sakariassen KS, Barstad RM. Mechanisms of thromboembolism at arterial plaques. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4(4): 615–25.
20. Katsuda S, Kaji T. Atherosclerosis and extracellular matrix. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10(5): 267–74.
21. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97(12): 1195–206.
22. Briassoulis A, Tousoulis D, Antoniadis C, et al. The role of endothelial progenitor cells in vascular repair after arterial injury and atherosclerotic plaque development. *Cardiovasc Ther*. April 7, 2010. [Epub ahead of print].
23. Varagic J, Trask AJ, Jessup JA, et al. New angiotensins. *J Mol Med* 2008; 86(6): 663–71.
24. Weiss D, Sorescu D, Taylor WR. Angiotensin II and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2001; 87(8 A): 25C–32.
25. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Esteban V, et al. Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(1): 16–20.
26. Matsumoto K, Morishita R, Tomita N, et al. Improvement of endothelial dysfunction by angiotensin II blockade accompanied by induction of vascular hepatocyte growth factor system in diabetic spontaneously hypertensive rats. *Heart Vessels* 2003; 18(1): 18–25.
27. da Cunha V, Martin-McNulty B, Vincelette J, et al. Angiotensin II induces histomorphologic features of unstable plaque in a murine model of accelerated atherosclerosis. *J Vasc Surg* 2006; 44(2): 364–71.
28. David S, Kumpers P, Lukasz A, et al. Circulating angiotensinogen in essential hypertension: relation to atherosclerosis, vascular inflammation, and treatment with olmesartan/pravastatin. *J Hypertens* 2009; 27(8): 1641–7.

29. Mason RP. Nitric oxide mechanisms in the pathogenesis of global risk. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2006; 8(8 Suppl 2): 31–38; quiz 40.
30. Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology* 2006; 13(3): 129–42.
31. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Vitamin c improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97(22): 2222–9.
32. Bautista LE. Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence. *J Hum Hypertens* 2003; 17(4): 223–30.
33. Touyz RM, Schiffrin EL. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. *Histochem Cell Biol* 2004; 122(4): 339–52.
34. Gibbons GH. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *Am J Cardiol* 1997; 79(5A): 3–8.
35. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323(1): 22–7.
36. Mizuno Y, Jacob RF, Mason RP. Advances in pharmacologic modulation of nitric oxide in hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12(6): 472–80.
37. Ferrario CM, Strawn WB. Targeting the RAAS for the treatment of atherosclerosis. *Drug Discov Today Ther Strateg* 2005; 2(3): 221–9.
38. Hammoud RA, Vaccari CS, Nagamia SH, Khan BV. Regulation of the renin-angiotensin system in coronary atherosclerosis: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(6): 937–45.
39. Mizuno Y, Jacob RF, Mason RP. Effects of calcium channel and renin-angiotensin system blockade on intravascular and neurohormonal mechanisms of hypertensive vascular disease. *Am J Hypertens*. 2008; 21(10): 1076–85.
40. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145–53.
41. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102(13): 1503–10.
42. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(18): 2217–25.
43. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103(7): 919–25.
44. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000; 86(5): 494–501.
45. Chen CH, Ting CT, Lin SJ, et al. Different effects of fosinopril and atenolol on wave reflections in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25(5): 1034–41.
46. Hirata K, Vlachopoulos C, Adji A, O'Rourke MF. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond blood pressure or beyond the brachial artery? *J Hypertens* 2005; 23(3): 551–6.
47. Mason RP, Walter MF, Trumbore MW, et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31(1): 275–81.
48. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369(9568): 1208–19.
49. Perrone-Filardi P, Corrado L, Brevetti G, et al. Effects of AT1 receptor antagonism with candesartan on endothelial function in patients with hypertension and coronary artery disease. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2009; 11(5): 260–5.
50. Koh KK, Han SH, Chung WJ, et al. Comparison of effects of losartan, irbesartan, and candesartan on flow-mediated brachial artery dilation and on inflammatory and thrombotic markers in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2004; 93(11): 1432–5, A1410.
51. Rosei EA, Rizzoni D, Muijsan ML, et al. Effects of candesartan cilexetil and enalapril on inflammatory markers of atherosclerosis in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hypertens* 2005; 23(2): 435–44.
52. Baguet JP, Asmar R, Valensi P, et al. Effects of candesartan cilexetil on carotid remodeling in hypertensive diabetic patients: the MITEC study. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5(1): 175–83.
53. Dasu MR, Riosvelasco AC, Jialal I. Candesartan inhibits toll-like receptor expression and activity both in vitro and in vivo. *Atherosclerosis* 2009; 202(1): 76–83.
54. Bragulat E, Larrousse M, Coca A, de la Sierra A. Effect of longterm irbesartan treatment on endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Br J Biomed Sci* 2003; 60(4): 191–6.
55. von zur Muhlen B, Kahan T, Hagg A, et al. Treatment with irbesartan or atenolol improves endothelial function in essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19(10): 1813–8.
56. Makris TK, Stavroulakis GA, Krespi PG, et al. Fibrinolytic/hemostatic variables in arterial hypertension: response to treatment with irbesartan or atenolol. *Am J Hypertens* 2000; 13(7): 783–8.
57. Sola S, Mir MQ, Cheema FA, et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation* 2005; 111(3): 343–8.
58. Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, et al. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005; 111(19): 2518–24.
59. Negro R. Endothelial effects of antihypertensive treatment: focus on irbesartan. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(1): 89–101.
60. Gomez-Garre D, Martin-Ventura JL, Granados R, et al. Losartan improves resistance artery lesions and prevents CTGF and TGF-beta production in mild hypertensive patients. *Kidney Int* 2006; 69(7): 1237–44.
61. Rachmani R, Levi Z, Zadok BS, Ravid M. Losartan and lercanidipine attenuate low-density lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a randomized, prospective crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72(3): 302–7.
62. Flammer AJ, Hermann F, Wiesli P, et al. Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(4): 785–91.
63. Sonoda M, Aoyagi T, Takenaka K, et al. A one-year study of the anti-atherosclerotic effect of the angiotensin-II receptor blocker losartan in hypertensive patients. A comparison with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Int Heart J* 2008; 49(1): 95–103.
64. Dandona P, Kumar V, Aljada A, et al. Angiotensin II receptor blocker valsartan suppresses reactive oxygen species generation in leukocytes, nuclear factor-kappa B, in mononuclear cells of normal subjects: evidence of an antiinflammatory action. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9): 4496–501.
65. Manabe S, Okura T, Watanabe S, et al. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46(6): 735–9.
66. Link A, Lenz M, Legner D, et al. Telmisartan inhibits beta2-integrin MAC-1 expression in human T-lymphocytes. *J Hypertens* 2006; 24(9): 1891–8.
67. Brunner HR. Clinical efficacy and tolerability of olmesartan. *Clin Ther* 2004; 26(Suppl A): A28–32.
68. Neutel JM, Kereiakes DJ. An olmesartan medoxomil-based treatment algorithm is effective in achieving 24-hour BP control in patients with type 2 diabetes mellitus, regardless of age, race, sex, or severity of hypertension: subgroup analysis of the BENEFICIARY study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10(5): 289–303.
69. Oparil S, Pimenta E. Efficacy of an olmesartan medoxomil-based treatment algorithm in patients stratified by age, race, or sex. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2010; 12(1): 3–13.
70. Kyotani Y, Zhao J, Tomita S, et al. Olmesartan inhibits angiotensin II-induced migration of vascular smooth muscle cells through Src and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Pharmacol Sci* 2010; 113(2): 161–8.
71. Shimada K, Murayama T, Yokode M, et al. Olmesartan, a novel angiotensin II type 1 receptor antagonist, reduces severity of atherosclerosis in apo-

- poprotein E deficient mice associated with reducing superoxide production. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. April 14, 2010. [Epub ahead of print].
72. Takai S, Jin D, Sakaguchi M, et al. The regressive effect of an angiotensin II receptor blocker on formed fatty streaks in monkeys fed a high-cholesterol diet. *J Hypertens* 2005; 23(10): 1879–86.
73. Hirohata A, Yamamoto K, Miyoshi T, et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial. *JACC* 2010; 55(10): 976–82.
74. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2007; 1(2): 97–106.
75. Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, et al. The protective effects of angiotensin II blockade with olmesartan medoxomil on resistance vessel remodeling (the VIOS study): rationale and baseline characteristics. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6(5): 335–42.
76. Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004; 110(9): 1103–7.
77. Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, et al. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2(3): 165–72.