

Департамент здравоохранения города Москвы
Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

В сотрудничестве и при поддержке



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

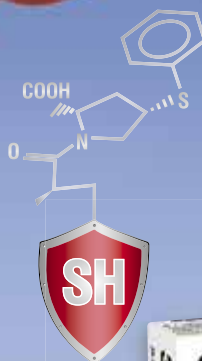
www.rosocardio.ru

№ 6, 2013

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

зофеноприл **Зокардис®**

- Эффективный 24-часовой контроль АД при мягкой и умеренной гипертензии^{1,2}
- Противоишемическое действие³
- Антиоксидантные свойства⁴
- Антиатеросклеротический потенциал⁵



Нормализует давление, защищает сердце!^{1,6-9}

Зокардис® – ингибитор АПФ с доказанным кардиопротективным действием для эффективного лечения АГ и снижения риска сердечно-сосудистых событий^{1*}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЗОКАРДИС®. Международное непатентованное название препарата: зофеноприл. Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензин - превращающего фермента ингибитор (АПФ). ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Фармакодинамика: Зофеноприл - антигипертензивный препарат, механизм его действия связан с уменьшением образования из ангиотензина I ангиотензина II, снижение содержания которого ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона. При этом снижается общее периферическое сосудистое сопротивление, систолическое и диастолическое артериальное давление, пост- и преднагрузка на миокард. Усиливает коронарный и почечный кровоток. Время наступления гипотензивного эффекта при приеме внутрь - 1 ч, достигает максимума через 4-6 ч и сохраняется до 24 ч. Фармакокинетика: Зофеноприл кальция быстро и полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте при пероральном приеме и подвергается почти полному превращению в зофеноприлат, максимальная концентрация которого в крови достигается через 1,5 часа после приема пероральной дозы Зокардиса®. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: 1. Артериальная гипертензия легкой и умеренной средней степени тяжести, 2. Острый инфаркт миокарда с признаками или симптомами сердечной недостаточности у пациентов со стабильными показателями гемодинамики и не получавших тромболитическую терапию. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к зофеноприлу и другим ингибиторам АПФ, наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с лечением ингибиторами АПФ, порфирия, выраженные нарушения функции печени, беременность, период лактации, в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), тяжелая почечная недостаточность. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Зокардис® назначают внутрь независимо от времени приема пищи (до, во время или после еды), запивая достаточным количеством жидкости. Артериальная гипертензия: Стартовая (начальная) доза - 15 мг (2 табл. Зокардис® 7,5 или 1/2 табл. Зокардис® 30) 1 раз в сут. Поддерживающая доза - 30 мг (4 табл. Зокардис® 7,5 или 1 табл. Зокардис® 30) 1 раз в сут. Максимальная суточная доза - 60 мг (2 табл. Зокардис® 30) однократно или в два приема. Острый инфаркт миокарда (в составе комбинированной терапии). Лечение препаратом Зокардис® следует начинать в течение 24 часов после появления первых симптомов инфаркта миокарда и продолжать в течение 6 недель. Следует применять следующую схему дозирования: 1-й и 2-й день: 1 таб. Зокардис® 7,5 каждые 12 часов, 3-й и 4-й день: 2 таб. Зокардис® 7,5 каждые 12 часов, с 5-ого дня и далее: 4 таб. Зокардис® 7,5 каждые 12 часов. В случае чрезмерного снижения АД в начале лечения или в течение первых 3 дней после инфаркта миокарда, первоначальную дозу не увеличивают или отменяют. Форма выпуска: Таблетки покрытые оболочкой, по 7,5 мг и 30 мг. По 7 или 14 таблеток в блистер из ПВХ / алюминиевая фольга. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению (от 23.01.2013)

*Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний доказано на всех этапах проекта SMILE, проведенном на пациентах, перенесших ОИМ.

¹ Ambrosioni E. // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2007; 7 (1): 17-24. ² G. Leonetti et al., Blood Pressure, 2006; 15 (Suppl 1): 18-26. ³ Ferrari R et al., Journal of Cardiovascular Pharmacology 1992; 20 (5): 694-704. ⁴ Napoli C. et al., // Am. Heart. J. 2004; 148 (1): e5. ⁵ Napoli C. et al., // Am. Heart. J. 2008; 156 (6): 1154. e1-8. ⁶ Subissi A. et al., Cardiovasc Drug Rev 1999; 17(2): 115-133. ⁷ Malacco E., Giusti A., Hypertension 1998; 16 (Suppl2). ⁸ Borghi C. et al., Am Heart J 2007; 153 (3): 445. e 7-14. ⁹ Borghi C. et al., Expert Dev. Cardiovasc. Ther., 2012; 10 (8): 973-982.

Департамент здравоохранения
города Москвы

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

**Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал**

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

**Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

**Российский индекс научного цитирования:
импакт-фактор (РИНЦ 2011) 0,657**

**Правила публикации авторских материалов
и архив номеров: www.rosccardio.ru**

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

Информация о подписке: www.rosccardio.ru

Каталог "Роспечать":
81197 — для индивидуальных подписчиков
20847 — для предприятий и организаций
Объединенный каталог "Пресса России":
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Зарубежная подписка (International Subscription):
Catalog "Rospechat": 20849, 20435
"МК-Periodica" partners or directly:
e-mail: info@periodicals.ru, www.periodicals.ru

Издательство:
ООО "Силица-Полиграф"
115478, Москва, а/я 509;
тел. +7 (499) 323 53 88; факс +7 (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**

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 5 000 экз.

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323 53 88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324 22 34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Основан в 2002 г.

Том 12 6'2013 / Vol.12 6'2013

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Оганов Р. Г. (Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Бузиашвили Ю. И. (Москва)

Вёрткин А. Л. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Мацкеплишвили С. Т. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бойцов С. А. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галявич А. С. (Казань)

Глезер М. Г. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Чазова И. Е. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Батыралиев Т. А. (Газиантеп, Турция)

Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)

Габинский В. Л. (Атланта, США)

Чумбуридзе В. Б. (Тбилиси, Грузия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРЕВОДЧИК

Вихирева О. В. (Москва)

РЕДАКТОР

Киселева Н. В. (Москва)

КОРРЕКТОР

Чекрыгина Л. Л. (Москва)

ШЕФ-РЕДАКТОР

Родионова Ю. В. (Москва)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Рыжова Е. В. (Москва)

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА

Андреева В. Ю. (Москва)

Адрес Редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер-к, д. 10, стр. 3;

тел./факс: +7 (495) 621 00 93; +7 (495) 621 93 02;

e-mail: ogonov@gnicpm.ru; www.rosccardio.ru

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Полупанов А. Г., Концевая А. В., Халматов А. Н., Алтымышева А. Т., Суворова Е. И., Романова Т. А., Худяков М. Б., Шальнова С. А., Джумагулова А. С. Распространенность артериальной гипертензии среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской республики: этнические особенности (по данным международного исследования “ИНТЕРЭПИД”)

4

Инфаркт миокарда

Усачева Е. В., Бунова С. С., Зуева И. М., Сукончик А. О., Заворотная Н. Л., Нелидова А. В., Супрун Е. В., Кравченко Е. А. Значение оценки массы тела, как одного из факторов сердечно-сосудистого риска, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

9

Острая сердечная недостаточность

Иванов Г. Г., Орквасов М. Ю., Халаби Г. Использование кардиосинхронизированной электромиостимуляции у больных с острой сердечной недостаточностью

15

Мнение по проблеме

Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О. “Внецелевые” эффекты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента: больше преимуществ в терапии

21

Щербаклова Н. В., Мешков А. Н., Бойцов С. А. Применение метода секвенирования экзонов для диагностики предрасположенности к комплексным заболеваниям в профилактической медицине

24

Жиров И. В., Николаева О. А., Терещенко С. Н. Комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и блокатора кальциевых каналов у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией на фоне артериальной гипертензии — есть ли место осознанному выбору?

29

Обзор

Димов А. С., Максимов Н. И. К обоснованию системного подхода в превенции внезапной сердечной смерти как возможного пути решения проблемы смертности в России (обзор литературы)
Часть II. Некоторые недостатки существующих систем профилактики сердечно-сосудистой смертности и возможные пути их преодоления

34

Консенсус Экспертов

Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом

41

Contents

Original articles

Arterial hypertension

Polupanov A. G., Kontsevaya A. V., Khalmatov A. N., Altymysheva A. T., Suvorova E. I., Romanova T. A., Khudyakov M. B., Shalnova S. A., Dzhumagulova A. S. Ethnic features of arterial hypertension prevalence in small town and countryside residents of the Kyrgyz Republic: results of the international study INTEREPID

Myocardial infarction

Usacheva E. V., Bunova S. S., Zueva I. M., Sukonchik A. O., Zavorotnyaya N. L., Nelidova A. V., Suprun E. V., Kravchenko E. A. Assessment of body weight, as one of the cardiovascular risk factors, in patients with myocardial infarction

Acute heart failure

Ivanov G. G., Orkvasov M. Yu., Khalabi G. Cardiosynchronous electromyostimulation in patients with acute heart failure

Opinion on a problem

Shaidyuk O. Yu., Taratukhin E. O. Off-target effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors: additional therapeutic benefits

Shcherbakova N. V., Meshkov A. N., Boytsov S. A. Exome sequencing and the diagnostics of complex disease predisposition in preventive medicine

Zhirov I. V., Nikolaeva O. A., Tereshchenko S. N. Combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers in hypertensive patients with heart failure and preserved systolic function: is there a place for an informed choice?

Review

Dimov A. S., Maksimov N. I. Justification of a systemic approach in the sudden cardiac death prevention: a possible solution to the problem of excessive mortality in Russia (literature review)
Part II. Some limitations of the existing systems of cardiovascular mortality prevention and their potential solutions

Experts' consensus

Russian experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome

Юбилей

Никитин Юрий Петрович

83

Jubilees

Yuri P. Nikitin

Якушин Сергей Степанович

84

Sergey S. Yakushin

Информация

Перечень материалов, опубликованных в журнале
Кардиоваскулярная терапия и профилактика
в 2013 году

85

Information

Articles published in Cardiovascular Therapy
and Prevention 2013

Распространенность артериальной гипертензии среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской республики: этнические особенности (по данным международного исследования “ИНТЕРЭПИД”)

Полупанов А. Г.¹, Концевая А. В.², Халматов А. Н.¹, Алтымышева А. Т.¹, Суворова Е. И.², Романова Т. А.¹, Худяков М. Б.², Шальнова С. А.², Джумагулова А. С.¹

¹Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при МЗ КР. Бишкек, Кыргызская Республика;

²Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия

Цель. Изучить распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди населения малых городов и сельской местности Кыргызской Республики с анализом этнических особенностей.

Материал и методы. Исследование проведено в рамках международного проекта “ИНТЕРЭПИД”. Тип исследования: эпидемиологическое, одномоментное, сплошное. Сформирована случайная выборка жителей малого города и села, состоящая из 1774 человек. Обследование включало: опрос, объективные признаки: уровень артериального давления, измерение роста, веса, окружности талии, и лабораторные анализы. Проведена стандартизация показателей распространенности АГ по возрасту.

Результаты. В Кыргызстане распространенность АГ составила среди лиц 18–65 лет 44%: 33,2% у мужчин и 46,7% у женщин. Среди коренных жителей республики распространенность АГ оказалась достоверно ниже, чем среди русских по национальности участников исследования – 36,8% vs 46,2%. Выявленная закономерность

была справедлива для женщин, но не для мужчин, у которых отсутствовали этнические различия в распространенности данного заболевания.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о высокой распространенности АГ в Кыргызстане, которая за последние 20 лет выросла на 40–50%, и существенных гендерных и этнических различиях этого показателя. Вопрос о значимости расы/этнической группы для риска развития АГ до сих пор не решен окончательно и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: эпидемиология, этнические особенности, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (6): 4–8

Поступила 26/06–2013

Принята к публикации 22/08–2013

Ethnic features of arterial hypertension prevalence in small town and countryside residents of the Kyrgyz Republic: results of the international study INTEREPID

Polupanov A. G.¹, Kontsevaya A. V.², Khalmatov A. N.¹, Altymysheva A. T.¹, Suvorova E. I.², Romanova T. A.¹, Khudyakov M. B.², Shalnova S. A.², Dzhumagulova A. S.¹

¹Academician M. Mirrakhimov National Centre of Cardiology and Therapy. Bishkek, Kyrgyz Republic; ²State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the prevalence of arterial hypertension (AH) in the population of Kyrgyz small towns and countryside and to analyse ethnic features of AH.

Material and methods. This cross-sectional epidemiologic study was performed as a part of the international study INTEREPID. A random sample of small town and countryside residents included 1774 people. The examination included a questionnaire survey, measurement of blood pressure, height, weight, and waist circumference, and laboratory tests. AH prevalence was age-standardised.

Results. In Kyrgyz small town and countryside residents aged 18–65 years, the prevalence of AH was 44% (33,2% in men and 46,7% in women). Among Kyrgyz participants, AH prevalence was significantly

lower than in their Russian peers (36,8% vs. 46,2%, respectively). This difference was observed in women, while men did not demonstrate any marked ethnic differences in AH prevalence.

Conclusion. The results obtained suggest that AH prevalence in the Kyrgyz Republic is high (with a 40–50% increase over the past 20 years) and is characterised by marked gender and ethnic differences. Further research is required to identify whether race/ethnic group could be a risk factor for AH development.

Key words: epidemiology, ethnic features, arterial hypertension, cardiovascular disease, risk factors.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (6): 4–8

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: polupanov_72@mail.ru

[Полупанов А. Г.* – в. н.с. отделения артериальных гипертензий, Концевая А. В. – д. м.н., в. н.с. отдела первичной профилактики ХНИЗ в системе здравоохранения, Халматов А. Н. – н.с., Алтымышева А. Т. – н.с., Суворова Е. И. – м. н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Романова Т. А. – зав. отделением артериальных гипертензий, Худяков М. Б. – ведущий инженер отдела эпидемиологии ХНИЗ, Шальнова С. А. – руководитель отдела, Джумагулова А. С. – д. м.н., профессор, директор].

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности населения во всем мире, в т. ч. среди трудоспособного населения [1, 2]. Не является исключением и Кыргызская Республика. По данным Республиканского медико-информационного центра (РМИЦ, 2011) [3] ССЗ в республике занимают первое место в структуре общей смертности (ОС) населения, причем, с 1991г отмечается резкое и прогрессивное ухудшение этого показателя. Если в 1991г показатель смертности от ССЗ составлял 261,9 случаев на 100 тыс. населения, то в 2011г смертность от ССЗ достигла 326,3 случаев на 100 тыс. населения.

В масштабных, эпидемиологических и клинических исследованиях неоднократно доказано выраженное неблагоприятное влияние артериальной гипертензии (АГ) на риск сердечно-сосудистых событий (ССС), в т. ч. смерти от сердечно-сосудистых причин [4–8]. Из-за АГ ежегодно в мире умирают ~7,1 млн. человек [1]. По данным ВОЗ АГ имеют от 15% до 37% взрослого населения в мире, а у лиц >60 лет АГ встречается у каждого второго [1].

В Кыргызской республике исследования, касающиеся распространенности АГ и других факторов риска (ФР) ССЗ, проводились преимущественно в 80-е годы прошлого века. Согласно этим данным [9–11], распространенность АГ в среднем по республике составляла 25–28%, увеличиваясь с возрастом. Позднее было выполнено исследование частоты распространения АГ у жителей сельской местности, обращающихся в лечебные учреждения [12], в котором получены ожидаемо более высокие показатели частоты АГ (39%). На основании этого исследования нельзя сделать вывод об увеличении распространенности АГ в популяции Кыргызстана, т. к. люди, страдающие хроническими заболеваниями, чаще посещают лечебные учреждения, чем здоровые.

Распространенность АГ характеризуется существенными расовыми/этническими различиями, даже при проживании представителей разных рас/этнических групп (гр.) в одной стране, что наблюдается в США [13]. Причем вопрос, в какой именно степени (ст.) это обусловлено генетическими различиями, а в какой особенностями образа жизни, ассоциированными с разной этнической принадлежностью, до сих пор не прояснен окончательно. В одном из последних исследований на эту тему раса/этническая гр. оказалась единственным независимым предиктором наличия АГ [14].

На территории СНГ сложились благоприятные условия для изучения влияния этнических факторов на формирование АГ, т. к. во многих странах СНГ имеются крупные популяции русских по национальности жителей, которые проживают в сходных условиях с коренным населением. Этнические

различия распространенности АГ показаны на примере Казахстана, в котором лица казахской и русской национальности различаются по распространенности АГ [15].

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности АГ среди населения малых городов и сельской местности Кыргызской Республики с анализом этнических особенностей.

Материал и методы

Исследование было проведено в рамках международного проекта “ИНТЕРЭПИД”. Это одномоментное, эпидемиологическое исследование распространенности основных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и их ФР среди жителей малых городов и сельской местности нескольких стран, выполняемое по единому протоколу.

На первом этапе исследования, на основании избирательных списков жителей двух населенных пунктов Кыргызстана – малого города и села, была сформирована случайная выборка, включавшая 1774 человека (чел.), репрезентативная по половозрастному составу населения. Обследованы 1330 чел., включенных в выборку, что составило 75% от общей численности выборки.

Обследование включало опрос по специальной карте, объективные признаки – артериальное давление (АД), рост, вес, пульс, и лабораторные анализы. “Карта профилактического обследования”, разработанная Государственным научно-исследовательским центром профилактической медицины (Москва, Россия) содержала 9 блоков информации, в т. ч. паспортную часть, вопросы по семейному и личному анамнезу, наличию ФР, включая данные по обращаемости за медицинской помощью и нетрудоспособности, объективные признаки, а также вопросники: Роузе, на наличие симптомов сердечной недостаточности, вопросник на уровень стресса (Reeder L., 1973), вопросник по качеству жизни (КЖ), а также госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS.

АД измерялось на обеих руках по методу Короткова с помощью anerоидного сфигмоманометра в положении испытуемого сидя, придерживаясь общепринятых правил измерения давления (ВОЗ, 1986). Критериями АГ служили: систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. При выявлении повышенного АД пациента приглашали повторно через 2–3 сут.

АГ определяли по критериям повышенного АД или при нормальном уровне АД на фоне приема антигипертензивных препаратов (АГП).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программ STATISTICA 6.0, BIostat и статистической среды R (www.r-project.org). Достоверность различий между гр. определяли с помощью непараметрического критерия Z, критерия Манна-Уитни, а также параметрического t-критерия Стьюдента.

Таблица 1

Структура обследованной выборки по возрасту, полу и национальности

	Все	Муж	Жен	Средний возраст, все
Русские	477	185	292	43,6
Киргизы	753	332	421	38,0
Прочие	100	54	46	40,8
Все	1330	571	759	40,2

Для оценки прогностической значимости ряда факторов в распространенности АГ применялся многофакторный, регрессионный анализ с пошаговым включением в модель. В последующем, для выявленных таким методом анализа ФР оценивалась сила их влияния на частоту распространения АГ с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% или 99% доверительного интервала (ДИ). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Стандартизация распространенности АГ была произведена прямым методом с использованием европейского стандарта ВОЗ.

Результаты

Структура обследованной выборки по национальности, возрасту и полу представлена в таблице 1.

Большинство обследованных лиц были кыргызами – 753 (56,6%) чел, русских – 477 (35,9%) чел. На долю остальных национальностей (казахи, немцы, корейцы, дунгане, татары, узбеки, уйгуры, украинцы, грузины, армяне, азербайджанцы, белорусы) приходилось 7,5%. Выявлены возрастные различия: обследованные кыргызы оказались моложе русской популяции, что и обусловило необходимость стандартизации данных о распространенности АГ по возрасту.

Распространенность АГ

Стандартизованный по возрасту показатель распространенности АГ составил 44% (рисунок 1), причем у женщин этот показатель оказался достоверно выше, чем у мужчин – 46,7% vs 33,2%, ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о существенном росте распространенности АГ по сравнению с 80-ми годами 20 века [9–11].



Рис. 1 Распространенность АГ.

Примечание: * – различия между мужчинами и женщинами достоверны ($p < 0,05$).

По данным российского эпидемиологического мониторинга АГ 2003–2010 гг [16] были получены сходные цифры – распространенность АГ составляла ~40% (39,7% в 2010 г). Однако различия распространенности АГ между мужчинами и женщинами были существенно меньшими и недостоверными: в настоящем исследовании распространенность АГ у женщин оказалась на 13,5% выше, чем у мужчин – 46,7% у женщин vs 33,2% у мужчин ($p > 0,05$), в то время как в российских исследованиях это различие было равно 2–3% – 40,5% и 38%, соответственно ($p > 0,05$).

Среднее САД в обследованной популяции составило $126,2 \pm 22,1$ мм рт.ст., ДАД – $79,8 \pm 12,3$ мм рт.ст., значимо не различаясь у мужчин и женщин: $126,1 \pm 19,9/80,3 \pm 11,6$ мм рт.ст. и $126,3 \pm 24,2/79,5 \pm 12,8$ мм рт.ст., соответственно ($p > 0,05$).

Уровни как САД, так и ДАД прогрессивно увеличивались с возрастом (рисунки 2 и 3). В возрасте <30 лет уровни АД были равны $112,5 \pm 11,0/72,7 \pm 8,0$ мм рт.ст., а в возрасте >60 лет – $148,3 \pm 24,7/87,4 \pm 12,6$ мм рт.ст. При этом отметим, что до 40-летнего возраста уровни САД и ДАД у мужчин превышали аналогичные показатели у женщин, а после 40 лет существенные гендерные различия по уровням САД и ДАД отсутствовали ($p > 0,05$).

Этнические различия распространенности АГ

Стандартизованная по возрасту распространенность АГ среди коренных жителей республики составила 36,8%, что оказалась достоверно ниже, чем среди русских по национальности жителей Кыргызстана – 46,2% ($p < 0,01$) (рисунок 4).

В эпидемиологическом исследовании на популяции Северного Казахстана получены сходные данные о большей распространенности АГ среди

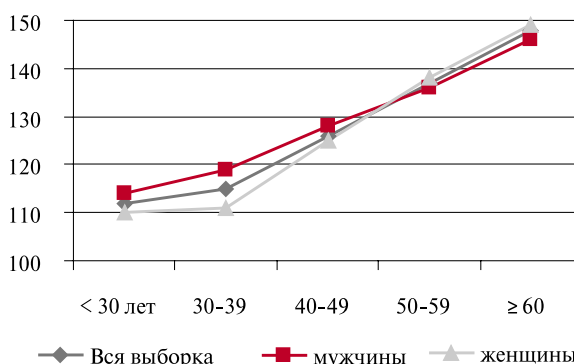


Рис. 2 Уровни САД в зависимости от возраста.

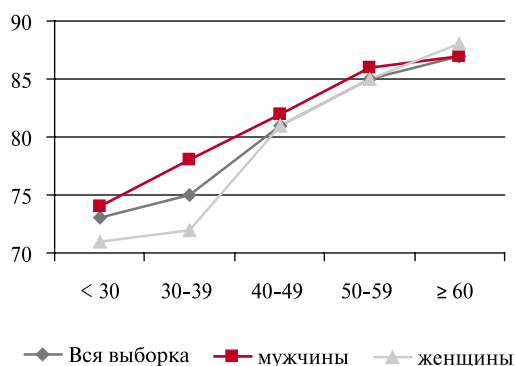


Рис. 3 Уровни ДАД в зависимости от возраста.

русских по национальности по сравнению с коренными жителями [15]. При анализе сопутствующих ФР показано, что у русских преобладали психоэмоциональные расстройства по сравнению с казахами, в то время как метаболические ФР существенно не различались.

Вследствие того, что распространенность АГ характеризовалась гендерными различиями (рисунок 1), то было проанализировано, насколько эти гендерные различия характерны для разных национальностей с учетом стандартизации по возрасту (рисунок 5). Оказалось, что у мужчин кыргызов и русских распространенность АГ существенно не различалась — 33,7% и 36,0%, в то время как у женщин этих национальностей получено достоверное различие — 39,5% и 48,2% ($p < 0,05$). Распространенность АГ среди мужчин и женщин прочих национальностей оказалась ниже, чем среди кыргызов и русских, но поскольку эта гр. очень неоднородна, то этот результат сложно интерпретировать.

Проведение многофакторного регрессионного анализа с пошаговым включением в модель показало, что независимыми предикторами наличия АГ в изучаемой популяции наряду с возрастом ($\beta = 0,42$; $p < 0,001$), увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($\beta = 0,06$; $p < 0,02$), избыточной массой тела (ИЗМТ) ($\beta = 0,10$; $p < 0,05$) и абдоминальным ожирением (АО) ($\beta = 0,09$; $p < 0,05$) явилось наличие депрессивной симптоматики ($\beta = 0,08$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о существенном увеличении распространенности АГ в Кыргызстане на 40–50% по сравнению с 80-ми годами прошлого века, в настоящее время этот показатель составляет 44%. Как и ранее, в предыдущих исследованиях [9–11] выявлены гендерные различия распространенности АГ, со значительным преобладанием АГ у женщин, в то время как в российской популяции гендерные различия были менее существенными и недостоверными [16]. Рас-

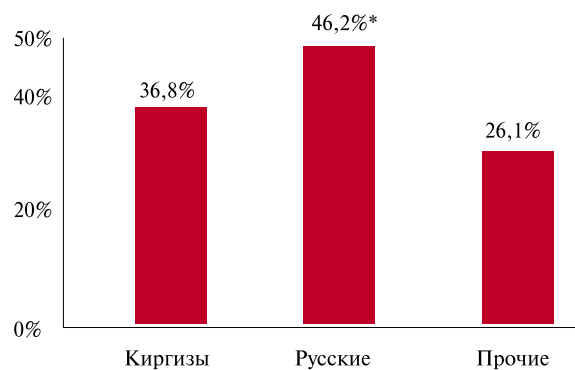


Рис. 4 Распространенность АГ в зависимости от национальности (стандартизованные показатели).

Примечание: * — различия между кыргызами и русскими достоверны ($p < 0,05$).

пространенность АГ является достаточно стабильным показателем и, например, в России с 2003 по 2010гг практически не менялась [16]. В странах Европы в 80–90-х годах произошло существенное снижение распространенности АГ, а затем этот показатель оставался достаточно стабильным [17]. В противоположность странам Европы в странах Азии отмечалась тенденция к увеличению распространенности АГ. Так, в Китае в период 1991–2001гг распространенность АГ увеличилась с 20,2% до 28,6% у мужчин и с 19,1% до 25,8% у женщин [18]. Возможной причиной увеличения распространенности АГ является ухудшение социально-экономического положения и условий жизни населения, что приводит с одной стороны к увеличению частоты и выраженности ФР АГ, включая психоэмоциональные. Известно, что психоэмоциональное напряжение, присущее стрессу, сопровождается симпатикотонией и вазоконстрикцией [19, 20]. Часто возникающее при этом депрессивное состояние, ощущение безнадежности повышают риск прогрессирования АГ [21].

Получены интересные данные об этнических различиях стандартизованной по возрасту распространенности АГ, среди жителей Кыргызстана, русских по национальности, этот показатель оказался

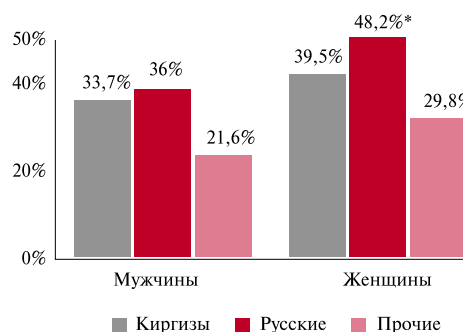


Рис. 5 Гендерные различия распространенности АГ в зависимости от национальности (стандартизованные показатели).

Примечание: * — различия между женщинами кыргызской и русской национальности достоверны ($p < 0,05$).

достоверно выше, чем среди коренного населения. Выявленная закономерность была справедлива для женщин, но не для мужчин, у которых показатель распространенности АГ оказался сходным. Вопрос о значимости и независимости расы/национальности как предиктора АГ давно обсуждается и до сих пор не решен окончательно. Доказано, что с АГ ассоциированы различные социально-демографические факторы, включая уровень дохода, образование и др. [22] и в некоторых исследованиях при учете всех возможных факторов, раса/национальность не имела значения, в то время как в других работах, включая и последнее исследование, опубликованное в 2013г, раса/национальность оказалась независимым предиктором АГ [14, 23].

Литература

1. World Health Organization. Report. Preventing Risks, Promoting Healthy Life. http://www.who.int/whr/2002/Overview_E.pdf (2002).
2. Lazzini A, Lazzini S. Cardiovascular disease: an economical perspective. *Curr Pharm Des* 2009; 15 (10):1142–56.
3. Kyrgyzstan is in the numbers. National Statistical Committee of the Kyrgyz Republic. Bishkek: 2011; 354 p. Russian (Кыргызстан в цифрах. Национальный статистический комитет Кыргызской Республики. Бишкек: 2011; 354).
4. Boersma E, Keil U, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE I and II Study Groups. Blood pressure is insufficiently controlled in European patients with established coronary heart disease. *J Hypertens* 2003; 21:1831–40.
5. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2009 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: e21–181.
6. Scholte op Reinmer W, Gitt A, Boersma E, et al. Cardiovascular diseases in Europe. Euro Heart Survey and National registries of cardiovascular diseases and patient management. European Society of cardiology. France 2004. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/ehs/documents/ehs-cvd-report-2004.pdf> (2004).
7. Scholte op Reimer W, Simoons ML, Boersma E, et al. Cardiovascular diseases in Europe. Euro Heart Survey. European Society of cardiology. France 2006. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/ehs/Documents/EHS-CVD-report-2006.pdf> (2006).
8. Williams B. The changing face of hypertension treatment: treatment strategies from the 2007 ESH/ESC hypertension Guidelines. *J Hypertens* 2009; 27 (3): S19–26.
9. Meimanaliev TS, Aitbaev KA. The epidemiology of coronary heart disease and frequency of major risk factors for highlanders. Heart disease and heart failure in a mountain climate. Frunze 1981; 61–2. Russian (Мейманалиев Т.С., Айтбаев К.А. Эпидемиология ишемической болезни сердца и частота основных факторов риска популяции горцев. Болезни сердца и сердечная недостаточность в условиях горного климата. Фрунзе 1981; 61–2).
10. Mirrakhimov MM, Meimanaliev TS. The final research report "To develop evidence-based principles of prevention of coronary heart disease in order to reduce death and disability from the disease in the population of the Kyrgyz SSR." Frunze 1983; 38 p. Russian (Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С. Заключительный отчет НИР "Разработать научно-обоснованные принципы профилактики ишемической болезни сердца с целью снижения смертности и инвалидности от этой болезни среди населения Кыргызской ССР". Фрунзе 1983; 38 с).
11. Mirrakhimov MM, Meimanaliev TS. The final research report "To develop and put into practice the principles of evidence-based prevention of coronary heart disease in order to reduce death and disability from the disease in the population of the Kyrgyz SSR." Frunze 1987; 54 p. Russian (Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С. Заключительный отчет НИР "Разработать и внедрить в практику научно-обоснованные принципы профилактики ишемической болезни сердца с целью снижения смертности и инвалидности от этой болезни среди населения Кыргызской ССР". Фрунзе 1987; 54 с).
12. Yung JH, Parler P, Bristol B, et al. The coming epidemic: hypertension in rural Kyrgyzstan, Central Asia. *J Hum Hypertens* 2005; 19:145–8.
13. Kressin NR, Orner MB, Manze M, et al. Understanding contributors to racial disparities in blood pressure control. *Circulation* 2010; 121:173–80.
14. Holmes LJ, Hossain J, Ward D, Opara F. Racial/Ethnic Variability in Hypertension Prevalence and Risk Factors in National Health Interview Survey. *ISRN Hypertension* 2013, Article ID 257842, 8 p. <http://dx.doi.org/10.5402/2013/257842>.
15. Kazymov MS. Ethnic peculiarities of the prevalence of hypertension and its risk factors. Author. Doctor's thesis. Veliky Novgorod, 2009. Russian (Казымов М.С. Этнические особенности распространенности артериальной гипертензии и ее факторов риска. Автореф доктор мед наук. Великий Новгород 2009).
16. Oganov RG, Timofeev TN, Koltunov IE, et al. Epidemiology of hypertension in Russia. The results of the federal monitoring of 2003–2010. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10 (1):8–12. Russian (Оганов РГ, Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (1):8–12).
17. Kearney P, Whelton M, Reynolds K, et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22:11–9.
18. Gu D, Reynolds K, Wu X, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in China. *Hypertension* 2002; 40:920–7.
19. Lang GF. Hypertensive heart disease. Leningrad: Medgiz, 1950; 459 p. Russian (Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Л: Медгиз 1950; 459 с).
20. Kopina OS. Approach to the study of psychosomatic in preventive cardiology. Prevention, clinical examination, diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. Riga 1985; 167–9. Russian (Копина О.С. Подход к исследованию психосоматических состояний в профилактической кардиологии. Профилактика, диспансеризация, диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний. Рига 1985; 167–9).
21. Vartiainen E, Jousilahti P, Alfthan D et al. Cardiovascular risk factor changes in Finland. 1972–1997. *Int J Epidemiol* 2000; 29:49–56.
22. Brummett BH, Babyak MA, Siegler IC, et al. Systolic blood pressure, socioeconomic status, and biobehavioral risk factors in a nationally representative US young adult sample. *Hypertension* 2011; 58 (2):161–6.
23. Fuchs FD. Why Do Black Americans Have Higher Prevalence of Hypertension? An Enigma Still Unsolved. *Hypertension* 2011; 57:379–80.

Значение оценки массы тела, как одного из факторов сердечно-сосудистого риска, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Усачева Е. В., Бунова С. С., Зуева И. М., Сукончик А. О., Заворотная Н. Л.,
Нелидова А. В., Супрун Е. В., Кравченко Е. А.

ГБОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия" Минздрава России. Омск, Россия

Цель. Оценить частоту распространения избыточной массы тела (ИЗМТ) и ожирения (Ож) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), и разработать способ контроля достижения целевых значений МТ при длительном амбулаторном наблюдении.

Материал и методы. В исследование включены 211 пациентов в возрасте 33–68 лет (средний возраст $54,5 \pm 6,8$), перенесших ИМ, со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) на протяжении 3 мес., предшествующих включению в исследование. Для оценки соотношения веса и роста использовали индекс массы тела (ИМТ), по величине которого пациенты разделены на 3 группы: с нормальной массой тела (ИМТ=18–24,9 кг/м²), с ИЗМТ (ИМТ=25–29,9 кг/м²), с Ож (ИМТ>30 кг/м²).

Результаты. В группе пациентов, перенесших ИМ, ИМТ составил $27,8 \text{ кг/м}^2$ (25,0–31,1). Среди обследуемых более высокие значения

ИМТ были у женщин, по сравнению с мужчинами ($p=0,000...$). Статистически значимой разницы по ИМТ между возрастными категориями не выявлено ($p=0,64$).

Заключение. Учитывая высокую частоту распространения ИЗМТ и Ож, участковый врач должен сформировать у пациента, перенесшего ИМ, мотивацию на здоровое пищевое поведение, направленное на снижение риска развития повторных сосудистых событий.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, масса тела, пациенты, перенесшие инфаркт миокарда.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (6): 9–14
Поступила 10/10–2012

Принята к публикации 28/10–2013

Assessment of body weight, as one of the cardiovascular risk factors, in patients with myocardial infarction

Usacheva E. V., Bunova S. S., Zueva I. M., Sukonchik A. O., Zavorotnyaya N. L., Nelidova A. V., Suprun E. V., Kravchenko E. A.
Omsk State Medical Academy. Omsk, Russia

Aim. To assess the prevalence of overweight (OW) and obesity (O) in patients with myocardial infarction (MI) and to develop a method for monitoring the achievement of the target body weight throughout the long-term ambulatory follow-up.

Material and methods. The study included 211 patients aged 33–68 years (mean age $54,5 \pm 6,8$ years), who previously had MI and experienced a stable clinical course of coronary heart disease for the 3 months before the study enrolment. By the values of body mass index (BMI), all patients were divided into 3 groups: normal body weight (BMI 18–24,9 kg/m²); OW (BMI 25–29,9 kg/m²); and O (BMI >30 kg/m²).

Results. In MI patients, the mean BMI value was $27,8 \text{ kg/m}^2$ (25,0–31,1).

Higher BMI levels were observed in women, compared to men ($p=0,000...$). No statistically significant BMI difference was observed across the age groups ($p=0,64$).

Conclusion. Considering the high prevalence of OW and O in MI patients, the general practitioners should develop and maintain the patients' motivation to adhere to healthy eating behaviours. This, in turn, will reduce the risk of repeat cardiovascular events.

Key words: cardiovascular risk, body weight, patients with myocardial infarction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (6): 9–14

Введение

Проблема лечения атеросклероза и его осложнений, в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС), является одной из актуальных в современном здравоохранении [1, 2]. Опыт стран, добившихся значительного снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), показывает необходимость активной профилактики сосудистых событий, основанной на концепции кардиологических факто-

ров риска (ФР) [2]. Доказано, что уменьшение влияния ФР сопровождается снижением заболеваемости и смертности от ССЗ, в т.ч. от инфаркта миокарда (ИМ) [2, 3].

Из всех методов вторичной профилактики ИБС большое значение придается коррекции такого ФР, как избыточная масса тела (ИЗМТ) [2, 4], относящегося к факторам, коррекция которых с большой вероятностью снижает риск развития ИМ [5]. Известно,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8- (3812) 23-45-03; 8-905-941-97-67

e-mail: ElenaV.Usacheva@yandex.ru

[Усачева Е. В.* — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Бунова С. С. — профессор кафедры, Зуева И. М. — заочный аспирант, Сукончик А. О. — кардиолог, Заворотная Н. Л. — клинический ординатор, Нелидова А. В. — ассистент кафедры, Супрун Е. В. — зав. кардиологическим отделением Медико-санитарной части № 9 г. Омска, Кравченко Е. А. — терапевт ГКБ № 1 им. Кабанова А. Н.]

что ИзМТ ассоциирована с другими факторами сердечно-сосудистого риска (ССР) — нарушениями липидного спектра крови с преобладанием атерогенных фракций липидов, артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) [1, 3, 4, 6].

В большинстве случаев избыточный вес имеет алиментарное происхождение, не меньшее значение имеет и гиподинамия, что требует от врача соответствующих рекомендаций по физической активности (ФА) и диете пациентов. Внедрение в практику этих рекомендаций остается серьезной проблемой во всех странах; разрыв между медицинской наукой и практикой продолжает сохраняться [7].

В настоящее время в медицинской документации амбулаторных пациентов, в т.ч. перенесших ИМ, информация о корригируемых ФР отражается недостаточно [7]: не всегда фиксируются рост, вес, индекс массы тела (ИМТ) пациента, нет указаний на целевые значения МТ и ИМТ, что снижает приверженность пациентов изменению корригируемых ФР, в т.ч. нормализации веса.

Цель исследования — оценить частоту распространения ИзМТ и ожирения (Ож) у пациентов, перенесших ИМ, и разработать способ контроля достижения целевых значений ИМТ при длительном амбулаторном наблюдении.

Материал и методы

В исследование включены 211 пациентов в возрасте 33–68 лет (средний возраст $54,5 \pm 6,8$), перенесших ИМ, из них 143 (67,8%) мужчины и 68 (32,2%) женщин. Пациенты получали лечение согласно рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии [3] и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [8]: статины, β -адреноблокаторы (β -АБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), дезагреганты, антикоагулянты, антагонисты кальция (АК), мочегонные (Д), пролонгированные нитраты, нитраты “по-требованию”.

Критерии включения: перенесенный острый или повторный крупноочаговый ИМ со стабильным течением ИБС на протяжении 3 мес., предшествующих точке включения в исследование. Критерии исключения: наличие эпизодов нестабильной стенокардии (НС), пароксизмальных нарушений сердечного ритма и декомпенсации ХСН на протяжении 3 мес., предшествующих точке включения, наличие злокачественных новообразований, тяжелого СД и других сопутствующих заболеваний в фазе обострения, выраженная органная недостаточность, острые заболевания на момент включения в исследование.

Для оценки соотношения веса и роста использовали ИМТ (индекс Кетле) [9]:

$\text{ИМТ} = \text{Масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Единица измерения — кг/м^2 .

По ИМТ пациенты разделены на 3 группы (гр.) [4]. I гр. составили пациенты с нормальной МТ ($\text{ИМТ} = 18,5 - 24,9 \text{ кг/м}^2$), II — пациенты с ИзМТ ($\text{ИМТ} = 25 - 29,9 \text{ кг/м}^2$), III — пациенты с Ож ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$).

Рекомендуемая МТ (РМТ) для пациентов в кг рассчитывалась по формуле, предложенной Европейской ассоциацией нутрициологов [9]:

$$\begin{aligned} \text{РМТ (мужчины)} &= P - 100 - (P - 152) \times 0,2, \\ \text{РМТ (женщины)} &= P - 100 - (P - 152) \times 0,4, \end{aligned}$$

где P — рост в см.

При распределении пациентов на зрелый и пожилой возрасты использовали периодизацию, принятую Международным симпозиумом по возрастной периодизации в Москве (1965г) [10]. При этом в категорию пациентов зрелого возраста относили мужчин в возрасте 22–60 лет, женщин — в возрасте 21–55 лет; в категорию лиц пожилого возраста относили пациентов в возрасте 61–74 года для мужчин и 56–74 года для женщин. Лиц старческого возраста в исследовании не было.

В соответствии с концепцией ФР, ФР, достоверно повышающими смертность населения от ССЗ, в порядке их приоритетного распределения, относят: артериальную гипертензию (АГ), гиперхолестеринемию (ГХС), курение, Ож, низкое потребление овощей и фруктов, гиподинамию и чрезмерное потребление алкоголя. В разных странах приоритеты этих ФР меняются, однако повсеместно на первом месте стоит АГ [2, 3].

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения АГ диагностировали при артериальном давлении (АД) $> 140/90 \text{ мм рт.ст.}$ (при наличии указаний на повышение АД в анамнезе) и/или приеме антигипертензивных препаратов (АГП) [9].

Исследование липидного профиля проводили на автоматическом биохимическом анализаторе с забором венозной крови после 12-часового периода голодания. ГХС диагностировали при уровне общего холестерина (ОХС) $\geq 5,0 \text{ ммоль/л}$ в анамнезе или на фоне приема статинов [9].

Повышение уровня атерогенных фракций ХС, достижение целевых показателей АД на фоне проводимой терапии являлись показаниями к коррекции лечения.

Диагноз СД устанавливали пациентам на предыдущих этапах исследования и подтверждали результатами обследования, содержащимися в первичной медицинской документации.

С целью выявления таких ФР как курение, гиподинамия — низкая ФА (НФА), и наличие стрессовых ситуаций использовали опросник, в котором содержались вопросы, требующие однозначного ответа:

Вопрос	Ответ (да или нет)
1. Вы курите или курили когда-нибудь?	
2. Вы ведете активный образ жизни?	
3. В вашей жизни имеются частые стрессовые ситуации?	

На практике у пациентов часто выявляются одновременно $\geq 2-3$ ФР. Даже если уровень каждого из ФР будет повышен умеренно, риск развития ССЗ у данного пациента может быть высоким вследствие сочетанного влияния этих ФР друг на друга [10], называемого суммарным сердечно-сосудистым риском (ССР). В настоящем исследовании общий ССР рассчитывали по Фремингемской шкале [6], позволяющей прогнозировать риск нефатального ИМ или смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 и редактора электронных таблиц Excel [12]. Все количественные данные на предварительном этапе статистического анализа оценивались на нормальность распределения по критерию Shapiro — Wilk W test. Непрерывные переменные представлены в зависимости от распределения в виде

Таблица 1

Значения ИМТ у пациентов, перенесших ИМ, в зависимости от пола, Ме (25–75%)

Исследуемый параметр	Пол, n=211		p
	Мужской, n=143	Женский, n=68	
ИМТ, кг/м ²	27,4 (25,0–31,1)	32,8 (26,6–36,0)	0,00007
	27,8 (25,0–32,8)		

Примечание: p — значимость различий между гр. для непрерывных данных по критерию Mann-Whitney (U-test).

Таблица 2

Значения ИМТ у пациентов, перенесших ИМ, в зависимости от возраста, Ме (25–75%)

Исследуемый параметр	Возрастная категория, n=211		p
	Зрелый возраст, n=148	Пожилой возраст, n=63	
ИМТ, кг/м ²	28,3 (25,0–32,1)	27,7 (24,9–34,7)	0,64
	27,8 (25,0–32,8)		

Примечание: p — значимость различий между гр. для непрерывных данных по критерию Mann-Whitney (U-test).

среднего арифметического (М) ± стандартное отклонение или медианы (Ме, 25% и 75% квантили). Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования. Для оценки достоверности различий непрерывных данных использовался непараметрические критерии для несвязанных выборок — парный критерий Mann-Whitney (U-test) и критерий Kruskal–Wallis test. Для оценки различий номинальных данных использовались: для несвязанных выборок — точный критерий Фишера (F-критерий). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

В гр. пациентов, перенесших ИМ, ИМТ в целом был >25 и составил 27,8 кг/м² (25,0–31,1), что подтверждает роль ИзМТ и Ож в развитии сосудистых событий у пациентов с ИБС [13].

Установлено, что среди пациентов, перенесших крупноочаговый ИМ, преобладают мужчины (67,8%). Этот факт соответствует данным ВНОК о том, что для мужчин наличие ИБС и перенесенного острого ИМ (ОИМ) более характерно, чем для женщин [14].

Среди обследуемых выявили более высокие значения ИМТ у женщин, по сравнению с мужчинами (p=0,000...) (таблица 1), что согласуется с результатами, полученными у пациентов с ИБС в старших возрастных гр. [15].

По данным обследования национальной выборки взрослого населения России частота распространения ИзМТ и Ож варьирует от 45% до 56% у мужчин и от 56% до 62% у женщин [4]. По результатам исследования ИзМТ и Ож выявлены у 80,9% женщин и 75,5% мужчин, перенесших ИМ (рисунок 1), что выше, чем в популяции взрослых жителей России.

При анализе ИМТ в зависимости от возраста пациентов, перенесших ИМ, статистически значимой разницы между возрастными категориями не выявлено (p=0,64) (таблица 2).

При анализе ФР в зависимости от ИМТ исследуемые гр. статистически значимо различались между

собой по всем ФР (рисунок 2). Пациенты III гр. статистически значимо чаще, чем пациенты I и II гр. имели такие ФР как СД, АГ и НФА, что подтверждает данные исследования о том, что традиционные ФР ИБС: АГ, ГХС, гипергликемия (ГГ), курение, имеют с ИМТ однонаправленные связи [16]. Частота курения в III гр. была статистически значимо ниже, чем в I и II гр., поскольку отказ от курения более легкая задача для пациентов с Ож, чем диетические ограничения. Пациенты I и II гр. курят одинаково часто (p=0,46), что свидетельствует об отсутствии

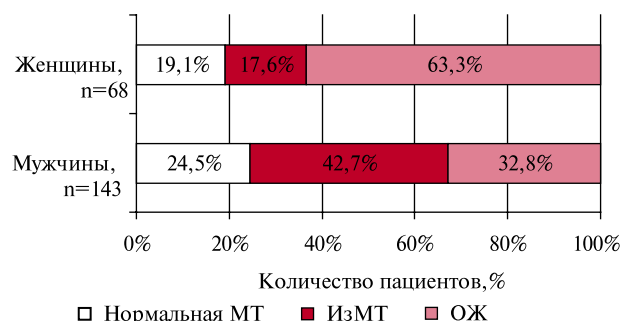


Рис. 1 Распределение пациентов, перенесших ИМ, по полу и ИМТ.

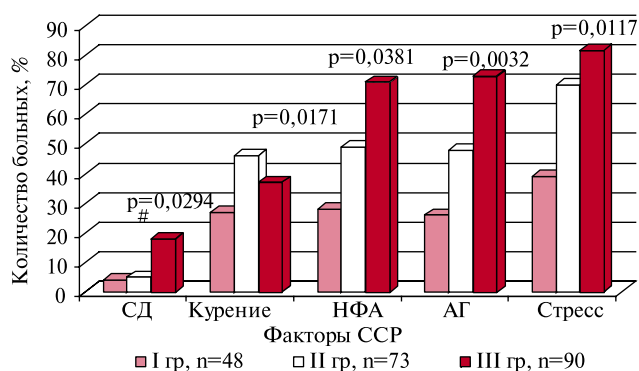


Рис. 2 Зависимость ФР от ИМТ у пациентов, перенесших ИМ. Примечание: p — уровень значимости различий между тремя независимыми гр. (критерий Kruskal–Wallis test).

Таблица 3

Уровень АД, показатели липидного спектра крови и общий ССР у пациентов, перенесших ИМ, в зависимости от МТ, Ме (25–75%)

Исследуемый параметр		Пациенты, перенесшие ИМ, n=211			Критерий Kruskal-Wallis test, p
		I гр, n=48	II гр, n=73	III гр, n=90	
САД, мм рт.ст.		120,0 (110,0–130,0)	130,0 (120,0–140,0)	130,0 (120,0–140,0)	H=7,225921, p=0,0270
Показатели липидного спектра крови, ммоль/л	ОХС	5,5 (4,95–6,2)	5,8 (5,1–6,6)	6,0 (5,6–7,2)	H=10,89361, p=0,0043
	ХС ЛВП	0,9 (0,8–0,9)	0,9 (0,8–0,95)	0,8 (0,7–0,8)	H=3,830097, p=0,1473
	ХС ЛНП	5,7 (4,9–6,6)	5,8 (4,9–6,9)	6,4 (5,7–7,7)	H=10,87165, p=0,0044
	ТГ	1,9 (1,6–2,7)	1,85 (1,45–2,6)	2,51 (1,8–3,3)	H=16,44441, p=0,0003
Общий ССР по Фремингемской шкале, %		16,0 (10,0–25,0)	20,0 (13,0–25,0)	20,0 (12,0–25,0)	H=12,27937, p=0,0022

Примечание: p — значимость различий между гр. для непрерывных данных (критерий Kruskal-Wallis test).

мотивации на отказ от курения у пациентов с нормальной и ИзМТ.

Стресс (рисунок 2) и высокие значения систолического АД (САД) (таблица 3) более характерны для пациентов II и III гр. Стресс сам по себе является ФР ССР и усугубляет другие ФР, такие как уровень ОХС и повышение АД. При хроническом стрессе у ряда пациентов усиливается аппетит, пациент начинает переедать, меньше двигается, что приводит к гиподинамии. Человек в состоянии стресса больше курит. Стресс сопровождается определенными гормональными изменениями (увеличение в крови уровня катехоламинов и глюкокортикоидов), а ряд исследований указывает еще и на наличие связи между стрессом и склонностью к тромбообразованию [17].

Показатели АД и липидного спектра крови у пациентов, перенесших ИМ, представлены в таблице 3.

При анализе данных липидного спектра крови установлено, что у пациентов, перенесших ИМ, с нормальной МТ уровни атерогенных фракций липидов: ОХС, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и триглицериды (ТГ) были статистически значимо ниже, чем у пациентов с ИзМТ и Ож. Пациенты II и III гр., вследствие более высокого уровня ОХС, АД и низкого содержания ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), имели высокий ССР, рассчитанный по Фремингемской шкале (таблица 2).

Таким образом, часть пациентов, перенесших ИМ, не в состоянии устранить влияние модифицируемых ФР, что обусловлено неспособностью и/или нежеланием пациента менять свой образ жизни. В свою очередь неспособность пациента, перенесшего ИМ, выполнить рекомендации по коррекции модифицируемых ФР обуславливает высокий риск возникновения повторных сосудистых событий у этой категории пациентов.

Обсуждение

Последние 30 лет в России отмечается неблагоприятная тенденция роста показателей смертности от ИМ. Согласно официальной статистике в 2005г смертность от ИМ составила 39,2%, при госпитальной летальности ~ 25% [18]. Особенность складывающейся ситуации в России заключается еще в том, что основное увеличение смертности в стране за последние 15 лет произошло за счет лиц молодого, трудоспособного, репродуктивного возраста [18].

Научно обоснованной концепцией предупреждения ССЗ и их осложнений является концепция ФР [18], особенно актуальная для вторичной профилактики ИБС. Под ФР понимают особенность организма или внешнее воздействие, приводящие к увеличению риска возникновения заболевания или иному неблагоприятному исходу [19]. При этом результаты крупных, международных исследований свидетельствуют о том, что осуществление вторичной профилактики в соответствии с принципами, изложенными в общепринятых стандартах, позволяет добиться значительного снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а также инвалидности и смертности [7, 9].

В соответствии с Письмом Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 № 14–3/10/1–2816 “Оказание медицинской помощи взрослому населению по снижению избыточной массы тела” [4] каждому пациенту, перенесшему ИМ, участковый врач дает рекомендации по нормализации МТ. При необходимости, врач направляет к диетологу и регулирует уровень ФА пациентов с ИзМТ и Ож. ИзМТ является корригируемым ФР прогрессирования коронарного атеросклероза, но не всегда значимым для пациента, что требует более активного вмешательства со стороны врача для его устранения. Поэтому важным фактором успеха профилактических программ, помимо разработанной и подтвержденной с точки зрения доказательной

Таблица 4

Лист контроля массы тела

Исходное значение МТ, кг	93		Исходное значение ИМТ					34,6	
Целевое значение МТ, кг	59,2		Целевое значение ИМТ					22	
Период наблюдения	Годы								
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
МТ на начало года (периода наблюдения)	93	86	79	61	57	59	59	58	
ИМТ на начало года (периода наблюдения)	34,6	32	29	23	21	22	22	22	
Целевое значение МТ на конец года (периода наблюдения)	83	76	69	58	58	58	58	58	
Целевое значение ИМТ на конец года (периода наблюдения)	31	28	26	22	22	22	22	22	

медицины концепции ФР и высокой профессиональной компетентности медицинских работников, является готовность больных к изменению образа жизни.

В ряде исследований неоднократно подчеркивался недостаточный уровень знаний населения по вопросам здоровья, поэтому имеется необходимость не только лечения, но и обучения больных с ИзМТ и Ож с целью повышения не только информированности, но и мотивации к выполнению профилактических и лечебных мероприятий [4, 9].

Учитывая значимость снижения ИзМТ, как одного из основных ФР, коррекция которых с большой вероятностью снижает риск развития сосудистых событий, с целью повышения приверженности пациентов выполнению рекомендаций по нормализации МТ был разработан “Лист контроля массы тела” (таблица 4), который позволяет визуализировать целевые значения МТ и ИМТ, достигнутые за определенный промежуток времени результаты, и способность пациента удержать достигнутые целевые значения в течение длительного периода времени.

Клинический пример: Пациентка П., 51 год, диагноз: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения, II ФК. Постинфарктный кардиосклероз (07.02.2005). Редкая суправентрикулярная экстрасистолия. ХСН 2А, II ФК. АГ 3 ст., риск 4. Дислипидемия. Ож II ст. (ИМТ=34,6 кг/м², рост — 164 см, МТ — 93 кг) (таблица 4).

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциацией нутрициологов для пациентки П. РМТ составила 164–100– (164–152) × 0,4 = 59,2 кг.

Согласно рекомендациям АТР III 2003г (Adult Treatment Panel III) снижение МТ у пациентов с Ож, имеющее терапевтический характер, должно составлять 7–10% от исходной, т.к. именно при такой потере МТ, как правило, происходит снижение уровня АД, улучшение показателей липидного и углеводного обменов [20]. Как видно из “Листа контроля МТ” пациентки П., врачом ставилась цель — снижение МТ со скоростью ≈1 кг/мес., но пациентка с данным заданием справлялась частично, скорость снижения МТ составляла ≈0,6 кг/мес. Однако при настойчивом желании пациентки П. и внимании врача к этой про-

блеме многолетние совместные действия позволили достичь успеха в снижении ИМТ и нормализации МТ, что в большинстве случаев не удастся сделать участковому врачу в силу низкой мотивации большинства пациентов. Считаем необходимым, чтобы “Лист контроля МТ” был на руках у пациента, а не в амбулаторной карте, а пациент приносил его на каждый прием участковому врачу. Задача врача — поддерживать мотивацию у пациента, просматривая Лист во время каждого визита больного.

Таким образом, именно участковый врач (семейный врач, врач общей практики) должен сформировать у пациента, перенесшего ИМ, мотивацию на здоровое пищевое поведение, направленное на снижение риска развития повторных сосудистых событий при имеющихся ИзМТ и Ож, в основе которых лежат алиментарно-зависимые поведенческие факторы [4, 11].

В современных условиях возрастает роль активного сотрудничества медицинских работников и пациентов в вопросах сохранения здоровья, обучения здоровому образу жизни, снижения риска ССЗ и ССО, улучшения качества и продолжительности жизни [9]. Проблема снижения веса может быть решена только при тесном сотрудничестве и взаимопонимании между лечащим врачом и пациентом. Реализация этой стратегии обуславливает необходимость активной коррекции ФР посредством изменения образа жизни пациентов и, если требуется, адекватной фармакотерапии с достижением целевых уровней параметров модифицируемых факторов ССР [7].

Выводы

ИзМТ и Ож регистрируются у 80,9% женщин и 75,5% мужчин, перенесших ИМ, что выше, чем в популяции взрослых жителей России и отражает недостаточный контроль над этим корригируемым ФР у данной категории пациентов.

При анализе ИМТ у пациентов, перенесших ИМ, выявлены статистически значимые половые различия (p=0,000...), при отсутствии возрастных отличий (p=0,64).

Наличие Ож у пациентов, перенесших ИМ, ассоциируется с другими ФР ССЗ: СД, АГ, НФА, ГХС. Этот

факт обуславливает более высокий риск возникновения повторных сосудистых событий у пациентов, не справляющихся с коррекцией модифицируемых ФР.

Использование “Листа контроля МТ” повышает приверженность пациентов с ИзМТ и Ож лечению,

позволяя визуализировать достигнутые в течение нескольких лет результаты, формируя мотивацию и готовность к выполнению рекомендованных профилактических и лечебных мероприятий по достижению целевых значений МТ.

Литература

- Gogolashvili N.G. Atorvastatin or rosuvastatin? Selecting from a position of evidence. *Cardiology* 2012; 7: 84–92. Russian (Гоголашвили Н.Г. Аторвастатин или розувастатин? Выбор с позиции доказательной медицины. *Кардиология* 2012; 7: 84–92).
- National guidelines for cardiovascular prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011, 10 (6). Appendix 2. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (6). Приложение 2).
- National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008, 7 (6), Annex 4. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7 (6), Приложение 4).
- Medical care to reduce the adult population overweight. Guidelines of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Letter of May 5, 2012 № 14–3/10/1–2816. Russian (Оказание медицинской помощи взрослому населению по снижению избыточной массы тела. Методические рекомендации Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Письмо от 5 мая 2012 г. № 14–3/10/1–2816).
- Pasternak RC, Grundy SM, Levy D, et al. Spectrum of risk factors for coronary heart disease FREE. *JACC* 1996; 27 (5): 978–90.
- Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, et al. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *Rational pharmacotherapy in Cardiology* 2010; 6 (3): pp. 381–90. Russian (Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, et al. Скрининг сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2010; 6 (3): 381–90).
- Fitilev SB, Levine AM, Vozhaev AV, et al. The ratio of doctors and other specialized and non-specialized medical institutions of Moscow to corrected by risk factors for cardiovascular disease in patients with myocardial infarction. Proc. XVI Russian National Congress “Man and medicine.” М.,— 2009.— P. 593. Russian (Фитилев С.Б., Левин А.М., Возжаев А.В. и др. Отношение врачей специализированных и неспециализированных лечебно-профилактических учреждений города Москвы к корригируемым факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Тезисы докл. XVI Российского национального конгресса “Человек и лекарство”.— М.,— 2009.— С. 593).
- National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Heart failure* 2010, Vol. 11, 1 (57). Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность* 2010; Том 11, 1 (57)).
- Letter of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 05.05.2012 № 14–3/10/1–2819. Guidelines “Providing health care to adult population in Health Centers”. Russian (Письмо Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 05.05.2012 № 14–3/10/1–2819. Методические рекомендации “Оказание медицинской помощи взрослому населению в Центрах здоровья”).
- Oganov RG, Shalnova SA, Kalinina AM, et al. The Novel Method of Assessment of Individual Total Cardiovascular Risk for the Population of Russia. *Cardiology* 2008; 5: 85–9. Russian (Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. и др. Новый способ оценки индивидуального сердечно-сосудистого суммарного риска для населения России. *Кардиология* 2008; 5: 85–9).
- Gamezo MV, Petrova EA, Orlova LM. Developmental and Educational Psychology: A Textbook. book for students of all specialties teachers.— М.: Pedagogical Society of Russia, 2003.— 512 p. Russian (Гамезо М.В., Петрова Е.А., Орлова Л.М. Возрастная и педагогическая психология: Учеб. пособие для студентов всех специальностей педагогических вузов.— М.: Педагогическое общество России, 2003.— 512 с).
- Rebrova OU. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. М. Mediasphere, 2002.— 312 p. Russian (Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002.— 312 с).
- Younkin MU, Barbarash OL, Ogarkov MU, et al. Differences of major risk factors for cardiovascular disease and clinical myocardial infarction in patients with different types of constitutional. *Siberian Medical Journal (Tomsk)* 2011, 26 (2–1): 112–6. Russian (Янкин М.Ю., Барбараш О.Л., Огарков М.Ю. и др. Различия основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и клиники инфаркта миокарда у больных разных конституциональных типов. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)* 2011; 26 (2–1): 112–6).
- Butler LI, Gibradze NT, Cherkasova NA. Coronary heart disease in women. *RMJ* 2011, 2: 79. Russian (Дворецкий Л.И., Гибрадзе Н.Т., Черкасова Н.А. Ишемическая болезнь сердца у женщин. *РМЖ* 2011; 2: 79).
- Arkhipova NS, Aryev AL, Popov EK, et al. Ethnic characteristics of risk factors for atherosclerosis and coronary heart disease in geriatric contingent of the Republic of Sakha (Yakutia). Success of Gerontology. St. Petersburg: Aesculapius, 2011. Т. 24, 3: 472–8. Russian (Архипова Н.С., Арьев А.Л., Попова Е.К. и др. Этнические особенности факторов риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца у геронтического контингента Республики Саха (Якутия). *Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап* 2011; 24 (3): 472–8).
- Zhargalova T. Expression lesions of coronary arteries in patients with coronary artery disease at different levels of body mass index: Dissertation of the candidate of medical sciences.— М., 2003. Russian (Жаргалова Т.В. Выраженность поражений коронарных артерий сердца у больных ишемической болезнью сердца при разных уровнях индекса массы тела: Автореф дис канд мед наук.— М., 2003).
- The knowledge base of human biology. Stress: activation of blood coagulation <http://humbio.ru/humbio/stress/00007e2b.htm> (15 Sept 2012). Russian (База знаний по биологии человека. Стресс: активация свертывания крови. <http://humbio.ru/humbio/stress/00007e2b.htm> (15.09.2012)).
- Ryzhikova IB, Pogosova NV, Koltunov IE, et al. Evaluation of secondary prevention in patients with acute coronary syndromes in the remote stage. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 7: 59–63. Russian (Рыжикова И.Б., Порогова Н.В., Колтунов И.Е. и др. Оценка эффективности вторичной профилактики у больных, перенесших острые коронарные синдромы на отдаленном этапе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 7: 59–63).
- Levashov SY. The influence of ‘traditional’ risk factors and ventricular activation rate on the survival of patients with stable angina pectoris. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2009; 5: 42–6. Russian (Левашов С.Ю. Влияние “традиционных” факторов риска и скорости активации желудочков сердца на выживаемость больных стабильной стенокардией. *Клиническая фармакология и терапия* 2009; 5: 42–6).
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 985: 2486–97.

Использование кардиосинхронизированной электромиостимуляции у больных с острой сердечной недостаточностью

Иванов Г. Г.^{1,2,3}, Орквасов М. Ю.², Халаби Г.²

¹Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России; ²Российский университет дружбы народов;

³Институт медико-биологических проблем РАН ГНЦ РФ. Москва, Россия

Цель. Работа посвящена изучению эффективности наружной кардиосинхронизированной электромиостимуляции (КСЭМС) у больных с различными вариантами острой сердечной недостаточности (ОСН).

Материал и методы. Получены результаты обследования 62 пациентов с ОСН, которым проводили два варианта терапии: I группа — только стандартная медикаментозная терапия, II группа — при неэффективности стандартной терапии на протяжении 12 ч использовали комбинацию ее с сеансами КСЭМС в течение 7 сут. Инструментальные методы контроля — мультичастотная биоимпедансометрия и дисперсионное картирование.

Результаты. Клиническая оценка обследованных больных характеризовала I группу как менее тяжелую. У 64% пациентов II группы на фоне проводимой комбинированной терапии отмечена досто-

верная положительная динамика в виде улучшения показателей водного баланса. Применение КСЭМС в течение 7 сут. в комплексной терапии больных ОСН достоверно уменьшает месячную летальность, но не изменяет показатель выживаемости за год.

Заключение. Метод КСЭМС целесообразно использовать для повышения эффективности проводимой консервативной терапии.

Ключевые слова: наружная кардиосинхронизированная мышечная контрпульсация, острая сердечная недостаточность, дисперсионное картирование, прогноз.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (6): 15–20
Поступила 03/12–2012

Принята к публикации 29/10–2013

Cardiosynchronous electromyostimulation in patients with acute heart failure

Ivanov G. G.^{1,2,3}, Orkvasov M. Yu.², Khalabi G.²

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²Russian University of People's Friendship; ³Institute of Medico-Biological Problems, Russian Academy of Sciences. Moscow, Russia

Aim. To study the effectiveness of the external cardiosynchronous electromyostimulation (ECSEMS) in patients with different variants of acute heart failure (AHF).

Material and methods. The study included 62 AHF patients: Group I — those receiving only standard pharmacological therapy; and Group II — those in whom standard pharmacological therapy was ineffective after 12 hours, and who were also administered ECSEMS sessions for the next 7 days. The examination included multi-frequency bio-impedance measurement and dispersion mapping.

Results. Clinical symptoms were less severe in Group I. In 64% of the Group II patients, the combination treatment was associated with a

positive dynamics of the water balance parameters. The 7-day ECSEMS, as a part of the complex management of AHF patients, significantly reduced the one-month lethality, although did not change the one-year survival.

Conclusion. The ECSEMS method could be used in order to increase the effectiveness of the conservative treatment of AHF patients.

Key words: external cardiosynchronous muscular counterpulsation, acute heart failure, dispersion mapping, prognosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (6): 15–20

Введение

В настоящее время одним из самых сложных для клинической практики вопросов является рациональная стратегия лечения пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (СН). Довольно распространенной проблемой остается резистентность к диуретической терапии и невозможность выполнения по разным причинам хирургических вмешательств у данной категории больных.

Лечение хронической СН (ХСН) эволюционировало от симптоматической терапии с использованием диуретиков (Д) и дигоксина (Дг) к патогенетической терапии с использованием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторов (β -АБ), спиронолактона и др. [1–5]. Развитие новых технологий привело к активному внедрению у таких пациентов разнообразных подходов с использованием факторов роста и клеточ-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8–495–958–95–78

e-mail: ivgen2004@mail.ru

[Иванов Г. Г. — ¹заведующий лабораторией электрофизиологических методов исследования в кардиологии НИЦ, ²профессор кафедры госпитальной терапии, ³ведущий научный сотрудник, Орквасов М. Ю. — аспирант кафедры госпитальной терапии, Халаби Г. — аспирант кафедры госпитальной терапии].

ных технологий, объединенных термином “альтернативные методы реваскуляризации”. К настоящему времени имеются многочисленные исследования, подтверждающие уменьшение клинических проявлений заболевания, улучшение переносимости физических нагрузок (ФН) у пациентов с рефрактерной стенокардией, имеются данные об уменьшении признаков ишемии миокарда при использовании этого вида терапии. Особый интерес представляет применение усиленной наружной контрпульсации (УНКП) и кардиосинхронизированной электромиостимуляции (КСЭМС) [4, 5]. Метод УНКП является дальнейшим развитием технологий наружной мышечной контрпульсации (МКП), объединяющих положительные эффекты КП и ЭМС. В его основу положен волнообразный процесс надувания трех пар манжет, надетых на ноги пациента. В отличие от инвазивного прототипа внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК), метод КСЭМС позволяет вызывать кратковременные мышечные сокращения строго в момент диастолы. Прямое сравнение ВАБК с УНКП и КСЭМС показало, что оба способа вспомогательного кровообращения имеют сходный гемодинамический эффект — увеличение выброса и снижение нагрузки на левый желудочек (ЛЖ). Это — интеграция вспомогательного кровообращения и ЭМС, обладающая полезными лечебными свойствами обоих методов воздействия на организм. В настоящее время имеются обнадеживающие, сообщения о результатах его использования. В России первое клиническое изучение эффективности и безопасности метода наружной МКП при лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС) проведено в НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева, институте клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова РКНПК, Томском кардиологическом научном центре.

К настоящему времени существуют исследования, свидетельствующие об эффективности и безопасности МКП в комплексном лечении больных ИБС, стабильной стенокардией, рефрактерной к лекарственной терапии, при невозможности использования методов реваскуляризации миокарда. Предоперационное применение МКП помогает стабилизации гемодинамики, более спокойному ведению анестезии ишемических больных, а также оказывает положительное влияние на течение раннего периода после аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Включение МКП в комплексную терапию у больных ХСН приводит к достоверному увеличению сократительной способности ЛЖ, оказывает положительное влияние на центральную гемодинамику, увеличивает толерантность к ФН (ТФН) и улучшает качество жизни пациентов. Однако, в имеющихся литературных источниках крайне мало сведений относительно влияния наружной МКП на течение различных форм острой сердечной недостаточности (ОСН) и практически нет данных

о возможности метода дисперсионного картирования (ДК) в оценке эффективности терапии и отдаленных исходов. Таким образом, очевидна необходимость дальнейшего изучения терапевтической эффективности КСЭМС у больных ИБС с СН и методов контроля.

Анализ микроальтернаций ЭКГ-сигнала по данным ДК при мониторинге любых клинических ситуаций может давать значительную, дополнительную, диагностическую информацию, допускающую трактовку состояния электрофизиологического статуса миокарда [6, 7].

Целью работы явилось изучение эффективности наружной КСЭМС у больных с различными вариантами ОСН и анализ отдаленного прогноза с использованием метода ДК.

Материал и методы

В исследование включены результаты обследования 62 пациента с ОСН (средний возраст 71 ± 11 лет), которые были доставлены в отделение кардиореанимации бригадой скорой медицинской помощи (СМП) с диагнозом “отек легких”. Отек легких развивался либо на фоне острой коронарной патологии (*de novo*) или острой декомпенсации ХСН. Все пациенты с ОСН были разделены на 2 группы (гр.): в I гр. проводилась только стандартная медикаментозная терапия, во II — стандартная терапия в комбинации с КСЭМС. МКП начинали в сроки >12 ч от начала клинических проявлений при неэффективности стандартной терапии. Основным этиологическим фактором возникновения ОСН у исследуемых пациентов была ИБС, в частности инфаркт миокарда (ИМ). Принцип действия аппарата КСЭМС приведен на рисунке 1.

Общая характеристика гр больных ОСН представлена в таблице 1. В I гр. вошли 23 пациента с ОСН (13 мужчин и 10 женщин) в возрасте 52–90 лет (средний возраст 72 ± 11 лет); во II — 39 больных ОСН (14 мужчин и 25 женщин) в возрасте 39–85 лет (средний возраст 70 ± 10 лет). Наиболее часто встречаемой сопутствующей патологией были сахарный диабет (СД), хроническая почечная недостаточность (ХПН), анемия, застойная пневмония. При этом СД и застойная пневмония наблюдались в полтора, а ХПН — в 3 раза чаще во II гр.

Диагностические мероприятия, помимо сбора анамнестических данных и физического обследования, включали: биохимические исследования крови, ЭКГ-12, ДК ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ) в покое и мультисекторный сегментарный биоимпедансный анализ. Для анализа баланса водных секторов организма и оценки фазового угла (ФУ), отражающего состояние клеточных мембран, был использован прибор “АВС-01 Медасс”. Оценивали динамику показателей общей воды организма (ОВО), внеклеточной жидкости (ВКЖ), внутриклеточной жидкости (КЖ) и ФУ.

ДК ЭКГ проводилось с использованием монитора микроальтернаций “Кардиовизор-06М”. Оценивали динамику интегрального показателя — индекса микроальтернаций миокарда (ИММ), отражающего электрофизиологические свойства миокарда и нарушения метаболизма. Значения ИММ непрерывно мониторировали в течение 15 мин до и после сеанса КСЭМС.

Критериями исключения являлись стандартные противопоказания использования метода.

Обследование больных с ОСН проводилось в 2 этапа. 1 этап: первые сут пребывания в стационаре, непосредственно перед проведением первого сеанса КСЭМС (в случае комбинированной терапии); 2 этап: 7 сут пребывания в стационаре, после 7 сеансов КСЭМС. Конечными точками исследования была летальность больных с ОСН за первый мес наблюдения и за первый год.

Для МКП использовали аппарат 3-го поколения фирмы CardioLa LTD (Винтертур, Швейцария). Режим КП достигался синхронизированной с R-зубцом на ЭКГ генерацией миокардиостимулирующих импульсов после зубца Т. Для синхронизации стимуляции с частотой сердечных сокращений (ЧСС) предназначен трансмиттер ЧСС. ЭКГ применялась для верификации совпадения времени стимуляции с QRS-комплексом. Задержка, равная QT-интервалу, выставлялась индивидуально под ЭКГ контролем. Начало серии импульсов стимуляции точно совпадало с концом Т-волны. Сеансы МКП проводили ежедневно на протяжении 7 сут. Длительность одного сеанса — 60 мин. При проведении наружной МКП у пациентов с ОСН не наблюдалось развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 2007 и пакета STATITICA (v 6.0). Результаты исследования представлены как средние арифметические значения $\pm$ стандартные отклонения ($M \pm \delta$). Для оценки значимости различий между данными исследования в разных гр больных использован t-критерий Стьюдента с и без коэффициента Уатта. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При оценке достоверности различий качественных показателей применяли критерии Пирсона и Фишера.

Результаты и обсуждение

Клиническая оценка обследованных больных характеризовала I гр. как менее тяжелую, во II гр. признаки хронической почечной недостаточности (ХПН) отмечены в 64% случаев, нарушения углеводного обмена в 74% (таблица 1). Динамика биохимических показателей крови на этапах исследования в обеих гр. представлена в таблице 2. При анализе уровня мочевины и креатинина на первом этапе исследования во II гр. выявлено более тяжелое течение ХПН ($p < 0,05$), что характеризует ее как более тяжелую по течению ХПН.

По результатам ЭхоКГ фракция выброса (ФВ) $< 30\%$ была выявлена у 4 (17%) пациентов в I гр. и у 5 (13%) — во II гр.; ФВ от 30% до 40% была отмечена у 5 (22%) пациентов в I гр. и у 11 (28%) — во II гр.; ФВ $> 40\%$ — у 14 (61%) пациентов в I гр. и у 23 (59%) — во II гр.

Все пациенты с ОСН в двух исследуемых гр. были разделены с учетом положительной (а) и отрицательной (б) динамики средних значений показателей водного баланса: ОВО, ВКЖ, КЖ и ФУ, на две подгруппы (таблица 3). На фоне проводимой терапии достоверная положительная динамика, в виде

Таблица 1

Общая характеристика гр больных с ОСН, включенных в исследование (n=62)

Показатели	I гр. (n=23) Стандартная терапия	II гр. (n=39) Комбинированная терапия
Ср. возраст (лет)	72 $\pm$ 11	70 $\pm$ 10
М:Ж	13:10	14:25
Возраст, годы	≤ 60 3 (13%) > 60 20 (87%)	6 (15%) 33 (85%)
ХПН	5 (22%)	25 (64%)
СД	11 (48%)	29 (74%)
Анемия	7 (30%)	13 (33%)
Застойная пневмония	10 (43%)	24 (62%)
ФВ, %	> 40 14 (61%) 30–40 5 (22%) < 30 4 (17%)	23 (59%) 11 (28%) 5 (13%)

Таблица 2

Динамика биохимических показателей в исследуемых гр больных с ОСН на этапах обследования

Показатели	Исследуемые группы	Этапы обследования	
		1	2
Мочевина, ммоль/л	I гр. (n=23)	7,2 $\pm$ 4,5	8,1 $\pm$ 4,6
	II гр. (n=39)	11,7 $\pm$ 7,3 [^]	8,2 $\pm$ 4,5*
	Норма = 2,6–8,3		
Креатинин, ммоль/л	I гр. (n=23)	0,12 $\pm$ 0,04	0,13 $\pm$ 0,05
	II гр. (n=39)	0,16 $\pm$ 0,04 [^]	0,13 $\pm$ 0,08*
	Норма = 0,05–0,12		
Глюкоза, ммоль/л	I гр. (n=23)	8,6 $\pm$ 2,1	6,8 $\pm$ 2,7*
	II гр. (n=39)	10,2 $\pm$ 3,7	6,9 $\pm$ 2,8*
	Норма = 3,9–6,4		
Hb, г/л	I гр. (n=23)	124,1 $\pm$ 34,8	116,5 $\pm$ 28,9
	II гр. (n=39)	125,6 $\pm$ 28,7	122,7 $\pm$ 21,6
	Норма = 120–160		

Примечание: * — различия между двумя этапами в исследуемых гр. достоверны, [^] — различия между двумя гр. на этапе обследования ($p < 0,05$); Hb — гемоглобин.

нормализации показатели водного баланса, отмечена у 12 (52%) пациентов в I гр. и у 25 (64%) — во II. При этом в исходе показателей ОВО, ВКЖ и КЖ у них были выше, а ФУ — ниже должных значений данных показателей ($p < 0,05$). У 11 (48%) пациентов I и 14 (36%) пациентов II гр. сохранялись признаки гипергидратации, что свидетельствовало о сохраняющейся тяжести состояния и отсутствии эффекта проводимой терапии.

В таблице 4 представлены средние значения ИММ у обследованных больных. Достоверная положительная динамика в виде тенденции к уменьшению показателей ИММ отмечена у 11 (48%) пациентов в I гр. и у 22 (56%) — во II. Отсутствие эффекта от проводимой терапии по результатам ДК

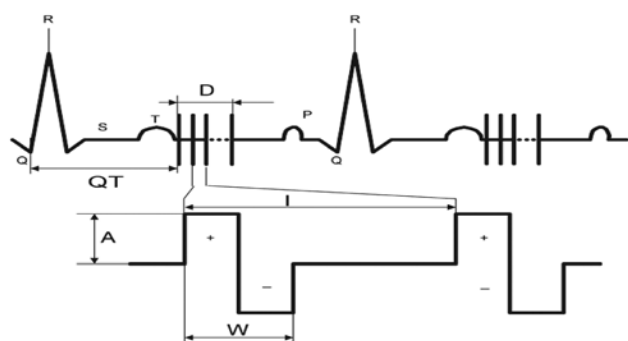


Рис. 1 Диаграмма отражает принцип действия аппарата кардиосинхронизированной мышечной контрпульсации.

Примечание: D — продолжительность QT — задержка A — амплитуда I — интервал W — ширина импульса. Цепь (или пучок) импульсов начинается точно в конце T-волны QRS-комплекса, который выявляется в при настройке прибора. Фиксированная ширина импульса составляет 1 мсек. Задержка, показанная на диаграмме, автоматически высчитывается микропроцессором прибора (Bazett).

ЭКГ наблюдалось у 12 (52%) пациентов в I гр. и у 17 (44%) — во II.

Кривые выживаемости Каплана-Майера за первый мес наблюдения больных ОСН в исследуемых гр. представлены на рисунке 2А. В I гр. больных ОСН за первый мес наблюдения отмечено 5 (22%) летальных исходов, во II гр. — 2 (5%). Во II гр. летальность за первый мес достоверно ниже, чем в I гр. На рисунке 2Б представлено время дожития больных ОСН за первый год наблюдения в исследуемых гр. В I гр. (n=23) отмечено 8 (35%) летальных исходов, во II гр. (n=39) — 11 (28%). Достоверные различия в летальности больных за год наблюдения в исследуемых гр. в данной выборке отсутствовали. Таким образом, применение КСЭМС в течение 7 сут. в комплексной терапии больных ОСН достоверно уменьшает месячную летальность, но не

изменяет показатель выживаемости за год в данной выборке.

Среднее значение показателя ИММ+Возраст у больных ОСН составило 101, а его прогностическая ценность: чувствительность 84% и специфичность 65%, для показателя ФУ $\leq 5,2^\circ$ — 67% и 65% соответственно, мочевины крови ≥ 11 ммоль/л — 47% и 88%, гемоглобина (Hb) ≤ 100 мг/л — 47% и 92%, соответственно. Значения показателя ИММ+Возраст у больных ОСН оказались связаны со временем дожития. У пациентов со значениями ИММ+Возраст ≥ 101 время дожития было значимо меньше, чем у остальных пациентов ($p=0,001$), риск смерти составляет 10%, а со значениями ИММ+Возраст ≥ 101 наблюдается высокий риск летального исхода — 52%.

Таким образом, метод КСЭМС можно использовать для повышения эффективности проводимой консервативной терапии у пациентов с ОСН (ишемия, ИМ в анамнезе, дилатационная кардиомиопатия). Меньшая эффективность ассоциируется с более выраженной сопутствующей патологией, в т.ч. пневмонией и осложнениями основного заболевания.

Обсуждение

В настоящее время многочисленные исследования подтверждают уменьшение клинических проявлений заболевания, улучшение переносимости ФН у пациентов с рефрактерной стенокардией, имеются данные об уменьшении признаков ишемии миокарда при использовании неинвазивной УНКП. Показано, что после курса КСЭМС происходит снижение среднего артериального давления, снижение общего периферического сосудистого сопротивления, увеличение сердечного индекса, сердечного выброса по сравнению с исходными данными. Изменения показателей внутрисердечной гемодинамики по результатам ЭхоКГ не выявило существенных изменений после

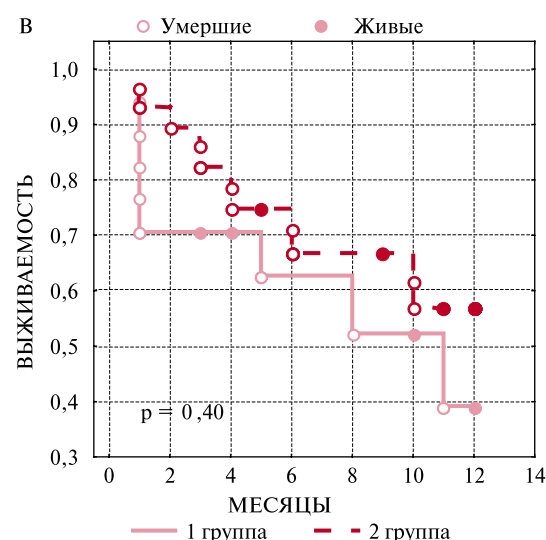
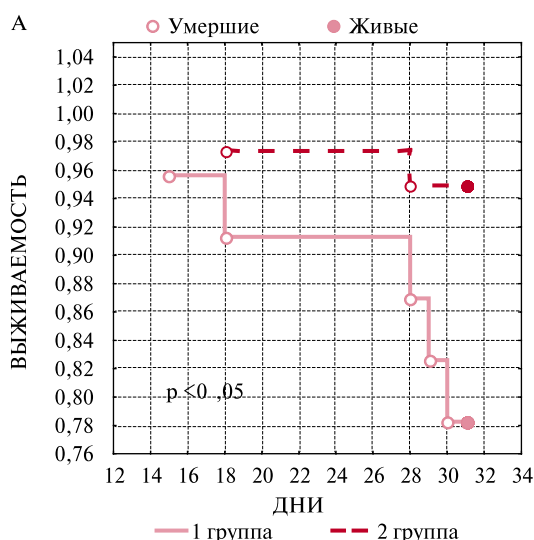


Рис. 2 А — время дожития больных с ОСН (n=62) за первый мес наблюдения в исследуемых гр. ($p < 0,05$).

Б — кривые выживаемости Каплана-Майера за первый год наблюдения больных с ОСН в исследуемых гр. ($p = 0,40$).

Таблица 3

Динамика баланса водных секторов организма в исследуемых группах больных с ОСН на этапах обследования

Показатели	Исследуемые гр	Подгруппы	Этапы обследования	
			1	2
ОВО, л	I гр. (n=23)	I а (n=12)	40,8±5,2^	34,3±6,2*
		I б (n=11)	35,4±8,9	36,5±9,0^
	II гр. (n=39)	II а (n=25)	41,2±9,0^	33,2±8,9*
		II б (n=14)	32,9±8,8	37,7±12,0^
	ОВО, л должное (n=62) 30,5±8,3			
ВКЖ, л	I гр. (n=23)	I а (n=12)	21,0±4,5^	17,6±2,9*
		I б (n=11)	18,6±4,6	18,9±5,0
	II гр. (n=39)	II а (n=25)	23,7±4,6^	19,3±3,7*^
		II б (n=14)	18,4±6,2	20,6±7,4^
	ВКЖ, л должное (n=62) 17,3±3,2			
КЖ, л	I гр. (n=23)	I а (n=12)	19,7±5,9^	16,7±6,6
		I б (n=11)	16,8±7,3	17,6±7,6
	II гр. (n=39)	II а (n=25)	17,4±7,8^	13,9±7,9
		II б (n=14)	14,5±6,4	17,0±8,4
	КЖ, л должное (n=62) 13,2±7,5			
Фазовый угол, Град	I гр. (n=23)	I а (+, n=12)	5,2±0,8	5,8±0,6*
		I б (-, n=11)	5,0±1,1	4,7±1,1
	II гр. (n=39)	II а (+, n=25)	5,1±0,9	5,8±1,2*
		II б (-, n=14)	5,8±0,9	5,2±0,9
	Норма = 5,4–7,8			

Примечания: а – положительный эффект, б – отсутствие эффекта. * – различия между двумя этапами в исследуемых гр достоверны, ^ – различия между показателями исследуемой подгруппы и должными значениями данного показателя достоверны (p<0,05).

Таблица 4

Динамика показателей ИММ в исследуемых гр больных с ОСН на этапах обследования.

ИММ, %	I гр. (n=23)	I а (+, n=11)	32,7±9,1	23,8±8,8*
		I б (-, n=12)	28,7±13,8	32,1±12,9
	II гр. (n=39)	II а (+, n=22)	31,8±10,9	24,4±9,4*
		II б (-, n=17)	32,0±8,9	40,3±11,8*
	Норма < 14			

Примечание: * – различия между двумя этапами в исследованиях гр достоверны.

КСЭМС по сравнению с исходными параметрами у обследованных больных. Однако при сравнении с контрольной гр. отмечаются значительные изменения в гр. больных ИБС и ХСН, получивших лечение КСЭМС, в изменении объемов ЛЖ, сократимости миокарда. Было показано, что КСЭМС увеличивает ТФН, общее время ФН как при сравнении с исходной величиной, так и при сравнении с контрольной гр.

Характер и степень изменений микроальтернаций по данным ДК является новой диагностической областью признаков, отражающих “запас” электрофизиологических компенсаторных ресурсов миокарда. В работе Kellett JA, et al. 2012 показано, что параметры ИММ+Возраст оказались связаны со временем дожития — пациенты со значениями ИММ+Возраст≥106 имели очень высокий риск смерти [7]. Согласно полу-

ченным данным, ежедневные сеансы КСЭМС продолжительностью 60 мин в течение 7 сут. в комплексной терапии больных ОСН достоверно улучшают выживаемость в первый мес наблюдения.

Таким образом, на основании проведенного исследования показано положительное влияние лечебного подхода с использованием комбинации традиционных медикаментозных принципов и метода КСЭМС в условиях тяжелой декомпенсации и эффективности выбранных методов контроля. Как и в других исследованиях с использованием наружной кардиосинхронизированной МКП, получены обнадеживающие результаты по ее диагностической ценности, которые позволяют шире использовать этот метод у больных с различными вариантами ОСН.

Литература

1. Ageev FT. Heart failure in Russian Federation: new epidemic, threatenning safety state. Trudnyj pacient 2005; 10: 11. Russian (Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность в Российской Федерации: новая эпидемия, угрожающая безопасности государства. Трудный пациент 2005; 10:11).
2. Bokerija LA, Buziashvili Jul, Lapanashvili LV, et al. Using muscular conterpulsation in complex treatment sick IHD at early period after coronary artery surgery. Bjull NC SSH im. A.N. Bakuleva RAMN 2004; 5 (9): 30–7. Russian (Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Лапанашвили Л.В. и др. Применение мышечной контрпульсации в комплексном лечении больных ИБС в раннем периоде после аортокоронарного шунтирования. Бюлл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2004; 5 (9): 30–7).
3. Belenkov JuN. Application of method externally conterpulsation in medical practical persons. V sb. Usilennaja naruzhnaja kontrpul'sacija 2003; 1: 4–6. Russian (Беленков Ю.Н. Применение метода усиленной наружной контрпульсации в медицинской практике. В сб. Усиленная наружная контрпульсация 2003; 1: 4–6).
4. Bokerija LA, Shatalov KV, Svobodov AA. Systems support and substitute circulation M.: NC SSH im. A.N. Bakuleva RAMN. 2000; 196 p. Russian (Бокерия Л.А., Шаталов К.В., Свободов А.А. Системы вспомогательного и заместительного кровообращения. М.: НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2000; 196 с).
5. Gabrusenko SA, Malahov VV, Sergienko IV, et al. New possibilities in treatment heart failure. Methods of externally conterpulsation. Kardiologija 2008; 9: 14–20. Russian (Габрусенко С.А., Малахов В.В., Сергиенко И.В. и др. Новые возможности в лечении больных сердечной недостаточностью. Метод наружной контрпульсации Кардиология 2008; 9: 14–20).
6. Ivanov GG, Sula AS. Dispersion ECG-mapping: theoretical bases and clinical practice. M.: Tehnosfera 2009; 192 p. Russian (Иванов Г.Г., Сула А.С. Дисперсионное ЭКГ-картирование: теоретические основы и клиническая практика. М. Техносфера 2009; 192 с).
7. Kellett JA, Emmanuel A, Rasool S. The prediction by ECG dispersion mapping of clinical deterioration, as measured by increase in the Simple Clinical Score. Acute Medicine 2012; 11 (1): 8–12.

Министерство здравоохранения Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Российское кардиологическое общество
7-8 ноября 2014 года
Самара

3-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»

Основные направления работы конференции:

1. Фундаментальные исследования в кардиологии
2. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
3. Артериальная гипертония.
4. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
5. Острый коронарный синдром
6. Тромбоэмболия легочной артерии
7. Хроническая сердечная недостаточность
8. Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
9. Интервенционная кардиология
10. Высокотехнологичная медицинская помощь в кардиологии
11. Детская кардиология и кардиохирургия
12. Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии
13. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.

Требования к оформлению тезисов:

- Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции **www.samaracardio.ru** согласно указанным правилам.

- Подача тезисов открывается **01 февраля 2014 года**
- Дата окончания подачи тезисов **01 июля 2014 года**

Заявки на выступление направлять ответственному секретарю конференции

д.м.н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу

Заявки принимаются до 01 июня 2014 года на e-mail:

duplyakov@yahoo.com или **samaracardio@micepartner.ru**

Место проведения: Самара, Отель “Холидей Инн”, ул. А.Толстого, 99.

Организационные вопросы: ООО «Майс-партнер», Репина Анна Юрьевна

Тел./факс +7 (846) 273 36 10, e-mail: **samaracardio@micepartner.ru**

“Внецелевые” эффекты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента: больше преимуществ в терапии

Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Минздрава России. Москва, Россия

Статья посвящена дополнительным, “внецелевым”, или “off-target” эффектам ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), в частности, зофеноприла. Это новое поле исследования фармакопрепаратов, и антигипертензивные средства — не исключение. Приводятся данные о возможном взаимодействии ИАПФ и ацетилсалициловой кислоты, результаты международных многоцентровых исследований.

Ключевые слова: простагландины, эндотелий, брадикинин, ишемическая болезнь сердца, функция почек.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (6): 21–23
Поступила 08/11–2013

Принята к публикации 11/11–2013

Off-target effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors: additional therapeutic benefits

Shaidyuk O. Yu., Taratukhin E. O.

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University. Moscow, Russia

The paper is focused on additional, or off-target, effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), zofenopril in particular. This is a new area in the pharmacological research, which is also relevant to antihypertensive agents. The authors present the data on potential interaction between ACEI and acetylsalicylic acid, as well as the results of international multi-centre studies.

Key words: prostaglandins, endothelium, bradykinin, coronary heart disease, renal function.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (6): 21–23

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) по-прежнему остаются одним из классов наиболее эффективных и хорошо переносимых антигипертензивных средств (АГП). Это указывается в современных Рекомендациях Европейского общества артериальной гипертензии [1]. Другое важнейшее показание для этих препаратов — застойная сердечная недостаточность. Механизм действия ИАПФ довольно сложен. Блокада превращения ангиотензина I в ангиотензин II — только один из путей, наиболее выраженный. Другой путь — активация обмена брадикинина, одним из результатов которого является повышение уровня простагландинов, в частности простациклина. Будучи вазодилататорами, эти вещества не только способствуют снижению артериального давления (АД), но и улучшают локальный почечный кровоток, способствуя нормализации объема циркулирующей крови. Таким образом, чтобы антигипертензивный эффект ИАПФ проявился во всей своей полноте, препарат должен быть “свободным” от действия факторов, снижающих его активность.

Известно, что ацетилсалициловая кислота (АСК), блокирующая работу циклооксигеназы-2, не только уменьшает активность агрегации тромбоцитов, но и косвенно повышает риск язвенной болезни желудка. Это связано со снижением синтеза простагландинов, которое происходит под действием АСК. Любой врач помнит

об этом, назначая пациенту АСК даже в “кардиодозах”. Но есть и другие проблемы. Ранее вызывало много вопросов, следует ли каким-то образом корректировать дозировку или вовсе отменять АСК больным, принимающим ИАПФ. Этому и смежным вопросам был посвящен ряд обзоров, например, Streicher JM, et al. (2008), Gluszek J, et al. (2005) [2, 3]. Показано, что блокирование синтеза простагландинов может препятствовать полной реализации нефропротективного и антигипертензивного эффектов ИАПФ.

В последнее время эта проблема перестала активно обсуждаться, а между тем вопрос сочетания препаратов играет важную роль. Это касается не только лекарственного взаимодействия и побочных эффектов, но фармакодинамических пересечений, когда механизмы действия различных лекарственных препаратов “сталкиваются” друг с другом. ИАПФ имеют целый спектр показаний. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система участвует в развитии большого числа патологических процессов, среди которых повышение АД, ухудшение функции почек, ремоделирование миокарда и сосудов, отеки, нарушения водно-электролитного баланса. Поэтому блокирование ее ключевого звена — ангиотензин-превращающего фермента — совершенно необходимо при лечении артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), застойной сердечной недостаточности и ряда других заболеваний.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +79166372978

e-mail: cardio03@list.ru

[Шайдюк О. Ю. — кардиолог, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Таратухин Е. О. — кардиолог, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета].

С другой стороны, те же состояния требуют профилактики тромботических осложнений. И при АГ, и при ИБС, и при многих других заболеваниях сердечно-сосудистой системы абсолютно показано назначение антитромбоцитарных средств — препаратов АСК. Проблема ее возможного негативного взаимодействия с ИАПФ хотя и перестала активно обсуждаться, окончательно не решена.

Совсем недавно были обнародованы результаты рандомизированного исследования SMILE-4 (the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation 4 study), посвящённого аспектам применения зофеноприла и рамиприла совместно с АСК при остром инфаркте миокарда.

Изначальной гипотезой SMILE-4 было то, что широко применяемые для профилактики дисфункции левого желудочка ИАПФ могут быть подвержены негативному влиянию АСК, обязательной для назначения в качестве антитромбоцитарного средства у пациентов с инфарктом миокарда [4]. Это исследование III фазы, рандомизированное и плацебо-контролируемое, проводимое в параллельных группах. Всего в него был включен 771 пациент с признаками левожелудочковой недостаточности после острого инфаркта миокарда: 365 в группу зофеноприла и 351 — рамиприла. Первый препарат применялся в дозе 60 мг/сут, второй 10 мг/сут. Все пациенты получали АСК 100 мг/сут. Длительность наблюдения составила 1 год. Первичной конечной точкой считалась смерть или госпитализация в связи с сердечно-сосудистой патологией. Результаты показали существенно и достоверно меньшую частоту конечных точек в группе зофеноприла по сравнению с рамипилом (отношение рисков 0,7, $p < 0,028$). Показатели переносимости и частоты побочных эффектов в группах были сходными. Авторы отчета делают вывод о том, что после острого инфаркта миокарда на фоне неизбежного применения АСК зофеноприл обладает явными преимуществами в профилактике сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с рамипилом. Дополнительный “post-hoc” анализ исследования SMILE-4 также показал, что зофеноприл является более выгодным препаратом с точки зрения затрат на оказание медицинской помощи [5].

Зофеноприл кальция — пролекарство для приема *per os*, после всасывания в желудочно-кишечном тракте метаболизируется в зофеноприлат. Максимальная концентрация после приёма достигается через 1,5 часа. Антигипертензивный эффект препарата сохраняется до 24 ч, достигая максимума спустя 4–6 ч после приёма. Период полувыведения 5,5 ч. Препарат выводится преимущественно почками (69%), через кишечник — 26%. Основной механизм действия — блокирование АПФ. Зофеноприлат более активен при высоком содержании ренина в плазме. Противопоказания — классические для средств этой группы: беременность и кормление грудью, двусторонний стеноз почечных артерий, гиперкалиемия.

Borghesi C, et al. (2013) сообщают о сравнительном исследовании зофеноприла и рамиприла у больных с застойной сердечной недостаточностью. При сходном влиянии на сердечно-сосудистую смертность, зофеноприл оказался эффективнее и обладал лучшей переносимостью, чем рамиприл, у пожилых больных, у мужчин и в случае более выраженного снижения фракции выброса левого желудочка [6].

Результаты длительного наблюдения в рамках исследований проекта SMILE, включивших в общей сложно-

сти 3500 пациентов с ИБС, демонстрируют преимущества зофеноприла перед лизиноприлом и рамиприлом в долгосрочном прогнозе больных [7]. По лабораторным данным Vozcali E, et al. (2012), зофеноприл более эффективен в предотвращении повреждения миокарда при реперфузии и при применении доксорубицина (препарата, обладающего кардиотоксичностью), нежели валсартан и эналаприл [8].

Самый известный побочный эффект ИАПФ — сухой кашель — был предметом изучения Omboni S, et al. (2011). По результатам мета-анализа 26 исследований 7249 пациентов, получавших зофеноприл, сухой кашель при приеме низких доз (7,5–15 мг/сут) развивался в 2,4% случаев, и в 2,6% при применении максимальных доз (30–60 мг/сут). Эти данные, как минимум, не превышают показатели других ИАПФ, в частности лизиноприла и эналаприла [9]. Для более определенного ответа, как указывают авторы, необходимо проведение прямого сопоставления.

Balan H, et al. (2011) провели анализ различных стратегий терапии зофеноприлом. Авторы обращают внимание на так называемую хронотерапию, ставшую в последние годы главной целью оптимизации контроля АД 24 часа в сут. Так, существует представление, что лучшее время приема ИАПФ — перед сном, поскольку это увеличивает долю “дипперов” в суточном профиле. В описываемом исследовании проводилось назначение монотерапии зофеноприлом пациентам с неосложненной артериальной гипертензией 1–2 стадии, ранее не получавшим терапию. Средний возраст больных 56 лет, 19 мужчин, 14 женщин. Всего были включены 33 пациента. Исходно препарат назначался перед сном на 30 сут, затем после контрольного двухсуточного мониторингирования АД прием той же дозировки смещался на утро еще на один мес. Результаты получены следующие. Степень снижения АД в течение дня не отличалась в зависимости от времени приема дозы после достижения стабильной концентрации препарата в плазме. С другой стороны, вечернее назначение существенно и достоверно лучше боролось с ночным повышением АД. Отношение АД днем/ночью при утреннем приеме было 60%, при вечернем 90%. Доля пациентов с контролируемой гипертензией также была выше при вечернем приеме — 51,5% и 84,8%, соответственно ($p < 0,001$). Авторы делают вывод, что в целом зофеноприл хорошо переносится и эффективен для контроля артериальной гипертензии как при утреннем, так и при вечернем приеме. Обнаруженные преимущества позволяют рекомендовать зофеноприл для вечернего приема, но только в случаях выявленного профиля АД типа “non-dipper” или “night-peaker”. В остальных ситуациях проблема требует более детального изучения [13].

В настоящее время активно изучаются дополнительные, не антигипертензивные эффекты зофеноприла. Показаны его антиокислительные и противоишемические свойства [10, 11], а также способность уменьшать негативные влияния гиперхолестеринемии у больных в долгосрочном наблюдении после перенесенного инфаркта миокарда [12]. Camicelli V, et al. (2011) обнаружили, что зофеноприл может влиять на экспрессию генов, вовлеченных в процессы миокардиальной ишемии и прогрессирования сердечной недостаточности. На модели хронической и острой ишемии была изучена РНК кардиомиоцитов при помощи обратной полимеразной цепной реак-

ции, чтобы оценить степень экспрессии генов альфа-тяжелой цепи миозина, супероксиддисмутазы, белков теплового шока, синтаз оксида азота и др. Выявлено, что зофеноприл оказывает благоприятное действие на экспрессию генов, в частности некоторых подтипов синтазы оксида азота. Другие наблюдения требуют более детального изучения, чтобы делать вывод об их терапевтическом значении. Однако авторы заключают, что среди плейотропного эффекта зофеноприла возможно влияние на экспрессию генов веществ, препятствующих ремоделированию миокарда [14].

Napoli C, et al. (2012) показали, что долгосрочная терапия зофеноприлом оказывает не только антигипертензивное действие, но и препятствует увеличению показателей толщины комплекса «интима-медиа» сонных артерий у пациентов с впервые диагностированной мягкой АГ. Авторы отмечают, что такое свойство, в основном, было связано с наличием в молекуле препарата сульфгидрильной группы. Ее наличие способствует улучшению функции эндотелия, модифицируя работу NO-синтазы. В проспективном исследовании 48 пациентов, получа-

вших зофеноприл или эналаприл, проводилось измерение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий исходно, через 1, 3 и 5 лет. Параллельно оценивались уровни нитритов/нитратов, асимметричного диметил-L-аргинина и изопростанов. Было установлено, что в группе зофеноприла толщина интима-медиа прогрессивно уменьшалась в течение 5 лет наблюдения, в отличие от группы эналаприла. Положительный эффект сопровождался улучшением показателей оксида азота и маркеров окислительного повреждения [15].

ИАПФ — один из наиболее важных и часто применяемых в кардиологии классов препаратов. Ключевые показания для них, безусловно, сердечная недостаточность и АГ, а также ИБС. В большинстве случаев обязательно назначение антитромбоцитарных средств — препаратов АСК. Возможные проблемы взаимодействия с уменьшением выраженности эффекта ИАПФ, как обнаружило исследование SMILE-4, решены для зофеноприла. Этот препарат, имея ряд преимуществ, может применяться совместно с АСК без оглядки на возможное негативное взаимодействие.

Литература

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; doi:10.1093/eurheart/ehf151.
2. Streicher JM, Wang Y. The role of COX-2 in heart pathology. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2008; 6 (1): 69–79.
3. Gluszek J, Tykarski A, Jankowska K. Is it recommended simultaneous use of acetylsalicylic acid and angiotensin converting enzyme inhibitors? Pol Arch Med Wewn. 2005; 114 (3): 906–12.
4. Borghi C, Ambrosioni E, Novo S, et al. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). Clin Cardiol. 2012;35 (7): 416–23.
5. Borghi C, Ambrosioni E, Omboni S, et al. Cost-effectiveness of zofenopril in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: a post hoc analysis of SMILE-4. Clinicoecon Outcomes Res. 2013 Jul 8; 5: 317–25.
6. Borghi C, Cosentino ER, Rinaldi ER, Cicero AF. Effect of zofenopril and ramipril on cardiovascular mortality in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol. 2013;112 (1):90–3.
7. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D. Long-term clinical experience with zofenopril. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012; 10 (8): 973–82.
8. Bozcali E, Dedeoglu DB, Karpuz V, et al. Cardioprotective effects of zofenopril, enalapril and valsartan against ischaemia/reperfusion injury as well as doxorubicin cardiotoxicity. Acta Cardiol. 2012; 67 (1): 87–96.
9. Omboni S, Borghi C. Zofenopril and incidence of cough: a review of published and unpublished data. Ther Clin Risk Manag. 2011;7:459–71.
10. Cacciatore F, Bruzzese G, Vitale DF, et al. Effects of ACE inhibition on circulating endothelial progenitor cells, vascular damage, and oxidative stress in hypertensive patients. Eur J Clin Pharmacol. 2011; 67 (9):877–83.
11. Uzar E, Acar A, Evliyaoğlu O, et al. The antioxidant and anti-apoptotic effects of nebulivol and zofenopril in a model of cerebral ischemia/reperfusion in rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2012; 36 (1):22–8.
12. Borghi C, Cicero AF, Bacchelli S, et al. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study. Serum cholesterol levels on admission and survival in patients with acute myocardial infarction treated with zofenopril: a post hoc analysis of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation trial. Fundam Clin Pharmacol. 2009; 23 (5):641–8.
13. Bălan H, Popescu E, Angelescu G. Comparing different treatment schedules of Zomen (zofenopril). Rom J Intern Med. 2011;49 (1):75–84.
14. Carnicelli V, Frascarelli S, Zucchi R. Effect of acute and chronic zofenopril administration on cardiac gene expression. Mol Cell Biochem. 2011; 352 (1–2):301–7.
15. Napoli C, Bruzzese G, Ignaro L, et al. Long-term treatment with sulphydryl 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. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012; 11: 93–101. Russian (Наполи К, Бруццесе Дж, Игнаро Л. Дж. и др. Долгосрочная терапия сульфгидрильным ингибитором ангиотензин-превращающего фермента замедляет утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, улучшает показатели обмена оксида азота и окислительного стресса у пациентов с впервые диагностированной первичной мягкой артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11:93–101).
16. Morozova TE, Andrushchitsina TB. Possible antihypertensive interventions in comorbid coronary heart disease and systemic hypertension. Russ J Cardiol. 2013; 4:88–94. Russian (Морозова Т.Е., Андрущицина Т.Б. Возможности комбинированной антигипертензивной терапии при сочетании артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2013; 4:88–94).

Применение метода секвенирования экзонов для диагностики предрасположенности к комплексным заболеваниям в профилактической медицине

Щербакова Н. В., Мешков А. Н., Бойцов С. А.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Развитие профилактической медицины в XXI веке, по-видимому, невозможно без использования индивидуальных генетических данных пациента. Генодиагностика в настоящий момент служит золотым стандартом в диагностике моногенных заболеваний. В последние годы активно изучаются генетические факторы, влияющие на развитие комплексных (мультифакториальных) заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и т.д. Данный обзор посвящен анализу возможности выявления новых генетических факторов наследственности ком-

плексных заболеваний, полученных при секвенировании экзонов пациентов.

Ключевые слова: профилактическая медицина, генетическая диагностика, секвенирование экзона, комплексные или мультифакториальные заболевания.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (6): 24–28

Поступила 11/11–2013

Принята к публикации 14/11–2013

Exome sequencing and the diagnostics of complex disease predisposition in preventive medicine

Shcherbakova N. V., Meshkov A. N., Boytsov S. A.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The further development of preventive medicine in the 21st century may be impossible without the assessment of individual patients' genetic data. At present, genetic methods are the gold standard in the diagnostics of monogenic diseases. Recently, genetic factors linked to complex (multifactorial) diseases, such as coronary heart disease and arterial hypertension, have been actively explored. This review focuses

on the possible identification of new genetic factors of complex disease heritability, using the exome sequencing approach.

Key words: preventive medicine, genetic diagnostics, exome sequencing, complex or multifactorial diseases.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (6): 24–28

Введение

Развитие профилактической медицины в XXI веке невозможно без использования индивидуальных данных о генетике пациента. В пользу этого соображения свидетельствует, с одной стороны, ограниченность современных систем стратификации риска в предсказании вероятности развития мультифакториальных заболеваний, а, с другой стороны, прогресс в области генетики человека в последние два десятилетия. Прогресс генетики связан, во-первых, с развитием технологий и снижением стоимости секвенирования и, во-вторых, с расширением возможностей биоинформационной обработки данных. Изучение наследственной составляющей заболеваний человека основывается на упрощенном разделении болезней на простые, т.е. моногенные, редко встречающиеся в популяции (с менделевским типом наследования), и мультифакториальные, обусловленные влиянием как факторов внешней среды, так целого ряда генетических факторов (с неменделевским типом наследования). Эти заболевания очень широко распространены в популяции [1]. Генодиагностика в настоящий момент является золо-

тым стандартом в диагностике моногенных заболеваний. В последние годы активно изучаются генетические факторы, влияющие на развитие мультифакториальных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ) и др. С развитием технологий секвенирования стало возможным быстрое прочтение геномов конкретных пациентов. Одновременно наметилась тенденция к секвенированию областей генома, содержащих только кодирующие участки генов, — экзоны (экзом-совокупность всех экзонов у одного организма). Такой подход еще более удешевляет исследования и позволяет упростить биоинформационный анализ. Данный обзор посвящен анализу возможности выявления новых генетических факторов наследственности мультифакториальных заболеваний, полученных при секвенировании экзонов пациентов.

Проблема “потерянной наследственности”

Для большинства мультифакториальных заболеваний вклад наследственности в риск их развития колеблется от 30% до 80%. Первые доказательства значимости роли генетических факторов в развитии мультифак-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (901) 512–12–71

e-mail: meshkov@lipidclinic.ru

[Щербакова Н. В. — лаборант исследователь лаборатории молекулярной генетики, Мешков А. Н.* — руководитель лаборатории, Бойцов С. А. — директор, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики].

ториальных заболеваний основывались на демонстрации семейной агрегации и оценке наследственности и стимулировали исследования по поиску аллелей риска [2, 3]. Исследования аллельных ассоциаций в генах-кандидатах включали в себя большое количество вариантов последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), которые подозревались как связанные с риском развития заболевания. Однако результаты были противоречивыми и стали объектом большого числа ложных ассоциаций. Появление исследований геномных ассоциаций (GWAS — genome-wide association study) возвратило надежду на то, что объективный и современный метод выявит генетические детерминанты предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям. GWAS стал методом генетических исследований сложных заболеваний и применялся для выявления аллелей риска практически для всех мультифакториальных заболеваний [4].

GWAS фокусировались на известных и распространенных однонуклеотидных заменах (SNP — single nucleotide polymorphism) с минимальной аллельной частотой $> 5\%$. За последнее десятилетие данные исследования выявили сотни распространенных аллелей, увеличивающих риск развития частых заболеваний [5–10]. Эти исследования стали возможны, благодаря наличию больших, хорошо обозначенных групп пациентов, усовершенствованию технологий генотипирования и методов анализа полученных данных [11]. Исследования геномных ассоциаций пролили свет на связь генов с возрастной макулодистрофией [12], болезнью Крона [13] и других заболеваний. Однако в большинстве случаев интерпретация полученных данных затруднительна, т.к. описанные генетические варианты имеют очень слабые последствия на функцию белков. Связано это с тем, что ассоциированные SNP в основном расположены в некодирующей части ДНК (40%) или в интронах и не сцеплены с несинонимичными заменами, которые могли бы повлиять на функцию генного продукта [11]. 9.11.2012г Национальный Институт исследования человеческого генома опубликовал список 1416 исследований, выявивших 7688 SNP, ассоциированных с одним из 900 различных фенотипов, включающих в себя заболевания, физиологические показатели, ответы на лекарственную терапию и поведенческие особенности [14]. Было выделено > 500 независимых, сильно ассоциированных с заболеваниями SNP с $p < 1 \cdot 10^{-8}$. Обнаруженные в результате проведения GWAS ассоциации позволили выявить гены, которые раньше не рассматривались как гены-кандидаты для тех или иных заболеваний, что позволило по-новому взглянуть на патологический механизм, лежащий в основе этих заболеваний. В то время как идентификация такого количества значимых вариантов была несомненным триумфом GWAS, опубликованные варианты имели малое значение для предсказания индивидуального риска развития конкретного заболевания, или для применения их в клинической практике [14]. Для подавляющего большинства выявленных с помощью GWAS вариантов, размер эффекта был достаточно мал, с отношением шансов не превышающим 1,1–1,4. Несмотря на то, что в развитие большинства распространенных заболеваний, которые рассматривались в исследованиях геномных ассоциаций, достаточный вклад вносит наследственность, удивительно малая часть этой наследственности была объяснена полученными результатами,

возможно, в т.ч. и потому, что с помощью GWAS невозможно оценить участие в наследственности ранее неизвестных SNP, редких мутаций, tandemных повторов и структурных изменений [15].

Когда исследования геномных ассоциаций начинались, в научном сообществе доминировала гипотеза об участии распространенных в популяции генетических вариантов в развитии частых комплексных заболеваний. В настоящий момент эта модель опровергается в свете так называемой проблемы “потерянной наследственности” — почти все, за несколькими исключениями, локусы, выявленные в исследованиях геномных ассоциаций, объясняют лишь малую часть наследственности [16]. Несколько десятков локусов со средним эффектом и средней частотой каждый не могут объяснить имеющиеся проценты риска заболевания в популяции.

Современные модели наследственности комплексных заболеваний

Аллели, часто встречающиеся в популяции, как показали исследования GWAS, объясняют малую часть наследственности сложных фенотипов. Технологический прорыв в полногеномном и экзомном секвенировании вызвал широкий интерес научного сообщества к попыткам объяснения феномена “потерянной наследственности” [4]. При этом было предложено несколько объяснений проблемы “потерянной наследственности” и способов решений по ее обнаружению.

Одна из популярных теорий предполагает, что, т.к. наличие заболевания обусловлено взаимодействием очень многих различных факторов (генетических, эпигенетических, внешней среды), влияние их всех невозможно учесть в универсальных диагностических моделях. При этом предполагается, что промежуточные фенотипы, связанные с заболеванием, станут более легкими для исследования объектами геномных ассоциаций, чем заболевания сами по себе.

Согласно другой гипотезе предполагается, что варианты, вносящие вклад в распространенные заболевания, имеют небольшой эффект и контекст-зависимы, т.е. специфические комбинации распространенных генетических вариантов вкупе с факторами внешней среды могут привести к более существенному увеличению эффекта, чем те же эффекты, измеряемые для каждого из генетических вариантов по отдельности. Несмотря на то, что эта теория вполне вероятна, существует лишь небольшое число очевидных примеров распространенных генетических вариантов, выявленных в GWAS, для которых роль взаимодействия между собой или с факторами окружающей среды была доказана в развитии заболеваний. При этом необходимо отметить, что статистические методы, способные описать взаимодействие между распространенными вариантами генетических полиморфизмов в человеческом геноме, развиты слабо [17]. Однако можно ожидать, что новые исследования выявят новые профили риска, которые будут объяснены множественным взаимным влиянием [18].

Третья версия предполагает, что большая часть наследственности для некоторых распространенных заболеваний определяется редкими вариантами, с частотой аллелей $< 1\%$, но обладающими относительно высокой пенетрантностью. Согласно этой модели, экспрессия генов может быть модифицирована мутацией, влиянием друго-

го локуса или факторов окружающей среды [16], но главное заключается в том, что редкое изменение экспрессии разных генов приводит к формированию сходных фенотипов.

Таким образом, малую на настоящий момент роль влияния генетических факторов в развитии распространенных в популяции заболеваний, объясняют тремя следующими причинами:

- взаимодействие генотипических, эпигенетических и факторов внешней среды (модель наследственности “в широком смысле”) [19, 20];
- большое количество распространенных генетических вариантов с малым эффектом на всем аллельном частотном спектре (модель бесконечно малых величин) [21];
- большое количество редких генетических вариантов с большим эффектом (модель редких аллелей) [22].

Модель наследственности “в широком смысле”

Модель наследственности “в широком смысле” предполагает, что аддитивный эффект широко распространенных вариантов и редких аллелей с большим эффектом не объясняет всей генетической детерминанты многих заболеваний. Предпосылками к этой теории явились множественные наблюдения взаимодействия гена и ген-окружающая среда в модельных организмах качественных генетических исследований [23, 24], а также исследования эпигенетических эффектов [25, 26]. Основная идея заключается в том, что исследования геномных ассоциаций измеряют лишь средний эффект аллели во всей популяции, не имея возможности оценить истинный размер эффекта на индивидуальном и семейном уровнях [16].

Модель бесконечно малых величин

Модель бесконечно малых величин предполагает, что варианты, часто встречающиеся в популяции, объясняют всю наследственную предрасположенность к сложным заболеваниям и количественным признакам, где каждый из сотен и тысяч локусов вносит свой вклад в развитие заболевания. Пациенты с заболеванием будут иметь несколько большее количество аллелей, связанных с риском развития болезни, чем пациенты, не страдающие рассматриваемым заболеванием. Согласно данной модели, в конечном счете, каждый ген будет вносить определенный вклад в любое мультифакториальное заболевание, но с таким бесконечно малым размером эффекта, что доступные в настоящее время объемы популяционных исследований не могут его выявить [16]. С помощью мета-анализов результатов исследований геномных ассоциаций для количественно описываемых признаков (индекс массы тела и рост), каждое из которых включало до нескольких сотен тысяч человек, была показана малая вероятность того, что для каждого из показателей будет возможным подтвердить ассоциацию с более чем сотней локусов, которые даже в сумме не объяснят и половины факта наследственности [27, 28]. Название этой модели заимствовано из начальной формулировки количественной генетической теории Фишера [16]. Это означает, что наследственность не столько потеряна, сколько скрыта за пределами статистической значимости, используемыми для определения аллелей риска с высокой достоверностью [29].

Модель редких аллелей

Хорошо известно, что редкие, практически полностью пенетрантные генетические варианты приводят к развитию моногенных заболеваний с менделевским типом наследования. В связи с выраженностью влияния подобных мутаций на фенотип, отрицательным характером влияния в естественном отборе, аллельная частота таких генетических вариантов в человеческой популяции никогда не возрастала до значимого уровня, при этом доминантные варианты возникали как мутации *de novo*, а рецессивные аллели сохранялись с минимальной частотой. Для широко распространенных в популяции заболеваний, подобные аллельные варианты не являются отрицательным фактором в естественном отборе, т.к. значимый эффект на здоровье человека оказывается во второй половине жизни (например, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера) [14]. Данное предположение было протестировано, и создана модель вариабельности степени предрасположенности к заболеванию с учетом генетического дрейфа нейтрального или слабого отрицательного характера влияния на отбор и достоверным разбросом мутационного процесса [22]. В мультилокусной модели, симулирующей многофакторное заболевание, было обнаружено, что наибольшей вариабельностью в проявлении фенотипа обладают те локусы, которые подвержены выраженному мутационному процессу и слабому отрицательному отбору, что приводит к сохранению этих аллельных вариантов с малой или средней частотой в популяции. Высокий уровень мутационного процесса принципиален для формирования множественных независимых генетических вариантов в одном гене, приводящих к вариабельности фенотипических проявлений. Таким образом, даже если частота аллельных вариантов в одном гене, связанном с развитием заболевания, достаточно велика, то аллельная частота каждого отдельно взятого генетического варианта будет слишком мала для обнаружения в исследованиях подобных GWAS [14]. Также при анализе результатов исследований геномных ассоциаций в отношении болезней, распространенных в популяции, было показано, что большее отношение шансов имели более редкие мутации, чем генетические варианты с большей аллельной частотой [30]. Таким образом, стало возможным предположить, что большая часть генетической основы заболеваний, распространенных в популяции, обусловлена редкими и преимущественно функционально значимыми генетическими вариантами, вносящими большой вклад в риск развития заболевания у конкретных пациентов. Очевидно, что с наибольшей величиной эффекта будут те варианты, которые носят очевидные функциональные последствия [18]. Это вовсе не означает, что частые варианты не играют роли в развитии распространенных заболеваний. Наоборот, изучение некоторых болезней с менделевским типом наследования показывает, что частые варианты могут играть ключевую роль в модификации эффекта более редких и пенетрантных генов, влияющих на степень риска заболевания. Разумно предположить, что это также может оказаться правдоподобным для заболеваний, распространенных в популяции [18].

Как бы то ни было, особенности подобных ассоциаций подробно не изучались до последних работ Dickson SP, et al. [31]. Они предложили теоретическую модель, в которой один или несколько редких генетических вари-

антов были единственными причинами сложных заболеваний. Далее авторов заинтересовал вопрос, насколько часто сигнал риска, обусловленный такими вариантами, будет выявлен и соотнесен с частыми вариантами в исследованиях геномных ассоциаций. Например, каузальные варианты могут быть отделены миллионами нуклеотидов в геноме от часто встречаемых генетических вариантов, которые воспринимаются как сигнальные для риска развития заболеваний, и реальный эффект обусловленного ими риска может быть в несколько раз выше, чем тот, который приписывается частым вариантам. К тому же, вероятность определения значимых геном-ассоциированных сигналов, приписываемых частым вариантам, может возрасти с увеличением числа редких каузальных вариантов в исследуемом регионе (т.к. множественные редкие варианты могут “нагружаться” в один гаплотип, определенный общим частым вариантом). Подобным ассоциациям было дано название “синтетические ассоциации”, подчеркивая их значение как особый вид непрямых связей.

Часто, когда ассоциированный SNP находится далеко от ближайшего гена, предполагается, что задействованы регуляторные участки генома. Так, например, SNP в 8q24, который ассоциирован с колоректальным раком [32], находится на расстоянии более сотни тысяч нуклеотидов от онкогена MYC. Но, несмотря на то, что есть данные о регуляторной функции этого региона, достоверной связи между регуляциями и обнаруженными генетическими вариантами так и не было продемонстрировано [33].

Для изучения связи редких аллелей с мультифакториальными заболеваниями на основе методов полногеномного или экзомного секвенирования применяются два типа дизайна исследований. Первый основан на анализе сегрегации заболевания в семьях, а второй — на изучении экстремальных фенотипов. Первый наиболее оптимально подходит для работы с заболеваниями с менделевским типом наследования. Второй дизайн больше подходит для работы с признаками, представленными в популяции с различной степенью пенетрантности, в картине мультифакториальных заболеваний. Если заболевания, распространенные в популяции, наследуются по похожим принципам, что и заболевания с менделевским принципом наследования, то стоит ожидать, что генетические варианты должны быть представлены миссенс-мутациями, мутациями с изменением стоп-кодонов или очевидно функционально значимыми макромутациями. При сравнении частоты различных классов генетических вариантов в десяти случаях контроля и десяти случаях заболевания было выявлено 383913 варианта (SNP и макромутации), присутствовавших в двух случаях заболевания и отсутствовавших в случаях контроля. Исследования такого большого количества вариантов потребовало бы значения $p=1,3 \cdot 10^{-7}$ для того, чтобы говорить о достоверно значимой ассоциации. Однако если исследование ограничить только вариантами, содержащимися в кодирующей части, это число упадет до 2354, что потребует значения $p=2,2 \cdot 10^{-5}$. Если же среди оставшихся вариантов выбрать только те, которые оказывают значимое влияние на функцию белка, требуемое значение p падает до $3,3 \cdot 10^{-4}$ [18].

При использовании дизайна экстремальных фенотипов для секвенирования отбираются пациенты с двух

концов распределения фенотипа. Так, например, проект The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) — GO Exome Sequencing Project (ESP), выполняемый совместно “Broad Institute” и рядом университетских центров США, предполагает секвенирование экзонов >7 тыс. пациентов для выявления генов, лежащих в основе распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): ИБС, артериальная гипертензия (АГ), инсульты (МИ) и заболеваний легких: бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В связи с тем, что частоты аллелей, связанных с заболеванием, обогащены на концах распределения фенотипа, секвенирование даже небольшого числа пациентов может потенциально выявить кандидатные аллели. Гораздо реже используется дизайн исследований случай-контроль, хотя дешевизна полноэкзомного секвенирования и все возрастающий публичный доступ к экзомам контрольных выборок, должны увеличить популярность исследований этого типа [1]. Несмотря на то, что зачастую требуется большой размер выборки для выявления редких вариантов с малым эффектом, существует много примеров вариантов с достаточно большим эффектом в отдельных популяциях. Например, пациенты гомозиготные по делеции C—C в рецепторе хемокина-5 дельта 32, которые составляют 1% от европейской популяции, имеют иммунитет к ВИЧ [34]. Такой протективный вариант привел к тому, что в популяции с высоким риском заражения ВИЧ, здоровые пациенты, гомозиготные по данной мутации, встречаются в 20 раз чаще, чем в других популяциях [13].

Одной из основных трудностей полноэкзомного секвенирования является невозможность точного определения объема экзонов генов, которые формируют экзом. Сохраняется достаточная неясность в определении тех последовательностей человеческого генома, которые действительно кодируют белки. Коммерческие киты теперь покрывают как минимум все собрание из базы RefSeq (The Reference Sequence database) и все возрастающее число гипотетических белков [1]. Другой сложностью в использовании полноэкзомного секвенирования для определения новых патогенных генов как для менделевских, так и для мультифакториальных заболеваний, остается трудность в выявлении аллелей, связанных с заболеванием среди множества непатогенных полиморфизмов и ошибок секвенирования. В среднем полноэкзомное секвенирование выявляет порядка 24 тыс. вариантов SNP у афроамериканцев и порядка 20 тыс. у американцев европейского происхождения. Из этих вариантов 95% уже определены как полиморфизмы для человеческой популяции. Стратегии определения каузальных аллелей среди остального множества могут различаться в зависимости от множества факторов (типа наследования, структуры популяции и др.). Эти же факторы определяют объем необходимой выборки для достижения адекватной мощности исследования и выбора наиболее удачной схемы анализа [1].

В заключение можно сказать, что для ответа на вопрос относительно участия генетических факторов в развитии заболеваний и объяснении феномена “потерянной наследственности” следует говорить не о том, какая из теорий наиболее правильна, а о том как эти теории между собой сочетаются.

Работа поддержана за счет гранта РФФИ № 13–04–01259.

Литература

1. Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet.* 2011; 12 (11): 745–55.
2. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, et al. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med.* 1994; 330 (15): 1041–6.
3. Mayer B, Erdmann J and Schunkert H. Genetics and heritability of coronary artery disease and myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2007; 96 (1): 1–7.
4. Marian AJ. The enigma of genetics etiology of atherosclerosis in the post-GWAS era. *Curr Atheroscler Rep.* 2012; 14 (4): 295–9.
5. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2012; 44 (9): 981–90.
6. Schunkert H, König IR, Kathiresan S, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2011; 43 (4): 333–8.
7. The International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature.* 2005; 437 (7063): 1299–320.
8. Abecasis GR, Altshuler D, Auton A, et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature.* 2010; 467 (7319): 1061–73.
9. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature.* 2010; 466 (7307): 707–13.
10. Altshuler D, Daly MJ, Lander ES. Genetic mapping in human disease. *Science.* 2008; 322 (5903): 881–8.
11. Do R, Kathiresan S, Abecasis GR. Exome sequencing and complex disease: practical aspects of rare variant association studies. *Hum Mol Genet.* 2012; 21 (R1): R1–9.
12. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science.* 2005; 308 (5720): 385–9.
13. Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, et al. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med.* 1996; 2 (11): 1240–3.
14. Wagner MJ. Rare-variant genome-wide association studies: a new frontier in genetic analysis of complex traits. *Pharmacogenomics.* 2013; 14 (4): 413–24.
15. Maher B. Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature* 2008; 456 (7218): 18–21.
16. Gibson G. Rare and common variants: twenty arguments. *Nat Rev Genet.* 2011; 13 (2): 135–45.
17. Bhattacharjee S, Wang Z, Ciampa J, et al. Using principal components of genetic variation for robust and powerful detection of gene-gene interactions in case-control and case-only studies. *Am J Hum Genet.* 2010; 86 (3): 331–42.
18. Cirulli ET and Goldstein DB. Uncovering the roles of rare variants in common disease through whole-genome sequencing. *Nat Rev Genet.* 2010; 11 (6): 415–25.
19. Feldman MW and Lewontin RC. The heritability hang-up. *Science.* 1975; 190 (4220): 1163–8.
20. Eichler EE, Flint J, Gibson G, et al. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat Rev Genet.* 2010; 11 (6): 446–50.
21. Visscher PM, Hill WG, Wray NR. Heritability in the genomics era — concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet.* 2008; 9 (4): 255–66.
22. Pritchard JK. Are rare variants responsible for susceptibility to complex diseases? *Am J Hum Genet.* 2001; 69 (1): 124–37.
23. Mackay TF. The genetic architecture of quantitative traits. *Annu Rev Genet.* 2001; 35: 303–39.
24. Mackay TF, Stone EA and Ayroles JF. The genetics of quantitative traits: challenges and prospects. *Nat Rev Genet.* 2009; 10 (8): 565–77.
25. Jablonka E, Raz G. Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *Q Rev Biol.* 2009; 84 (2): 131–76.
26. Feinberg AP. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature.* 2007; 447 (7143): 433–40.
27. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010; 42 (11): 937–48.
28. Park JH, Wacholder S, Gail MH, et al. Estimation of effect size distribution from genome-wide association studies and implications for future discoveries. *Nat Genet.* 2010; 42 (7): 570–5.
29. Gibson G. Hints of hidden heritability in GWAS. *Nat Genet.* 2010; 42 (7): 558–60.
30. Bodmer W, Bonilla C. Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases. *Nat Genet.* 2008; 40 (6): 695–701.
31. Dickson SP, Wang K, Krantz J, et al. Rare variants create synthetic genome-wide associations. *PLoS Biol.* 2010; 8 (1): e1000294.
32. Tomlinson I, Webb E, Carvajal-Carmona L, et al. A genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility variant for colorectal cancer at 8q24.21. *Nat Genet.* 2007; 39 (8): 984–8.
33. Prokunina-Olsson L, Hall JL. No effect of cancer-associated SNP rs6983267 in the 8q24 region on co-expression of MYC and TCF7L2 in normal colon tissue. *Mol Cancer.* 2009; 8: 96.
34. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science.* 1996; 273 (5283): 1856–62.

Комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и блокатора кальциевых каналов у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией на фоне артериальной гипертензии — есть ли место осознанному выбору?

Жиров И. В., Николаева О. А., Терещенко С. Н.

НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова ФБГУ “РКНПК” Минздрава России. Москва, Россия

Представлены данные о перспективе применения комбинации антагониста кальция и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне артериальной гипертензии. Показана целесообразность применения лизиноприла в такой комбинации.

Ключевые слова: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, амлодипин, лизиноприл, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (6): 29–33

Поступила 07/06–2013

Принята к публикации 04/07–2013

Combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers in hypertensive patients with heart failure and preserved systolic function: is there a place for an informed choice?

Zhirov I.V., Nikolaeva O.A., Tereshchenko S.N.

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

The authors present the data on the potential of the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel antagonists in the treatment of hypertensive patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. The informed choice of lisinopril, as a component of such a combination, is justified.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, amlodipine, chronic heart failure with preserved left ventricular systolic function.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (6): 29–33

За последние несколько десятилетий произошли достаточно серьезные изменения в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В-первых, достигнуты несомненные успехи в лечении, связанные с появлением новых классов лекарственных препаратов (ЛП) — блокаторов α -рецепторов к ангиотензину, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, во-вторых — расширены показания к применению уже известных классов ЛП — в частности, β -адреноблокаторов. С другой стороны, все эти успехи относятся почти исключительно к пациентам с ХСН на фоне измененной систолической функции левого желудочка (ЛЖ). Достижения в лечении больных с ХСН и сохраненной систолической функцией являются значительно более скромными.

Патоморфоз ХСН, наблюдаемый в последние годы, во многом связан с изменением этиологических причин формирования этого синдрома. Классики отечественной и зарубежной медицины имели дело преимущественно с пациентами, страдающими коронарной болезнью сердца, зачастую перенесшими какие-либо сердечно-сосудистые события. Соответственно в клинической картине ведущим являлись признаки систолической дисфункции ЛЖ [1, 2].

Однако в последние годы резко возросло количество пациентов с ХСН, для которых причиной формирования данного симптомокомплекса является артериальная гипертензия (АГ). Это очень хорошо иллюстрируют также результаты национальных эпидемиологических проектов, посвященных ХСН. Наиболее часто встречающийся тип пациентов с ХСН в России (~80%) — это больной с неэффективно леченной АГ, имеющий сердцебиение, одышку, слабость. У него редко определяются отеки, чаще имеется пастозность нижних конечностей, перебои в работе сердца, кашель. При обследовании у него чаще всего находят диастолическую дисфункцию ЛЖ [3]. На втором месте по частоте — пациент с неэффективно леченной АГ, имеющий сердцебиение, одышку, слабость. У него редко определяются отеки, чаще имеется пастозность нижних конечностей, перебои в работе сердца, кашель. У таких больных выявляется систолическая или смешанная дисфункция ЛЖ [3]. И, наконец, самая малочисленная, но наиболее часто госпитализируемая категория пациентов с длительным анамнезом АГ, ХСН, перенесенными острым инфарктом миокарда и/или острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). Характерно самостоятельное сниже-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (495) 414-67-88

e-mail: izhirov@mail.ru

[Жиров И. В. — вед.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Николаева О. А. — аспирант отдела, Терещенко С. Н. — руководитель отдела].

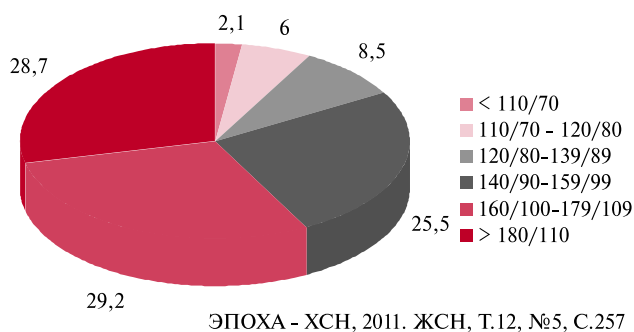


Рис. 1 Уровень АД у больных с ХСН.

	Стартовая доза (мг)	Целевая доза (мг)
Каптоприл	6,25 x 3 p/сут.	50 x 3 p/сут.
Эналаприл	2,5 x 2 p/сут.	10-20 x 2 p/сут.
Лизиноприл	2,5-5,0 однократно	20-35 однократно
Рамиприл	2,5 однократно	5 x 2 p/сут.
Трандолаприл	0,5 однократно	4 однократно

ESC Guidelines Heart Failure, 2012

Рис. 2 ИАПФ в лечении ХСН.

ние АД, с быстрым формированием выраженных клинических симптомов декомпенсации.

Таким образом, практически очень важным является вопрос об уровнях АД у пациентов с ХСН. Как известно, комплексная терапия ХСН подразумевает назначение нескольких классов гемодинамически значимых ЛП. По результатам исследования ЭПОХА-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости)) (рисунок 1), более чем у 55% больных ХСН уровень систолического артериального давления (САД) >160 мм рт.ст. Это свидетельствует о том, что таким больным должна быть назначена комплексная терапия, основанная на современных рекомендациях. Лишь у 2% пациентов САД <110 мм рт.ст. — т.е., в реальной практике таких пациентов гораздо меньше, чем это представляется [3].

Следовательно, в настоящее время у пациента с ХСН в России практически всегда следует контролировать АД. И здесь возникает вопрос — какие ЛП помогут практикующему врачу в решении данной задачи?

Согласно имеющимся клиническим рекомендациям, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) являются препаратами выбора для лечения больных с ХСН. Их значимость можно кратко описать следующим образом: ИАПФ показаны всем (100%) больным с ХСН: при любой этиологии и стадии процесса; ИАПФ эффективны даже при начальных стадиях ХСН и при бессимптомной дисфункции ЛЖ, а также при ХСН с сохраненной систолической функцией сердца. Не назначение ИАПФ больным с ХСН не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти больных. Однако, как известно, внутри класса ИАПФ существуют серьезные различия между отдельными представителями. Эти различия проявляются в строении, фармакокинетике, фармакодинамике и, как следствие, в эффективности у пациентов, страдающих различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Последние рекомендации Европейского общества кардиологов по диагно-

стике и лечению пациентов с ХСН для лечения ХСН рекомендуют только пять ИАПФ [4] (рисунок 2).

Выбор этих препаратов основан на результатах крупных, рандомизированных, клинических исследований, специально спланированных для больных с ХСН. Считаем целесообразным остановиться еще на одном, очень важном, факте, который достаточно часто выпадает из алгоритма выбора ЛП в реальной практике. Это необходимость соблюдения дозы и кратности приема. Лишь два ИАПФ рекомендованы для однократного приема у пациентов с ХСН — лизиноприл и трандолаприл. Хорошо известно, однократный прием значительно повышает приверженность пациента лечению и таким образом эффективность всей терапии [4].

Почему лизиноприл относится к числу ИАПФ, рекомендованных для пациентов с ХСН?

Лизиноприл — дикарбоксильный ИАПФ, который эффективно связывается с АПФ человека в соматических клетках и имеет константу ингибирования = 0,39 нМ [5]. Лизиноприл, подобно водорастворимым пептидным субстратам, взаимодействует с АПФ и ингибирует активность этого фермента. Это ведет к эффективному подавлению активности двух видов АПФ в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) — водорастворимой и мембранной форм АПФ, а также блокирует активность АПФ в поверхностных тканевых РААС, благодаря тому, что активные центры АПФ в тканевых поверхностных РААС расположены снаружи клетки и доступны как для водорастворимых субстратов, так и водорастворимого ИАПФ — лизиноприла. Последний находится в крови в несвязанном с белками состоянии, и, следовательно, блокирует паракринное и аутокринное действия образующегося ангиотензина II. В отличие от большинства других ИАПФ, являющихся пролекарствами, лизиноприл не подвергается биотрансформации в печени, т.е. является активным лекарством и действует без образования активного метаболита. После приема рег ос лизиноприл быстро всасывается, прием пищи не влияет на абсорбцию лизиноприла. Пик концентрации в крови достигается через 6 ч после приема препарата. Лизиноприл практически не связывается с белками плазмы, что означает отсутствие лекарственного взаимодействия с препаратами, способными вытеснять лекарства из связи с белком: нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), амиодароном и др. Лизиноприл экскретируется в неизменном виде с мочой. Клиренс лизиноприла коррелирует с клиренсом креатинина (ККр), поэтому параллельно с возрастными изменениями выделительной функции почек изменяется и скорость выведения препарата из организма, как правило, у больных пожилого возраста коррекция дозы не требуется, но при тяжелой хронической почечной недостаточности (ККр <30 мл/мин) может потребоваться уменьшение дозы лизиноприла.

Лизиноприл одним из первых среди ИАПФ изучался в качестве средства профилактики и лечения ХСН. В наибольших пилотных исследованиях второй половины 1980-х/первой половине 1990-х гг. было показано, что у больных с ХСН вне зависимости от выраженности клинической симптоматики лизиноприл снижает периферическое сосудистое сопротивление, уменьшает нагрузку давлением в малом круге кровообращения, увеличивает суточный диурез и повышает сократимость ЛЖ [6]. В двойное, слепое, рандомизированное исследование ATLAS (Acolysis during Treatment of Lesions Affecting Saphenous vein bypass grafts) включили 3164 больных с СН II–IV функционального клас-

са по NYHA с фракцией выброса (ФВ) <30%. Больные получали лизиноприл — в низких (2,5–5 мг/сут.) и высоких дозах (32,5–35 мг/сут.), длительность наблюдения составила 39–58 мес. Следует сразу отметить, что различий в общей смертности (ОС) между группами (гр) больных, получавших высокие или низкие дозы лизиноприла, отмечено не было [7]. Однако в гр больных, получавших лизиноприл в высоких дозах, достоверно ниже оказался риск смерти и госпитализации из-за сердечно-сосудистых причин на 9% ($p=0,027$), риск госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН снизился на 24%, что означает необходимость назначения по возможности более высоких доз ИАПФ.

Таким образом, целесообразность применения ИАПФ лизиноприла в лечении пациентов с ХСН сомнений не вызывает. А каковы же предпосылки к использованию при СН антагонистов кальция (АК) дигидропиридинового ряда (дАК) амлодипина?

Краткосрочное назначение недигидропиридиновых АК пациентам с дисфункцией ЛЖ способно вызвать ухудшение клинического состояния [8–11], а длительное использование этих средств приводит к повышению риска декомпенсации ХСН, развития ИМ и смерти [12–15].

И напротив, накоплены данные о том, что дАК амлодипин способен стать одним из базовых препаратов в лечении определенных гр пациентов с ХСН.

В 1996г в исследовании ACCT (Amlodipine Cardiovascular Community Trial) были получены первые данные о том, что эффективность этого ЛП у женщин достоверно выше [16]. Еще более впечатляющие результаты были продемонстрированы в исследовании PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) [17]. В этот проект были включены 1153 пациента (средний возраст 64,7 года) с тяжелой СН (ФВ <21%). Пациентов рандомизировали на гр плацебо ($n=582$) и амлодипина ($n=571$). Срок лечения составлял 6–33 мес, доза препарата — 5–10 мг/сут. Первичной конечной точкой исследования являлась ОС и госпитализация в связи с серьезным CCC. Она наступила у 42% в гр плацебо и 39% в гр амлодипина ($p=0,31$). ОС составила 38% больных в гр плацебо и 33% в гр амлодипина ($p=0,07$). Среди пациентов с ишемической этиологией СН различий между гр не выявлено. Напротив, у лиц с неишемическими причинами СН, амлодипин уменьшал комбинированный риск фатальных и нефатальных событий на 31% ($p=0,04$) и риск смерти на 46% ($p<0,001$). При анализе в подгруппах были получены следующие данные: терапия амлодипином достоверно снижала риск ОС у женщин на 38% — 95% доверительный интервал 0,40–0,96. У мужчин снижение смертности на 8% не являлось статистически достоверным [17]. Эти результаты могли быть вызваны именно тем, что у женщин чаще имела место неишемическая причина СН. Таким образом, представляется клинически и прогностически выгодным применение амлодипина у женщин с СН неишемической этиологии. А согласно современным эпидемиологическим данным, именно эти категории пациентов формируют когорту больных с ХСН и сохраненной систолической функцией [3]. По имеющимся клиническим рекомендациям, применение амлодипина в качестве комплексной терапии возможно при отсутствии систолической дисфункции ЛЖ, при этом в ряде клинических ситуаций его добавление обладает несомненными преимуществами: стенокардия, клапанная регургитация, АГ [4].

Таким образом, ИАПФ лизиноприл и АК амлодипин являются важными препаратами в лечении больных с ХСН и сохраненной систолической функцией. Их применение

Экватор®

амлодипин + лизиноприл

Табл., 5+10 мг, 5+20 мг, 10+20 мг № 30



В два раза больше аргументов!

- ✓ Первая в России фиксированная комбинация амлодипина и ингибитора АПФ
- ✓ Эффективный контроль АД и защита органов-мишеней
- ✓ Более безопасное лечение



ГЕДЕОН РИХТЕР

в виде комбинации — ЛП Экватор (Гедеон-Рихтер, Венгрия), позволяет улучшить приверженность больных лечению, повышает эффективность терапии и влияет на клинические исходы заболевания.

Подбор ЛП, входящих в состав этой фиксированной комбинации, отвечает всем требованиям, предъявляемым к рациональным (эффективным) комбинациям для лечения пациентов с АГ. Особенно важно, что амлодипин и лизиноприл имеют близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели, могут приниматься 1 раз в сут., обеспечивая стабильный контроль АД в течение 24 ч. На эффективность амлодипина и лизиноприла не оказывают влияния прием пищи, курение, применение НПВП, возраст и пол пациента.

Для АК и ИАПФ доказана хорошая антигипертензивная эффективность, сочетающаяся с высокой безопасностью и метаболической нейтральностью [18, 19]. Как ИАПФ, так и АК снижают АД за счет эффекта вазодилатации, оба класса этих антигипертензивных препаратов (АГП) обладают натрийуретическим действием. Однако пути, с помощью которых осуществляется антигипертензивное действие ИАПФ и АК, кардинально различаются. Вазодилатирующее действие АК реализуется за счет препятствия входа ионов Са в клетку, а ИАПФ опосредуется через РААС. Это определяет потенцирование действия ЛП данных классов при их совместном применении у больных АГ. Подобная комбинация эффективна у пациентов как с высоко-, так и низкорениновыми формами АГ. Совместное применение ИАПФ и АК позволяет нейтрализовать активацию контррегуляторных механизмов, снижающую антигипертензивную эффективность ЛП. Например, ИАПФ подавляют активность РААС и симпатoadреналовой системы, активация которых снижает действенность АК. Совместное применение этих препаратов позволяет значительно уменьшить частоту появления побочных эффектов лечения АК. Такие неприятные побочные эффекты ДАК, как гиперсимпатикотония и периферические отеки, при присоединении к лечению ИАПФ возникают реже или выраженность их значительно уменьшается. Назначение этой комбинации показано пациентам с сахарным диабетом (СД), метаболическим синдромом, гиперурикемией и дислипидемией. При назначении комбинации амлодипина и лизиноприла 24 больным СД типа 2 и АГ с микроальбуминурией (МАУ) в течение 24 нед. исследователи оценивали влияние терапии на уровень альбуминурии, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), офисное и среднесуточное АД, степень эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и результаты активной ортостатической пробы. По окончании исследования отмечено достоверное снижение альбуминурии на 47,0%, отношения альбумин/креатинин мочи — на 51,8%, офисного АД на 18,7/15,7 мм рт.ст., среднесуточного АД на 9,9/7,5 мм рт.ст. Нормоальбуминурия достигнута у 10 (41,7%) человек, целевой уровень АД < 130/80 мм рт.ст. — у 15 (62,5%) [20]. СКФ не изменялась, отмечена тенденция к увеличению ЭЗВД на 3,4%, при этом не нарастала ортостатическая гипотензия. Таким образом, терапия фиксированной комбинацией амлодипина и лизиноприла эффективно уменьшает экскрецию альбумина с мочой и АД, а также улучшает функцию эндотелия у больных диабетической и гипертензивной нефропатией [20].

По данным отечественных авторов [21], изучавших применение фиксированной комбинации АК амлодипина и ИАПФ лизиноприла в рамках рандомизированного, сравнительного, многоцентрового исследования у 93 паци-

ентов с АГ, такая терапия позволяет достигать целевого уровня АД у подавляющего числа пациентов с АГ 1–2 степени через 6 нед. терапии. При этом достоверное снижение АД отмечается уже на 3 нед. лечения при хорошей переносимости. Снижение АД на фоне лечения препаратом Экватор сопровождается нефропротективным эффектом (достоверным уменьшением МАУ) и повышением качества жизни, которые не зависят от дозы препарата. За 24 нед. лечения низкодозовой комбинацией амлодипина с лизиноприлом величина МАУ уменьшилась с 26,6+27,8 до 13,0+9,5 мг/сут. (DMAU –13,6+25,7 мг/сут., $p < 0,001$). У пациентов, принимавших полнотерапевтическую комбинацию, МАУ исходно составляла 33,2+19,8 мг/сут. и уменьшилась до 19,3+13,9 мг/сут. (DMAU –13,9+23,3 мг/сут., $p < 0,001$). Достоверного изменения биохимических показателей: креатинин, глюкоза, натрий, калий, общий холестерин, показатели липидного спектра и триглицериды, а также СКФ по формуле MDRD, в обеих гр не отмечено. Снижение АД и достижение его целевого уровня сочетались с достоверным сопоставимым улучшением показателей, отражающих качество жизни пациентов.

Следует отметить, что комбинация амлодипина и лизиноприла позволяет воздействовать на дополнительные точки приложения, которые в последние годы представляются достаточно важными и способными описать положительные действия АГП, лежащие за пределами их простого антигипертензивного эффекта. Эти дополнительные свойства оказывают благоприятное действие, в т.ч. и на пациентов, страдающих СН с нарушением диастолической функции ЛЖ.

Не претендуя на полноту изложения, считаем целесообразным схематически описать такие дополнительные точки приложения.

Ввиду стремительного развития в течение последнего десятилетия неинвазивных методов оценки гемодинамики еще одним из важных факторов в развитии диастолической СН стала эффективность взаимодействия работы сердечной мышцы с артериальной системой, что определяется в литературе как сердечно-сосудистое сопротивление и отражает функционирование системы кровообращения в целом. Одним из первых показали такое взаимодействие Sunagawa K, et al., в 1983г, на изолированном сердце собаки ими были выведены показатели жесткости миокарда ЛЖ, артериальной жесткости и их корреляция, которая была получена путем построения кривых объем-давление [22]. В дальнейшем эти параметры были измерены у человека, что открыло совершенно новый подход к изучению процессов ремоделирования миокарда ЛЖ и артериальной системы. Отложение коллагена, прогрессия атеросклероза значительно повышают уровень жесткости сосудистой стенки. Многие факторы риска (ФР): СД, хроническая болезнь почек, курение, во многом реализуются через увеличение ригидности сосудистой стенки. Чем выше амплитуда отраженной волны, тем выше индекс прироста. Известно, что амплитуда отражения и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) напрямую зависят от плотности сосудистой стенки. Эта связь носит прямой характер: чем выше ригидность сосудистой стенки, тем выше СРПВ. Известно, что чем выше среднее АД, тем меньше способность сосудистой стенки к растяжению (это утверждение справедливо также и в отношении уровня САД), а, следовательно, тем выше СРПВ [23]. Исходно высокий уровень

САД или среднего АД и исходно ремоделированная сосудистая стенка всегда приведут к повышению индекса прироста. Место отражения АД зависит от тонуса артерий: чем более выражен вазоспазм, тем ближе к ЛЖ место отражения.

Изучение этих аспектов у пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией на фоне АГ представляется актуальным как с научной точки зрения, так и с практической — сравнение различий ИАПФ может иметь важное практическое значение для выбора лекарственной комбинации.

В связи с этим, было инициировано исследование по сравнительному изучению эффективности применения комбинации ИАПФ + АК (в качестве ИАПФ выступает либо периндоприл, либо лизиноприл) у пациентов с АГ и диастолической дисфункцией ЛЖ. В исследование планируется набрать 84 пациента, страдающих АГ и ХСН I–II функционального класса с сохраненной систолической функцией. Пациенты будут разбиты на 2 гр, первая из которых будет полу-

чать комбинацию амлодипин+лизиноприл, вторая — периндоприл+амлодипин. Срок наблюдения составит 6 мес. При сравнительном изучении комбинации периндоприла+амлодипин и амлодипина+лизиноприл будут выявлены возможные различия изучаемых комбинаций в отношении степени улучшения диастолической функции ЛЖ у пациентов с АГ. Одновременно будут изучаться степень антигипертензивного ответа, безопасность и переносимость данной схемы лечения.

Фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла (Экватор), имеющая в своем составе рекомендованные к применению у пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ ИАПФ и БАК, является препаратом выбора у больных с таким состоянием, возникшим на фоне АГ как в отношении длительной эффективности терапии, так и в отношении переносимости лечения. Имеющаяся доказательная база такой терапии позволяет рекомендовать ее пациентам с ХСН и нарушениями диастолической функции ЛЖ сразу после постановки диагноза.

Литература

1. Tereshchenko S, Dzhaiani N, Zhiron I, Uskach T. Chronic heart failure. The diagnosis and treatment. M.: Anakharsis, 2006; 80 p. Russian (Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Жиров И.В., Ускач Т.М. Хроническая сердечная недостаточность. Вопросы диагностики и лечения. М.: "Анахарсис" 2006; 80 с).
2. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. Heart 2007; 93:155–8.
3. Mareev V, et al. EPOCHE-CHF. J Heart Failure 2011; 12 (5): 254–62. Russian (Мареев В.Ю. и др. ЭПОХА-ХСН. Сердечная Недостаточность 2011; 12 (5): 254–62).
4. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. European Heart J 2012;33; 1787–847.
5. Fernandez JH, Hayashi MAF, Camargo ACM, Neshich G. Structural basis of the lisinopril-binding specificity in N- and C-domains of human somatic ACE. Biochem Biophys Res Commun 2003; 308: 219–26.
6. Dickstein K, Aarsland T, Woie L, et al. Acute hemodynamic and hormonal effects of lisinopril (MK-521) in congestive heart failure. Am Heart J 1986; 112 (1): 121–9.
7. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation 1999; 100 (23): 2312–8.
8. Packer M, Lee WH, Medina N, et al. Prognostic importance of the immediate hemodynamic response to nifedipine in patients with severe left ventricular dysfunction. JACC 1987; 10: 1303–11.
9. Witchitz S, Haiat R, Tarrade T, et al. Accidents cardio-vasculaires au cours des traitements par le verapamil: a propos de 6 observations. Nouv Press Med 1975;4:337–8.
10. Elkayam U, Weber L, McKay C, et al. Spectrum of acute hemodynamic effects of nifedipine in severe congestive heart failure. Am J Cardiol 1985;56:560–6.
11. Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M. Comparative negative inotropic effects of nifedipine and diltiazem in patients with severe left ventricular dysfunction. Circulation 1985;72: Suppl III: III-275.
12. Elkayam U, Amin J, Mehra A, et al. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. Circulation 1990;82:1954–61.
13. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Adverse Experience Committee, Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. Circulation 1991;83:52–60.
14. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1988;319:385–92.
15. Ferlinz J, Gallo CT. Responses of patients in heart failure to long-term oral verapamil administration. Circulation 1984;70: Suppl II: II-305.
16. Kloner R., Sowers J., DiBona G. et al. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. Am J Cardiol 1996;77:713–22.
17. Packer M, O'Connor C, Ghali J, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1996;335;1107–14.
18. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360 (9349): 1903–13.
19. Miura K, Daviglus ML, Dyer AR, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. Arch Intern Med 2001; 161 (12): 1501–8.
20. Protassov K, Fedorishina O, Dzisinskiy A, et al. The nephroprotective effect of fixed combination of lisinopril and amlodipine in patients with diabetes mellitus and arterial hypertension. Sistemnye gipertensii 2011; 4: 10–5. Russian (Протасов К.В., Федоришина О.В., Дзизинский А.А. и др. Нейропротективный эффект фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Системные гипертензии 2011; 1: 10–5).
21. Chazova I, Ratova L, Nedogoda S, et al. The use of fixed combination of lisinopril and amlodipine in patients with arterial hypertension. Sistemnye gipertensii 2012; 1: 46–9. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Недогода С.В. и др. Применение фиксированной комбинации лизиноприла с амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии 2012; 1: 46–9).
22. Sunagawa K, Lowell Maughan W, Burkoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. Am J Physiol 1983;245: H773–80.
23. Arutyunov G. New widely discussed clinically significant aspects of beta-blockers influence. Sistemnye gipertensii 2013; 1: 80–7. Russian (Арутюнов Г.П. Новые широко обсуждаемые клинически значимые аспекты влияния бета-адреноблокаторов. Системные гипертензии 2013; 1: 80–7).

К обоснованию системного подхода в превенции внезапной сердечной смерти как возможного пути решения проблемы сверхсмертности в России (обзор литературы)

Часть II. Некоторые недостатки существующих систем профилактики сердечно-сосудистой смертности и возможные пути их преодоления

Димов А. С., Максимов Н. И.

Ижевская государственная медицинская академия. Ижевск, Россия

Использование фармакотерапии в профилактике — это исправление последствий (патологии), а не предупреждение причин. Число факторов риска (ФР) велико и непрерывно увеличивается. Это не позволяет эффективно ими пользоваться на практике. Применение ограниченного числа (7–9) основных ФР имеет большие погрешности. Причинность — это единство многообразия ФР индивидуальное в каждом случае. Установление причинности с применением математического моделирования обеспечивает надежный прогноз кардиальной патологии.

Ключевые слова: факторы риска, рискометрия, прогноз, причинность, смертность, медикаментозная профилактика, математическое моделирование.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (6): 34–40

Поступила 13/01–2012

Принята к публикации 13/11–2013

Justification of a systemic approach in the sudden cardiac death prevention: a possible solution to the problem of excessive mortality in Russia (literature review)
Part II. Some limitations of the existing systems of cardiovascular mortality prevention and their potential solutions

Dimov A. S., Maksimov N. I.

Izhevsk State Medical Academy. Izhevsk, Russia

The use of pharmacotherapy in prevention is aimed at the correction of already existing consequences (pathology), rather than the prevention of causes. The number of multiple known risk factors (RFs) is steadily increasing, which limits their effective control in the real-world practice. On the other hand, focusing only on a limited number of RFs (7–9) leaves plenty of room for error. Causality is a unity of multiple RFs, unique in each individual case.

Determining causality with the use of mathematical modelling can facilitate a more reliable prognostic assessment in cardiovascular disease.

Key words: risk factors, riskometry, prognosis, causality, mortality, pharmacological prevention, mathematical modelling.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (6): 34–40

Информация о предыдущей публикации:

Димов А. С., Максимов Н. И.

К обоснованию системного подхода в превенции внезапной сердечной смерти как возможного пути решения проблемы сверхсмертности в России (обзор литературы).

Часть I. Кардиоваскулярные аспекты сверхсмертности в России: анализ ситуации и возможности профилактики.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013, № 2, с. 98–104;

<http://roscardio.ru/ru/archive-ctp/item/237-cardiovascular-therapy-and-prevention-2013-132.html>

Некоторые наиболее существенные недостатки существующих систем профилактики сердечно-сосудистой смертности

Об организации дела. В настоящее время проблема заключается в разрушенных системах поиска и наблюдения за больными сердечно-сосудистыми заболеваниями

(ССЗ) в первичном звене здравоохранения Российской Федерации (РФ) [1] и откровенном свертывании профилактики [2]; она не финансируется [3]. Первичное звено в структуре здравоохранения страны составляет 20–25%, а в западных странах — 40–45% [4]. Врачи общей практики в РФ в 2005г составляли 0,34 на 10 тыс. населения,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (3412) 52–62–01; факс (3412) 65–81–67

e-mail: dimov1940@yandex.ru

[Димов А. С.* — профессор кафедры госпитальной терапии, Максимов Н. И. — зав. кафедрой госпитальной терапии].

а в Европейском Союзе (ЕС) — 6,5 [5]. Результаты международных исследований указывают на наличие четкой связи между уровнем развития системы первичной медицинской помощи в стране и такими показателями здоровья населения, как смертность и преждевременная смертность от всех причин [6]. При этом абсурдна ситуация выраженной несопоставимости масштабов распространенности ССЗ и количества кардиологов (всего 1,46%) или 9997 физических лиц от всех врачей РФ [7]. Это заранее обрекает население на недоступность специализированной помощи, что нашло отражение в соответствующих исследованиях [8].

О вторичной (медикаментозной) профилактике. Ее необходимость для снижения смертности несомненна и, например, демонстрируется прямой зависимостью между снижением артериального давления (АД) в среднем на 5–7,5–10 мм рт. ст. и снижением риска мозгового инсульта (МИ), соответственно, на 34–46–56%, а ишемической болезни сердца (ИБС) — на 21–29–37% случаев [9]. У больных ССЗ частота сердечно-сосудистых событий (ССС) в 5–7 раз выше, чем у здоровых, а ежедневный прием 7 лекарственных препаратов, в т.ч. статинов, антигипертензивных препаратов (АГП), диуретика (Д), β -адреноблокатора (β -АБ), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и др., может снизить рецидив ССЗ на 88% [10]. Существенный недостаток медикаментозной профилактики заключается в необходимости тотального внедрения и многолетнего (например, по статинам, АГП и антиишемическим препаратам — пожизненно) применения указанной фармакотерапии для достаточно большого массива населения, например, при ИБС — 6–10%. Обеспечение профилактики в таких масштабах, контроль за ее реализацией у каждого больного — сложная клиничко-организационная задача, связанная напрямую с финансовыми возможностями больного и/или государства и иных препятствий. Даже существующие ограниченные, чаще демонстрационные и краткосрочные, широкие медицинские первичные и вторичные профилактические мероприятия трудоемки и не всегда эффективны [10–11]. Качество такой профилактики и доступность ее не вселяет надежд на ее реализацию, т.к. даже при имеющихся достижениях в США показатели контроля над главными факторами риска (ФР) ССЗ оказались неудовлетворительными [10]. При этом в целом фармакотерапевтическое направление оказалось неэффективным у 30–60% больных [12]. Анализ причин снижения смертности за рубежом показал, что вклад от изменения образа жизни и уменьшения роли ФР составляет 44–60%, а от лечения — 23–47% [13].

О деонтологическом аспекте. Теоретическое понимание врачами значимости деонтологии, на практике проявляется пренебрежением к ней. Недооценка роли центрального явления деонтологии, а именно, согласия (взаимопонимания) врача и больного, оказалось важнейшим препятствием. Иными словами, совершенно не учитывается личностная сторона пациентов, их социальное-психологический статус, установки и мотивы поведения, в частности, в отношении своего здоровья. Это приводит к низкой приверженности и эффективности лечебных мероприятий. Несмотря на 10-летнюю реализацию государственной программы по артериальной гипертензии (АГ), охват составляет 50%, постоянно лечились — 27% женщин и 18% мужчин, а цель была достигнута

только у 15% респондентов. Эффективность лечения повышается только после перенесенного ССС, т.е. когда возникнут осложнения [14]. Если в США 70% населения знают и контролируют свой уровень холестерина (ХС) крови, то в РФ интерес к нему появляется после возникновения ССЗ [15]. По-видимому, способствовать мотивации у больных могут только непосредственные “угрозы” личного плана. В этом отношении позитивно персональное прогнозирование при ССЗ. Оно, по принципу обратной связи, у части больных осознанно (часто подсознательно) создает психологический настрой на преодоление угроз здоровью, так называемый “эффект Эдипа”, что, в определенной мере, может дисциплинировать пациента в плане профилактики ССС [16].

О современных высоких технологиях диагностики преморбидных состояний. Политика повсеместного внедрения высоких технологий необходима однако она, как таковая, не способна упреждать внезапную сердечную смерть (ВСС). Инструментальные методы исследования: суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), стрессЭхоКГ, радионуклидная вентрикулография (РНВГ), позитронно-эмиссионная (ПЭТ), магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная томография (КТ) и др., при высокой степени чувствительности и специфичности, по разным источникам от 50% до 90% (и 100% при фармакологических стрессЭхоКГ) в основном выполняют диагностическую и/или верифицирующую роль [17]. Они информативны, но являются дорогостоящими и избыточными при обследовании практически здоровых или лиц без жалоб. Правильнее определять вероятность болезни на основании симптоматики, пола и ФР, а дополнительную информацию с дозированной физической нагрузкой (ДФН) следует использовать только для подтверждения диагноза [17].

Заключение. В целом, односторонний подход только в совершенствовании диагностических и лечебных мероприятий, в т.ч. в первичном звене здравоохранения, явно недостаточен. Выход из “пассивного” наблюдения и преимущественно “технической” регистрации нарастающих неблагоприятных эпидемиологической и демографической ситуаций видится в “активном” прогнозировании событий для наиболее “опасной” в плане смертности когорты пациентов.

О существующих системах прогноза смертности и их эффективности

О системе ФР. Концепция ФР, разработанная с 60-х годов прошлого века, стала научной основой профилактики ССЗ. Установлено, что в мире причиной смерти является АГ у 7,1, курение — у 4,9, повышенный уровень холестерина (ХС) — у 4,4, избыточная масса тела (ИзМТ) — у 2,6 млн. человек [11]. Но оправдались ли надежды с внедрением в практику концепции? [18]

Следует выделить два блока ФР ССЗ. Это ФР, имеющие преимущественно этиологическое и, следовательно, прогностическое значение в плане нозологии, и остальные (уже при наличии патологии), отражающие различные перспективы патогенеза (осложнения, исходы), включая маркеры активности и т.д., к которым следует отнести, например, фактор некроза опухоли (ФНО α), уровни дислипидемии (ДЛП), С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и др.

Полученные многочисленные данные рискметрии располагают хорошими предпосылками для прогнозиро-

вания атеросклеротического процесса и смертности от него. Напомним, что в РФ в возрасте ≥ 65 лет происходят 85% смертей в большинстве своем от ССЗ; уязвимость мужчин в плане ИБС определяется в 2–3 раза, а для инсульта в 1,25 выше, чем для женщин; фактор наследственности, при наличии ССЗ у ближайшего родственника < 55 у мужчин и < 65 лет у женщин, повышает риск раннего развития ССЗ в 3 раза, если возраст родственников < 45 лет — в 6 раз; наличие сахарного диабета (СД) увеличивает риск смерти у больных ИБС в 3–4 раза; повышение АД (у лиц > 50 лет) на каждые 10–20 мм рт.ст. увеличивает риск смерти от ССС в 2 раза; психосоциальный стресс (наличие депрессии) способствует росту риска ишемических инсультов (МИ) более чем в 2 раза [19]. Таким же образом можно оценить вклад ожирения (Ож), в т.ч. абдоминального (АО), и других ФР. Если анализировать трудоспособный возраст, то смертность у мужчин оказывается в 4,7 раза выше, чем у женщин, а от ИБС — в 7,1, от инфаркта миокарда (ИМ) — в 9,2, от МИ — в 3,2 раза [15].

Следует указать на два недостатка концепции ФР. Во-первых, их количество, которое будет непрерывно расти. В настоящее время по данным ВОЗ их уже > 300 [20]. Хотя это, возможно, и повышает интерес к проблеме, но уводит от истинного понимания этиологии заболеваний. *“Очевидно, что никакой перечень факторов не создает теории, т.е. биологического обоснования явлений, не раскрывает самых связей причин и следствий, тем более сущности явлений”* [21]. Во-вторых, все это мало учитывается в профилактических мероприятиях в плане смертности.

На сегодня позитивно то, что сформулирована ключевая идея профилактики, заключающейся не столько в оценке позиций тех или иных отдельных ФР, сколько в оценке общего сердечно-сосудистого риска (ССР) [22]. Об этом И.В. Давыдовский предупреждал еще 50 лет назад. Он писал, что: *“... в сложных биологических явлениях... один единственный фактор никогда не может быть всей причиной; он лишь необходимая часть причины, к тому же не всегда важнейшая”* [21]. Своевременная оценка комплекса ФР ИБС считается основой профилактики ее осложнений. Сочетание 8 ФР: АГ, гиперхолестеринемии (ГХС), гипертриглицеридемии (ГТГ), психоэмоционального напряжения, неправильного питания, Ож, СД и злоупотребления алкоголем ассоциируются с развитием ИБС. Она определялась у мужчин и женщин: при 4 ФР — у 37,4% и 31,1%; при 5 ФР — у 33,1 и 39,5%; при 6 ФР — у 29,5 и 15,3%; при 7 ФР — у 17% мужчин, соответственно [23].

Об оценке общего ССР и прогнозе смертности. В Национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике [22] показаны многие положительные стороны системы SCORE. Не умаляя ее практической эффективности, будет справедливо видеть границы ее возможностей для предупреждения смерти от ССЗ, в т.ч. ВСС.

Диапазон свершения события в пределах 10 лет, казалось бы, весьма определенный, в реальной жизни конкретного больного оказывается достаточно “успокоительным”, тем более что речь идет, в большинстве случаев, о пациентах старше пенсионного возраста.

Указание системы только в виде относительного суммарного ССР представляется достаточно абстрактным аргументом и психологически трудно воспринимается пациентом.

Общепринятые системы расчета ССР, в частности шкала SCORE, предполагают оценку ограниченного числа традиционных ФР и не дают возможности с высокой точностью рассчитывать индивидуальный риск [24].

Точность системы имеет большую (до 2–3 раз) погрешность в прогнозе скрытых (субклинических) форм атеросклероза. У 600 лиц 35–65 лет без СД и заболеваний, связанных с атеросклерозом, после уточнения диагноза методом выявления атеросклеротических бляшек (АБ), был изменен статус пациентов, и, соответственно, изменилось их число в группах: “низкого риска” с 73,8% на 35,5%; “среднего риска” с 14,5% на 33,5% и “высокого риска” с 11,7% на 30,8% [25].

Неудовлетворенность шкалами риска ССЗ особенно велика при асимптомной и нестабильной, хотя и гемодинамически незначимой АБ [26], поскольку острый коронарный синдром (ОКС) в большинстве случаев развивается в местах гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий (КА) [24].

Заключение. Система SCORE, как и другие системы стратификации риска, дают приближенную вероятность развития ИБС, а в отношении молодого возраста ни одна из них не применима [27]. Аргументация к весьма определенному исходу (смерти) представляется отдаленной и не всегда убедительной для понимания пациентом его дальнейшей судьбы. В итоге, следует указать, что в целом, как оказалось на практике, основные ФР АГ и атеросклероза только в 50% случаях объясняют развитие заболевания [28].

О системе щадящего и доступного контроля в управлении процессом профилактики ИБС с использованием математического моделирования

Анализ кардиологической тематики в ведущих клинических журналах показывает очень ограниченное использование современных информационных технологий, в т.ч. в особенности, в прогнозе ССС. Предложенные способы в большинстве случаев касаются уже существующих острых форм ИБС и их исходов, и, самое главное, в них используются показатели сложных лабораторно-инструментальных исследований, вплоть до коронароангиографии (КАГ) и определения ангиотензина-I (АТ I). Но они неприемлемы для массового применения в популяции.

Оценка значимости ФР (при приближении их числа к бесконечности) невозможна без математического обеспечения и современных информационных технологий. Если использовать только 8 параметров по [23] и только их наличие или отсутствие, не учитывая их различную величину, а также наследственность и пол, то по законам математики (формула факториал) возникают 3 628 800 вариантов их сочетаний, которые могут, с той или иной степенью вероятности, стать причиной развития ИБС. Осмыслить это врачу невозможно. При получении индивидуального прогноза возникает дилемма: либо он результат иррационального (интуитивного) субъективного способа, либо он итог математического моделирования. На математическом моделировании разработаны ряд способов прогноза, имеющих сравнимые с инструментальными методами высокие индексы чувствительности и специфичности. Как итог математического моделирования они представляют собой формулы, в которые вносятся показатели отражающие, как правило, клинические параметры, что предполагает их доступность, экономич-

ность и, следовательно, шадящий характер, а также защищенность прогноза от субъективизма врача.

Прежде всего, исходя из того, что АГ является наиболее частым (83,4%) [29] и самым существенным ФР в развитии ИБС логично первоначально провести скрининг по выявлению АГ у здоровых лиц. Среди 7243 лиц трудоспособного возраста, считавших себя практически здоровыми, были найдены субклинические формы АГ у 31,6% обследованных [30].

В этом плане будет полезен “Способ прогноза у практически здоровых лиц возникновения артериальной гипертонии” [31]. В его основе лежит получение исключительно анамнестических данных в количестве 31 параметра. Они градуированы в баллах от 1 до 5 в зависимости от их выраженности (интенсивности), где минимальным баллом оцениваются нормальные, а максимальным — крайне отрицательные (патологические) значения или иные показатели. В последующем они вносятся в математическую формулу. Способ имеет чувствительность в 85,3% и специфичность в 92,8% случаях.

При установлении такой вероятности у здоровых лиц (без жалоб и проявлений повышенного АД), имеется возможность объективизировать это заключение, применив инструментальный “Способ прогнозирования гипертонической болезни” [32], в котором с помощью велоэргометрической пробы (ВЭМ-теста) обнаруживают скрытую гипертоническую реакцию организма. Суть способа заключается в том, что в ходе ДФН у лиц, предрасположенных к АГ, фиксируется повышенная скорость прироста систолического АД (САД). Чувствительность способа составляет 93,1% у мужчин и 88,5% у женщин.

В настоящее время предложена функциональная проба (создание острой гипоксии) для выявления латентной АГ [33], которая имеет лучшие показатели по чувствительности (97,9%) и специфичности (94,7%).

Исходя из рекомендаций ВНОК, важно также помнить, что ИБС в 50% случаев дебютирует стабильной стенокардией (СтСт), и, в то же время, в популяции в 50–60% случаев СтСт остается не распознанной [34]. Поэтому целесообразно, как в целом в популяции трудоспособных лиц, так среди лиц, склонных к развитию АГ, определить пациентов с доклинической (без жалоб) ИБС. Для этого существует “Способ диагностики у практически здоровых лиц доклинических стадий ишемической болезни сердца” [35], основанный на 14 анамнестических параметрах. Чувствительность способа 92,5% и специфичность 99,3%. В этом отношении трудно конкурировать предлагаемому новому методу анализа риска ИБС с использованием геномных и компьютерных технологий [36] ввиду дороговизны и трудоемкости генетических исследований и сравнительно низкой чувствительности — 70–75%.

С целью объективизации и верификации полученного заключения о скрытой ИБС можно использовать дополнительный метод с применением ВЭМ-пробы — “Способ диагностики ранних стадий ишемической болезни сердца” [37]. Указанный способ позволяет выявлять скрытую (без клинических проявлений) ИБС даже в случае отсутствия “ишемической реакции” на ЭКГ при ВЭМ-тесте. Метод имеет чувствительность 93,7% и специфичность 96,8%. Он чаще доступен для применения у лиц трудоспособного возраста.

Поскольку максимальное количество невыявленных случаев острой ИБС, преимущественно фатальных, реги-

стрируется у мужчин в возрасте 50–79 лет, у женщин — 60–89 лет [38], то именно этот контингент требует наибольшего внимания в плане прогноза ВСС. Но для этой популяции затруднительно применение ВЭМ-теста, и, безусловно, доступны методы, основанные исключительно на анамнестических параметрах (см. ниже).

Необходимость прогноза возникновения ИБС, в т.ч. ИМ, у здоровых лиц диктуется тем, как указывалось выше, что причиной внезапной коронарной смерти в 77,2% случаев является острый ИМ [39].

Для профилактики этих ситуаций, есть возможность диагностики субклинического варианта ИМ или его прогноза у практически здоровых лиц мужского пола, без клиники ИБС, с использованием исключительно анамнестических данных — “Способ диагностики субклинического инфаркта миокарда у лиц мужского пола” [40]. Способ имеет чувствительность 95,3% и специфичность 99,3%.

По данным статистики, летальный исход от ИМ происходит на догоспитальном этапе (на рабочем месте, на улице и т.д.) в 34–54,3% случаях [39, 41]. По уточненным данным, все острые формы ИБС заканчиваются догоспитальной летальностью у 87,98% мужчин и у 76,68% женщин [38].

Для предупреждения подобных ситуаций следует воспользоваться способом, позволяющим предполагать возможность развития ИМ, либо показать приверженность к нему или даже утверждать, что он был перенесен без развития клинической картины. Для этого у пациентов, имеющих ИБС в виде СтСт, либо даже в виде скрытого варианта ИБС, рекомендуется применить “Способ диагностики субклинического инфаркта миокарда у лиц с ишемической болезнью сердца” [42]. Он основан также на исключительно анамнестических данных и имеет чувствительность 89,4% и специфичность 90,8%.

В той выборке больных, где диагноз СтСт установлен указанными выше или иными способами, т.е. имеет место изолированный вариант СтСт, без осложнений и/или иной коморбидной патологии, часто снижается активность наблюдения за больными, в особенности при низких функциональных классах. Однако, хотя СтСт и считается самой благоприятной формой ИБС, но по данным зарубежных источников, смертность от нее составляет ~2%, а риск нефатального ИМ — 3% [43].

СтСт имеет полипотентный характер в своем развитии, и прогнозирование помогает в определении перспективы в том или ином направлении, а именно: возможность прогрессирования до возникновения ИМ, либо возможность развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), либо АГ.

В первом случае предлагается способ прогноза развития ИМ, либо подтверждения перенесенного ИМ в прошлом, и заключается в определении избранных анамнестических и ЭхоКГ данных [44]. Способ имеет чувствительность — 100% и специфичность — 81,5%.

Во втором случае используют метод прогноза возникновения ХСН у больных СтСт [45]. Это объясняется результатами Фремингемского исследования, которые показали, что риск ВСС при ХСН был увеличен в 6–9 раз [46]. Способ заключается в определении АД и ряда избранных показателей рентгенологического, ЭхоКГ, ВЭМ, анамнестического, в т.ч. элементов социально-гигиенического и психологического плана, исследований и обла-

дает чувствительностью 97,9% и специфичностью — 100%.

Известно, что АГ является одним из наиболее частых (83,4%) и важных ФР в развитии ИБС [29]. ИМ у пациентов с ИБС наступает тем быстрее, чем “монотоннее” у него суточный ритм АД [29]. В значительной степени определяет фатальность этого заболевания и безболевого ишемия миокарда, которая встречается у 58% больных АГ [47]. Таким образом, оправдывается прогнозирование развития АГ у больных изолированной СтСт. Метод [48] заключается также в определении избранных анамнестических факторов, определении некоторые антропометрических, морфофункциональных показателей по данным ЭхоКГ и КАГ и обладает чувствительностью 95,8% и специфичностью 87,5%.

Согласно Национальным рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр, 2009) распространенность ХСН в Европейской части РФ составляет 7% и основной ее причиной является АГ — 88% [49]. Это создает необходимость прогнозировать ту группу лиц с АГ, которые уже могут иметь скрытые (доклинические) стадии ХСН. В этом плане предложен “Способ диагностики бессимптомной сердечной недостаточности у больных с артериальной гипертензией” [50].

Заключение. Можно предвидеть возражения консервативного порядка в отношении заполнения соответствующих анкет (протоколов) и занесения этих материалов в компьютерную базу данных в связи с существующей загруженностью врача. Но, во-первых, технология процесса такова, что расчеты по формулам вполне доступны для среднего медицинского персонала и, во-вторых, использование компьютеров на 2–3 порядка дешевле, неже-

ли прочей диагностической аппаратуры. Наконец, следует понять, что информатизация в медицине должна быть не только для складирования данных, но и для решения повседневных лечебно-диагностических задач.

Заключение

В настоящем обзоре (в связи с ограниченностью формата статьи) указаны далеко не все недостатки и достижения в выявлении преморбидных состояний ССЗ или их прогноза с целью профилактики сверхсмертности. Задача состояла в том, чтобы обозначить проблему и попытаться сформулировать системный подход к ней, что не исключает применения иных методов прогноза.

Число ФР велико и постоянно увеличивается. Это не позволяет эффективно ими пользоваться на практике. Применение ограниченного числа (7–9) основных ФР имеет большие погрешности, и лишь в половине случаев объясняет развитие атеросклероза и АГ. Причинность — это единство многообразия ФР, индивидуальное в каждом случае. Установление причинности с применением математического моделирования обеспечивает надежный прогноз ССЗ.

Следует помнить, что проблема много шире чисто медицинских, сердечно-сосудистых аспектов. Мнение А.Л. Мясникова о понимании причин этой глобальной проблемы века выглядит в настоящее время очень актуальным. Его философски пронизательная и очень смелая для тех времен позиция сегодня только подтверждается: “Профилактика атеросклероза трудна. Развитие болезни во многом зависит от социальных условий..., поэтому только общее их преобразование может остановить распространение атеросклероза” [51].

Литература

1. Potapov AI. Only healthy Russia can become strong. Health Care of the Russ Feder. 2009; 2: 3–7. Russian (Потапов А.И. Только здоровая Россия может стать сильной. Здрав Росс Федер. 2009; 2: 3–7).
2. Izmerov N.F. National system of medicine of work as a basis of preservation of health of the working population of Russia. Health Care of the Russ Feder. 2008; 1: 7–8. Russian (Измеров Н.Ф. Национальная система медицины труда как основа сохранения здоровья работающего населения России. Здрав Росс Федер. 2008; 1: 7–8).
3. Conversation with the editor-in-chief of the Health Care of the Russian Federation magazine academician of the Russian Academy of Medical Science Potapov A.I. Health Care of the Russ Feder. 2008; 5: 3–6. Russian (Беседа с главным редактором журнала “Здравоохранение Российской Федерации” академиком РАМН Потаповым А.И. Здрав Росс Федер. 2008; 5: 3–6).
4. The savings of the people depend on you. Information material MZ and SR Russian Federation. “GEOTAR-media”, 2006. Russian (Сбережение народа зависит от вас. Информационный материал МЗ и СР РФ. “ГЕОТАР-Медиа”, 2006).
5. Mikhaylova YuV, Dream IM, Sokhov ST, et al. Condition and prospect of development of personnel capacity of health system. Health Care of the Russ Feder. 2008; 1: 52–4. Russian (Михайлова Ю.В., Сон И.М., Сохов С.Т. и др. Состояние и перспектива развития кадрового потенциала системы здравоохранения. Здрав Росс Федер. 2008; 1: 52–4).
6. Kalininsky AA, Dream IM, Gusev SL, et al. Model of reforming of primary medical care. Health Care of the Russ Feder. 2008; 5: 6–10. Russian (Калининская А.А., Сон И.М., Гусева С.Л. и др. Модель реформирования первичной медицинской помощи. Здрав Росс Федер. 2008; 5: 6–10).
7. Harchenko VI, Kokorina EP, Koryakin MV, et al. Mortality from the main diseases of system of blood circulation in Russia (The State-of-the-art review of official data of Goskomstat, Ministry of Health of Russia, WHO and expert estimates on a problem) Ross cards magazine 2005; 1: 5–15. Russian (Харченко В.И., Кокорина 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) Росс кард журнал 2005; 1: 5–15).
8. Kobalava ZhD, Starostin EG, Kotovsk YuV, et al. Commitment of patients of antigipertenzivny therapy and obstacle to its improvement. Results of the Russian scientific and practical ARGUS-2 program. Therap arkh. 2008; 3: 76–81. Russian (Кобалава Ж.Д., Старостина Е.Г., Котовская Ю.В. и др. Приверженность пациентов антигипертензивной терапии и препятствия к ее улучшению. Результаты российской научно-практической программы АРГУС-2. Тер архив 2008; 3: 76–81).
9. Chazov EI. Ways of decrease in mortality from cardiovascular diseases. Therap arkh. 2008; 8: 11–6. Russian (Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Тер архив 2008; 8: 11–6).
10. Secondary prevention of cardiovascular diseases. Editorial article. Heart: the magazine for practising doctors 2007; 1: 4–24. Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Редакционная статья. Сердце: журнал для практикующих врачей 2007; 1: 4–24.
11. Oganov RG, Maslennikova GYa. Strategy of prevention of cardiovascular diseases in the Russian Federation. Klin medical 2012; 3: 4–7. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Клин медицина 2012; 3: 4–7).
12. Grandfathers II, Tyulpakov AN, Chekhonin VP, et al. The personalized medicine: current state and prospects. Messenger of the Russian academy of medical sciences 2012; 12: 4–12. Russian (Дедов И.И., Тюльпачов А.Н., Чехонин В.П. и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук 2012; 12: 4–12).

13. Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic tendencies in the Russian Federation: contribution of diseases of system of blood circulation. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 1: 5–10. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 1: 5–10).
14. Fomin IE. Arterial hypertension in the Russian Federation — the last ten years. What's next? Heart: the magazine for practising doctors 2007; 3: 120–6. Russian (Фомин И.Е. Артериальная гипертония в Российской Федерации — последние десять лет. Что дальше? Сердце: журнал для практикующих врачей 2007; 3: 120–6).
15. Oganov RG, Gerasimenko NF, Pogosova GV, et al. Cardiovascular prevention in operation. Cardiology 2011; 1: 47–48. Russian (Оганов Р.Г., Герасименко Н.Ф., Погосова Г.В. и др. Кардиоваскулярная профилактика в действии. Кардиология 2011; 1: 47–8).
16. Gvishiani DM, Lisichkin VA. Prognostics. M.: Publishing house "Knowledge"; 1968–91 p. Russian (Гвишиани Д.М., Лисичкин В.А. Прогностика М.: Из-во "Знание"; 1968–91 с).
17. Lupanov VP. Modern functional methods of research of cardiovascular system in diagnostics, an assessment of weight and the forecast of patients with coronary heart disease. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10: 106–15. Russian (Лупанов В.П. Современные функциональные методы исследования сердечно-сосудистой системы в диагностике, оценке тяжести и прогнозе больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10: 106–15).
18. Oganov RG. Unfulfilled hopes and paradoxes of preventive cardiology. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 7: 4–9. Russian (Оганов Р.Г. Несбывшиеся надежды и парадоксы профилактической кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 7: 4–9).
19. Vorobyov EN, Schumacher G.I., Horeva M.A. etc. Dysfunction an endotelija — a key link in патогенезе аtherosclerosis. Ross cards magazine 2010; 2: 84–91. Russian (Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А. и др. Дисфункция эндотелия — ключевое звено в патогенезе атеросклероза. Росс кард журнал 2010; 2: 84–91).
20. Aleksandrovsky AA, Usanova AA, Kolpachov EV, et al. Prevalence of options of coronary heart disease in Mordovia. Russ J Cardiol 2011; 3: 66–72. Russian (Александровский А.А., Усанова А.А., Колпаков Е.В. и др. Распространенность вариантов ишемической болезни сердца в Мордовии. Российский кардиологический журнал 2011; 3: 66–72).
21. Davydov IV. Problem of causality in medicine. Etiology. M.: Medicine, 1962–175 p. Russian (Давыдовский И.В. Проблемы причинности в медицине. Этиология. М.: Медицина, 1962–175 с).
22. National recommendations about cardiovascular prevention. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 6. Appendix 2. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 6. Приложение 2.)
23. Matveeva SA. Timely assessment of risk factors of coronary heart disease — a basis of prevention of its complications. Klin medical 2012; 11: 19–23. Russian (Матвеева С.А. Своевременная оценка факторов риска ишемической болезни сердца — основа профилактики ее осложнений. Клин мед. 2012; 11: 19–23).
24. Katamadze NO, Berstein LL, Grishkin YuN. Diagnostics of subclinical atherosclerosis as element of modern strategy of stratification of cardiovascular risk. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 2: 76–84. Russian (Катамадзе Н.О., Берштейн Л.Л., Гришкин Ю.Н. Диагностика субклинического атеросклероза как элемент современной стратегии стратификации сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 2: 76–84).
25. Urazalina SZh, Rogoza AN, Balakhonova TV, et al. Value of markers of preclinical defeat of a wall of a carotid for determination of size of cardiovascular risk on a scale of Recommendations of EOAG/EOK (2003, 2007, 2009). Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 4: 14–20. Russian (Уразалина С.Ж., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Значение маркеров доклинического поражения стенки сонной артерии для определения величины сердечно-сосудистого риска по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007, 2009). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 4: 14–20).
26. Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, et al. Subclinical atherosclerosis as risk factor of cardiovascular complications. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 3: 82–6. Russian (Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 3: 82–6).
27. Zvolinsky EYu, Aleksandrov AA. Assessment of risk of development of cardiovascular diseases at persons of young age. Cardiology 2010; 8: 37–45. Russian (Зволинская Е.Ю., Александров А.А. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста. Кардиология 2010; 8: 37–45).
28. Parkhanyuk EV, Katz AY. All-pathological regularities and problems of prevention and treatment of atherosclerosis and hypertensive illness. Klin medical 2012; 1: 80–1. Russian (Парханюк Е.В., Кац А.Я. Общепатологические закономерности и проблемы профилактики и лечения атеросклероза и гипертонической болезни. Клин мед. 2012; 1: 80–1).
29. Polkovnikova TG, Gulyaev EP, Gapon LI. Influence of level of arterial pressure on the course of unstable stenocardia. Ross the national congr cards. Moscow 2010, No. 0633, S.—265. Russian (Полковникова Т.Г., Гуляева Е.П., Гапон Л.И. Влияние уровня артериального давления на течение нестабильной стенокардии. Росс нац конгр кард. Москва, 2010, № 0633, С.265).
30. Dokina ED, Barinov IS, Cucuskin AL, et al. Risk factors and prevalence of subclinical forms of cardiovascular diseases among persons of able-bodied age. Wedge medical 2009; 1: 21–4. Russian (Докина Е.Д., Баринаева И.С., Кукушкин А.Л. и др.) Факторы риска и распространенность субклинических форм сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц трудоспособного возраста. Клин мед. 2009; 1: 21–4).
31. Dimov AS, Viter VI, Nevolin NI, et al. The invention — "A way of the forecast at almost healthy faces of emergence of an arterial hypertension". Priority No. 2005135180 (039328) of 14.11.2005. Patent No. 2299688 of 27.05.2007. The official bulletin of the Russian Agency according to patents and trademarks "Inventions. Useful models". 2007; 15. Russian (Димов А.С., Витер В.И., Неволин Н.И. и др. Изобретение — "Способ прогноза у практически здоровых лиц возникновения артериальной гипертонии". Приоритет № 2005135180 (039328) от 14.11.2005. Патент № 2299688 от 27.05.2007. Официальный бюллетень Российского Агентства по патентам и товарным знакам "Изобретения. Полезные модели". 2007; 15).
32. Starodubtsev IB, Leschinsky LA, Dimov AS. The invention — "A way of forecasting of a hypertensive illness". Copyright certificate No. 1782535. Official patent bulletin "Opening. Inventions". 23.12.1992; 47: 31. Russian (Стародубцев И.Б., Лещинский Л.А., Димов А.С. Изобретение — "Способ прогнозирования гипертонической болезни". Авторское свидетельство № 1782535. Официальный патентный бюллетень "Открытия. Изобретения". 23.12.1992; 47: 31).
33. Lyamina NP, Lyamina SV, Senchikhin VN, et al. Functional test for identification of latent arterial hypertension. Cardiology 2011; 4: 28–9. Russian (Лямина Н.П., Лямина С.В., Сенчихин В.Н. и др. Функциональная проба для выявления латентной артериальной гипертензии. Кардиология 2011; 4: 28–9).
34. Diagnostics and treatment of stable stenocardia. Russian recommendations of VNOK (the second revision), Cardiovascular Therapy and Prevention, 2008. Appendix 4, 7 (6). Russian (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации ВНОК (второй пересмотр), Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008, 7 (6). Приложение 4).
35. Dimov AS, Ramishvili AD, Viter VI, et al. The invention — "A way of diagnostics at almost healthy faces of preclinical stages of coronary heart disease". Priority No. 2004125190/14 (027154) of 17.08.2004. Patent No. 2275170 of 27.04.2006. The official bulletin of the Russian Agency according to patents and trademarks "Inventions. Useful models". 2006; 12: 355–6. Russian (Димов А.С., Рамишвили А.Д., Витер В.И. и др. Изобретение — "Способ диагностики у практически здоровых лиц доклинических стадий ишемической болезни сердца". Приоритет № 2004125190/14 (027154) от 17.08.2004. Патент № 2275170 от 27.04.2006. Официальный бюллетень Российского Агентства по патентам и товарным знакам "Изобретения. Полезные модели". 2006; 12: 355–356).

36. Zhuravlyov Yul, Nazarenko GI, Ryazanov VV, et al. New method of the analysis of risk of coronary heart disease with use of genomic and computer technologies. *Cardiology* 2011; 2: 19–25. Russian (Журавлев Ю.И., Назаренко Г.И., Рязанов В.В. и др. Новый метод анализа риска ишемической болезни сердца с использованием геномных и компьютерных технологий. *Кардиология* 2011; 2: 19–25).
37. Dimov AS, Tukhvatulina IM, Maksimov NI, et al. The invention — “A way of diagnostics of early stages of coronary heart disease” the Priority No. 2003121257/14 (022469) of 09.07.2003. The patent No. 2250070 of 11.10.2004 the Official bulletin of the Russian Agency according to patents and trademarks “Inventions. Useful models”. 2004; 11: 818–9. Russian (Димов А.С., Тухватулина И.М., Максимов Н.И. и др. Изобретение — “Способ диагностики ранних стадий ишемической болезни сердца” Приоритет № 2003121257/14 (022469) от 09.07.2003. Патент № 2250070 от 11.10.2004 Официальный бюллетень Российского Агентства по патентам и товарным знакам “Изобретения. Полезные модели”. 2004; 11: 818–9).
38. Boytsov SA, Nikulin NN, Yakushin SS, et al. Sudden warm death at patients with coronary heart disease (by results of the Russian multicenter epidemiological research of Incidence, mortality, quality of diagnostics and treatment of the IBS sharp forms (RESONANCE). *Russ J Cardiol* 2011; 2: 59–64. Russian (Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца (по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Российский кардиологический журнал* 2011; 2: 59–64).
39. Gafarova AV, Gafarov VV. Sudden death: results of research IT on the basis of WHO program (“Register OIM”, “Monica”). *Ross the national Congr cards*. Moscow, 2009, No. 0203, P.— 86. Russian (Гафарова А.В., Гафаров В.В. Внезапная смерть: результаты исследования ИМ на основе программы ВОЗ (“Регистр ОИМ”, “Моника”). *Росс нац конгр кард*. Москва, 2009, № 0203, С.— 86).
40. Dimov AS, Ramishvili AD, Viter VI, et al. The invention — “A way of diagnostics of a subclinical myocardial infarction at males”. Priority No. 2004134078/14 (307068) of 22.11.2004. Patent No. 2281022 of 10.08.2006. The official bulletin of the Russian Agency according to patents and trademarks “Inventions. Useful models”. 2006; 22: 601–2. Russian (Димов А.С., Рамишвили А.Д., Витер В.И. и др. Изобретение — “Способ диагностики субклинического инфаркта миокарда у лиц мужского пола”. Приоритет № 2004134078/14 (307068) от 22.11.2004. Патент № 2281022 от 10.08.2006. Официальный бюллетень Российского Агентства по патентам и товарным знакам “Изобретения. Полезные модели”. 2006; 22: 601–2).
41. Tishchenko OV. Kliniko-statisticheskoy research of mortality from a sharp myocardial infarction at a pre-hospital stage. *Health Care of the Russ Feder*. 2002; 5: 23–5. Russian (Тищенко О.В. Клинико-статистическое исследование смертности от острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе. *Здрав Росс Федер*. 2002; 5: 23–5).
42. Dimov AS, Ramishvili AD, Viter VI, et al. The invention — “A way of diagnostics of a subclinical myocardial infarction at persons with coronary heart disease”. Priority No. 2004133979/14 (036969) of 22.11.2004. Patent No. 2281021 of 10.08.2006. The official bulletin of the Russian Agency according to patents and trademarks “Inventions. Useful models”. 2006; 22: 601–1. Russian (Димов А.С., Рамишвили А.Д., Витер В.И. и др. Изобретение — “Способ диагностики субклинического инфаркта миокарда у лиц с ишемической болезнью сердца”. Приоритет № 2004133979/14 (036969) от 22.11.2004. Патент № 2281021 от 10.08.2006. Официальный бюллетень Российского Агентства по патентам и товарным знакам “Изобретения. Полезные модели”. 2006; 22: 601–1).
43. Perepech NB. Application an omega-3 of polyunsaturated fatty acids — additional possibility of improvement of the forecast of patients with coronary heart disease. *Heart: the magazine for practising doctors* 2007; 6: 64–8. Russian (Перепеч Н.Б. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот — дополнительная возможность улучшения прогноза больных ишемической болезнью сердца. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2007; 6: 64–8).
44. Dimov AS, Petrov AV, Maksimov NI, et al. The invention — “A way of the forecast of a myocardial infarction at patients with a coronary heart trouble” the Priority No. 2010141662/14 (059785) of 11.10.2010. The patent No. 2446733 — it is registered in the State register of inventions of the Russian Federation on April 10, 2012. Russian (Димов А.С., Петрова А.В., Максимов Н.И. и др. Изобретение — “Способ прогноза инфаркта миокарда у больных коронарной болезнью сердца” Приоритет № 2010141662/14 (059785) от 11.10.2010. Патент № 2446733 — зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 апреля 2012г).
45. Dimov AS, Petrov AV, Maksimov NI, et al. The invention — “A way of the forecast of emergence of chronic warm insufficiency at patients with a coronary heart trouble” the Priority No. 2010141661/14 (059784) of 11.10.2010. The patent No. 2444982 — it is registered in the State register of inventions of the Russian Federation on March 20, 2012. Russian (Димов А.С., Петрова А.В., Максимов Н.И. и др. Изобретение — “Способ прогноза возникновения хронической сердечной недостаточности у больных коронарной болезнью сердца” Приоритет № 2010141661/14 (059784) от 11.10.2010. Патент № 2444982 — зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 20 марта 2012г).
46. Mareev VYu. Whether successful treatment of ventricular violations of a rhythm of heart is possible at HSN? Problems of prevention of sudden warm death. *Magazine Warm Insufficiency* 2005; 2: 52–8. Russian (Мареев В.Ю. Возможно ли успешное лечение желудочковых нарушений ритма сердца при ХСН? Проблемы профилактики внезапной сердечной смерти. *Журнал Сердечная Недостаточность* 2005; 2: 52–8).
47. Zakirova AN, Hannanova GM, Fakhretidinova ER. Asymptomatic and malosimptomny ischemia of a myocardium at patients with a hypertensive illness. From researches to clinical practice: *Ross the national Congr cards*. 08–11.10.2002. S-Pb. P.—145. Russian (Закирова А.Н., Ханнанова Г.М., Фахретдинова Е.Р. Бессимптомная и малосимптомная ишемия миокарда у больных гипертонической болезнью. От исследований к клинической практике: *Росс нац конгр кард*. 08–11.10.2002. С-Пб., С.—145).
48. Dimov AS, Petrov AV, Maksimov NI, et al. The invention — “A way of the forecast of emergence of an arterial hypertension at patients with a coronary heart trouble”. Priority No. 2010141664/14 (059787) of 11.10.2010. The patent No. 2445913 — it is registered in the State register of inventions of the Russian Federation on March 27, 2012. Russian (Димов А.С., Петрова А.В., Максимов Н.И. и др. Изобретение — “Способ прогноза возникновения артериальной гипертонии у больных коронарной болезнью сердца”. Приоритет № 2010141664/14 (059787) от 11.10.2010. Патент № 2445913 — зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 марта 2012г).
49. National recommendations of BHOK and OCCH about diagnostics and HSN treatment (the third revision). *Magazine Warm Insufficiency* 2010; 1: 3–62. Russian (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность* 2010; 1: 3–62).
50. Dimov AS, Leschinsky LA, Starodubtsev IB, et al. The invention — “A way of diagnostics of asymptomatic warm insufficiency at patients with an arterial hypertension”. Priority certificate No. 2000109195/20 (009578) of 05.04.2001. Patent No. 2202270. The official bulletin of the Russian Agency according to patents and trademarks “Inventions. Useful models” — 20.04.2003. Ч. 2.— № .11.— П.348. Russian (Димов А.С., Лещинский Л.А., Стародубцев И.Б. и др. Изобретение — “Способ диагностики бессимптомной сердечной недостаточности у больных с артериальной гипертонией”. Приоритетное свидетельство № 2000109195/20 (009578) от 05.04.2001. Патент № 2202270. Официальный бюллетень Российского Агентства по патентам и товарным знакам “Изобретения. Полезные модели” — 20.04.2003. Ч. 2.— № 11.— С.348).
51. Mysnikov LA. Vnutrenniye of an illness of M: Medicine, 1967–680 p. Russian (Мясников Л.А. Внутренние болезни М: Медицина, 1967–680 с).

Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (6): 41–81

Поступила 11/11–2013

Принята к публикации 03/12–2013

Рабочая группа по подготовке текста:

Председатель: Мычка В.Б., д.м.н. профессор (кардиолог, Москва) — председатель секции метаболического синдрома Российского кардиологического общества.

Члены рабочей группы: Верткин А.Л. д.м.н., профессор (терапевт, Москва), Вардаев Л.И. к.м.н. (хирург, Москва), Дружилов М.А. к.м.н. (кардиолог, Петрозаводск), Ипаткин Р.В. к.м.н. (хирург, Москва), Калинин А.Л. д.м.н., профессор (кардиолог, Москва), Кузнецова И.В. д.м.н., профессор (гинеколог, Москва), Кузнецова Т.Ю. д.м.н., профессор (кардиолог, Петрозаводск), Мехтиев С.Н. д.м.н., профессор (гастроэнтеролог, Санкт-Петербург), Моргунов Ю.Л. д.м.н., профессор (эндокринолог, уролог, Москва), Миллер А.М. к.м.н. (уролог, Хабаровск), Мамедов М.Н. д.м.н., профессор (кардиолог, Москва), Осипова И.В. д.м.н. профессор (терапевт, Барнаул), Пушкарь Д.Ю. д.м.н., профессор (уролог, Москва), Тапильская Н.И. (гинеколог, Санкт-Петербург), Титаренко В.Л. (хирург, Москва), Чумакова Г.А. д.м.н., профессор (кардиолог, Барнаул), Щекотов В.В. д.м.н., профессор (кардиолог, Пермь).

Состав Комитета экспертов:

Аганезова Н.В. д.м.н., профессор (гинеколог, Санкт-Петербург), Аметов А.С. д.м.н., профессор (эндокринолог, Москва), Антропова О.Н. д.м.н. (кардиолог, Барнаул), Балан В.Е. д.м.н., профессор (гинеколог, Москва), Богачев Р.С. д.м.н., профессор (кардиолог, Калининград), Демидова Т.Ю. д.м.н., профессор (эндокринолог, Москва), Драпкина О.М. д.м.н., профессор (гастроэнтеролог, Москва), Луцевич О.Э. д.м.н., профессор (хирург, Москва), Наумов А.В. д.м.н., профессор (терапевт, Москва), Оганов Р.Г. д.м.н., профессор, академик РАМН (кардиолог, Москва), Паценко М.Б. к.м.н. (терапевт, Москва), Пырикова Н.В. к.м.н. (кардиолог, Барнаул), Сигал А.С. д.м.н., профессор (уролог, Москва), Салов И.А. д.м.н., профессор (гинеколог, Саратов), Сметник В.П. д.м.н., профессор (гинеколог, Москва), Теблов К.И. д.м.н., профессор (терапевт, Москва), Толстов С.Н. к.м.н. (кардиолог, Саратов), Ульрих Е.А. д.м.н., профессор (гинеколог, Санкт-Петербург), Фисун А.Я. (терапевт, Москва), Юренева С.В. д.м.н., профессор (гинеколог, Москва), Яшков Ю.И. д.м.н., профессор (хирург, Москва).

Experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (6): 41–81

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Мычка В.Б.

e-mail: victoria-mychka@yandex.ru

Оглавление

Введение	43
Факторы, влияющие на развитие метаболического синдрома	43
Определение метаболического синдрома	45
Критерии диагностики метаболического синдрома	45
Формулировка диагноза при метаболическом синдроме	45
Примеры диагностических заключений	45
Диагностика метаболического синдрома на уровне первичного звена здравоохранения	46
Диагностика метаболического синдрома в условиях стационаров и специализированных клиник	47
Методы диагностики метаболического синдрома	48
Основные принципы лечения метаболического синдрома	52
Немедикаментозное лечение ожирения	53
Медикаментозное лечение ожирения	55
Хирургическое лечение ожирения	55
Коррекция гипергликемии	59
Гиполипидемическая терапия метаболического синдрома	60
Корректоры метаболизма	62
Антигипертензивная терапия	62
Антиагрегантная терапия	64
Особенности коррекции дисгормональных факторов риска метаболического синдрома у женщин	64
Лечение андрогенного дефицита у мужчин с метаболическим синдромом	65
Нарушения дыхания во время сна обструктивного характера у больных с метаболическим синдромом	66
Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит	69
Метаболический синдром у детей и подростков	79
Алгоритм лечения больных с метаболическим синдромом	79
Литература	79

Список сокращений и условных обозначений

АГ — артериальная гипертония	НТГ — нарушение толерантности к глюкозе
АД — артериальное давление	ОИМ — острый инфаркт миокарда
АКТГ — адренокортикотропный гормон	ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
АЛТ — аланинаминотрансфераза	ОТ — окружность талии
АО — абдоминальное ожирение	ОХС — общий холестерин
АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина	ПЖ — правый желудочек
АСГ — алкогольный стеатогепатит	ПКН — печеночно-клеточная недостаточность
АСТ — аспартатаминотрансфераза	ПЛВ — потеря лишнего веса
БЖ — бондажирование желудка	ПОМ — поражение органов-мишеней
БПШ — билиопанкреатическое шунтирование	ПСГ — полисомнография
БКК — блокаторы кальциевых каналов	ПТТГ — пероральный тест толерантности к глюкозе
ГБ — гипертоническая болезнь	ПЭ — побочные эффекты
ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза	РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ГИ — гиперинсулинемия	РГ — рукавная гастрэктомия
ГТГ — гипертриглицеридемия	САД — систолическое артериальное давление
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома	СД — сахарный диабет
ГШ — гастрешунтирование	СЖК — свободные жирные кислоты
ДАД — диастолическое артериальное давление	СМАД — суточное мониторирование АД
ДЛП — дислипотеинемия	СНС — симпатическая нервная система
ЖГ — жировой гепатоз	СОАС — синдром обструктивного апноэ во время сна
ЗГТ — заместительная гормональная терапия	СПКЯ — синдром поликистозных яичников
ИАГ — индекс апноэ-гипноэ	СРБ — С-реактивный белок
ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	СС — сердечно-сосудистые
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ИМТ — индекс массы тела	ССР — сердечно-сосудистый риск
ИР — инсулинорезистентность	ССС — сердечно-сосудистые события
КТ — компьютерная томография	ТГ — триглицериды
ЛЖ — левый желудочек	ТТГ — тест толерантности к глюкозе
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности	ТЭЖ — толщина эпикардияльного жира
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности	УДХК — урсодезоксихолиевая кислота
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности	УЗИ — ультразвуковое исследование
МАУ — микроальбуминурия	ФР — факторы риска
МРТ — магнитно-резонансная томография	ХС — холестерин
МС — метаболический синдром	ЦП — цирроз печени
НАЖБ — неалкогольная жировая болезнь печени	ЭАГ — эссенциальная АГ
НАСГ — неалкогольный стеатогепатит	NO — оксид азота

Введение

Ожирение в XXI веке является одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2025г ~1,5 млрд. населения будут иметь избыточную массу тела, а ~500 млн. — ожирение. Известно, что ожирение является одним из основных ФР развития и прогрессирования ИБС, АГ, СД 2 типа, заболеваний печени, почек, репродуктивной системы, онкопатологии и др.

Связь между ожирением и СС патологией определяется не только общим количеством жировой ткани в организме, но и характером ее распределения. Так, лица с АО, характерным для МС, чаще имеют атерогенный липидный профиль крови и высокий ССР.

Эксперты ВОЗ охарактеризовали МС, как “пандемию XXI века”. Распространенность МС составляет 20–40%. Чаще встречается у лиц среднего и старшего возрастов (30–40%). СС заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него. Наличие МС в 3–6 раз повышает риск развития, как СД типа 2, так и АГ. МС ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов. Это проявляется в снижении фильтрационной функции почек, микроальбуминурии, повышении жесткости артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции, увеличении размеров полости ЛЖ, утолщении стенки сонной артерии. Причем, многие из этих нарушений проявляются независимо от наличия АГ. Одним из серьезных проявлений МС является неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит. Изменения в эндокринной системе, вызванные увеличением объема висцерального жира, являются причиной нарушения функции репродуктивной системы как у мужчин, так и у женщин. Однако, практически все эти изменения являются обратимыми и при своевременном их выявлении и коррекции можно сохранить здоровье и качество жизни пациентам.

Рекомендации по МС ВНОК от 2009 года уже давно нуждаются в коррекции и не могут сегодня служить руководством для врачей в связи с появлением новых научных данных. Например, оригинальный препарат сибутрамина (меридиа) изъят из обращения во всех странах мира, включая Россию. Обращение FDA от 29 января 2010г сообщило о результатах завершившегося многоцентрового плацебо-контролируемого исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial). В нем участвовало 10 тыс. пациентов с избыточной массой тела или с ожирением с СД или коронарной болезнью сердца, периферическим атеросклерозом или инсультом в анамнезе, а также с другими СС ФР. Риск СС осложнений был достоверно выше у пациентов принимающих сибутрамин в сравнении

с группой плацебо 11,4% против 10%, соответственно ($p=0,0023$). В 2010 году в British Medical Journal было опубликовано сообщение от имени Европейского Медицинского Агентства о запрете использования росиглитазона в Европе, в связи с повышением риска развития сердечной недостаточности. В США он применяется по сей день, но на крайне ограниченных условиях. Изменились подходы к началу антигипертензивной терапии у больных с МС и другие изменения.

Кроме того, МС относится к коморбидным состояниям и требует мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению. Эксперты по МС различных медицинских специальностей предложили внести существенные дополнения в Российские рекомендации 2009г, которые носили узкоправленный характер. Дополнения содержат сведения о дисгормональных причинах МС с учетом гендерных особенностей, роли стресса в развитии МС, поражении печени при ожирении, эпикардальном ожирении, хирургическом лечении ожирения и других проблемах. Такой всесторонний подход к ведению, диагностике и лечению больных с МС позволит снизить вероятность жизнеугрожающих осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

Факторы, влияющие на развитие метаболического синдрома

Генетическая предрасположенность. Формирование МС генетически детерминировано. Известен ген к инсулиновым рецепторам, который локализуется на 19-й хромосоме. Описано более 50 мутаций этого гена.

Существует множество исследований семей, обширных родословных и близнецов, родственники которых страдали СД типа 2. Результаты этих исследований позволили прийти к твердому убеждению, что ИР может быть генетически обусловлена. ГИ и ИР выявлялись у потомков родственников, имевших в анамнезе СД типа 2.

Избыточное питание. Наиболее важными факторами внешней среды, способствующими развитию МС, являются избыточное употребление пищи, содержащей жиры и низкая физическая активность. В основе накопления жировых масс в организме лежит переизбыток животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, происходит развитие и прогрессирование ожирения. Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку. Кроме того, жиры более калорийны, чем белки и углеводы, 1 грамм жира содержит 9 ккал, тогда как

белки и углеводы — по 4 ккал. Поэтому при употреблении жиров организм получает в 2 раза больше калорий, чем при употреблении белков и углеводов при одинаковом объеме пищи.

Гиподинамия. Снижение физической активности — второй по значимости после переедания фактор внешней среды, способствующий развитию ожирения и ИР. При гиподинамии происходит замедление липолиза и утилизации ТГ в мышечной и жировой ткани, и снижение транслокации транспортеров глюкозы в мышцах, что и приводит к развитию ИР.

Артериальная гипертензия. АГ является одним из основных симптомов, объединенных в понятие МС. В ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС. Длительная, нелеченная или плохо леченная АГ вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, к относительной ГИ и ИР.

Стресс. Стресс является независимым ФР развития ССЗ и неблагоприятных исходов. Лица, испытывающие стресс, склонны к нерациональному питанию (переедание, не соблюдение режима питания, недостаточное употребление овощей и фруктов), курению, чрезмерному употреблению алкоголя, гиподинамии. Стресс приводит к АГ, ИР, повышению уровня гликемии и ДЛП (ТГ, ОХС и ХС ЛПНП).

В ряде исследований, проведенных у лиц, испытывающих стресс на работе, показана высокая частота нарушений липидного обмена, абдоминального ожирения, АГ и МС.

Гормональный дисбаланс как фактор риска метаболического синдрома у женщин. Высокий-нормальный уровень тестостерона или его умеренное повышение при функциональной яичниковой гиперандрогении (СПКЯ) у женщин репродуктивного возраста и при снижении эстрогенпродуцирующей функции яичников у женщин в пери- и постменопаузе ассоциирован с повышением риска МС.

Это обусловлено эффектами тестостерона в женском организме, приводящими к накоплению висцеральной жировой ткани, усугублению ИР, накоплению атерогенных липидов. В период между 50 и 59 годами у 60% женщин в популяции отмечается увеличение МТ на 2,5–5 кг и более. Одновременно осуществляется постепенный переход от гиноидного к андроидному типу распределения жира, зависящему от формирующегося на фоне снижения продукции эстрогенов относительного преобладания андрогенов, секреция которых в яичниках и надпочечниках в этот отрезок жизни практически не меняется. Увеличение МТ, обусловленное возрастными особенностями метаболизма, в совокупности со сдвигом баланса андрогены/эстрогены в сторону андрогенов приводит к разви-

тию абдоминального ожирения. Смещение баланса половых стероидов влияет на метаболизм и путем непосредственного воздействия на жировой обмен, в результате формируются характерные изменения липидного спектра (повышение ЛПНП, снижение ЛПВП), увеличивающие риск ССЗ.

Вне зависимости от возраста выключение менструальной функции, связанное с прекращением овариальной продукции стероидных гормонов (менопауза), увеличивает риск МС. Это связано как с относительным избытком андрогенов, так и абсолютным дефицитом эстрогенов. Эстрогенный дефицит реализует свое негативное влияние на сердечно-сосудистую систему посредством нескольких механизмов, среди которых следует особо отметить эндотелиальную дисфункцию и формирование АГ. В условиях эстрогенного дефицита нарушаются функции эндотелия, что характеризуется повышением содержания ЭТ-1 и тромбксана-А2, и снижением синтеза NO и уровня простаглицлина. Таким образом, эстрогенный дефицит становится одним из факторов повышения АД, и эта тенденция четко прослеживается в постменопаузе, когда у существенной части женщин регистрируется повышенный уровень АД, с трудом поддающийся контролю, а уровень АД начинает превышать показатели мужчин того же возраста.

Стойкое снижение секреции прогестерона, эндогенного ингибитора рецепторов минералокортикоидов, у молодых женщин с хронической ановуляторной дисфункцией яичников или пациенток, находящихся в возрасте менопаузального перехода и постменопаузы, связано с избыточной активацией РААС и вытекающими отсюда последствиями. При сохраненной овариальной секреции эстрогенов ситуация усугубляется стимулирующим действием эстрадиола на синтез ангиотензиногена. Именно поэтому первые подъемы АД у женщин фиксируются задолго до наступления менопаузы, еще при сохраненном ритме менструаций, но при постепенной утрате овуляторной функции яичников. Тот же механизм потери прогестерона вовлечен в формирование висцерального ожирения у женщин. Отсутствие антиминералокортикоидных влияний прогестерона позволяет альдостерону активизировать компоненты РААС, расположенные в жировой ткани. Вследствие действия альдостерона на адипоциты усиливаются процессы их дифференцировки, что приводит к увеличению массы висцерального жира.

Таким образом, гормональный дисбаланс в период пери- и постменопаузы ассоциирован с прибавкой массы тела из-за избытка андрогенных и недостатка прогестероновых влияний, а также с повышением АД из-за эндотелиальной дисфункции, обусловленной дефицитом эстрогенов. Дополнительный вклад недостаточности женских поло-

вых гормонов в патогенез МС настолько весом, что позволяет обосновать концепцию “менопаузального метаболического синдрома”, акцентирующую необходимость рассматривать проявления МС у женщин в постменопаузе в контексте гормонального статуса.

Приобретенный андрогенный дефицит у мужчин, как причина развития метаболического синдрома. С возрастом у мужчин наблюдается постепенное снижение уровня тестостерона. Снижение тестостерона ассоциировано с ДЛП, ИР, ожирением и АГ, являющимися частью МС и ССЗ. Низкий уровень тестостерона не только ассоциирован с уже имеющимися вышеперечисленными состояниями, но также предрасполагает к их развитию.

Определение метаболического синдрома

МС характеризуется увеличением объема висцерального жира и снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов, АГ, атеросклероза, заболеваний печени, почек, репродуктивной системы, онкопатологии, что повышает риск сердечной-сосудистой и общей смертности.

Критерии диагностики метаболического синдрома

ОСНОВНОЙ ПРИЗНАК: центральный (абдоминальный) тип ожирения — ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ:

- АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.),
- повышение уровня ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л),
- снижение уровня ХС ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин),
- повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л,
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л),
- НТГ (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и 2-х из дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС.

Формулировка диагноза метаболического синдрома

Важным фактором, связывающим ИР с абдоминальным ожирением, дислипидемией, нарушением углеводного, пуринового обменов и АГ, является ГИ. Определенное время ГИ компенсирует углеводный обмен и поддерживает нормогликемию, что также может “маскировать” признаки нарушения липидного обмена. Этим объясняется в ряде случаев присутствие не всех из перечисленных дополнительных симптомов у больных. Оценить чувствительность к инсулину и уровень инсулина

возможно только в хорошо оснащенных клиниках. Результаты исследований установили, что эти показатели с высокой степенью достоверности взаимосвязаны с уровнем ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, мочевой кислоты и АД. ГИ можно рассматривать как предиктор АГ.

АГ может не выявляться на ранних стадиях МС. Таким образом, отсутствие АГ не исключает наличия у пациента с абдоминальным типом ожирения МС.

Отсутствие у больных с МС каких-либо из дополнительных симптомов не дает основания трактовать его как “неполный”, или наоборот наличие всех из указанных симптомов нельзя расценивать как “полный” МС. Эти формулировки не имеют под собой никаких патогенетических и клинических оснований. Также неприемлемы определения “компенсированный” и “декомпенсированный” МС, так как они не несут никакой смысловой нагрузки.

Если у больного с типичной картиной МС выявляются признаки атеросклероза или развивается СД типа 2, в таких случаях логично расценивать ситуацию, как МС, осложненный развитием атеросклероза или СД.

Диагноз “метаболический синдром” в МКБ — 10 (ВОЗ, 1998) отсутствует. Рубрицированы лишь ЭАГ (ГБ) — код I 10 и ожирение — код E 66.9. В диагнозе может быть либо двойная кодировка (I 10 и E 66.9), в зависимости от превалирования тот или иной код ставится на первое место. В диагностических заключениях описываются все составляющие данного симптомокомплекса.

Так как повышение АД при МС является следствием абдоминального ожирения, ИР и ГИ. АГ при этом состоянии носит вторичный характер и является симптоматической, за исключением случаев, когда ГБ возникала до появления признаков МС.

Примеры диагностических заключений

Диагноз: Артериальная гипертензия 2 степени, риск 2 (высокий).

Ожирение I ст. (абдоминальный тип). Нарушение толерантности к глюкозе.

Диагноз: Артериальная гипертензия 1 степени, риск 3 (высокий).

Ожирение III ст. (абдоминальный тип). Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе. Гиперурикемия.

Диагноз: Артериальная гипертензия 3 степени, риск 4 (очень высокий).

Ожирение II ст. (абдоминальный тип). Гипертриглицеридемия. Гипергликемия натощак. Гиперурикемия.

Диагноз: Артериальная гипертензия 3 степени, риск 4 (очень высокий).

Ожирение II ст. (абдоминальный тип). Дислипидемия.

Диагноз: Ожирение I ст. (абдоминальный тип). Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе.

Диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Риск 4 (очень высокий). Ожирение II ст. (абдоминальный тип). Нарушение толерантности к глюкозе.

Диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Риск 4 (очень высокий). Ожирение II ст. (абдоминальный тип). Нарушение толерантности к глюкозе.

Диагностика метаболического синдрома на уровне первичного звена здравоохранения (в условиях городских, районных поликлиник)

Метаболический синдром развивается постепенно, и длительное время протекает без явной клинической симптоматики. Наличие МС можно предположить уже при внешнем осмотре пациента и сборе анамнеза. Абдоминальный тип ожирения можно распознать по характерному распределению жировой ткани. Это андроидный тип ожирения, с преимущественным отложением жира в области живота и верхнего плечевого пояса (тип “яблоко”), в отличие от гиноидного (тип “груша”) с отложением жира в области бедер и ягодиц.

При абдоминальном ожирении увеличение ОТ отражает суммарное увеличение объема подкожной и висцеральной жировой ткани, расположенной вокруг брыжеечных петель, в большом и малом сальниках, в ретроперитонеальном пространстве.

В отличие от жировой ткани подкожно-жировой клетчатки висцеральный жир представляет собой жировую ткань, являющуюся гормонально-активной и продуцирующей большое количество биологически активных веществ — адипокинов, хемокинов, цитокинов, гормонально-активных протеинов, активно участвующих в развитии метаболических нарушений, процессах воспаления, тромбообразования и атерогенеза. Нейрогуморальная активность висцерального жира ассоциирована с метаболическими нарушениями (дислипидемией, ИР и СД 2 типа), АГ, а адипокины висцеральной жировой ткани рассматриваются в качестве одного из основных факторов, приводящих к кардиоваскулярному ремоделированию. Именно висцеральное, а не подкожное ожирение ассоциировано с МС.

При прогрессировании ожирения отложение гормонально-активной жировой ткани происходит в таких эктопических локальных жировых депо, как эпикардиальное, периваскулярное, паранефральное.

Эпикардиальный жир является депозитом висцерального жира вокруг сердца, располагается

между миокардом и висцеральным перикардом преимущественно в атриовентрикулярной и межжелудочковой бороздах, а также по ходу коронарных артерий, имеет мезодермальное происхождение и кровоснабжается ветвями коронарных артерий, при этом отсутствует фасция, разделяющая миокард и эпикардиальный жир, и эти ткани имеют общую микроциркуляцию.

Было показано, что ТЭЖ коррелирует в первую очередь с количеством абдоминального висцерального жира, а не с показателями, отражающими наличие избыточной массы тела. Результаты мета-анализа 9 исследований показали корреляцию ЭхоКГ определяемой ТЭЖ с наличием МС вне зависимости от используемых критериев диагностики данного состояния, причем различия показателя были обусловлены этнической принадлежностью.

В ряде многочисленных исследований было установлено, что ТЭЖ связана с выраженностью различных компонентов и маркеров МС (ДАД, СРБ, фибриноген, индексом ИР НОМА-IR, липидами плазмы), коррелирует с маркерами нейрогуморальной активности висцерального жира (резистин, лептин, адипонектин), наличием субклинических органных поражений и факторов высокого кардиоваскулярного риска.

Таким образом, ТЭЖ, ассоциированная с различными факторами ССР, может играть роль в развитии ожирением-обусловленного атеросклероза, о чем свидетельствуют результаты исследований об атерогенном эффекте эпикардиального жира на развитие коронарной болезни сердца и ее субклинических маркеров, сочетании параметров эпикардиальной жировой ткани с морфологическими характеристиками атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, степени тяжести стенозирующего коронарного атеросклероза, наличием субклинического каротидного атеросклероза.

Известно, что гормонально-метаболические сдвиги, характерные для ожирения, могут напрямую воздействовать на структуру миокарда. Повышенный уровень адипокинов и ангиотензина-II вызывает пролиферацию фибробластов и нарастание продукции коллагена, ведущих к выраженному фиброзу эпикардиальной ткани, который при эпикардиальном ожирении развивается быстрее и может предшествовать развитию гипертрофии миокарда левого желудочка, в результате чего увеличивается его жесткость и возникает картина диастолической дисфункции. В ряде исследований было показано, что ТЭЖ ассоциируется с нарушенной диастолической функцией левого желудочка, с ремоделированием левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. При этом висцеральное ожирение и, в частности, эпикардиальное, является фактором прогрессирования фиброза не только миокарда, но и артериальной сосудистой

стенки, что отражает наличие ассоциации ТЭЖ с параметрами артериальной жесткости (скоростью пульсовой волны).

Все это позволяет предложить использование ТЭЖ в качестве дополнительного и возможно даже альтернативного по отношению к ОТ критерия висцерального ожирения при диагностике МС. Кроме того, изучение ТЭЖ с помощью эхокардиографии может стать потенциально простым и воспроизводимым методом оценки вероятности наличия маркеров субклинической стадии ССЗ, в первую очередь субклинического атеросклероза, что будет полезным для прогнозирования величины ССР дополнительно к его оценке с помощью шкал-рискометров (SCORE, PROCAM).

При наличии у пациента абдоминального типа ожирения необходимо подробно выяснить анамнез заболевания, жизни, наследственности и провести дополнительные исследования. Это может иметь значение не только для диагностики МС, оценки прогноза, но и при определении тактики лечения.

Рекомендуемые исследования:

- Взвешивание пациента и измерение роста для вычисления ИМТ.

- Наиболее простой метод косвенного определения абдоминального типа ожирения состоит в антропометрическом измерении ОТ.

- Биоимпедансометрия — скрининговый метод оценки состава тела, включающий содержание общего и висцерального жира

- Прямая оценка висцерального жира, например, ТЭЖ с помощью ЭхоКГ.

- Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы в крови натощак и через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы — ПТТГ.

- Определение в крови показателей липидного обмена (ОХС и ТГ).

- Определение уровня мочевой кислоты.

- Измерение уровня АД методом Короткова.

- Определение уровня общего тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды и расчет свободного тестостерона.

Диагностика метаболического синдрома в условиях стационаров и специализированных клиник

Диагностические возможности специализированных стационаров и клиник позволяют расширить возможности выявления МС за счет определения более полного липидного спектра и мониторинга уровня АД. В таких лечебных учреждениях существует возможность определения уровня инсулина в крови по показателям иммунореактивного инсулина и С-пептида, на основании изучения которых можно выявить ГИ и оценить чувствитель-

ность периферических тканей к инсулину. Эти показатели позволят наиболее точно и корректно судить о наличии у больного МС и определить тактику лечения.

Рекомендуемые исследования:

- Определение степени ожирения путем вычисления ИМТ.

- Измерение ОТ для установления типа ожирения.

- Определение ТЭЖ по ЭхоКГ

- Определение массы абдоминального жира методом КТ или МРТ — только для научных исследований.

- Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы в крови натощак и через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы — или ПТТГ.

- Выявление ИР:

- Непрямые методы с оценкой эффектов эндогенного инсулина:

- ПТТГ с определением инсулина

- Внутривенный ТТГ

- Прямые методы, оценивающие эффекты инсулина на метаболизм глюкозы (для научных исследований):

- Инсулиновый тест толерантности

- Эугликемический гиперинсулинемический клэмп

- Выявление АГ:

- Офисное измерение АД

- СМ АД

- Определение необходимых лабораторных показателей:

- ОХС в сыворотке крови

- ТГ в сыворотке крови

- ХС ЛПВП в сыворотке крови

- ХС ЛПНП в сыворотке крови

- Мочевой кислоты в сыворотке крови

- Наличие МАУ

- Определение показателей гемостаза (ингибитор активатора плазминогена-1, фибриноген, фактор VII, фактор Виллебранда и т.д.)

- При необходимости дифференциальной диагностики МС с болезнью Иценко-Кушинга, акромегалией, феохромоцитомой, гипотиреозом и другими эндокринными заболеваниями, сопровождающимися АГ, ожирением и ИР необходимо проведение дополнительных методов обследования:

- КТ или МРТ гипофиза и надпочечников

- УЗИ щитовидной железы

- Определение содержания в крови гормонов (кортизола, альдостерона, ренина, АКТГ, пролактин, гормона роста, тиротропного гормона, трийодтиронина, тироксина и т.д.)

- Определение уровня общего тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды и расчет свободного тестостерона.

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

Типы массы тела	ИМТ (кг/м ²)	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	40	Чрезвычайно высокий

Методы диагностики метаболического синдрома

Выявление ожирения. Взвешивание производится на стандартизованных весах. Во время взвешивания на пациенте не должно быть тяжелой одежды и обуви. Пациентов следует взвешивать каждый раз в сходной одежде и примерно в одно и то же время дня.

Расчет ИМТ

ИМТ (индекс Кетле) определяется по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{ВЕС (кг)} / \text{рост (м)}^2$$

По показателю ИМТ можно определить степень ожирения и степень риска сердечно — сосудистых осложнений (таблица 1).

Измерение окружности талии. Для выявления типа ожирения и его выраженности производится измерение ОТ.

ОТ измеряют в положении стоя, на пациентах должно быть только нижнее белье. Точкой измерения является середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Она необязательно должна находиться на уровне пупка. Мерную ленту следует держать горизонтально.

Показатель ОТ в некоторых исследованиях применяется как самостоятельный признак АО и косвенный признак ИР. Показатель ОТ отражает высокодостоверные взаимосвязи АО со снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, ГИ и АГ.

При ОТ >94см у мужчин и >80 см у женщин можно предположить наличие у пациента АО.

Более точное определение массы висцерального жира возможно при КТ или МРТ.

Неинвазивные методы оценки жировой ткани и висцерального жира. Биоимпедансометрия — точная и доступная оценка состава тела, результаты которой сопоставимы с данными эталонного метода МРТ.

Биоимпедансометрия является скрининговым методом, вошедшим в стандарты обследования в Центрах здоровья в рамках государственной программы по формированию здорового образа жизни “Здоровая Россия”. Метод биоэлектрического импеданса основан на измерении параметров электрического импеданса (активного сопротивления)

с использованием слабых электрических импульсов (50 КГц), которые свободно проходят через жидкие составляющие мышечных тканей и с трудом через жировую ткань.

Метод позволяет оценивать абсолютные и относительные значения компонентов состава тела (воды, мышечной и жировой ткани), измерять содержание висцерального жира ($\geq 130\text{см}^2$ сочетается с ИР и метаболическими нарушениями), определять основной обмен, риск развития МС.

Диапазон 1–12 указывает на нормальное содержание висцерального жира, диапазон 13–59 на повышенный уровень висцерального жира. Использование данного критерия позволяет уточнить ССР, как у лиц с нормальной, так и повышенной ОТ, составить эффективные индивидуальные диетологические рекомендации.

Измерение ТЭЖ. В 2003г Iacobellis, et al. впервые описали новый метод изучения висцерального жира, который заключался в определении ТЭЖ с помощью трансторакальной ЭхоКГ. Согласно ему, степень эпикардального ожирения можно оценить с помощью определения линейной ТЭЖ ЭхоКГ в В-режиме в стандартной левой парастернальной позиции по длинной и короткой оси ЛЖ.

Измерение ТЭЖ в этой позиции является наиболее оптимальным, т.к. позволяет наиболее точно визуализировать и измерить ТЭЖ за ПЖ, местом его наибольшего скопления. ЭЖ определяется как ЭХО — негативное пространство между свободной стенкой миокарда ПЖ и висцеральным листком перикарда, его толщина измеряется перпендикулярно свободной стенки ПЖ в конце систолы в 3 последовательных сердечных сокращениях (фиксировать среднее значение). Измерение необходимо проводить по линии максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу, которое должно использоваться как анатомический ориентир. В парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне папиллярных мышц ТЭЖ измеряется также за свободной стенкой ПЖ по линии перпендикулярной межжелудочковой перегородки.

В настоящий момент не найдена та универсальная количественная единица ТЭЖ, при которой можно говорить о повышенном ССР у пациентов, не определена верхняя граница нормы для данного

параметра. Многочисленные исследования по оценке ТЭЖ проводились на группах лиц, различающихся по полу, возрасту, уровню АД, наличию кардиометаболических ФР и ССЗ, что не позволяет использовать единую величину ТЭЖ для оценки вероятности наличия субклинических или клинически значимых ПОМ и величины ССР для всех групп пациентов. Этот факт требует, вероятно, установления пороговых величин ТЭЖ в зависимости от пола, возраста, уровня АД и наличия других факторов ССР.

Для пациентов с АО в возрасте от 30 до 55 лет и асимптомных в отношении ССЗ целесообразно использовать величину ТЭЖ в 6 мм в качестве пороговой при оценке вероятности наличия субклинических органических поражений, в первую очередь, МАУ, субклинического каротидного атеросклероза и повышенной сосудистой жесткости.

Выявление артериальной гипертензии. АГ является одним из симптомов, составляющих МС. У больных с метаболическими нарушениями АГ имеет свои особенности: более выраженные нарушения суточного ритма АД, более высокие показатели нагрузки давлением в ночные часы и повышенную вариабельность по сравнению с больными ГБ без метаболических нарушений.

АГ можно выявить путем офисного измерения АД по методу Короткова либо методом СМАД.

Правила измерения АД:

АД в положении сидя измеряют утром в одно и то же время при каждом визите

АД нужно измерять на одной и той же руке, используя точно откалиброванный тонометр; необходимо применять манжетку соответствующего размера и отмечать использование манжетки иного размера и все другие изменения процедуры измерения АД

Пациент должен сидеть в кресле, его рука должна лежать на подлокотнике примерно на уровне сердца; перед измерением АД пациент должен отдыхать в кресле не менее 5 мин

Пациенты не должны курить или употреблять содержащие кофеин напитки по меньшей мере в течение 30 мин, предшествующих измерению АД

Повторное измерение АД производится через 3–5 мин. Если различие диастолического АД при этих двух измерениях будет менее 5 мм рт.ст. — производится третье измерение АД и средняя величина между тремя измерениями заносится в индивидуальную карту больного.

Если различие ДАД при первых двух измерениях составит >5 мм рт.ст., то измерения необходимо повторить после не менее чем 15-минутного отдыха пациента.

При первом посещении пациента АД измеряется на обеих руках как стоя, так и сидя.

Манжетку для измерения АД накладывают на руку с наибольшим значением АД при наличии

значимых различий этого показателя на руках. Она подбирается соответственно размеру руки и должна охватывать не менее 80% окружности плеча. Стандартная манжетка должна быть шириной 13–15 см и длиной 30–35 см. Имеются также манжетки большего и меньшего, чем стандартный размеров. Нижний край манжетки должен находиться на 2 см выше локтевой ямки. При несоблюдении этих условий показатели измерений могут быть искажены — повышены, либо понижены.

Офисное измерение АД не позволяет оценить особенности суточного профиля АД. Кроме того, применение только этого метода в ряде случаев может приводить к гипердиагностике в связи с существованием феномена “белого халата”.

Методика СМАД позволяет тщательно изучить суточный профиль АД, вариабельность, степень ночного снижения и утренних подъемов АД. У пациентов с МС при нормальных дневных показателях АД возможно отсутствие его адекватного снижения в ночные часы, что является характерным для данной категории больных. Эти данные можно получить только с применением СМАД.

Интервалы измерений в дневные часы должны составлять 15 мин, а в ночные часы — 30 мин. Именно при соблюдении таких интервалов результаты будут статистически достоверны. Устанавливать монитор необходимо в утренние часы. Исследование должно продолжаться 26–28 ч. Его целесообразно проводить в течение обычного рабочего дня и для сравнения в течение выходного дня. Пациент должен вести дневник, в котором будут отражены его действия, периоды отдыха и сна, жалобы. Данные СМАД можно анализировать при наличии 85% успешных измерений. Нормальными значениями АД для периода бодрствования приняты 135/85 мм рт.ст., а для периода сна — 120/70 мм рт.ст. Допустимая степень снижения АД в ночные часы составляет 10–20%. Различные приборы для измерения СМАД имеют свою программу обработки результатов. Существуют стандартные и дополнительные показатели СМАД.

К стандартным показателям СМАД относятся:

- средние, максимальные и минимальные показатели САД, ДАД, пульсового АД, частоты сердечных сокращений за сутки, в дневные и ночные часы;

- показатели нагрузки давлением (индекс площади, индекс времени, индекс измерений) в разные периоды суток;

- вариабельность САД, ДАД, пульсового АД и частоты сердечных сокращений в разное время суток;

- суточный индекс, характеризующий степень ночного снижения АД.

Методы диагностики инсулинорезистентности.

Существуют прямые и непрямые методы оценки действия инсулина.

Непрямые методы направлены на оценку эффектов эндогенного инсулина. К ним относятся: пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), внутривенный глюкозотолерантный тест (ВВГТТ).

При проведении прямых методов осуществляется инфузия инсулина и оцениваются его эффекты на метаболизм глюкозы. К ним относятся: инсулиновый тест толерантности (ИТТ), эугликемический гиперинсулинемический клэмп тест (ЭГК), инсулиновый супрессивный тест (ИСТ)

ПГТТ — самый простой способ определения нарушения чувствительности тканей к инсулину. Методика проведения теста состоит в измерении уровней глюкозы и инсулина в крови натощак и через 30, 60, 90 и 120 мин после приема внутрь пациентом 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды. Определение уровня плазменной концентрации инсулина широко используется как косвенный способ оценки чувствительности к инсулину. Оценивается уровень инсулина как натощак, так и после нагрузки глюкозой. Значимая ИР приводит к возрастанию плазменных показателей инсулина. В ряде исследований для оценки действия инсулина используется гликемический индекс, рассчитываемый по соотношению содержания глюкозы натощак к инсулину натощак, а также инсулин-глюкозный индекс, представляющий собой отношение площади под кривой инсулина к площади под кривой глюкозы.

Инсулин-модифицированный ВВГТТ.

Основные преимущества ВВГТТ по сравнению с ПГТТ заключаются в том, что абсорбция глюкозы происходит быстрее и не зависит от функционирования кишечной стенки. Кроме того, ВВГТТ — динамический тест, позволяющий воспроизвести нормальную физиологическую модель действия инсулина. В отличие от ЭГК теста ВВГТТ позволяет оценить обе фазы секреции инсулина. К недостаткам метода ВВГТТ относится сложность его выполнения: требуется два внутривенных доступа, пробы крови забираются часто (15 раз) в течение длительного времени (3 ч.)

Методика проведения теста:

Проведение теста начинают в период с 8.30 до 9.00 часов утра после 30 мин отдыха в положении лежа. Во время проведения теста пациенты должны находиться в расслабленном состоянии, исключаются курение, прием пищи и воды, физические нагрузки. Тест проводится не менее чем через 12 ч после последнего приема пищи.

В стерильных условиях устанавливают два кубитальных венозных катетера. В один из них с целью стимуляции эндогенной секреции инсулина болюсно вводят 40% раствор глюкозы в течение 2-х мин из расчета 0,3 г/кг массы тела с последующим частым (15 раз за 3 ч) забором крови для определения уровней глюкозы, инсулина и С-пептида. На 20-й

мин от введения глюкозы внутривенно болюсно вводят инсулин короткого действия из расчета 0,03 Ед/кг массы тела. Схема забора крови: —10,—5, 2, 4, 8, 19, 22, 25, 27, 30, 40, 50, 70, 90 и 180 мин (за 0 точку принимают время введения глюкозы). Образцы крови центрифугируют со скоростью 3000 оборотов в мин в течение 30 мин.

Для интерпретации полученных результатов используется модель, предложенная Bergman, et al. За нормальную чувствительность к инсулину принимались значения индекса $S_I = 4,0 \times 10^{-4} - 8,0 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1} (\text{мкЕдмл})^{-1}$.

Общепризнано, что “золотым стандартом” для определения чувствительности тканей к инсулину является метод ЭГК. В его основе лежит прерывание физиологической взаимосвязи уровня глюкозы и инсулина в организме путем контролируемого поддержания концентрации глюкозы в крови на заданных нормо- или гипергликемическом уровнях. Методика проведения этого теста представляет собой постоянную внутривенную инфузию инсулина со скоростью 1 МЕ /мин на 1 кг массы тела и повторные инфузии глюкозы. При этом каждые 5 мин определяют уровень глюкозы крови для определения необходимой скорости ее инфузии, требуемой для поддержания эугликемии. Через определенный период времени, но не менее 120 мин, устанавливается равновесие, когда скорость инфузии глюкозы равна ее периферической утилизации. В настоящее время это делается с помощью компьютерной программы PACBERG, встроенной в специальную систему для инфузий (Биостатор).

Техника ЭГК по сравнению с другими описанными методиками имеет ряд преимуществ: возможна точная количественная оценка индекса чувствительности к инсулину S_I в условиях стабильного уровня гликемии, корректное сравнение показателей у различных групп больных, что делает возможным дифференцированно изучать влияние различных концентраций инсулина и глюкозы на состояние чувствительности к инсулину. Недостатки метода определяются его сложностью, дороговизной, необходимостью наличия специальной технической поддержки и обученного персонала. Кроме того, создаваемые экспериментом условия не являются физиологичными. В связи с этим его широкое применение в современных клинических и эпидемиологических исследованиях оказывается невозможным и ограничивается рамками специальных научных исследований.

Выявление нарушений углеводного обмена. НТГ определяется концентрацией глюкозы в крови в диапазоне между нормальными и характерными для СД значениями, полученными в ходе проведения ТТГ. НТГ, вероятно, можно отнести к преддиабетическому состоянию, хотя не всегда при этом развивается СД.

Таблица 2

Критерии диагностики СД и других видов гипергликемии (ВОЗ, 1999)

КОНЦЕНТРАЦИЯ ГЛЮКОЗЫ (ММОЛЬ/Л)	Цельная кровь		Плазма
	Венозная	Капиллярная	Венозная
НОРМА			
Натощак	3,3–5,5	3,3–5,5	4,0–6,1
через 2 ч после ГТТ	<6,7	<7,8	<7,8
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ			
Натощак или	≥6,1	≥6,1	≥7,0
через 2 ч после ГТТ или через 2 ч после приема пищи (постприандиальная гликемия) или	≥10,0	≥11,1	≥11,1
случайное определение гликемии в любое время дня вне зависимости от времени приема пищи	≥10,0	≥11,1	≥11,1
НАРУШЕННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ			
Натощак (если определяется)	<6,1	<6,1	<7,0
Через 2 ч после ГТТ	6,7–10,0	7,8–11,1	7,8–11,1
НАРУШЕННАЯ ГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК			
Натощак	≥5,6	≥5,6	≥6,1
	<6,1	<6,1	<7,0
Через 2 ч (если определяется)	<6,7	<7,8	<7,8

Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы в крови натощак и через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы — или ПТТГ.

Для диагностики нарушений углеводного обмена необходимо учитывать одновременно оба показателя ТТГ — уровень глюкозы в крови натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой (таблица 2). Это позволит повысить выявляемость СД и НТГ.

Выявление нарушений липидного обмена. ДЛП является одним из основных и наиболее часто встречающихся у пациентов с МС диагностических критериев этого синдрома.

Всем пациентам необходимо проводить определение содержания в крови уровней ОХС, триглицеридов, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Это поможет не только выявить наличие ДЛП, но и оценить тип нарушений липидного обмена, что необходимо для уточнения прогноза заболевания и определения необходимости и тактики лечения. Для больных с МС, как уже было сказано, наиболее характерными нарушениями показателей липид-транспортной системы является ГТГ, повышение ХС ЛПНП, снижение ХС ЛПВП (таблица 3). Гиперхолестеринемия может быть непостоянным признаком нарушения липидного обмена при МС.

У мужчин с предполагаемым андрогенным дефицитом.

А. Расстройства сексуальной функции:

— снижение либидо, или сексуального желания
— эректильная дисфункция (расстройство половой функции, в результате которого мужчина не может достигать увеличения объема полового члена, его отвердения и выпрямления, а также под-

держивать эрекцию полового члена на время, достаточное для совершения достаточной продолжительности полового акта в полном объеме)

— расстройства оргазма, или снижение его яркости, недостаточное сексуальное возбуждение, связанное с сильным чувством наслаждения и удовлетворения

— расстройства эякуляции (постоянное или эпизодически повторяющееся наступление эякуляции до, во время или сразу после введения полового члена во влагалище).

— поллакиурия, или учащенное мочеиспускание (вне связи с доброкачественной гиперплазией предстательной железы)

Б. Вегетососудистые расстройства:

— внезапная гиперемия лица, шеи, верхней части туловища

— чувство жара (“приливы”)

— колебания уровня АД

— кардиалгии

— головокружение

— чувство нехватки воздуха

В. Психозомоциональные расстройства:

— повышенная раздражительность

— быстрая утомляемость

— ослабления памяти и внимания

— бессонница

— депрессивные состояния

— снижение общего самочувствия и работоспособности.

Г. Соматические расстройства:

— уменьшение количества мышечной массы и силы

Таблица 3

Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска
(Европейские рекомендации, 2011 г., Российские рекомендации, 2012)

Липидные параметры	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск*
ОХС, моль/л	≤5,5	≤5,0	≤4,5	≤4,0
ХС ЛПНП, ммоль/л	≤3,5	≤3,0	≤2,5	≤1,8
ХС ЛПВП, ммоль/л	муж. >1,0 жен. >1,2	муж. >1,0 жен. >1,2	муж. >1,0 жен. >1,2	муж. >1,0 жен. >1,2
ТГ, моль/л	≤1,7	≤1,7	≤1,7	≤1,7
ХС не-ЛВП	≤4,3	≤3,8	≤3,3	≤2,6

Примечание: * – оптимальные значения для больных ИБС, атеросклерозом периферических и сонных артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, а также СД типа 2, СД типа 1 с МАУ, хроническими заболеваниями почек и СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

- увеличение количества жировой ткани
- снижение плотности костной ткани
- гинекомастия, или доброкачественное увеличение молочной железы у мужчин с гипертрофией желез и жировой ткани
- появление или нарастание выраженности висцерального ожирения
- уменьшение количества волос на лице и теле
- истончение и атрофия кожи.

Дифференциальная диагностика метаболического синдрома. Абдоминальный тип жирения, АГ и нарушения метаболизма углеводов и жиров, характерные для МС, наблюдаются также при болезни и синдроме Иценко-Кушинга. Даже внешний вид пациентов с МС и болезнью Иценко-Кушинга зачастую идентичен, что требует проведения дифференциальной диагностики именно с этим заболеванием.

Для дифференциальной диагностики с тем или иным эндокринным заболеванием, протекающим со сходной с МС симптоматикой необходимо использовать дополнительные методы исследования.

КТ надпочечников позволит установить или исключить первичную патологию надпочечников.

КТ или ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМР) гипофиза позволит судить о его функционально-структурном состоянии и установить наличие или отсутствие микро- или макроаденом гипофиза.

Для болезни Иценко-Кушинга характерно наличие опухоли гипофиза и двусторонняя гиперплазия надпочечников. Синдром Иценко-Кушинга может быть обусловлен односторонним поражением надпочечников (кортикостерома, аденокарцинома коры надпочечников).

Дополнительную помощь в дифференциальной диагностике могут оказать гормональные методы исследования. С этой целью определяют содержание в крови кортизола, альдостерона, АКТГ, пролактина, тиреотропного гормона и т.д.

У пациентов с МС также может наблюдаться небольшое повышение уровней кортизола, пролактина, тиреотропного гормона, АКТГ, но при первичной эндокринной патологии превышение кон-

центрации этих гормонов будет в десятки и сотни раз больше нормальных значений.

При подозрении на наличие альдостеромы определение содержания альдостерона и ренина окажет помощь в дифференциальной диагностике.

Выявлению феохромоцитомы будет способствовать, наряду с КТ надпочечников и парааортальной области, исследование катехоламинов в крови и моче и ванилилминдальной кислоты (ВМК) в моче, особенно в период после гипертонического криза.

Не часто удается выявить органическую причину ожирения, лишь у 1 из 1 тыс. пациентов можно обнаружить заболевание, приводящее к повышению массы тела. Тем не менее, тщательное обследование пациентов для выявления возможной причины ожирения необходимо, т.к. это в значительной степени влияет на тактику лечения.

Основные принципы лечения метаболического синдрома

Главными целями лечения больных с МС следует считать:

- снижение массы тела,
- достижение хорошего метаболического контроля,
- достижение оптимального уровня АД,
- предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Основными звеньями патогенеза МС и его осложнений являются ожирение, ИР, нарушение углеводного обмена, ДЛП и АГ. При этом данный симптомокомплекс может протекать с преобладанием нарушения того или иного вида обмена, что в конечном итоге определяет приоритетные направления его терапии в том или ином случае.

Краеугольным камнем в лечении МС являются немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышения физической активности, то есть формирование так называемого здорового образа жизни. Присоединение медикаментозных методов лече-

ния не исключает немедикаментозных мероприятий, а должно проводиться параллельно. Немедикаментозное лечение является более физиологичным, доступным и не требует больших материальных затрат, в то же время необходимы значительные усилия со стороны врачей и самого больного, т.к. проведение данного вида лечения связано с затратами дополнительного времени. Эти мероприятия должны проводиться пожизненно потому, что ожирение относится к хроническим заболеваниям.

Немедикаментозное лечение МС включает диетические мероприятия и физические упражнения, результатом которых должно быть уменьшение выраженности ожирения. Снижение массы тела и, особенно, массы висцерального жира способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению АД, значительно уменьшая и отдаляя риск осложнений. При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения или наличии определенных показаний возникает необходимость медикаментозной или даже хирургической коррекции веса тела, но эти мероприятия должны осуществляться только на фоне продолжающихся немедикаментозных вмешательств. Определяя медикаментозную тактику лечения ожирения необходимо помнить о высокой степени ССР у больных МС и учитывать влияние на него лекарственных средств.

В случае преобладания изменений углеводного обмена, заключающихся в нарушении толерантности к углеводам, отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД или атеросклероза, показано присоединение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен периферического действия.

Преобладание в клинической картине МС ДЛП может служить основанием для назначения гиполипидемической терапии. Показания к назначению данного вида терапии определяются степенью ССР и критическим уровнем основных показателей липидного обмена. Важным условием терапии, направленной на улучшение углеводного и липидного обменов является достижение целевых уровней глюкозы и липидов, что снижает степень риска развития СД, атеросклероза и ССЗ и повышает продолжительность жизни больных МС.

Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку как уже говорилось ранее, она может вносить определенный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома. При этом необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата на углеводный и липидный обмены. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, по крайней

мере, нейтрально действующие на обменные процессы, еще лучше, если они будут обладать свойствами снижать ИР и улучшать показатели углеводного и липидного обменов. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы. Еще одним из важных условий антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней АД — <140/90 мм рт.ст., т.к. именно при условии достижения этих уровней наблюдается наименьшее число СС осложнений.

Немедикаментозное лечение ожирения

Для улучшения клинического статуса пациентов с АГ и ожирением необязательно снижать вес до “идеальных” показателей. Достаточно уменьшить его на 5–10% от исходного. Быстрая же потеря веса, наоборот, может явиться определенным стрессом для организма и иметь печальные последствия.

Немедикаментозные мероприятия по снижению веса включают в себя:

- умеренно гипокалорийную диету,
- обучение больных правильному образу жизни с изменением пищевых привычек,
- ведение дневника питания,
- физические упражнения.

Основным и наиболее физиологичным методом лечения является рациональное питание. Понятие “рациональное питание” включает в себя не только употребление “полезных” и исключение “вредных” продуктов, рациональный режим приемов пищи, правильное сочетание продуктов, способы приготовления пищи без жиров, но и определенное поведение в процессе каждого приема пищи.

Особое внимание рациональному питанию должны уделять не только лица уже страдающие ожирением, но и те, у кого имеется наследственная предрасположенность к ожирению, СД, АГ и атеросклерозу. В этом случае правильное питание будет служить средством профилактики развития этих заболеваний.

Ни в коем случае нельзя допускать голодания. Это неприемлемый способ лечения ожирения. При голодании клетки тканей человека не получают глюкозу — основной источник энергии и переходят на альтернативный источник питания — жиры. В результате распада собственных жировых депо происходит накопление СЖК, а их избыток распадается с образованием кетонных тел.

Необходимо рекомендовать такое ограничение суточной калорийности, которое пациент сможет соблюдать пожизненно без постоянного чувства голода, снижения настроения и ухудшения самочувствия.

Краткосрочные медикаментозные и немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение веса не оправдали себя. Нельзя резко огра-

ничивать калорийность на короткий срок, т.к. это не помогает изменить стереотип питания, а способствует компенсаторному снижению скорости основного обмена и, следовательно, быстрой прибавке веса после прекращения данного диетического режима, что ведет к низкой комплаентности больных. Чтобы повысить приверженность пациентов лечению, нужно ставить реально достижимые цели.

Для составления сбалансированной диеты нужно рассчитать количество калорий, которое допустимо употребить за сутки с учетом индивидуальных энергозатрат. И из расчета суточной нормы калорий можно составить меню на весь день. При этом можно употреблять продукты с учетом привычных пристрастий, но менять соотношение “вредных” и “полезных” продуктов согласно имеющимся рекомендациям.

Для вычисления суточной потребности в калориях сначала нужно рассчитать скорость основного обмена, в зависимости от пола, возраста и массы тела:

1. Расчет скорости основного обмена:

Женщины

18–30 лет: $0,0621 \cdot \text{реальная масса тела в кг} + 2,0357$

31–60 лет: $0,0342 \cdot \text{реальная масса тела в кг} + 3,5377$

>60 лет: $0,0377 \cdot \text{реальная масса тела в кг} + 2,7545$

Мужчины

18–30 лет: $0,0630 \cdot \text{реальная масса тела в кг} + 2,8957$

31–60 лет: $0,0484 \cdot \text{реальная масса тела в кг} + 3,6534$

>60 лет: $0,0491 \cdot \text{реальная масса тела в кг} + 2,4587$

Полученный результат умножают на 240.

2. Расчет суммарного расхода энергии с поправкой на физическую активность:

Скорость основного обмена, полученную в предыдущей формуле (№ 1), следует умножить на коэффициент, отражающий физическую активность:

1,1 (низкая активность)

1,3 (умеренная активность)

1,5 (высокая активность)

Полученный результат будет отражать суточную потребность килокалорий с учетом физической активности, рассчитанную индивидуально.

Для того, чтобы постепенно, без вреда для здоровья снизить вес нужно уменьшить калорийность пищи на 500–600 ккал в сутки, т.е., из числа полученного из формулы № 2, вычесть 500–600 ккал.

Пример:

Женщина, 35 лет, вес — 100 кг, работа связана с высокими физическими нагрузками.

$0,0342 \cdot 100 \text{ кг} + 3,5377$

$6,9577 \cdot 240 = 1669,8 - 1670$

$1670 \cdot 1,5 = 2505 \text{ ккал}$

$2505 - 500 = 2005 \text{ ккал}$.

Для того чтобы женщине, в приведенном примере постепенно снизить вес, суточная калорийность ее рациона не должна превышать 2005 ккал.

Основной источник калорий — жиры, причем, растительные жиры не менее калорийны, чем животные, хотя и менее “вредные”. На долю жиров должно приходиться не более 30% от общего числа калорий в суточном рационе, животных жиров — до 10% и растительных — до 20%.

Углеводы — основной источник энергии для организма. Подсчитывать количество углеводов особенно тщательно нужно больным СД. Доля углеводов в суточном рационе должна составлять 50%.

Белки — это главный “строительный материал” для всех тканей и клеток организма. Суточная норма потребления белка составляет 15–20% суточного рациона.

Для тех пациентов, которые не хотят считать калории можно предложить более легкий способ снизить потребление жиров. Следует произвести замену продуктов с высоким содержанием жиров и калорий на обезжиренные и низкокалорийные.

Поскольку неправильное пищевое поведение и привычки у пациентов с ожирением формируются десятками лет, менять их нужно постепенно, в течение длительного времени. Безвредным для здоровья принято считать потерю веса на 2–4 кг в мес.

Самостоятельно больные с ожирением не в состоянии справиться с такими задачами. Большая роль в помощи пациенту отводится лечащему врачу. Однако и сам пациент должен занимать активную позицию, стремиться изменить образ жизни. Необходимо обучение больных, при этом очень важно установление партнерских отношений между врачом и пациентом. Для того, чтобы заинтересовать пациента, врач должен помочь понять ему природу его заболевания и объяснить какую опасность для здоровья и жизни оно представляет. Кроме того, пациент должен осознать, что качество и эффективность самоконтроля могут значительно снизить материальные затраты на лечение.

Для достижения успеха в работе с пациентами необходимо войти к ним в доверие отношения и ни в коем случае не осуждать, т.к. больные очень часто страдают от чувства стыда, связанного с переизбытком. Пациенты должны быть уверены, что врач разделяет их веру в способность справиться с поставленной задачей.

Изменить пищевое поведение пациенту помогает ведение дневника питания. Это дисциплинирует пациента, способствует упорядочению рациона, формируя осознанное отношение к изменению режима и качества питания. Кроме того, ведение дневника помогает врачу оценить пищевые привычки и количество реально съедаемой пищи, что позволяет корректировать диету.

До начала работы над изменением своего питания и в процессе приобретения навыков рационального питания пациент должен по крайней мере 1 раз в неделю описать каждый свой прием пищи за весь

день — время приема, количество порций и наименование продуктов. Затем самому, а лучше с помощью врача проанализировать свои записи. Ведение дневника питания помогает понять больному ошибки в выборе продуктов и их количестве.

Очень важно повышение физической активности, которое следует расценивать как важную часть программы по снижению массы тела. Было показано, что повышение физической активности не только способствует большей потере веса, но и позволяет сохранить достигнутый результат.

Перед тем как начать занятия и выбрать вид физических упражнений, пациенту необходимо посоветоваться с врачом. Физические нагрузки и упражнения должны приносить удовольствие больному и хорошо переноситься. Если по состоянию здоровья врач запрещает пациенту заниматься аэробикой и шейпингом это не значит, что нельзя увеличить физическую активность. Самый простой, но достаточно эффективный способ повысить физическую активность — это ходьба. Причем важен не темп ходьбы, а пройденное расстояние. Например, один час ходьбы сжигает 400 ккал, а бег трусцой 20–30 минут лишь 250–375 ккал. Физическая активность может заключаться в играх, прогулках, работе в саду или занятиях спортом, например, плаванием. Врачу необходимо выяснить предпочтения пациента и исходя из этого рекомендовать ему тот или иной вид физической нагрузки.

Медикаментозное лечение ожирения

Гипокалорийная диета и повышение физической активности являются основой программы по снижению веса, однако, часто только при их применении трудно достичь желаемого результата. Еще труднее, снизив вес поддержать его на достигнутом уровне. Поэтому в ряде случаев необходимо к немедикаментозным методам лечения ожирения добавлять лекарственные препараты, снижающие вес.

Показанием к их применению является наличие: ИМТ ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м², в сочетании с АО, наследственной предрасположенностью к СД 2 типа и наличием ФР СС осложнений (ДЛП, АГ и СД 2 типа).

В настоящее время безопасным для лечения ожирения у пациентов с высоким ССР является препарат периферического действия — орлистат.

Орлистат тормозит всасывание жиров пищи в желудочно-кишечном тракте вследствие ингибирования желудочно-кишечных липаз — ключевых ферментов, участвующих в гидролизе ТГ пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов. Это приводит к тому, что ~30% ТГ пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты.

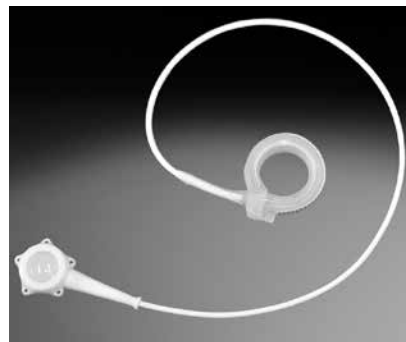
Хирургическое лечение ожирения

Избыточный вес в настоящее время является бичом жителей развитых стран. С середины 20-го столетия врачи стали разрабатывать методы коррекции избыточного веса, в т. ч. хирургические. В отдельную отрасль медицины вылилось особое направление хирургии — бариатрическая хирургия (т.е. хирургия ожирения или хирургия избыточного веса). Стали выполняться высокотехнологичные хирургические вмешательства, целью которых было не только стойкое снижение веса пациента, но и избавление его от болезней, вызванных ожирением: АГ, ИБС, болезни позвоночника и суставов, СД и т.п. В 1991г Национальный Институт Здоровья США (National Institute of Health) опубликовал специальные показания для бариатрической хирургии:

“Хирургическая интервенция является опцией выбора для тщательно отобранных больных с клинически тяжелой степенью ожирения (ИМТ ≥ 40 или ≥ 35) с коморбидными состояниями и приемлемыми операционными факторами риска”.

Бандажирование желудка. В настоящее время наибольшей популярностью пользуется регулируемое БЖ. Суть его заключается в наложении специального бандажа на желудок, разделяющего его на верхний и нижний отделы. Вся пища попадает в верхнюю часть желудка, которая значительно меньше нижней. В результате человек насыщается от употребления малого количества пищи (меньшими порциями на более длительное время) и начинает быстро терять вес.

В данной методике используются специальный бандаж, позволяющий регулировать диаметр переходного отверстия, — сложное устройство, имеющее гидравлическую систему.



Устройство желудочного бандажа: кольцо — порт — соединительная трубка.

Гидравлическая система бандажа представляет собой манжету, которая закреплена на внутренней поверхности кольца, и может раздуваться. Через соединительную трубочку манжета соединена с устройством, которое называется “порт”. Порт располагается под кожей живота и предназначен для того, чтобы через него заполнять всю систему жидкостью. При заполнении системы внутренний просвет кольца

уменьшается. Удаление же части жидкости из системы приводит к увеличению просвета. Таким образом, можно точно регулировать просвет сужения в зависимости от потребностей пациента.

Показания к бандажированию желудка. Основным критерием, который позволяет оценить степень избыточного веса, и, соответственно определить показания к БЖ является ИМТ. Идеальным показанием к бандажированию желудка является II степень ожирения (т.е. ИМТ от 35 кг/м² до 39,9 кг/м²), однако, это условие весьма относительно, поскольку эффективность БЖ доказана как при больших, так и при меньших значениях ИМТ. Окончательное решение о возможности выполнения БЖ принимается во время консультации.



Как проводится лапароскопическое бандажирование желудка. Операция проводится под общей анестезией. Установка бандажа осуществляется лапароскопически, то есть через проколы. Длительность операции составляет в среднем 30–40 мин. Операцию условно можно разделить на 2 этапа: установка самого бандажа и установка порта бандажа. Вокруг верхней части желудка накладывается специальное силиконовое кольцо-бандаж. Оно разделяет желудок на 2 отдела, желудок приобретает форму песочных часов. При этом его верхний отдел (“малый желудочек”) имеет емкость всего 15–20 мл. Пища, попадая в “малый желудочек”, задерживается, сразу же посылается сигнал о переполнении желудка, и наступает рефлекторное насыщение. В итоге общее количество потребляемых калорий резко уменьшается, и начинается процесс снижения веса.

Порт бандажа устанавливается в подкожную клетчатку передней брюшной стенки и снаружи не заметен. Порт нужен для осуществления регулировки бандажа, т.е. изменения диаметра желудочного кольца, что позволяет регулировать внутренний просвет переходного отверстия.

Регулировка желудочного бандажа производится не сразу во время операции БЖ, а через 2 мес, только после того, как кольцо хорошо укрепитесь в тканях. В порт тонкой иглой вводится ~5 мл жидкости. Процедура практически безболезненна и занимает 3–5 мин. Иногда приходится выполнять несколько регулировок.

После наложения кольца на желудок требуется особый режим питания. Особенность его заключа-

ется в том, что нельзя одновременно принимать твердую пищу и жидкость. Дело в том, что жидкость может размывать съеденную пищу, и эффект операции БЖ может исчезать. Поэтому пить следует до еды, или через 1–1,5 ч после еды. Несоблюдение этого принципа приведет к снижению эффективности операции. Надо отметить, что данная методика требует от пациента высокой дисциплины, организованности и готовности существенно изменить свой образ жизни.

БЖ имеет ряд достоинств:

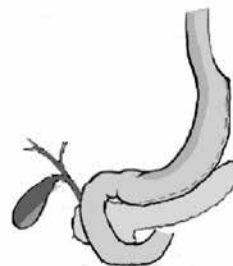
- безопасность (низкая частота развития послеоперационных осложнений), малая травматичность (технология адаптирована к использованию лапароскопической техники), эффективность (позволяет добиться снижения избытка массы тела на 50–65%),
- физиологичность (сохраняется пассаж пищи через все отделы желудочно-кишечного тракта), обратимость (система может быть удалена лапароскопически), регулируемость (предусматривает возможность регулировки диаметра межжелудочного соустья и управления темпами снижения массы тела).

По данным многочисленных исследований и мета-анализов после БЖ процент ПЛВ составляет 47–49% к второму году наблюдения. Ремиссия или улучшение клинического течения СД 2 типа наблюдается в 53–70% случаев за разные временные промежутки. У 70% пациентов улучшается липидный профиль крови, достоверно повышаются ЛПВП — 0,12 ммоль/л (4,64 мг/дл). АГ разрешается в 60% случаев; СОАС разрешается в 68% случаев.

Рукавная резекция желудка (Sleeve Gastrectomy).



РГ (синонимы: уменьшающая, продольная резекция желудка, рукавная резекция желудка, Sleeve Gastrectomy).



РГ — это совсем не та резекция, которая выполняется при онкологических заболеваниях или

язвенной болезни. Удаляется боковая часть желудка, при этом важные физиологические клапаны желудка (кардиальный сфинктер и привратник) сохраняются, и, таким образом, желудок после остается физиологически вполне функциональным. Из объемного мешка желудок превращается в узкую трубку, где пища, проходя по длинному и очень узкому “трубопроводу” вызывает стойкое чувство насыщения при очень малом количестве и довольно быстро уходит в кишечный тракт. Так как вместимость желудка уменьшается физически, а не искусственно, ощущение сытости приходит естественно. Это, в свою очередь, приводит к значительному понижению веса без необходимости в строгих диетах и долгосрочном медицинском наблюдении.

Секреторная активность желудка, при этом, конечно, уменьшается, но это тоже играет на руку задаче снижения веса.

Кроме того, доказано, что грелин (пептидный гормон, вызывающий чувство голода) производится дном желудка и воздействует на мозг, вызывая чувство голода. Понижение грелина — главная причина, по которой РГ описывается как самый естественный метод уменьшения желудка.

РГ вполне можно рассматривать как операцию выбора у пациентов с относительно умеренным избытком веса (при ИМТ от 35 до 45). РГ может быть предложена пациентам вне зависимости от возраста, в т. ч. подросткам и лицам пожилого возраста. РГ хорошо зарекомендовала себя и в тех случаях, когда БЖ не дало желаемых результатов. РГ можно рассматривать как альтернативу БЖ.

В отличие от БЖ, после РГ в организме не остается инородного материала (силикона). Снижение веса начинается сразу после операции, завершается раньше, чем после БЖ и не зависит от дополнительных манипуляций с регулируемой системой, а фактически определяется новой анатомией желудка. При БЖ результат лечения наступает не сразу, а лишь по мере наполнения системы, и в дальнейшем будет зависеть от того, как функционирует система бандажа. Со временем желудочный бандаж, как и любая техника, может выйти из строя, потребовать устранения неисправности, а то и вовсе замены. При РГ это невозможно, т. к. никаких имплантатов здесь не используется. Хотя, надо признаться, что операция РГ технически сложнее и несколько более рискованнее, чем БЖ. Операцию можно выполнять как открытым способом, так и лапароскопически. Сроки пребывания в стационаре на 1–2 дня больше, чем при бандажировании.

Ввиду того, что операция РГ сравнительно молода, пока никто не может сказать, насколько стабильны ее результаты через 5–10 и более лет. Поэтому всех пациентов, которые рассматривают

для себя вариант РГ, предупреждаем, что если со временем результат окажется недостаточным, может потребоваться второй этап лечения — гастрощунтирование. При этом второй этап будет легче выполнить, поскольку “желудочный” этап уже фактически сделан.

Некоторые пациенты прямо спрашивают, не станут ли они инвалидами после РГ.

При неосложненном послеоперационном течении РГ не приводит к инвалидности. Наоборот, по мере потери массы тела пациенты получают возможность нормально жить и работать, избавляются от многих сопутствующих ожирению заболеваний, переходят в новое качество жизни. Это верно для любой бариатрической операции. Здесь уместно напомнить, что само ожирение при неэффективном лечении является инвалидизирующим заболеванием.

Помимо противоязвенных препаратов в первые 2–3 мес, может понадобиться назначение поливитаминов в период интенсивной потери массы тела. Необходимость назначения других препаратов будет определяться результатами анализов крови, которые необходимо будет периодически выполнять. Пациентки, которые планируют беременность (возможна только после завершения потери веса) нуждаются в приеме фолиевой кислоты в течение всего периода беременности.

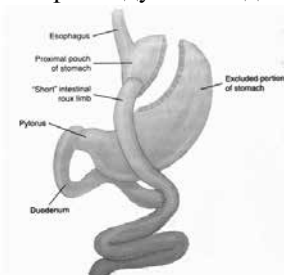
Около 65–75% излишнего веса сбрасывается уже в течение первого года. Средняя потеря веса — 45–60 кг, а это значит, что операции подходят людям с ИМТ 40–45. При РГ вероятность неуспешного результата меньше, чем при наложении кольца на желудок. Около 88% пациентов довольно результатами процедур.

По данным исследований процент ПЛВ после РГ составляет 47,3% за 2 года наблюдения, 66% к 3 годам наблюдения. По данным доклада Американского Колледжа Хирургов по РГ, через год после операции ИМТ уменьшается в среднем на 11,87 кг/м². По данным того же доклада разрешение или клиническое улучшение СД 2 типа через год после РГ наблюдается у 55% пациентов, АГ — 68%, гиперлипидемия — 35%, ОАС — 62%.

Гастрощунтирование — “золотой стандарт” хирургии ожирения. Операция ГШ или шунтирования желудка применяется для лечения тяжелых форм ожирения с 1966 г и является операцией № 1 в мире. Ежегодно выполняется ~150 тысяч подобных операций. Операция выполняется как открытым способом, так и лапароскопическим путем, т. е. без протяженных кожных разрезов, через отдельные проколы в брюшной стенке. В этом случае она может быть технически сложнее, занимать больше времени, но лучше переносится пациентами, способствует более раннему восстановлению трудоспо-

собности, возвращению к нормальному образу жизни.

ГШ относится к сложным комбинированным операциям и сочетает в себе рестриктивный компонент, т.е. уменьшение объема желудка и реконструкцию тонкой кишки, направленную на ограничение всасывания компонентов пищи— это обеспечивает эффективное снижение массы тела. Уменьшение количества потребляемой пищи достигается путем создания в верхней части желудка “малого желудочка” объемом до 20–30 мл, который соединяется непосредственно с тонкой кишкой. Остальная, большая по объему, часть желудка при этом не удаляется, но полностью выключается из пассажа пищи. Таким образом, после этой операции пища из пищевода сразу попадает в малую часть желудка и оттуда непосредственно в тонкую кишку, минуя большую часть желудка и двенадцатиперстную кишку. Сок, вырабатываемый желудком, а также желчь и сок поджелудочной железы поступают по другой петле кишки и смешиваются с пищей уже в тонкой кишке. В результате операции количество потребляемой пищи уменьшается в несколько раз. При этом раннее попадание пищи в тонкую кишку вызывает выраженное и устойчивое чувство насыщения, отсутствие желания продолжать прием пищи, появление равнодушия к еде.



Удаление желчного пузыря при ГШ может потребоваться в связи с повышенной вероятностью образования в нем камней по мере снижения массы тела и является мерой профилактики обострения холецистита и панкреатита в отдаленные сроки после операции.

Период потери веса составляет от 16 до 24 мес, и снижение массы тела достигает 65–75% от исходного избытка массы тела. Другим достоинством операции является эффективное воздействие при СД 2 типа и положительное влияние на липидный состав крови, что снижает риск развития ССЗ.

Помимо снижения веса у 80% пациентов нормализуется сахар крови, и теряется необходимость в приеме сахароснижающих препаратов, пациенты забывают слово диета.

Степень похудения. После ГШ снижение веса идет постепенно в течение 1–2 лет, пациенты теряют от 50% до 100% избыточной массы тела, а многие добиваются идеального веса.

Производится по строгим показаниям.

1. Неэффективность лечения лекарствами.
2. Показатель ИМТ > 45–50 кг/м².
3. Масса тела быстро увеличивается.

Противопоказания.

1. Показатель ИМТ < 45 кг/м².
2. Возраст пациента < 20 лет или > 70 лет.
3. Заболевания сердца.
4. Заболевания желудочно-кишечного тракта.
5. Хронические заболевания в фазе обострения.
6. Психические заболевания.
7. Наркомания, алкоголизм.

Процент ПЛВ после ГШ составляет по данным исследований — 61,6–63,3. Ремиссия или улучшение клинического течения СД 2 типа наблюдается в 83,7–86,6% случаев. ЛПНП уменьшаются в среднем на 25,4 мг/дл (1,4 ммоль/л), а ЛПВП — повышаются на 4 мг/дл (0,22 ммоль/л).

Билиопанкреатическое шунтирование. БПШ — комбинированная операция, при которой производится уменьшение объема желудка и реконструкция тонкой кишки, направленная на уменьшение всасывания компонентов пищи. При резекции желудка создается небольшой желудочек объемом 60–120 мл, что приводит к быстрому насыщению от небольшого количества пищи. За счет реконструкции кишечника длина тонкой кишки, участвующей в пищеварении, уменьшается до 250 см. Желчь и сок поджелудочной железы при этом отводятся в конечную часть тонкой кишки, что способствует уменьшению количества расщепляемого и усвояемого пищевого жира. Быстрое поступление пищи из уменьшенного желудка в подвздошную кишку также способствует возникновению раннего и устойчивого насыщения во время еды. Как правило, операция предусматривает также удаление желчного пузыря и червеобразного отростка. Выключенные из пассажа 12-перстная кишка, практически вся тощая и часть подвздошной кишки составляют билиопанкреатическую петлю, по которой отводятся желчь и сок поджелудочной железы в дистальный отдел подвздошной кишки. Участок терминального отдела подвздошной кишки протяженностью 50–100 см, где химус смешивается с пищеварительными соками, составляет общую петлю. После такой реконструкции расщепление и всасывание белков осуществляется в желудке и алиментарной петле тонкой кишки под действием протеолитических ферментов. Рестриктивный компонент операции обеспечивает первоначальное снижение массы тела на период в течение нескольких мес. Расщепление и всасывание жиров и сложных углеводов под воздействием желчи и панкреатической амилазы происходят лишь на уровне общей петли. Селективная мальабсорбция жиров и сложных углеводов обеспечивает стабильное и долговре-

Таблица 4

Целевые уровни глюкозы крови, определяемой в венозной плазме

Организация	HbA1%	Глюкоза натощак	Постприандиальная глюкоза
IDF-Europe	≤6,5	≤6,0	≤7,5

Примечание: IDF – Interbational Diabetes Federation.

менное снижение избыточной массы тела до 70% от дооперационного уровня.

По данным мета-анализа, проведенного Buchwald, et al. процент ПЛВ составляет 70,1%, разрешение СД 2 типа составляет 98,9%, АГ-81,3%, ОАС — 95,2%.

Мини Гастрошунтирование. В 1997г Rutledge предложил операцию мини ГШ как простую и эффективную операцию для лечения морбидного ожирения, как альтернативу традиционному ГШ. Суть операции заключается в создании желудочной трубки длиной 1,5 см от антрума до угла Гиса по малой кривизне желудка и анастомозировании последней с петлей тонкого кишечника на расстоянии 200 см от связки Трейтца. Процент ПЛВ через год после операции составляет 88%, 72,5% через 18 мес, через 2 года 77%. У 87,1% наступает ремиссия или клиническое улучшение СД 2 типа. Операция мини ГШ является привлекательной для лечения пациентов с ожирением, но в настоящий момент требуется больше данных длительного наблюдения пациентов, перенесших мини ГШ.

Коррекция гипергликемии

Одним из проявлений МС является гипергликемия натощак и/или НТГ. Результаты крупных международных исследований DECODE и UKPDS убедительно доказали важную роль гипергликемии, особенно постприандиальной, в развитии ССЗ и преждевременной смертности у больных с НТГ. С другой стороны, адекватный контроль гликемии существенно снижал у этих больных ССР (таблица 4).

В случае доминирования нарушений углеводного обмена в виде НТГ или гипергликемии натощак, отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД или атеросклероза показано присоединение препаратов, влияющих на углеводный обмен: бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы альфа-глюкозидаз.

Согласно целевой программе “Сахарный диабет” в капиллярной крови: целевой уровень глюкозы натощак <5,5 ммоль/л, постприандиальный уровень <7,5 ммоль/л.

Гипергликемия натощак

Бигуаниды

Основными их свойствами являются способность снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать ИР и улуч-

шать секрецию инсулина. В настоящее время применяется единственный препарат этого класса — метформин, т. к. было доказано, что он обладает минимальным риском развития лактатацидоза.

Метформин не оказывает влияния на секрецию инсулина, чем и обусловлено отсутствие гипогликемических эпизодов при его назначении. Это относится не только к больным СД, но и к пациентам с нормогликемией. Повышение чувствительности тканей к инсулину в результате терапии метформином, уменьшает ГИ, способствует снижению массы тела, уровня АД и улучшению функции эндотелия сосудов у больных ожирением и АГ.

Наряду с действием метформина на углеводный обмен, он оказывает и благоприятное влияние на липидный обмен. Восстановление чувствительности гепатоцитов к инсулину приводит к снижению продукции в печени ХС ЛПОНП, следствием чего является снижение уровня ТГ.

Результаты исследования DPP (Diabetes Prevention Program) с участием 3234 пациентов с высоким риском развития СД типа 2 установили, что прием метформина снижал частоту развития СД типа 2 на 31% по сравнению с плацебо.

Среди ПЭ метформина, таких как диарея и другие диспепсические расстройства, самым опасным является развитие лактатацидоза, но при применении метформина риск развития лактатацидоза минимален — в 20 раз меньше по сравнению с другими бигуанидами, применяемыми ранее. Необходимо учитывать все противопоказания к назначению метформина. К ним относятся гипоксические состояния: сердечная, коронарная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, злоупотребление алкоголем.

Метформин принимают по 500–850 мг 1–3 раза в день под контролем глюкозы крови.

Тиазолидиндионы

Действие тиазолидиндионов направлено на снижение ИР в тканях, главным образом мышечной и жировой. Тиазолидиндионы являются высокоафинными агонистами ядерных рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором (PPAR) типа гамма. Ядерные рецепторы семейства PPAR стимулируют транскрипцию значительного числа генов. PPARгамма играют важную роль в липидном метаболизме, процессах утилизации глюкозы, формировании ИР, образовании пенистых клеток и атерогенезе, а также в развитии СД и ожирения. Агонисты PPAR-гамма тиазолидиндионы повышают чув-

ствительность тканей к инсулину, что сопровождается снижением уровней глюкозы, липидов и инсулина в сыворотке крови. Клиническая эффективность препаратов этой группы в контроле гипергликемии как при монотерапии, так и в сочетании с инсулином и другими сахаропонижающими препаратами подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. В отличие от других пероральных сахаропонижающих препаратов, применение тиазолидиндионов не сопровождается повышением риска гипогликемии и ПЭ со стороны желудочно-кишечного тракта. Однако для тиазолидиндионов характерны некоторые специфические ПЭ: периферические отеки и повышение массы тела. Несмотря на положительные эффекты долгосрочное проспективное исследование ADOPT (the Adult Diabetes Outcome Progression Trial), в котором сравнивали три варианта терапии СД типа 2 (метформин, препараты сульфонилмочевины (СМ) и росиглитазон), показало, что, росиглитазон, действительно, способен дольше других препаратов удерживать гликемический контроль в пределах нормальных значений. Однако ухудшение компенсации происходит через 2,5–3 года лечения, и через некоторое время нарастают ПЭ терапии (увеличение массы периферического жира, задержка жидкости с появлением отеков, риск прогрессирования сердечной недостаточности).

Нарушение толерантности к глюкозе. Одним из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и ИР, является акарбоза — представитель класса ингибиторов альфа-глюкозидаз. Исследование STOP-NIDDM, наглядно продемонстрировало высокую эффективность акарбозы в предотвращении СД типа 2 у больных с НТГ. Главным итогом исследования STOP — NIDDM явилось то, что у больных, находившихся на активном лечении акарбозой, относительный риск развития СД типа 2 был на 36% меньше, чем в группе плацебо. Относительный риск развития новых случаев АГ на фоне активного лечения снизился на 34%, инфаркта миокарда на 91%, а любого зафиксированного ССС на 49%.

Механизм действия акарбозы — обратимая блокада альфа-глюкозидаз (глюкомилазы, сахаразы, мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это приводит к нарушению ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов, вследствие чего предотвращается развитие постпрандиальной гипергликемии и снижается уровень инсулина.

Обычно первые 10–15 сут акарбозу принимают по 50 мг 3 раза в день непосредственно перед или во время еды, затем дозу постепенно увеличивают до 100 мг 3 раза в сут с учетом переносимости. Подобная тактика назначения акарбозы позволяет

предотвратить или уменьшить желудочно-кишечные симптомы, такие как метеоризм и диарея. При расстройствах кишечника, вызванных приемом препарата, необходимо строго соблюдать диету с ограничением углеводов и уменьшить его дозу. Противопоказаниями к назначению акарбозы являются заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания, язвы, дивертикулы, трещины, стенозы. Акарбозу не следует назначать лицам <18 лет, при беременности и лактации.

Гиполипидемическая терапия метаболического синдрома

ДЛП является одним из основных признаков МС и ФР раннего развития атеросклероза. Она может быть как следствием, так и одной из причин развития ИР вследствие снижения инсулин-зависимого транспорта глюкозы. К назначению гиполипидемической терапии пациентам с МС необходимо подходить индивидуально, с учетом не только уровней ХС и ТГ, но и наличия или отсутствия ИБС или других основных ее ФР. У пациентов с ИР предпочтительнее использовать все возможности для первичной профилактики атеросклероза, т. к., базируясь только на принципах вторичной профилактики, когда уже существует клинически значимое поражение мозговых и коронарных артерий, невозможно добиться значимого успеха в увеличении выживаемости таких больных. У больных с МС и гиперлипидемией необходимо проводить стратификацию риска сердечно-сосудистых осложнений по системе SCORE. При риске >5% рекомендовано более интенсивное вмешательство с назначением статинов, фибратов для достижения строгих целевых уровней показателей липидного обмена. Больным с МС в связи с высоким риском возникновения ИБС необходимо такое же снижение уровня ХС ЛПНП, как и больным с установленным диагнозом ИБС.

Статины. Широкое применение статинов при лечении ДЛП больных с МС оправдано тем, что они обладают наиболее выраженным и мощным гипохолестеринемическим действием, имеют наименьшее число ПЭ и хорошо переносятся. Статины уменьшают заболеваемость и смертность, связанную с ИБС и общую смертность у больных СД 2 типа существенно больше, чем у больных без СД, как продемонстрировано результатами крупного, многоцентрового исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study). Результаты крупного, международного, многоцентрового исследования Heart Protection Study (HPS) продемонстрировали эффективность гиполипидемической терапии в качестве первичной профилактики. Достоверно снизилось число ССС: ОИМ, инсульты,

тов, операций реваскуляризации сердца. Особенно выражено было это снижение в группе больных с наличием ИР.

Несмотря на то, что статины имеют высокий уровень безопасности, повышенный риск развития СД во время их длительного использования недавно привлек к себе внимание, особенно после исследования JUPITER, в котором был доказан диабетогенный риск розувастатина

В мета-анализе 13 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований Sattar, et al. показали 9% риск развития новых случаев СД (ОШ 1,09, 95% ДИ 1,02–1,17). В анализ было включено 91 140 участников, среди которых у 4278 развился СД, причем в группе статинов — 2226 случаев. Дополнительный анализ показал, что диабетогенный риск увеличивал пожилой возраст и высокие дозы статинов. В другом мета-анализе 5 исследований с участием 51 619 пациентов, Rajpathak, et al. были получены сходные результаты. Развилось 1943 новых случаев СД, диабетогенный риск статинов составил 13% (ОР 1,13, 95% ДИ 1,03–1,23).

Основные механизмы диабетогенного эффекта статинов окончательно не ясны. Экспериментальные данные показывают, что статины могут прямо влиять на секрецию инсулина, воздействуют на β -клетку поджелудочной железы, угнетая глюкозостимулируемое увеличение свободного цитоплазматического кальция и L-каналов для этого иона, от которых зависит секреция инсулина и β -клеточного апоптоза.

Статины, прежде всего липофильные, могут оказывать тормозящее влияние на процессы внутриклеточной передачи сигнала инсулина, приводя к снижению экспрессии GLUT-4 и дисрегулируя GLUT-1 в жировой ткани. Это способствует снижению инсулин-зависимого транспорта глюкозы в клетку и чувствительности к инсулину, что может привести к развитию НТГ.

Все это создает ситуацию парадокса, когда с одной стороны терапия статинами значимо снижает ССР у больных СД, а с другой стороны может увеличивать риск развития самого СД.

Данные Cholesterol Treatment Trialists показывают, что на 255 (95% ДИ 150–852) пациентов, леченных в течение 4 лет статинами, может возникнуть 1 случай СД 2 типа, при этом можно предупредить 9 сосудистых событий из суммарной конечной точки (смерть, ОМ, инсульт и коронарная реваскуляризация), а значит, соотношение пользы и риска составляет 9:1.

Таким образом, опасность диабетогенного эффекта статинов не идет ни в какое сравнение с благоприятным эффектом статинов как у больных СД, так и без СД у пациентов с высоким и очень высоким ССР. Возможно, пациенты >65 лет могут представлять собой группу, в которой преимущества

терапии статинами не так явно превышают потенциальный риск развития СД, что требует дополнительного изучения. В группах больных с высоким риском развития СД при лечении статинами, особенно высокими дозами, мониторинг уровня глюкозы крови должно стать регулярным. У таких больных в ряде случаев высокие дозы статинов следует заменить комбинированной терапией с эзетимбом.

Лечение статинами назначают с небольших доз, постепенно титруя дозу до достижения целевых уровней показателей липидного обмена. Статины переносятся хорошо, однако могут вызывать диспепсические расстройства в виде запоров, метеоризма, болей в животе. В 0,5–1,5% случаев отмечается повышение печеночных ферментов в крови. Превышение уровня верхней границы нормы в 3 раза хотя бы одного из печеночных ферментов является основанием для прекращения лечения. Через некоторое время, когда ферменты снизятся до нормальных значений лечение можно возобновить, применяя меньшие дозы, либо назначить другой статин. В 0,1–0,5% случаев на фоне терапии статинами наблюдаются миопатии и миалгии. Самым опасным осложнением при приеме статинов является рабдомиолиз или распад мышечной ткани, что сопровождается повышением КФК более, чем в 10 раз и потемнением цвета мочи из-за миоглобинурии. При подозрении на развитие рабдомиолиза применение статинов следует немедленно прекратить.

Фибраты. Способность фибратов снижать уровень ТГ, повышать уровень ХС ЛПВП, повышать активность липопротеидлипазы и усиливать действие гипогликемических препаратов делает их ценными в лечении ДЛП при МС. Результаты многочисленных исследований показали, что применение фибратов снижает содержание ОХС на 20–25%, ТГ на 40–50% и повышает ХС ЛПВП на 10–15%, что значительно снижает риск ОМ, инсультов и смерти, связанной с ИБС. В самом крупном плацебо-контролируемом исследовании с фибратами FIELD (9795 больных с СД 2 типа) в течение 5 лет было продемонстрировано достоверное снижение не только макрососудистых (кардиоваскулярного риска на 27% у пациентов с ДЛП и на 19% в общей популяции; снижением количества нефатальных ИМ и операций реваскуляризации на 21%), а также и микрососудистых осложнений.

Фибраты хорошо переносятся, однако в 5–10% случаев могут возникать диспепсические расстройства в виде запоров, диареи, метеоризма. Эти нежелательные явления, как правило, протекают в легкой форме и не требуют отмены лечения. Не рекомендуется принимать фибраты при желчно-каменной болезни.

Никотиновая кислота. Никотиновая кислота оказывает сходное с фибратами действие на показа-

тели липидного обмена, но ее длительное применение не может быть рекомендовано больным с ИР в связи с возможностью этого препарата снижать толерантность к глюкозе, повышать уровень мочевой кислоты и усугублять ИР. Тем не менее, в некоторых случаях при неэффективности других комбинаций допускается использование никотиновой кислоты в дозе не более 2 г/сут при частом контроле глюкозы крови.

Секвестранты желчных кислот не применяются в качестве препаратов первого выбора при лечении ДЛП у больных с МС, т. к. могут вызывать нежелательное повышение ТГ у таких пациентов.

Корректоры метаболизма

По данным многочисленных исследований показано положительное влияние милдроната на кардиометаболические ФР.

Милдронат является структурным аналогом гамма-бутиробетаина, предшественника синтеза карнитина. При назначении милдроната увеличивается количество гамма-бутиробетаина и уменьшается количество карнитина.

На фоне приема милдроната отмечается уменьшение количества ХС ЛНП, снижение уровня ТГ и ХС ЛОНП, повышения связывания ЛНП с рецепторами апопротеина (апо) В100. Уменьшение количества ХС ЛПНП можно объяснить нормализацией функции мембраны кардиомиоцитов, что обуславливает лучшее связывание ЛПНП с рецепторами апоВ100.

Милдронат улучшает углеводный обмен, активизируя оба наиболее важных фермента цикла аэробного окисления глюкозы: гексокиназу, вовлекающую в процесс окисления не только глюкозу, но и другие гексозы и пируватдегидрогеназу, которая вовлекает образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, тем самым предотвращая образование лактата (ацидоз).

Терапия милдронатом улучшает эндотелиальную функцию, поскольку препарат приводит к увеличению уровня гамма-бутиробетаина, что индуцирует синтез NO (мощного вазодилатора).

В ряде исследований показано, что женщинам, получающим ЗГТ, дополнительное включение в терапию метаболических препаратов (милдронат) способствует значительному уменьшению психовегетативных расстройств, компенсирует явление энергодифицита и повышает адаптационный потенциал.

Антигипертензивная терапия

Целевым уровнем АД для больных с МС является <140/90 мм.рт.ст. Назначать медикаментозную антигипертензивную терапию следует при уровне $\geq$ АД 140/90 мм.рт.ст. Назначая антигипертензивную терапию необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата на углеводный

и липидный обмены. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, не оказывающие влияния на обменные процессы. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы.

Препаратами выбора для лечения АГ у больных с МС являются ИАПФ и АРА, с доказанным метаболически нейтральным и органопротективным действием, а также способностью снижать риск развития СД 2 типа. Крупное многоцентровое исследование ONTARGET не выявило преимуществ ИАПФ над АРА, кроме того, что для АРА не присущи ПЭ ИАПФ.

Однако, некоторые АРА обладают дополнительными свойствами, что дает им преимущество для лечения АГ при МС. Телмисартан является частичным агонистом PPAR-гамма рецепторов, только лозартан снижает уровень мочевой кислоты, а валсартан достоверно улучшает эректильную функцию у мужчин.

Для достижения целевого уровня АД целесообразно к ИАПФ или АРА присоединять БКК, которые зарекомендовали себя, как препараты, не влияющие на метаболические процессы, что делает их безопасными для применения у больных с МС. Такая комбинация не только хорошо снижает АД и воздействует на органы-мишени, но также снижает риск развития СД.

Для лечения АГ у больных с МС предпочтением пользуются недигидропиридиновые БКК и дигидропиридиновые, не оказывающие влияние на активность СНС и автоматизм синусового узла. С антигипертензивной целью широко используются БКК с пролонгированным действием. В большом числе рандомизированных исследований подтверждена не только высокая антигипертензивная эффективность, но и безопасность БКК пролонгированного действия. В исследованиях INVEST, INSIGHT, NORDIL, HOT продемонстрировано положительное влияние БКК на смертность, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а в исследовании INVEST наблюдалось уменьшение числа новых случаев СД при терапии БКК. В результате исследования INSIGHT многолетняя терапия нифедипином пролонгированного действия снизила риск развития СД и подагры. БКК обладают способностью уменьшать гипертрофию левого желудочка (ТОНМС), а также оказывают антисклеротический эффект (VHAS).

Без необходимости не следует назначать больным с МС β -адреноблокаторы, поскольку многие из них могут негативно влиять на чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмены. В меньшей степени это относится к вазодилиатирующим β -блокаторам — небивололу и карведилолу. Важной особенностью небиволола является не только исключительно высокая β_1 — селективность,

но и влияние на продукцию NO — одного из основных эндогенных вазодилаторов, выработка которого снижена у этой категории пациентов. Выраженный вазодилатирующий эффект небиволола вследствие повышения NO-зависимой вазодилатации приводит к снижению ОПСС и, таким образом, к улучшению чувствительности рецепторов периферических тканей к инсулину. Этим обусловлено улучшение показателей углеводного и липидного обменов в виде достоверного снижения глюкозы, ОХС и ТГ, что было продемонстрировано в многочисленных зарубежных и Российских исследованиях, с участием более, чем 9 тыс пациентов. В плацебо-контролируемом исследовании SENIORS число новых случаев СД 2 типа в группе пациентов, принимавших небиволол, было меньше по сравнению с группой плацебо. Кроме того, небиволол обладает пролонгированным 24-часовым действием, что подтверждается высоким значением показателя Т/Р — 90% при однократном приеме. 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. В серии контролируемых исследований было показано, что частота ПЭ при назначении небиволола сопоставима с таковой в группе плацебо.

Карведилол в отличие от β_1 -селективных блокаторов, помимо β_1 -адренорецепторов, блокирует также β_2 - и α -адренорецепторы. Эффекты комбинированной β - и α -блокады проявляются в снижении ОПСС. Это приводит к усилению периферического кровотока, улучшению почечной перфузии и повышению скорости клубочковой фильтрации, повышению чувствительности периферических тканей к инсулину. Типичные для β -блокаторов неблагоприятные эффекты на обмен глюкозы и липидов уменьшаются с помощью α_1 -блокады.

Одним из основных механизмов развития АГ при МС является гиперволемиа, возникающая вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне ГИ. Поэтому мочегонные препараты являются одним из классов антигипертензивных препаратов, применяющихся при данной патологии.

К сожалению, практически все классы мочегонных препаратов обладают такими нежелательными ПЭ, как гипокалиемиа, нарушение углеводного, липидного и пуринового обменов, снижении потенции. Наиболее безопасным мочегонным препаратом является тиазидоподобный диуретик индапамид. В Российской многоцентровой программе МИНОТАВР с участием 619 больных с МС и АГ индапамид-ретард проявил себя как препарат способный не только

НЕБИВАТОР

НЕБИВОЛОЛ

Формы выпуска:

Таблетки 5 мг №14

Таблетки 5 мг №28



β -блокатор первого ряда для длительного лечения больных с метаболическим синдромом¹

ТАНТОРДИО

ВАЛСАПТАН

Формы выпуска:

Таблетки 80 мг №28

Таблетки 160 мг №28



ТРИ АККОРДА ЗДОРОВЬЯ

Танторент-Дио

Самый назначаемый сартан в мире²

ЛОРВАС[®] СР

ИНДАПАМИД

Форма выпуска:

Таблетки
с контролируемым
высвобождением,
по 1,5 мг № 30



Долголетие достигнимо!

Наилучшее соотношение эффективности/безопасность в сравнении с другими диуретиками и индапамидом 2,5 мг³

Производитель

ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛТД., Индия

Представительство в России

Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61,

тел.: +7 (495) 258 59 90, факс: +7 (495) 258 59 89

www.torrentpharma.ru

Литература: 1. Д.В. Преображенский. Трудный пациент, №4—2008

2. А.Ф. Иванов, АПТЕКАРЬ.х 2010/7

3. Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова. Consilium Medicum Том 07/№ 5/2005

эффективно снижать уровень АД, но и позитивно влиять на показатели углеводного, липидного и пуринового обменов.

Однако зачастую возникает необходимость больным с МС и СД типа 2 назначать тиазидные или петлевые диуретики. Для устранения негативных метаболических эффектов рекомендуется комбинировать их с ИАПФ и АРА.

Пациентам с АГ и наличием метаболических нарушений по возможности следует избегать комбинации β -блокатора и диуретика, т.к. оба препарата, входящие в нее неблагоприятно действуют на обмен глюкозы и липидов.

При необходимости многокомпонентной антигипертензивной терапии больным с МС можно назначать агонисты имидазолиновых рецепторов. Эта группа препаратов показана в связи с их свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен (АЛМАЗ, CAMUS, MERSY).

Антиагрегантная терапия

У пациентов с МС снижается активность фибринолитической системы, что связано с повышением концентрации и активности ингибитора такнового активатора плазминогена 1 (ИАП-1). Как показали результаты ряда исследований, к повышению продукции ИАП-1 приводят ИР, ГИ, гипергликемия, ожирение, ГТГ, фактор некроза опухоли (ФНО- α) и трансформирующий фактор роста- β , вырабатываемые адипоцитами висцеральной жировой ткани. Эти изменения определяют необходимость назначения антиагрегантной терапии больным с МС. Ацетилсалициловая кислота применяется в дозе 100мг ежедневно при условии целевых показателей АД.

Больным с противопоказаниями к приему ацетилсалициловой кислоты следует назначать клопидогрел.

Особенности коррекции дисгормональных факторов риска метаболического синдрома у женщин

Значимость эстрогенного дефицита в формировании менопаузального МС и СС осложнений закономерно ставит вопрос о возможности их профилактики с помощью препаратов, содержащих аналоги эндогенного эстрадиола. Большое число наблюдательных исследований предполагают, что заместительная терапия эстрогенами и, с меньшим объемом доказательств, эстроген/прогестагенная заместительная терапия связаны с существенной редукцией СС заболеваемости и смертности.

ЗГТ в настоящее время назначается при наличии вазомоторной симптоматики климактерического синдрома, урогенитальных расстройств и высоком риске остеопороза у женщин пери- и постменопау-

зального возрастов. Ранняя (до 45 лет) или преждевременная (до 40 лет) менопауза является независимым показанием для назначения ЗГТ.

Для получения благоприятного эффекта на метаболические процессы и сердечно-сосудистую систему время начала ЗГТ является критичным фактором, поскольку эстрогены обладают, в основном, профилактическим воздействием. Накопленные к настоящему времени данные рандомизированных клинических исследований, наблюдательных исследований, а также исследований на животных свидетельствуют в поддержку существования критического “окна терапевтических возможностей” для кардиопротективного эффекта ЗГТ, начатой в пери- и ранней постменопаузе. По данным мета-анализа 30 исследований смертность снижалась, если средний возраст женщин на момент начала ЗГТ был <60 лет.

Помимо эстрогенов другие стероидные гормоны также способны оказать влияние на метаболизм и сердечно-сосудистую систему, поэтому выбор прогестина с благоприятным метаболическим профилем является крайне важным.

Уникальным на сегодняшний день прогестином, обладающим выгодным для сердечно-сосудистой системы фармакологическим профилем, является дроспиренон, прогестин IV поколения, производное 17 α -спиролактона. Дроспиренон, как и прогестерон, обладает высоким сродством к рецепторам минералокортикоидов и ингибирует избыточную активность РААС. Дроспиренон обладает существенным потенциалом для улучшения эндотелиальной дисфункции и уменьшения частоты внезапной смерти от сердечных причин. Эти свойства дроспиренона позволяют его комбинации с эстрадиолом оказывать кардиопротективное воздействие у женщин.

Оральные препараты, содержащие комбинацию дроспиренон/эстрадиол, уже продемонстрировали значимое снижение АД у женщин с гипертензией в постменопаузе. Это снижение АД было дополнительным по отношению к таковому, полученному при помощи ИАПФ или других антигипертензивных средств. В другом исследовании отмечено клинически значимое снижение АД у пациенток с АГ 1 и 2 степени на фоне использования комбинации эстрадиола с дроспиреноном, при отсутствии влияния на уровень АД у женщин с нормальными его показателями. Эта фиксированная комбинация гормонов успешно сочетается с антигипертензивными средствами различных классов, такими, как ИАПФ, АРА, диуретиками и позволяет получать дополнительный эффект.

Недавно проведенное исследование EURAS, оценивавшее риск ССС при использовании ЗГТ с дроспиреноном по сравнению с другими прогестинами, установило, что риск венозной тромбо-

АНЖЕЛИК® – низкодозированная згт с дроспиреноном.
1 мг эстрадиола + 2 мг дроспиренона

Пусть легкими будут годы!

- КУПИРОВАНИЕ
МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ
СИМПТОМОВ¹
- СТАБИЛЬНЫЙ ВЕС²
- БЛАГОПРИЯТНОЕ
ВЛИЯНИЕ
НА АРТЕРИАЛЬНОЕ
ДАВЛЕНИЕ³
- СНИЖЕНИЕ
КОЛИЧЕСТВА
МИМИЧЕСКИХ
И СТАТИЧЕСКИХ
МОРЩИН⁴



АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг.
Показания к применению: Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах в постменопаузе. Профилактика постменопаузального остеопороза.
Противопоказания: Беременность и лактация; кровотечение из влагалища неясного происхождения; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбозы, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозы в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; тромбозы легочной артерии; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
Применение с осторожностью: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предыдущей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет. Необходимо привлечь внимание, что остроты отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при ХСН, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, порфирия, гемолитическая печень, гиперкальциемия, состояние, предполагающее к развитию гиперкальциемии, прием ЛС, вызывающих гиперкальциемию – хлоридбергающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина. Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным реакциям относятся: болезненность молочных желез, кровотечения из половых путей, желудочно-кишечные боли и боли в животе, эмкационная зальность, мигрень, полипы шейки матки.
Схема приема: По 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней (желательно в одно и то же время), без перерывов между упаковками.
Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке покрытой оболочкой. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, из следующей день начинают новую упаковку (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.
Регистрационный номер: П N016029/01. Актуальная версия инструкции: от 01.11.2012
Производитель: Байер Фарма АГ, Германия
Отпускается по рецепту врача.
Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата

эмболии при использовании ЗГТ с дроспиреноном эквивалентен риску, возникающему при использовании других препаратов ЗГТ. В то же время частота негативных событий, связанных с артериальным тромбозом (инсульт, ОИМ), составила 5,5 событий на 10 тыс. женщин-лет при использовании ЗГТ с дроспиреноном по сравнению с 21,2 событиями на 10 тыс. женщин-лет при использовании других оральных низкодозированных препаратов для ЗГТ.

Совокупность антиандрогенного и антиминералокортикоидного эффектов дроспиренона предотвращают накопление висцерального жира. Комбинация эстрадиол/дроспиренон способствует снижению веса до 1,5 кг и уменьшению ОТ уже в течение первого года терапии.

Комбинация 1мг 17б-эстрадиол/2мг дроспиренон (Анжелик) является оптимальным выбором ЗГТ для всех женщин в постменопаузе, но особенно — для группы кардиометаболического риска. Использование ЗГТ с дроспиреноном предоставляет дополнительные возможности для предупреждения АГ, ожирения и других компонентов МС, что позволяет рассматривать данную комбинацию в качестве средства первого выбора в лечении менопаузальных расстройств у женщин с МС и повышенным риском ССО. Для женщин >60 лет, не принимавших ранее ЗГТ и при наличии показаний, либо для продолжения лечения женщин, уже принимавших на протяжении 5–7 лет, создан низкодозовый комбинированный препарат ЗГТ 0,5 мг 17б-эстрадиола/1мг дроспиренона (Анжелик микро), с доказанной высокой терапевтической эффективностью.

Решение о начале или продолжении ЗГТ принимается врачом совместно с пациенткой. Помимо наличия показаний для ЗГТ необходимо оценить ФР ССЗ; каждая женщина в зависимости от полученных результатов должна быть отнесена к одной из следующих категорий: здорова; здорова, но имеет ФР; имеет латентно протекающее заболевание; имеет заболевание с клиническими проявлениями в настоящий момент. При наличии ФР у здоровой женщины ЗГТ может быть назначена гинекологом без предварительной консультации кардиолога, но с учетом фармакологического профиля препарата ЗГТ. В случае латентно протекающего, или клинически выраженного ССЗ, или при подозрении на него, решение о назначении ЗГТ должно приниматься совместно гинекологом и кардиологом при тщательном взвешивании потенциальной пользы и риска ЗГТ.

Лечение андрогенного дефицита у мужчин с метаболическим синдромом

Основной целью ЗГТ является снижение симптомов возрастного андрогенодефицита

¹ Регистрационный номер: П N016029/01. Актуальная версия инструкции: от 01.11.2012
² Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17 β-Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17-estradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. J Internal Med 2005;258:544-553.
³ Archer D.J.Reprod. Med 2007;52(Suppl.2):159-64, Preston R et al Am J Hypertens. 2005; 18:797-804.
⁴ Ю.В. Могучий и соавт. Русский Медицинский журнал, 2008; 19: 1257–1261.

не только путем повышения либидо, общей сексуальной удовлетворенности но и уменьшения выраженности или исчезновения вегетососудистых и психических расстройств; при длительном лечении (>1 года) — повышения плотности костной массы, уменьшения выраженности висцерального ожирения, нарастания мышечной массы; стабилизация АД, а также нормализации лабораторных и инструментальных параметров: повышение уровня гемоглобина или количества эритроцитов, снижение уровня ЛПОНП и ЛПНП, нормализация костного обмена. Данный эффект может быть достигнут при восстановлении концентрации тестостерона в крови до нормальных значений.

Заместительная терапия тестостероном наиболее эффективно восстанавливает либидо и эректильную функцию у молодых и здоровых мужчин и оказывается менее эффективной у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, способными вызвать ЭД. Показана высокая эффективность комбинированной терапии ингибиторами ФДЭ5 и препаратами тестостерона при ЭД у больных СД 2 типа со сниженным уровнем тестостерона в крови.

В настоящее время разработана новая парентеральная форма тестостерона ундеканоата — Небидо, позволяющая получить длительное, устойчивое повышение уровня тестостерона в крови. После введения двух доз по 1000 мг препарата с интервалом в 6 нед последующие инъекции производят каждые 12 нед, что позволяет поддерживать нормальный уровень тестостерона в крови у подавляющего большинства больных гипогонадизмом.

Тестостерона ундеканоат — эфир природного тестостерона, который постепенно высвобождается из депо и гидролизруется сывороточными эстеразами с образованием тестостерона и ундекановой кислоты. Повышение сывороточного тестостерона выше исходного уровня может быть зафиксировано уже на следующий день после инъекции. Фармакодинамика тестостерона ундеканоата при этом идентична физиологическому действию тестостерона. Период полувыведения препарата — 34 дня.

При лечении препаратами тестостерона стабильность поддержания целевых концентраций тестостерона, отмечено улучшение настроения, сексуальной функции, отсутствие отрицательного влияния на простату и гематологические параметры. На фоне постоянного применения “Небидо” наблюдается постепенное, но стабильное снижение уровней как эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), так и гипофизарных гормонов: фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона (ФСГ, ЛГ) при умеренном

повышении в физиологических рамках концентрации сывороточного гемоглобина. Отмечено снижение жировой и увеличение мышечной массы пациентов, снижение уровней ОХС и ЛПНП, увеличение минеральной плотности костной ткани, отсутствие отрицательных воздействий на предстательную железу.

Нарушения дыхания во время сна обструктивного характера у больных метаболическим синдромом

Определение. СОАС/гипопноэ во время сна — состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным закрытием верхних дыхательных путей, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью. Диагноз СОАС должен быть поставлен, если эпизоды апноэ длятся не менее 10 с и возникают не реже 5 раз в час.

Апноэ — полная остановка дыхания не менее чем на 10 с.

Гипопноэ — уменьшение дыхательного потока на $\geq 50\%$ со снижением насыщения крови кислородом на $\geq 4\%$.

ИАГ — частота эпизодов апноэ и гипопноэ за 1 час сна. Нарушения дыхания считают тяжелыми, если этот индекс ≥ 30

Десатурация — снижение насыщения гемоглобина крови кислородом. ЭЭГ-активация кратковременное пробуждение структур головного мозга.

Эпидемиология. Распространенность СОАС у мужчин в зависимости от возраста составляет от 0,4% в младших возрастных группах до 9,1% в старших; у женщин от 4% до 4,4%, соответственно. Если распространенность СОАС в общей популяции варьирует в пределах 0,3–1,1%, то среди мужчин >60 лет она достигает 15 и даже 73%; тогда как у женщин этот показатель значительно ниже. Распространенность СОАС у больных АГ она составляет 26–40% vs 1–12% в контрольной группе. Установлено, что так называемая естественная внезапная смерть пожилых людей, наступающая во время сна, нередко обусловлена проявлениями СОАС.

Этиология. К факторам риска СОАС, по данным большинства исследователей, относятся:

1. Пол (мужчины, по данным разных авторов, болеют в 2–6 раз чаще, чем женщины).
2. Возраст (с возрастом, по данным всех исследователей, частота выявления СОАС повышается).
3. Ожирение, в особенности увеличение толщины жирового слоя на шее; АО: отношение ОБ к ОТ $>0,9$ у мужчин и $>0,85$ у женщин. ИМТ — один из основных ФР, которые могут быть изме-

нены. Поскольку изменение ИМТ на единицу повышает риск СОАС в четыре раза, лечение СОАС направлено прежде всего на снижение веса.

4. Период постменопаузы.
5. Курение и употребление алкоголя.
6. Принадлежность к негроидной расе.
7. Аномалии челюстей, разрастание лимфоидной ткани в области шеи, включая аденоидно-tonsиллярную гипертрофию.

8. Наследственные дефекты хромосом 2p, 8p, 19p. Доказана прямая сильная корреляция между ИМТ и дефектом хромосомы 2p.

9. Прием бензодиазепиновых транквилизаторов и (или) барбитуратов.

10. Неврологические заболевания, ведущие к снижению мышечного тонуса (инсульты, миопатии, миодистрофии) и нарушения ответа хеморецепторов на гипоксию.

11. Акромегалия (вероятность увеличения верхней челюсти и языка); гипотиреоз (вероятность микседематозной инфильтрации стенок верхних дыхательных путей).

12. СД обоих типов (СОАС при 1 типе связывают с диабетической нейропатией, а при 2 — с ожирением).

13. Хронические обструктивные болезни легких.

В 67% случаев СОАС обусловлены в основном ожирением, а 25–30% — сопутствующей патологией верхних дыхательных путей. Установлено, что у мужчин с хронической сердечной недостаточностью основной ФР — ИМТ >35, а у женщин — возраст >60 лет.

Диагностика.

Опрос/ Анкетирование

Применение опросника, который состоит из 7 вопросов:

- указания на остановки дыхания во сне (например, со стороны родственников)
- громкий прерывистый храп
- учащенное ночное мочеиспускание
- длительное нарушение ночного сна (>6 мес)
- повышенная дневная сонливость
- избыточный вес или ожирение
- АГ (особенно ночная или утренняя).

Дополнительно учитываются антропометрические данные: возраст, рост, вес, ИМТ.

Несколько менее характерны жалобы на ночные приступы удушья, ночные поты, головную боль при утреннем пробуждении и снижение потенции. В число редких проявлений входят повторные пробуждения, бессонница, ночной кашель.

Исследование ЛОР-органов: оценка наличия искривления носовой перегородки, гипертрофии носовых раковин, хронического полипозного синусита, гипертрофии небных, трубных, глоточных

миндалин и язычной миндалины, врожденной узости просвета глотки, кисты полости рта и носоглотки, гиперплазии тканей мягкого неба, пороков развития костей лицевого скелета, отека ларингита, паралича голосовых связок, папилломатоза гортани, добро- и злокачественных новообразований.

Исследование ЛОР-органов обычно дополняется эндоскопией полости носа, глотки и гортани с помощью гибкого фиброоптического эндоскопа.

Внимание врача должны привлекать миодистрофии, миастении, церебральный паралич, гипотиреозидизм, которые также могут быть этиологическими факторами СОАС.

Тенденцию к коллапсу дыхательных путей во сне выявляют с помощью пробы Мюллера. Для этого предлагают больному во время эндоскопического исследования сделать форсированный вдох, закрыв при этом нос и рот. Пробу проводят, придавая больному различные положения и вводя эндоскоп на разную глубину.

Пульсоксиметрия не рекомендована для диагностики СОАС.

Кардиореспираторное мониторирование. Кардиореспираторное мониторирование проводится в течение всего периода сна, включает регистрацию следующих параметров:

1. носо-ротовой поток воздуха;
 2. насыщение гемоглобина крови кислородом;
 3. дыхательные движения грудной клетки и брюшной стенки;
 4. храп;
 5. электрокардиограмма;
 6. положение тела;
 7. движения нижних конечностей;
- Исследование проводится без учета стадий и особенностей сна. Для уточнения времени сна и бодрствования может помочь видеонаблюдение.

Полисомнографическое исследование. ПСГ представляет собой продолжающуюся в течение всего периода ночного сна регистрацию вышеперечисленных параметров в кардиореспираторном мониторинге с добавлением: электроэнцефалограммы (ЭЭГ); электроокулограммы (ЭОГ), подбородочной электромиограммы (ЭМГ); их анализ позволяет изучить структуру сна. Обычно у больных с СОАС регистрируются значительное сокращение продолжительности стадий глубокого сна и частые неполные циклические пробуждения (реакция ЭЭГ-активации), обусловленные нарушениями дыхания. Мониторирование объемной скорости воздушного потока через нос и рот в сочетании с регистрацией движений грудной клетки и брюшной стенки дает возможность дифференцировать СОАС (отсутствие воздушного потока при сохранении усилий дыхательной мускулатуры) от других нарушений дыхания во время сна. ЭКГ позволяет выявить эпизоды ишемии миокарда, нарушения проводимости и ритма сердца, и их связь с апноэ.

Диагностические критерии СОАС, представленные Американской Академией медицины сна в Международной классификации нарушений сна¹, следующие:

А. По меньшей мере один из следующих критериев:

1. Пациент жалуется на непреднамеренные эпизоды сна в период бодрствования, дневную сонливость, неосвежающий сон, усталость или бессонницу

2. Пациент просыпается с ощущением остановки дыхания, нехватки воздуха или удушья.

3. Со слов очевидца во время сна пациента отмечаются громкий храп, паузы в дыхании, либо и то и другое.

В. При проведении полисомнографического исследования выявляются:

1. Пять или более эпизодов нарушений дыхания: апноэ, гипопноэ, ЭЭГ-активация в результате респираторного усилия (ЭРУ) за один час сна.

2. Признаки дыхательных усилий в течение всего или части эпизода нарушения дыхания (в случае ЭРУ это лучше всего заметно с использованием эзофагальной манометрии).

ИЛИ

С. При проведении полисомнографического исследования выявляются:

1. Пятнадцать или более эпизодов нарушений дыхания: апноэ, гипопноэ, ЭРУ за один час сна.

2. Признаки дыхательных усилий в течение всего или части эпизода нарушения дыхания (в случае ЭРУ это лучше всего заметно с использованием эзофагальной манометрии).

Д. Нарушение сна не может быть лучше объяснено другими видами нарушений сна, медицинскими или неврологическими нарушениями, использованием лекарства или иной субстанции.

Для постановки диагноза СОАС необходимо наличие критерия А, В и D или С и D.

Тяжесть СОАС оценивается по индексу респираторных нарушений (ИРН) или по ИАГ. ИРН это общее количество эпизодов апноэ, гипопноэ и активаций (эроузов) мозга при полисомнографическом исследовании. Принято считать, что эквивалентом ИРН является ИАГ при кардиопульмональном мониторинговании, однако в этом случае тяжесть нарушений будет недооценена в сравнении с полисомнографическим исследованием.

Классификация тяжести СОАС на основе индекса апноэ — гипопноэ

Тяжесть СОАС	Индекс апноэ-гипопноэ
	Апноэ
Норма	<5
Легкая форма	5–14
Умеренно тяжелая форма	15–30
Тяжелая форма	>30

Формулировка диагноза при СОАС. Нарушения дыхания во время сна, могут развиваться в рамках МС и быть его осложнением, с одной стороны, с другой стороны сам СОАС может приводить к метаболическим изменениям, таким как — ГИ, ИР, НТГ, ДЛП и способствовать развитию МС.

Диагноз: Абдоминальное ожирение II степени. Синдром обструктивного апноэ во время сна тяжелой степени тяжести. Нарушение толерантности к глюкозе. Артериальная гипертензия 2 степени, II стадии, риск 3 (высокий).

Диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Риск 4 (очень высокий). Абдоминальное ожирение II ст. Синдром обструктивного апноэ средней степени тяжести. Нарушение толерантности к глюкозе.

При формулировке развернутого клинического диагноза необходимо указать:

— общую оценку тяжести заболевания (легкая, средняя, тяжелая) на основании частоты нарушений дыхания (количества апноэ/гипопноэ в час); тяжести сопутствующей гипоксии; наличия патологических изменений на ЭКГ и их связи с нарушениями дыхания; нарушения макро- и микроструктуры сна, обусловленных нарушениями дыхания

— возможные причины (носовая обструкция, ретрогнатия, ожирение, гипотиреоз и т.д.)

— осложнения (преходящие блокады сердца, АГ и т.д.).

Лечение. Объем лечебных мероприятий определяется в зависимости от выраженности СОАС. Рекомендации общего характера

1. Обеспечение оптимального положения головы и тела во время сна. Нарушения дыхания резко усиливаются, если больной спит, лежа на спине, поскольку при этом мягкое небо, корень языка и язычок смещаются кзади, приближаясь или прилекая к задней стенке глотки. Усиление храпа и учащение приступов апноэ в положении на спине можно выявить в беседе с родственниками больного или по данным ПСГ.

Простой и эффективный способ отучить больного спать на спине — пришить к спинке ночного нательного белья специальный карман и вложить в него теннисный мяч. Правда, в первые недели больной, ложась на спину, просыпается, зато примерно через мес у него вырабатывается стойкая привычка спать, лежа на боку. Западению языка препятствует и приподнятое положение головы. Чтобы создать такое положение, если нет возможности использовать функциональную кровать, под ножки головного конца обычной кровати подкладывают деревянные бруски толщиной 10–15 мм.

2. Борьба с ожирением. Установлено, что у больных с ожирением и синдромом СОАС уменьшение массы тела на 10% ведет к снижению ИАГ

во время сна на 50% и улучшает количественные показатели качества сна в 2,5 раза.

3. Исключение лекарственных средств, способных вызывать миорелаксацию. К ним веществам относятся в первую очередь снотворные средства и транквилизаторы. Миорелаксацию вызывает и алкоголь. Если больной не может отказаться от его приема, он во всяком случае не должен употреблять алкоголь в течение нескольких часов до отхода к ночному сну.

4. Отказ от курения. Почти у всех курильщиков наблюдается развитие хронического фарингита и ларинготрахеита, для которых характерна отечность слизистых оболочек, способствующая сужению дыхательных путей. Положение осложняется наличием у многих курильщиков обструктивных заболеваний легких.

5. Обеспечение свободного носового дыхания. Постоянное закапывание в нос средств, содержащих сосудосуживающие компоненты, невозможно, прежде всего в связи с тем, что ко всем подобным средствам быстро развивается рефрактерность. Необходимо лечение основной ЛОР патологии оториноларингологом. Оксигенотерапия иногда дает хороший эффект, но у больных с гиперкапнией может привести к противоположному результату.

Хирургическое лечение показано больным, у которых “привычный” храп или СОАС обусловлены анатомическими дефектами полости носа и глотки, гиперплазией мягких тканей (заднего неба, язычка, миндалин), искривлением носовой перегородки и т.п. В случае сомнений в точности анатомического диагноза прибегают к дополнительным методам исследования (МРТ и КТ). Критерием непосредственной эффективности хирургического лечения считают снижение ИАГ по меньшей мере на 50%. Однако эффект операций далеко не всегда оказывается стойким. Наиболее частое раннее осложнение хирургического лечения — отек гортани, что связано с факторами, затрудняющими интубацию, в частности с характерной для больных с СОАС короткой и толстой шеей. При отеке гортани необходима экстренная трахеостомия. Наиболее грозное позднее осложнение — развитие спаечного стеноза носоглотки. Устранить стеноз крайне сложно и не всегда возможно. Поэтому все больные, перенесшие операции по поводу “привычного” храпа и СОАС, должны находиться под постоянным наблюдением специалиста-оториноларинголога.

Основной метод лечения больных с СОАС — создание постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях. Принцип метода — расширение воздухоносных путей под давлением нагнетаемого воздуха, препятствующим их спадению.

На английском языке метод обозначают сокращенным термином CPAP (Continuous Positive

Airways Pressure, т.е. постоянное положительное давление в дыхательных путях).

Аппарат для CPAP-терапии состоит из бесшумного компрессора, подающего в маску, плотно надеваемую на лицо больного, через гибкую трубку поток воздуха под давлением 4,5–20 мм вод. столба. Аппараты последних моделей компактны, обеспечивают фильтрацию и увлажнение воздуха, и точную установку его давления. Адаптация больного к повышенному давлению воздуха в большинстве аппаратов достигается постепенным (в течение 10–45 мин) повышением давления, что позволяет больному заснуть с маской на лице. Созданы также аппараты, позволяющие устанавливать разные уровни давления на вдохе и выдохе (Bilevel), причем некоторые из них создают оптимальный уровень давления автоматически (AutoPAP). Однако существенных преимуществ этих модификаций перед стандартными аппаратами обнаружить не удалось.

CPAP-терапия высокоэффективна у больных с СОАС любой степени тяжести. Подбор режима работы аппарата должен проводить квалифицированный специалист (по возможности в области патологии сна). Эффективность лечения контролируют повторной регистрацией ПСГ. Частота развития осложнений и летальность больных с СОАС при проведении данного вида лечения значительно снижается. Уже в первую ночь устранения обструкции верхних дыхательных путей практически у всех больных нормализуется или приближается к нормальным значениям уровень АД.

Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит

В течение прошедших двух десятилетий становится все более ясным, что НАЖБП и НАСГ являются основной причиной заболеваний печени в России и западных странах.

Распространенность НАЖБП за последние 20 лет выросла в 2 раза, тогда как частота других хронических заболеваний печени осталась стабильной или даже уменьшилась. Современными данными подтверждается, что НАЖБП и НАСГ играют одинаково важную роль в странах Ближнего и Дальнего Востока, Африки, Карибского региона, США и Латинской Америки. Распространенность НАЖБП в России составляет 27% всего населения.

Общепризнано мнение, что НАЖБП является печеночным проявлением МС — состояния, связанного с СД 2 типа, ИР, АО, гиперлипидемией (низкий ХС ЛПВП, ГТГ) и АГ.

Поэтому регистрируемая в настоящее время всемирная эпидемия СД и ожирения напрямую связана с распространенностью НАЖБП. В 2008г избыточной массой тела или тучностью во всем мире страдало до 1,5 млрд взрослых и 170 млн детей. В некоторых частях Африки от ожирения страдает

Таблица 5

Смертность при НАЖБП/НАСГ

Смертность	ЦП, ПКН, ГЦК	Осложнения ССЗ
Общая популяция	0,2%	7,5 %
ЖГ	0%	8,6 %
НАСГ	1,6-6,8%	12,6-36,0 %

Таблица 6

Распространенность НАЖБП в мире

Регион	Исследуемая популяция	Распространенность НАЖБП популяциях (%)
США	Детская популяция	13-14
	Общая популяция	27-34
	Морбидное ожирение	75-92
	Евроамериканцы	33
	Латиноамериканцы	45
	Афроамериканцы	24
Европа	Детская популяция	2,6-10
	Общая популяция	20-30
Западные страны	Общая популяция	20-40
	Ожирение или диабет	75
Во всем мире	Морбидное ожирение	90-95
Ближний Восток	Популяция тучного населения	40-90
Дальний Восток	Общая популяция	20-30
Пакистан	Общая популяция	15
Россия	Общая популяция	27
Во всем мире	Общая популяция	18

больше детей, чем от недоедания. Показатели продолжают расти, указывая на то, что НАЖБП становится все более частой печеночной проблемой как в богатых, так и в бедных странах, повышая глобальное бремя заболеваний печени и воздействуя на состояние здравоохранения и затраты на него. По оценкам, НАЖБП/НАСГ приведут к повышению 5-летних прямых и косвенных медицинских затрат на 26%.

НАЖБП является состоянием, которое определяется чрезмерным накоплением в печени жиров в форме ТГ. Данное состояние рассматривается, как первый этап заболевания — ЖГ. У ряда пациентов с НАЖБП, помимо чрезмерного содержания жиров имеется повреждение и воспаление клеток печени, что рассматривают как следующий этап заболевания — НАСГ. По гистологическим признакам он фактически не отличается от АСГ. В то время как ЖГ, наблюдаемый при НАЖБП, не коррелирует с повышенной краткосрочной заболеваемостью или смертностью, прогрессирование данного состояния до НАСГ значительно усиливает риски ЦП, ПКН и ГЦК. ЦП вследствие НАСГ становится все более частой причиной трансплантации печени. Хотя случаи заболеваемости и смертности от поражения печени значительно повышаются у пациентов с НАСГ, они коррелируют еще более сильно со смертностью от ССЗ (таблица 5).

Следует обратить внимание на проблемы у практикующих специалистов при лечении пациентов с НАЖБП:

- отсутствие диагноза в МКБ-10, что затрудняет учет и рубрификацию диагноза;
- отсутствие принятых клинических рекомендаций по диагностике заболевания;
- отсутствие общепринятой терапии в связи с тем, что адекватные, проспективные, двойные, слепые, контролируемые испытания не проводились.

Эпидемиология НАЖБП и НАСГ. НАЖБП становится все более распространенным хроническим заболеванием печени, которое встречается во всем мире и близко ассоциируется с СД и ожирением, каждое из которых достигло эпидемических уровней (таблица 6).

В США почти у 6 млн человек НАЖБП прогрессировала до НАСГ из них у 600 тыс был зафиксирован ЦП (таблица 7).

Следует отметить, что сообщения о распространенности НАЖБП и НАСГ существенно варьируют вследствие различий в исследуемых популяциях и применяемых диагностических методах.

Патогенез и факторы риска НАЖБП. ЖГ представляет первый этап развития НАЖБП, который определяется накоплением жиров в печени, превышающим 5% ее веса.

Таблица 7

Распространенность НАСГ в мире

Исследуемая популяция с НАЖБП	Распространенность НАСГ (%)
Отобранные доноры здоровой печени	3-16 %
Отсутствие воспаления или фиброза	5 %
Общая популяция	10-20 %
Высокий риск, тяжелое ожирение	37 %
Пациенты в центрах третичной медицинской помощи	40-55 %
Отобранные доноры здоровой печени	3-16 %

Таблица 8

Факторы риска и состояния, ассоциированные с НАЖБП

Факторы риска	Прогрессирование заболевания	Ассоциированные состояния
ИР/МС	Ожирение, повышенные ИМТ и ОТ	Гиперлипидемия
Операция еюноилеостомии	Неконтролируемый СД, гипергликемия, ГТГ	ИР/МС
Возраст. Самый высокий риск 40-65 лет и у детей в возрасте до 10 лет	Сидячий образ жизни, отсутствие физической нагрузки	СД 2 типа Гепатит С
Этническая принадлежность, более высокий риск у латиноамериканцев и азиатов, более низкий риск у афроамериканцев	ИР/МС	Быстрая потеря веса Полное парентеральное питание
Отягощенный семейный анамнез — генетическая предрасположенность	Возраст Генетические факторы	Болезнь Вильсона, болезнь Вебера-Кристиана, бета-липопротеинемия, дивертикулез, синдром поликистозных яичников, обструктивное апноэ сна

Препараты: амиодарон, тамоксифен, пергексиллина малеат, кортикостероиды, синтетические эстрогены, метотрексат, антиретровирус-ные препараты

Самым важным в патогенезе НАЖБП рассматривается ИР, которая ассоциирована с ожирением. Кроме того, значительными сопутствующими факторами являются окислительный стресс и цитокины, которые вместе приводят к стеатозу и прогрессирующему повреждению печени у генетически восприимчивых индивидов.

Ключевыми гистологическими признаками, составляющими НАСГ, является стеатоз, баллонирование гепатоцитов и лобулярное воспаление.

Фиброз не является частью гистологического определения НАСГ, однако, стадия фиброза при биопсии печени является прогностическим фактором заболевания в отличие от степени активности воспаления и некрозов в печени.

По своему клиническому течению заболевание может оставаться бессимптомным продолжительное время, либо может прогрессировать до ЦП и ГЦК.

Основной гипотезой патогенеза НАСГ является “гипотеза многократных ударов” (multi-hit hypothesis). В качестве провоцирующих факторов

(ударов), обуславливающих прогрессирование НАЖБП, рассматривают:

- Цитокины (TNF α , TGF β), окисленный ЛПНП
- Адипокины (адипонектин и грелин)
- Продукты окислительного стресса (малоновый диальдегид, синглетные формы кислорода и др.)
- Апоптоз.

В ряде случаев провоцирующими факторами могут выступать алкоголь и лекарственные средства. Характер многократных “попаданий” у каждого пациента различается, но в целом остается в значительной степени неопределенным (рисунок 1).

Факторы риска и состояния, ассоциированные с НАЖБП/НАСГ. Оценка популяционных факторов низкого риска этого заболевания включает такие характеристики, как молодой возраст, отсутствие хронических заболеваний, низкое потребление алкоголя и отсутствие избыточной массы тела (таблица 8).

Фоновое наличие морбидного ожирения значительно повышает влияние других ФР на формирование НАСГ (таблица 9).

Как следует из таблицы 5, белая и желтая расы являются значимым фактором развития НАСГ. Кроме того, риск становится вероятным уже при наличии незначительного повышения трансаминаз, референтные значения которых для данной категории пациентов <20 МЕ/л, чем в популяции.

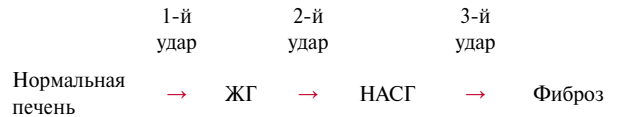


Рис. 1. Гипотеза многократных ударов при НАЖБП

Таблица 9

Балльная оценка риска НАСГ при морбидном ожирении

Фактор	Баллы
АГ	1
СД 2 типа	1
АСТ ≥ 27 МЕ/л	1
АЛТ ≥ 27 МЕ/л	1
Апноэ сна	1
Белая и желтая расы	2

Примечание: риск НАСГ: 0-2 балла – низкий, 3-4 балла – промежуточный, 5 – высокий, 6-7 – очень высокий.

Прогноз и осложнения НАЖБП/НАСГ. В отношении прогноза течения НАЖБП установлены определенные позиции:

1. НАЖБП не усиливает гепатотоксичность и ПЭ фармакологических средств, включая ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы.

2. НАЖБП, сопутствующее ожирение и связанные метаболические факторы могут обострять течение других заболеваний печени — например, алкогольную болезнь печени.

3. При НАЖБП с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита С или вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) прогнозы ухудшаются, и ответ заболеваний на терапию снижается.

4. Гепатит С, генотип 3, часто ассоциируется с печеночным стеатозом, что может мешать пра-

вильной диагностике гепатита С или НАСГ, или обоих заболеваний вместе.

5. Связанный с НАСГ (криптогенный) ЦП повышает риск ГЦК.

6. Основными причинами смерти у пациентов с ЦП в исходе НАСГ являются:

- ПКН и ГЦК
- Сепсис
- Кровотечение из варикозно-расширенных вен
- ССЗ/катастрофы.

Сам факт развития НАСГ у пациента с МС значительно снижает его выживаемость, прежде всего за счет прогрессирования рисков сердечно-сосудистых катастроф (таблица 10).

По биопсии печени можно установить тяжесть поражения печени, но, как было установлено, прогностическим фактором заболевания является фиброз, а не воспаление или некроз. На фоне неблагоприятного течения МС спонтанно может возникнуть гистологическое прогрессирование заболевания до НАСГ и связанного с ним ЦП.

Иными словами, НАСГ часто является недооцениваемой причиной криптогенного ЦП. При этом, прогрессирующий фиброз печени может скрываться за стабильным или улучшающимся стеатозом и нормальными биохимическими характеристиками, особенно у пациентов старшего возраста с НАСГ (таблица 11).

Таблица 10

Частота выживаемости при НАСГ в сравнении с ЖГ и АСГ

Выживаемость	ЖГ	НАСГ	АСГ
5-летняя	Нормальная	67%	59 %
10-летняя	Нормальная	38%	15 %

Таблица 11

Частота прогрессирования НАЖБП до НАСГ, ЦП, ПКН и ГЦК

Исследуемая популяция	Частота прогрессирования заболевания
НАЖБП → НАСГ	
Общая популяция	10-20 %
Отсутствие воспаления или фиброза	5 %
Высокий риск, тяжелое ожирение	37 %
НАЖБП → ЦП	
ЖГ	0-4 % в течение 10-20 лет
НАСГ → Фиброз	
Высокий риск, тяжелое ожирение	23 %
НАСГ → ЦП	
Высокий риск, тяжелое ожирение	5,8 %
Общая популяция	3-15 % в течение 10-20 лет
Общая популяция	5-8 % в течение 5 лет
НАСГ → Печеночная недостаточность	
ЦП	38-45 % после 7-10 лет
НАСГ → ГЦК	
ЦП	2-5 % в год

Независимые предикторы для прогрессирования фиброза при НАЖБП:

- Возраст >45–50 лет
- ИМТ >28–30 кг/м²
- Степень ИР (индекс НОМА)
- СД 2 типа
- АГ.

Наибольшее отрицательное воздействие на выживаемость при НАСГ оказывают:

- СД 2 типа и повышенные уровни АЛТ и АСТ в сыворотке крови.
- Пожилой возраст и наличие некроза при биопсии печени.
- Пожилой возраст, нарушенное содержание глюкозы натощак и наличие ЦП.

Диагностика. Анамнез и клиническая оценка пациента:

- Симптомы пациента:
 - В большинстве случаев НАЖБП не имеет каких-либо специфических симптомов.
 - Иногда имеются неопределенные симптомы усталости, недомогания и абдоминального дискомфорта.

- При наличии любого из следующих состояний, в особенности при наличии повышенных АСТ/АЛТ в анамнезе, необходимо провести исследование на НАЖБП/НАСГ:

1. Наличие ожирения, в особенности морбидного (ИМТ > 35 кг/м²)

При этом, центральное ожирение коррелирует с тяжестью воспаления в ткани печени по биопсии, а дорсоцервикальная липогипертрофия (горб буйвола) коррелирует с поражением гепатоцитов.

2. Диагноз СД 2 типа
3. Диагнозы, связанные с МС
4. СОАС в анамнезе
5. Наличие ИР
6. Хронически повышенные уровни АСТ/АЛТ не выясненной этиологии

- Детальный анамнез потребления алкоголя пациентом определяется порогом <20 г/сут. у женщин, <30 г/сут. у мужчин.

Данный показатель является критичным, поскольку ни какие диагностические тесты не позволяют достоверно отличить АСГ от НАСГ.

— Для оценки потребления алкоголя должны применяться соответствующие специализированные опросники или оценочные системы. Например, опросник CAGE. CAGE является акронимом четырех вопросов. У Вас когда-либо возникало чувство, что нужно уменьшить потребление алкоголя (C = Cut down)? Раздражаетесь ли Вы в ответ на критику потребления Вами алкоголя (A = Annoyed)? Испытываете ли Вы чувство вины из-за чрезмерного потребления алкоголя (G = Guilty)? Имеется ли у Вас утренняя потребность в алкоголе,

чтобы “продрать глаза” (E = Eye-opener)? CAGE является широко применяемым методом скрининга алкоголизма и подтверждает клинически значимое потребление алкоголя, если по крайней мере один ответ является положительным, и если результат теста на определение расстройств, связанных с употреблением алкоголя (AUDIT), >8 баллов.

- Физикальные данные в случае наличия заболевания печени: телеангиоэктазии, асцит, гепатомегалия, спленомегалия, ладонная эритема, желтуха, печеночная энцефалопатия, следует рассматривать, как проявления прогрессирования НАЖБП.

Лабораторные тесты и методы визуализации при НАЖБП. Цитолитический синдром:

- У 10% пациентов НАЖБП уровни АЛТ и АСТ могут быть нормальными, в особенности при ЖГ. Отношение АСТ/АЛТ < 1 — это отношение характерно для НАСГ, если оно > 2, то необходимо исключить АСГ.

- Высокий уровень ферритина при наличии нормального насыщения трансферрина всегда свидетельствует о необходимости исключить НАСГ.

Методы визуализации накопления жиров в печени:

- МРТ дает количественную оценку, но не позволяет отличить НАСГ от АСГ.

- УЗИ является обычным скрининговым тестом на НАЖБП.

Ни одним из известных методов визуализации невозможно точно определить количество жира в печени, если его содержание < 33%, и отличить НАСГ от АСГ.

Основные заболевания для дифференциальной диагностики НАЖБП:

1. Вирусный гепатит. Следует иметь ввиду, что у пациента помимо НАЖБП/НАСГ, может быть сопутствующий вирусный гепатит.

2. Заболевания печени, связанное с потреблением алкоголя (опросник GAGE).

3. Аутоиммунные заболевания печени.

4. Болезни накопления и наследственные заболевания печени: наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона, дефицит альфа-1-антитрипсина, синдром поликистозных яичников.

5. Лекарственное заболевание печени (лекарственный анамнез).

Алгоритм дифференциальной диагностики у пациента с НАЖБП, включает пошаговую оценку лабораторно-инструментальных тестов (рисунок 2).

В настоящее время ни один из методов диагностики НАЖБП не прошел достаточного изучения в проспективных, двойных слепых исследованиях, и не доказал своей способности определять прогноз или ответ на терапию.

Подозреваемая НАЖБП	• Центральное ожирение, СД 2 типа, ДЛП, МС • Признаки ЖГ при УЗИ
↓	
Минимальная оценка	• Билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, альбумин и липидограмма • Общий анализ крови • aHCV, aHBsAg, антинуклеарные антитела • Глюкоза крови натощак, если $\geq 5,6$ ммоль/л, проведение ПГТТ • Антропометрические данные: рост, вес, ИМТ, ОТ • Измерение АД • Визуализация: абдоминальное УЗИ
↓	
Оptionальные тесты	• Если УЗИ не информативно - абдоминальная КТ/МРТ • Биопсия печени в случаях диагностической неопределенности и у пациентов с риском прогрессирующего печеночного фиброза
↓	
Дополнительные тесты	• Наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона, дефицит альфа-1-антитрипсина, синдром поликистозных яичников • Аутоиммунные болезни печени (АНА, АГМ, АМА, anti-LKM Ab)

Рис. 2 Дифференциально-диагностический алгоритм при НАЖБП.

Примечание: АМА — антимитохондриальные антитела; АНА — антинуклеарные антитела; anti-LKM Ab — антитела к печеночно-почечным микросомам; АГМ — антитела к гладкой мускулатуре; ИМТ — индекс массы тела; ГГТ — гамма-глутамил трансфераза; aHBsAg — антитела к сердцевидному антигену гепатита В; aHCV — антитела к вирусу гепатита С.

С учетом прогностической значимости фиброза печени большая роль уделяется возможности его неинвазивной оценки у пациентов с НАЖБП.

Специализированные методы визуализации, включая FibroScan, в которых применяется новый принцип “контролируемого параметра аттенуации” (controlled attenuation parameter — CAP), а также позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) имеют ограничения в виде невысокой доступности, стоимости и отсутствием адекватных контролируемых данных.

Биопсия печени. Хотя биопсия печени является инвазивной и имеет потенциал для ошибок при взятии образцов и для противоречивой интерпретации гистопатологических результатов, данная процедура требуется для диагностики и определения стадии НАСГ. В настоящее время наиболее часто применяют систему общей гистологической оценки (таблица 12).

В основном данную систему применяют в контролируемых испытаниях для оценки эффектов экспериментальных видов терапии, а не для установки диагноза НАСГ. Однако, она прошла независимую валидацию и ее можно применять для диагностики НАЖБП/НАСГ как у взрослых, так и у детей.

Биопсия и гистологическое исследование ткани печени показаны для подтверждения диагноза НАСГ, определения степени и стадии фиброзных изменений, а так же для исключения других заболеваний при наличии одного или нескольких следующих результатов:

- Повышенный уровень ферритина в сыворотке при отсутствии увеличения насыщенного трансферрина
- Цитопения

- Спленомегалия
- Клинические признаки хронического заболевания печени

- СД 2 типа и постоянно высокие уровни АСТ/АЛТ

- Ожирение и возраст > 45 лет, или повышенные уровни АСТ/АЛТ
- Гепатомегалия невыясненной этиологии.

Чувствительность диагностических тестов при НАЖБП так же колеблется в зависимости от используемого метода (таблица 13).

Диагностическая стратегия при НАСГ строится по каскадному принципу (рисунок 3).

Тесты на печеночные ферменты и УЗИ печени:

- У пациентов, обратившихся за медицинской помощью по причине ИР/МС/СД

Процедуры визуализации для оценки стеатоза:

- У пациентов с повышенными печеночными ферментами

Показания для биопсии печени у пациентов НАЖБП:

- Если имеется сильное подозрение на прогрессирующий фиброз, когда печеночные ферменты повышены, и по УЗИ подтверждается стеатоз.

- Для определения тяжести заболевания/фиброза, когда результаты неинвазивных тестов неопределенные.

- Пациентам с хроническим заболеванием печени (кроме НАЖБП) и положительными результатами тестов на метаболические ФР, ИР и стеатоз при УЗИ.

- При повышенном уровне ферритина с нормальным насыщением трансферрина, следует исключить НАСГ.

Таблица 12

Система гистологической оценки НАСГ					
Степень активности НАСГ: степень = общий балл: S + L + B (диапазон 0-8)					
Стеатоз	S-балл	Лобулярное воспаление	L-балл	Баллонирование гепатоцитов	B-балл
< 5%	0	Нет	0	Нет	0
5-33%	1	< 2	1	Несколько баллонизирующих клеток	1
34-66%	2	2-4	2	Много баллонизирующих клеток	2
> 66%	3	> 4	3		
Стадия фиброза НАСГ					Стадия
Нет					0
Легкий перисинусоидальный фиброз в зоне 3					1a
Умеренный перисинусоидальный фиброз в зоне 3					1b
Только портальный/перипортальный фиброз					1c
Перисинусоидальный в зоне 3 и портальный/перипортальный фиброз					2
Мостовидный фиброз					3
Цирроз					4

• Во время хирургических операций в других группах высокого риска — например хирургическое лечение ожирения, холецистэктомия.

Ни один из неинвазивных тестов не исключает другие возможные фоновые заболевания печени и не определяет стадию заболевания в плане прогноза.

В конечном счете, НАЖБП/НАСГ является диагнозом исключения, и биопсия печени требуется для подтверждения диагноза, определения стадии заболевания, исключения других заболеваний печени и определения необходимости и безотлагательности терапии.

После исключения других заболеваний печени необходима последующая оценка прогрессирования заболевания (рисунок 4).

Лечение. На сегодняшний день ценность большинства видов лечения НАЖБП/НАСГ остается

неопределенной, общепринятой лекарственной терапии, которая была утверждена на основании контролируемых исследований — нет.

Общепризнанным подходом в лечении НАЖБП/НАСГ, позволяющим изменить течения заболевания — является изменение образа жизни.

Терапевтические мишени при НАЖБП — ИР и окислительный стресс.

Целью лечения при НАСГ является снижение гистологических проявлений, улучшение ИР и нормализация уровней печеночных ферментов.

При отсутствии общепринятых стандартных методов лечения, контроль НАСГ фокусируется на ассоциированных состояниях.

Лечение НАСГ должно быть активным в отношении предотвращения прогрессирования фиброза

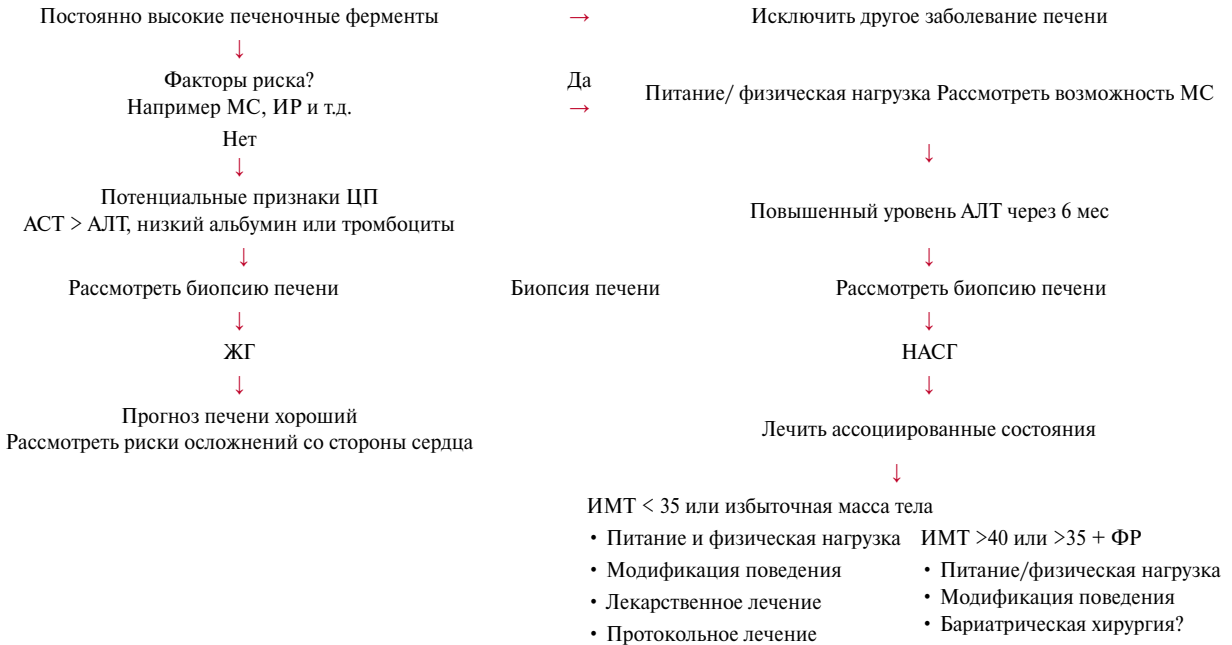


Рис. 3 Алгоритм контроля для НАЖБП

Диагностические тесты при НАЖБП

Испытание	Чувствительность	Специфичность	Примечания
Гистология, биопсия печени	Золотой стандарт	Невозможно надежно отличить АСГ и НАСГ	Значительная вариабельность интерпретаций одного и того же образца у разных гепатологов; лучшим вариантом будет участие опытного квалифицированного гепатолога
Печеночные ферменты	Низкая	Низкая	АСТ/АЛТ обычно <1,0; значения могут быть нормальными
Методы визуализации УЗИ	Ограниченная	Ограниченная	Чувствительный метод в случае стеатоза >33 %; зависит от квалификации специалиста
МРТ, МРС, КТ ± контрастирование	Результаты переменные и не поддаются точной проверке		Процедура дорогостоящая, менее доступная, невозможно различить стеатоз и фиброз или НАСГ/АСГ или стадию заболевания, и не является чувствительной в случае стеатоза <33 %

Примечание: КТ – компьютерная томография, МРС – магнитно-резонансная спектроскопия.

до ЦП, поскольку данные пациенты часто не могут являться кандидатами на трансплантацию печени вследствие морбидного ожирения, ССЗ или других осложнений их фонового состояния.

Абсолютной целью изменения образа жизни является снижение избыточного веса, что способствует уменьшению ИР. Так было продемонстрировано, что даже постепенная потеря веса на 5–10% улучшает гистологическую картину и ферменты печени, но не уменьшает фиброз. Наиболее эффективный результат обычно получается в комбинации с программой активных физических нагрузок и исключением сидячего образа жизни. Также может потребоваться деликатный подход в объяснении проблем ожирения в некоторых культурах, где избыточный вес может рассматриваться как показатель красоты, желанности или благополучия.

Диета: необходимо стремиться к снижению веса на 5–10% и понизить калорийность на 25% от нормального питания (до 2500 калорий в день) в соответствии с возрастом и полом пациента. Умеренно ограниченная по калорийности диета с модифицированным составом макроэлементов дает лучшие результаты в сравнении с очень низкокалорий-

ным питанием. Нужно уделять внимание роли умеренно гипокалорийной диеты и давать рекомендации в отношении типа продуктов питания, которые следует потреблять — избегая фруктозу и трансжиры в безалкогольных напитках и в фастфуде, с повышением содержания в диете омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот.

Выполнение физических упражнений: следует поощрять выполнение аэробной программы физических упражнений с умеренной нагрузкой три-четыре раза в неделю для достижения частоты сердечных сокращений, составляющей 60–75% возрастного максимума.

Эффективность мер по диете и физической нагрузке должна оцениваться после 3–6-месячного периода; если они окажутся неэффективными, следует рассмотреть возможность дополнительных терапевтических мер, таких как фармакологическая терапия.

Операция по снижению веса (бариатрическая) может быть полезна для пациентов с морбидным ожирением; опять же, ее нужно рассматривать заранее, поскольку в большинстве программ такая операция исключена для пациентов, которые уже имеют ЦП. В ограниченном числе исследований сообщалось о значительном улуч-

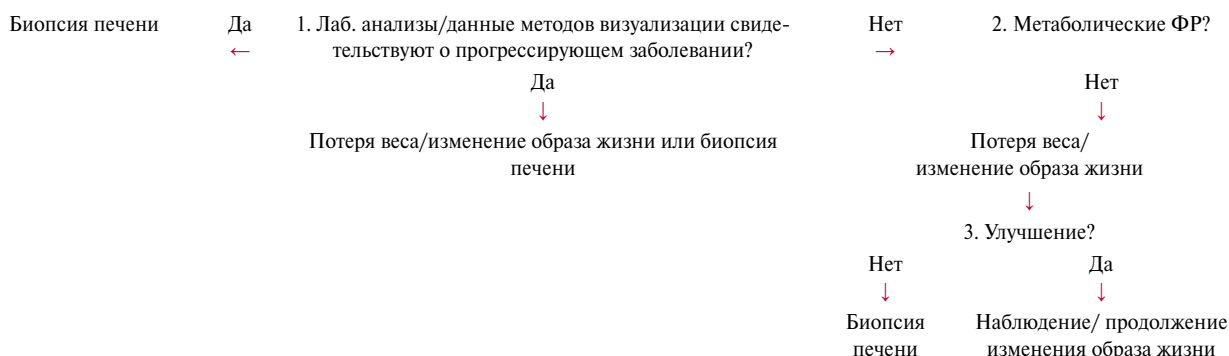


Рис. 4. Принципы наблюдения пациентов с подозрением на НАЖБП

Таблица 14

Тактика наблюдения пациентов НАЖБП

Наблюдение	Рекомендуемая частота
Оценка потери веса, физической нагрузки, изменения диеты и образа жизни	Через 3–6 мес
Анализ крови и число тромбоцитов	2 раза в год
Биохимические тесты печени	2–4 раза в год
Протромбиновое время	2–4 раза в год
Консультация с гепатологом	Через 2 мес, а затем 1 раз в 6 мес, в зависимости от ответа
Скрининг на риск СС осложнений	Каждые 1 год, в зависимости от ФР
Биопсия печени	Каждые 3–5 лет, в зависимости от ответа
Визуализационные тесты	По показаниям

шении симптомов заболевания печени, а также других осложнений МС/ИР после успешной бариатрической операции.

Лечение метаболических нарушений. У пациентов с НАЖБП рекомендуется надлежащий контроль СД, гиперлипидемии и рисков СС осложнений. В исследованиях с аторвастатином и правастатином отмечалось улучшение гистологической картины печени у больных с НАСГ, что, однако требует продолжения исследований на эту тему.

Пациентам НАЖБП без НАСГ с ДЛП возможно проведение терапии статинами под прикрытием препаратами УДХК, у которой так же описано самостоятельное умеренное гипохолестеринемическое действие. У пациентов с НАСГ дополнительный риск токсичности статинов не определен, однако лечение ими возможно после нормализации трансаминаз или снижения менее 2-х норм. Серьезная гепатотоксичность от статинов встречается редко, но риск прогрессирования НАЖБП на фоне их приема пока не определен.

Препараты, влияющие на ИР, такие как тиазolidионы и метформин, одобрены для лечения СД, но не для НАЖБП/НАСГ. Поэтому их применение при этом заболевании относят к экспериментальному.

Антиокислители и антифиброзные средства. Такие средства как витамин Е и пентоксифиллин, не были одобрены для лечения НАСГ/НАЖБП.

Активное применение в нашей стране УДХК основано на цитопротективном, мембраностабилизирующем, антихолестатическом, антиокислительном, антиапоптотическом действии данного лекарственного средства. Кроме этого, установлено, что УДХК способствует нормализации липидного обмена за счет активации фарнезоид Х-ассоциированного рецептора и рецептора TGR 5.

В мультицентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании была исследована эффективность УДХК у больных НАСГ в отношении снижения активности трансаминаз и улучшения гистологической картины (снижение степени стеатоза) печени. Однако статистически

достоверных различий в группах УДХК и плацебо получено не было. При этом, у 30% пациентов не была проведена повторная биопсия печени.

Поэтому в настоящее время продолжают исследования эффективности УДХК в терапии НАЖБП. Рекомендуемые схемы лечения УДХК составляют 10–15 мг/кг, продолжительностью 6–24 мес.

Глицерризиновая кислота на сегодняшний день рассматривается, как одно из наиболее перспективных лекарственных средств, обладающих антицитолитическим и антифибротическим действием при различных заболеваниях печени, в т.ч. НАЖБП. Отечественный препарат глицерризиновой кислоты — фосфоглив, включает в себя эссенциально-фосфолипидную составляющую, что позволяет обеспечить механизм эффективной клеточной доставки и мембранного внедрения в гепатоциты. Схемы применения этого лекарственного средства при НАЖБП зависят от стадии заболевания и включают комбинацию парентерального введения с пероральным курсом, продолжительностью 12–24 мес.

В общем, по каждому из указанных лекарственных средств имеются ограниченные данные и незначительное количество двойных слепых, контролируемых испытаний. Поэтому все указанные подходы следует считать на сегодняшний день экспериментальными.

Трансплантация печени является адекватной мерой при печеночной недостаточности. Данный вид лечения показан ~30–40% больных с ЦП, связанным с НАСГ. В большинстве программ пациенты с повышенным ИМТ отклоняются (предельные критерии варьируются от >35 до >45 в зависимости от локально принятой программы). НАСГ может рецидивировать в пересаженной печени и даже развиться в новом месте.

Оценку прогрессирования заболевания и предупреждение его осложнений целесообразно проводить в процессе регулярного наблюдения пациентов на фоне терапии (таблица 14).

Заключение. НАЖБП и НАСГ представляют крупную международную проблему здравоохранения, которая является пандемической и одинаково воздействует на богатые и бедные страны.

Таблица 15

Процентильное распределение ОТ (см) у мальчиков и девочек в возрасте от 2 до 18 лет

Возраст, Годы	Мальчики					Девочки				
	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й
2	42,9	46,9	47,1	48,6	50,6	43,1	45,1	47,4	49,6	52,5
3	44,7	48,8	49,2	51,2	54,0	44,7	46,8	49,3	51,9	55,4
4	46,5	50,6	51,3	53,8	57,4	46,3	48,5	51,2	54,2	58,2
5	48,3	52,5	53,3	56,5	60,8	47,9	50,2	53,1	56,5	61,1
6	50,1	54,3	55,4	59,1	64,2	49,5	51,8	55,0	58,8	64,0
7	51,9	56,2	57,5	61,7	67,6	51,1	53,5	56,9	61,1	66,8
8	53,7	58,1	59,6	64,3	71,0	52,7	55,2	58,8	63,4	69,7
9	55,5	59,9	61,7	67,0	74,3	54,3	56,9	60,7	65,7	72,6
10	57,3	61,8	63,7	69,6	77,7	55,9	58,6	62,5	68,0	75,5
11	59,1	63,6	65,8	72,2	81,1	57,5	60,2	64,4	70,3	78,3
12	60,9	65,5	67,9	74,9	84,5	59,1	61,9	66,3	72,6	81,2
13	62,7	67,4	70,0	77,5	87,9	60,7	63,6	68,2	74,9	84,1
14	64,5	69,2	72,1	80,1	91,3	62,3	65,3	70,1	77,2	86,9
15	66,3	71,1	74,1	82,8	94,7	63,9	67,0	72,0	79,5	89,8
16	68,1	72,9	76,2	85,4	98,1	65,5	68,6	73,9	81,8	92,7
17	69,9	74,8	78,3	88,0	101,5	67,1	70,3	75,8	84,1	95,5
18	71,7	76,7	80,4	90,6	104,9	68,7	72,0	77,7	86,4	98,4

Диагноз должен рассматриваться у всех пациентов, имеющих ФР НАСГ.

Для всех пациентов НАЖБП должны быть установлены диета и физическая нагрузка.

Биопсия должна рассматриваться, как вариант верифицирующей диагностики у пациентов, имеющих ФР НАСГ или других заболеваний печени.

Пациенты с НАСГ или ФР НАСГ сначала должны пройти лечение диетой и физическими упражнениями. Этим пациентам можно дополнительно назначить УДХК. Экспериментальная терапия, включающая метформин, должна рассматриваться только с соответствующим контролем у тех пациентов, у которых не будет отмечаться снижение веса на 5–10% через 6 мес — 1 год успешного изменения образа жизни. Пациентам с цитоллизом и фиброзом возможно проведение курсового лечения препаратами глицирризина.

Бариатрическая операция должна рассматриваться у пациентов, у которых указанные выше методы неэффективны, и ее следует провести до того, как у пациента появится ЦП.

Трансплантация печени показана пациентам, отвечающим критериям печеночной недостаточности, но НАСГ может рецидивировать после трансплантации, и возможно она будет исключена у пациентов с морбидным ожирением.

НАЖБП и НАСГ становятся все более серьезной проблемой у пациентов педиатрического возраста, включая детей <10 лет.

НАЖБП и НАСГ являются диагнозами исключения, и требуется тщательное рассмотрение других диагнозов. Клиницист не может диагностировать НАСГ только на основе клинических

данных, а морфолог может установить характерные для стеатогепатита гистологические поражения, но не может с надежностью отличить поражения неалкогольной и алкогольной этиологии.

Вариант рабочей схемы терапии НАЖБП. В качестве стандартной терапии рассматривают:

- гипокалорийную, гиполипидемическую диету;

- аэробные физические нагрузки — не менее 3 раз в неделю, через день, по 40–50 мин (осторожно при наличии НАСГ).

С учетом вышеизложенного может быть предложена патогенетически обоснованная схема терапии НАЖБП, которая, однако не является общепринятым стандартом лечения.

Терапия ЖГ:

- УДХК 10–15 мг/кг/сут, внутрь в течение 3–6 мес;

- Фосфоглив по 1 капс. 3 раза в сут во время еды, в течение 3–6 мес;

- назначение метформина производится при наличии нарушений углеводного обмена, а его доза определяется выраженностью данных нарушений.

На этапе НАСГ рекомендуется:

- УДХК 15 мг/кг/сут, внутрь в течение 6–12 мес;

- препарат глицирризиновой кислоты, включающий в себя эссенциально-фосфолипидную составляющую внутривенно по 2,5–5,0 3 раза в неделю, в остальные дни по 2 капс. 3 раза в сут во время еды, в течение 6–12 мес;

- назначение метформина производится в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена в дозе 20 мг/кг/сут (до 3,5 г/сут), внутрь в течение 6–12 мес.

При ИМТ >40 кг/м² в качестве дополнения могут рассматриваться:

- ингибиторы кишечной липазы;
- хирургическое лечение ожирения.

Метаболический синдром у детей и подростков

В настоящее время во многих исследованиях было продемонстрировано, что избыточная масса тела и ожирение у детей и подростков ассоциированы с повышенным риском развития МС, СД 2 типа и ССР в последующей жизни. В связи с этим раннее выявление и профилактика МС у детей и подростков является важной задачей здравоохранения.

В 2007г Международной диабетической федерацией (IDF) приняты новые критерии АО и МС у детей и подростков. Эти критерии различаются в зависимости от возраста.

АО диагностируется у детей и подростков в возрасте 6–15 лет в том случае, если ОТ ≥ 90 процентиля значений процентильного распределения ОТ (таблица 15). У подростков ≥ 16 лет АО устанавливается согласно критериям для взрослых.

В возрастной группе 6–9 лет диагноз МС не устанавливается, но если у пациента имеется АО в сочетании с отягощенным семейным анамнезом по МС, СД 2 типа, ССЗ, включая АГ и/или ожирение, то необходимо проводить и другие исследования для последующего наблюдения за пациентами.

В возрасте 10–15 лет диагноз МС устанавливается, если помимо АО у пациента имеется 2 из следующих критериев: ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л, АД $\geq 130/85$ мм рт.ст., глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (или наличие СД 2 типа).

В возрасте ≥ 16 лет диагноз МС устанавливается с использованием критериев для взрослых.

Профилактика и лечение МС у детей и подростков проводится в основном с использованием немедикаментозных мероприятий. Фармакотерапия применяется только теми препаратами, без-

опасность использования которых установлена у детей и подростков.

Алгоритм лечения больных с метаболическим синдромом

Учитывая все вышеописанное можно предложить следующую схему лечения больных с МС. Выбор тактики ведения больных с МС должен быть индивидуальным в зависимости от степени и типа ожирения, наличия или отсутствия АГ и других проявлений МС. Антигипертензивную терапию следует начинать при АД $\geq 140/90$ мм.рт.ст. (Рекомендации по АГ Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов 2013г).

У больных с МС и нормальным уровнем АД лечение должно включать немедикаментозные мероприятия, а при наличии показаний (ИМТ = 30) медикаментозное или хирургическое (ИМТ ≥ 35 и выше) лечение ожирения и коррекцию метаболических нарушений. Кроме того, необходимо регулярно контролировать уровень АД.

Пациентам с АГ и МС необходимо на старте назначать комбинированную антигипертензивную терапию и параллельно рекомендовать лечение ожирения в зависимости от степени его выраженности (при ИМТ ≥ 27 кг/м² — немедикаментозное + медикаментозное лечение, при ИМТ ≥ 35 кг/м² хирургическое лечение ожирения), а также коррекцию метаболических нарушений. После достижения целевых показателей АД рекомендовано назначение ацетилсалициловой кислоты (100 мг — 1 раз в сутки). При наличии гендерных дисгармоничных проявлений необходимо направление к соответствующим специалистам (гинекологу или урологу) для коррекции, что может существенно повлиять на клиническую картину и течение МС. Признаки поражения печени служат основанием для консультации гастроэнтеролога с целью оптимизации лечения. Пациентам, страдающим СОАС также необходимо специальное обследование и, возможно, лечение у специалистов.

Литература

1. Арина Е. Н., Верткин А. Л., Калинин С. Ю. и др. Возрастной андрогенный дефицит в общесоматической практике. Методические рекомендации. 2012. Департамента здравоохранения правительства Москвы. 38с.
2. Верткин А. Л., Бурмистров В. А., Бадалян Р. Р. Эректильная дисфункция у больных артериальной гипертензией. Медицинская наука Армении 1.XLV № 1 2005.
3. Верткин А. Л., Моргунов Л. Ю., Галкин И. В. Андрогенная недостаточность: нужна ли мужчинам заместительная гормональная терапия? Фарматека, 2008; 16 (170): 11–6.
4. Верткин А. Л., Наумов А. В., Моргунов Л. Ю. и др. Влияние тестостерона ундеканата на факторы кардиоваскулярного риска у мужчин с метаболически синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008; 5: 68–75.
5. Верткин А. Л., Володазкая А. Н., Галкин И. В. и др. Эректильная дисфункция: лечение и профилактика. Медицинский совет, 2010; 3–4: 38–41.
6. Верткин А. Л., Антощенко Т. Г., Ховасова Н. О. и др. Корректоры метаболизма и их роль у больных с коморбидной патологией. Доктор.ру 2010; 3 (54): 34–9.
7. Верткин А. Л., Моргунов Л. Ю., Будылев С. А. и др. Эректильная дисфункция: повторение и заметки... Медицинский совет 2011; 1–2: 30–40.
8. Гуревич М. В., Гуревич К. Г. Применение метаболических препаратов триметазидина и милдроната при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и их сочетании. Фарматека 2002; (4): 24–7.
9. Дружиков М. А., Отмахов В. В., Бетелева Ю. Е. и др. Эпикардиальный жир и показатели кардиоваскулярного ремоделирования у нормотензивных пациентов с абдоминальным ожирением. Сердечная недостаточность, 2013; 14 (1): 22–8.
10. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.). Российский кардиологический журнал 2012; 4 (96), приложение 2: 84 с.

11. Калинина И.В., Осипова И.В., Антропова О.Н. и др. Факторы риска в зависимости от уровня тревоги и депрессии у работников железнодорожного транспорта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 4: 55.
12. Калинина И.В., Осипова И.В., Антропова О.Н. и др. Особенности распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников железнодорожного транспорта в зависимости от уровня тревоги и депрессии. Сибирский медицинский журнал 2009; 4 (2): 103–4.
13. Калинина, И.В. Сравнительный анализ распространенности компонентов метаболического синдрома у работников Западно-Сибирской железной дороги в зависимости от уровня профессионального стресса. Сибирский медицинский журнал 2010; 2 (1): 157–8.
14. Калинина И.В., Осипова И.В., Антропова О.Н. и др. Влияние висцерального ожирения на кардиометаболические факторы риска у лиц с профессиональным стрессом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11: 37.
15. Калинина И.В., Осипова И.В., Антропова О.Н. и др. Особенности состава тела у мужчин в зависимости от наличия метаболического синдрома. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: современные подходы к диагностике и лечению". Томск: Печатная мануфактура 2012: 84–5.
16. Калинина И.В. Особенности метаболического синдрома и его компонентов у работников железнодорожного транспорта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул 2013: 24 с.
17. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. Consilium medicum, 2010; 1 (12): 28–33.
18. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией. Российский кардиологический журнал 2010; 4: 83–92.
19. Мычка В.Б., Кузнецова И.В., Кириллова М.Ю. и др. Женский вопрос в кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010; 9 (4): 71–80.
20. Мычка В.Б., Кузнецова И.В., Войченко Н.А. и др. Менопаузальный метаболический синдром. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии, 2010; 2 (июнь): 14–9.
21. Мычка В.Б., Кузнецова И.В., Войченко Н.А. и др. Основные принципы ведения женщин в перименопаузе. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии, 2010; 2 (июнь): 20–5.
22. Мычка В.Б., Блинова Н.В., Горностаев В.В. и др. Медикаментозное лечение ожирения у больных метаболическим синдромом. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии, 2010; 2: 38–43.
23. Мычка В.Б. Женское сердце. 2011. 180с.
24. Мычка В.Б., Толстов С.Н. Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011; 10 (3): 72–5.
25. Мычка В.Б., Кириллова М.Ю., Кузнецова И.В. и др. Применение гормональной терапии, содержащей низкодозированный эстроген и дроспиренон, у женщин в перименопаузе и ранней постменопаузе. Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология, 2011; 4: 30–9.
26. Национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6), Приложение 2, 64 с.
27. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г. и др. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М: Наука 2009: 392 с.
28. Осипова И.В., Калинина И.В., Симонова Г.И. и др. Влияние профессионального стресса на развитие кардиометаболических факторов риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (4): 60.
29. Осипова И.В., Симонова Г.И., Калинина И.В. и др. Сравнительная оценка значимости кардиометаболических факторов риска у работников стрессовых профессий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11 (3): 53–7.
30. Осипова И., Антропова О. Особенности диагностики и течения "Гипертонии на рабочем месте" у лиц с профессиональным стрессом. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG. Germany 2012; 204 с.
31. Осипова И.В., Калинина И.В., Антропова О.Н. и др. Особенности метаболического синдрома у лиц стрессовой профессии. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: современные подходы к диагностике и лечению". Томск: Печатная мануфактура 2012: 135–6.
32. Пушкарь Д.Ю., Верткин А.Л., Гамидов С.И. и др. Эректильная дисфункция. 2010 г. Москва, 180с.
33. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (6), Приложение 2.
34. Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. и др. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007; 3: 10–4.
35. Соколов А.И., Сото С.Х., Тарасова И.Б. и др. Состав тела и энергообмен в покое. Вопросы питания 2012; 2: 12–7.
36. Толстов С.Н., Мычка В.Б. Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011; 10 (3) 72–5.
37. Толстов С.Н., Мычка В.Б., Салов И.А. и др. Менопаузальный метаболический синдром и заместительная гормональная терапия. Акушерство и гинекология, 2011; 2: 24–31.
38. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В. и др. Эпикардальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома. Кадисоматика. 2012; 4: 51–4.
39. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. Эпикардальное жировое депо: морфология, диагностика, клиническое значение. Сердце, 2011, 10 (59): 143–7.
40. Чумакова Г.А., Веселовская Н., Гриценко О.В. и др. Эпикардальное ожирение как фактор риска коронарного атеросклероза. Кардиология. 2013; 1: 51–5.
41. Яшков Ю.И. Гастрошунтирование в хирургии морбидного ожирения. Анналы хирургии, 2006; 2: 12–7.
42. Яшков Ю.И. Гастрошунтирование и билиопанкреатическое шунтирование — первые наблюдения и результаты. Материалы III российского симпозиума "Хирургическое лечение ожирения и сопутствующих метаболических нарушений". Ст-Петербург 2004; 53.
43. Яшков Ю.И.. Первый российский опыт применения билиопанкреатического шунтирования в модификации Hess-Marceau для лечения морбидного ожирения. Анналы хирургии 2006; 2: 42–7.
44. Abderrahmani A, Niederhauser G, Favre D, et al. Human high-density lipoprotein particles prevent activation of the JNK pathway induced by human oxidised low-density lipoprotein particles in pancreatic beta cells. Diabetologia. 2007;50:1304–14.
45. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep 1999; 22: 667–89.
46. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366:1267–78.
47. Barnett AH. Insulin-sensitizing agents — thiazolidinediones (glitazones). Curr Med Res Opin 2002; 18 (Suppl. 1): S31–9
48. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004 Oct 13;292 (14):1724–37.
49. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. Диагностирование и контроль неалкогольной жировой болезни печени: Практические рекомендации Американской ассоциации исследования заболеваний печени,

- Американского гастроэнтерологического колледжа и Американской гастроэнтерологической ассоциации. *Hepatology* 2012; 55:2005–23.
50. Chevallier JM. From bariatric to metabolic surgery: 15 years experience in a French university hospital. *Bull Acad Natl Med.* 2010 Jan;194 (1):25–36; discussion 36–8.
51. Cheung O, Sanyal AJ. Последние достижения в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26:202–8.
52. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al, for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003;290:486–94.
53. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2007;3:737–47.
54. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, et al. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertens* 2005; 23: 875–82. OS.
55. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, et al. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005; 23: 1589–95. OS.
56. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. *Lancet.* 1999;354:617–21.
57. Despres J.P. Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest* 2006; 29, 3: 77–82.
58. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; a randomized study. *Lancet* 2001;357:905–10.
59. Ding D, Chen DL, Hu XG, et al. Outcomes after laparoscopic surgery for 219 patients with obesity. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2011 Feb;14 (2):128–31.
60. Dinger J, Assmann A. The safety of continuous combined HRT under real life conditions: results from the EURAS HRT study. 8th Congress Eur Soc Gynecol, 2009.
61. Dixon JB, Murphy DK, Segel JE, et al. Impact of laparoscopic adjustable gastric banding on type 2 diabetes. *Obes Rev.* 2012 Jan;13 (1):57–67.
62. Douketis J.D., Sharma A.M. Obesity and cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and potential benefits of weight reduction. *Semin Vasc Med.* 2005; 5, 1: 25–33.
63. Fabbri E, Sullivan S, Klein S. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: биохимические, метаболические и клинические последствия. *Hepatology* 2010; 51:679–89.
64. FIELD Study Investigators. *Lancet* 2005; 366 (9500): 1849–61.
65. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26 (3):215–25.
66. Garb J, Welch G, Zagarins S, et al. Bariatric surgery for the treatment of morbid obesity: a meta-analysis of weight loss outcomes for laparoscopic adjustable gastric banding and laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg.* 2009 Oct;19 (10):1447–55. Epub 2009 Aug 5.
67. Grodstein F, Manson JE, Stampfer M. Hormone Therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 15: 35–44.
68. Hamoui N, Anthonie GJ, Kaufman HS, et al. Sleeve gastrectomy in the high-risk patient. *Obes Surg* 2006; 16 (11): 1445–9.
69. Hao M, Head WS, Gunawardana SC, et al. Direct effect of cholesterol on insulin secretion: a novel mechanism for pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes.* 2007;56:2328–38.
70. Buchwald H., Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2008. *Obesity Surgery* 2009;19 (12):1605–11.
71. Iacobellis G., Ribaudo M.C., Assael F. et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88, 11: 5163–8.
72. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *JASE.* 2009; 22 (12): 1311–9.
73. I. Osipova, I. Kalinina, G. Simonova, et al. Risk of the development of diabetes mellitus in men with stress professions with arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2011; 29, e-Supplement A: 399.
74. Jiménez A, Casamitjana R, Flores L, et al. Long-Term Effects of Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on Type 2 Diabetes Mellitus in Morbidly Obese Subjects. *Ann Surg.* 2012 Sep 10.
75. Kavamoto R, Tomita H, Oka Y, et al. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern med* 2005; 44: 1232–8. OS.
76. Kehagias I, Karamanakis SN, Argentou M, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the management of patients with BMI < 50 kg/m². *Obes Surg.* 2011 Nov;21 (11):1650–6.
77. Kim Z, Hur KY. Laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes: the preliminary report. *World J Surg.* 2011 Mar;35 (3):631–6.
78. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393–403.
79. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–16. OS.
80. M. Carpio, M.— C. Zennaro, B. Fve, C. Mammi, A. Fabbri и G. Rosano. Potential role of progestogens in the control of adipose tissue and salt sensitivity via interaction with mineralocorticoid receptor *Climacteric* 2008; 11: 258–64.
81. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arterioze Monitorane E Loro Associazioni (PAMELA) studi: daily life bloodpressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40–7. OS.
82. Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523–34.
83. Montani J.P., Carroll J.F., Dwyer T.M. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28 (Suppl 4):58–65.
84. Mule G, Nardi E, Cottone S, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005; 257: 503–13. OS.
85. National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1998.
86. National Institutes of Health. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus development conference panel. *Ann Intern Med* 1991;115 (12):956–61.
87. Patel SM, Ratcliffe SJ, Reilly MP et al. Higher serum testosterone concentration in older women is associated with insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (12): 4776–84.
88. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser M et al. More data on hormone therapy and coronary heart disease: Comments on recent publications from the WHI and Nurses' Health Study. *Climacteric* 2006; 9: 75–6.
89. Rafiq N, Younossi ZM. Неалкогольная жировая болезнь печени: практический подход для оценки и контроля. *ClinLiverDis* 2009; 13:249–66.
90. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32:1924–9.

91. Raskin P, Rendell M, Riddle MC et al. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1226–32.
92. Resnick HE, Hones K, Ruotolo G, et al. Insulin resistans, the metabolic syndrome, and of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 861–7. OS
93. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F, et al. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2013 Jan 1;111 (1):73–8.
94. Salpeter SR, Walsh ME, Greyber E et al. Mortality associated with hormone therapy in younger and older women. *Gen Intern Med* 2004; 19: 791–804.
95. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375:735–42.
96. Schilacci G, Pirro M, Vaudo G, et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 1978–82. OS.
97. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2013–8. OS.
98. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric* 2005; 8 (Suppl. 3): 4–12.
99. Steffen R. The history and role of gastric banding. *Surg Obes Relat Dis.* 2008 May-Jun;4 (3 Suppl): S7–13.
100. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46: 85–90.
101. Torres DM, Harrison SA. Диагностика и терапия неалкогольного стеатогепатита. *Gastroenterology* 2008; 134:1682–98.
102. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes.* 1995;44:1249–58.
103. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003–10. OS.
104. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Систематический обзор: эпидемиология и естественная динамика неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита у взрослых. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 24:274–85. Doi: 10.1111/j.1365–2036.2011.04724.x. Эл.публ. 30 мая 2011 г.
105. Vuppalach R, Chalasani N. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит: избранные практические проблемы в их оценке и контроле. *Hepatology* 2009; 49:306–17.
106. Lee W-J, Yu P-J, Wang W, et al. Laparoscopic Roux-en-Y Versus Mini-Gastric Bypass for the Treatment of Morbid Obesity: A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial. *Ann Surg.* 2005; 242 (1): 20–8.
107. White WB, Pitt B, Preston RA, et al. Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation* 2005; 112: 1979–84.
108. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, T. et al.; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8 (5): 299–306.

К 85-летию со дня рождения Юрия Петровича Никитина



23 августа 2013г отметил 85-летний юбилей известный российский ученый, врач-клиницист, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, профессор Юрий Петрович Никитин. В 1950г он окончил Новосибирский медицинский институт, после этого работал врачом-терапевтом городской больницы Новокузнецка, а затем ассистентом, доцентом кафедры терапии Новокузнецкого института усовершенствования врачей. С 1968г по 2003г Ю. П. Никитин возглавлял кафедру терапии факультета усовершенствования врачей Новосибирского государственного медицинского института. В 1970–1980гг он был проректором по научной работе этого института, а в 1980–1990гг являлся заместителем председателя президиума СО АМН СССР. В 1981г Ю. П. Никитин создал в г. Новосибирске Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН и возглавлял это учреждение до 2003 г. В настоящее время он работает советником дирекции института.

Ю. П. Никитин внес значительный вклад в развитие отечественной медицинской науки. Его научные труды охватывают широкий круг актуальных фундаментальных и прикладных терапевтических проблем в кардиологии, гастроэнтерологии, пульмонологии, гематологии, эндокринологии, функциональной диагностике, медицинской генетике, клинической биохимии, неврологии и в вопросах организации здравоохранения. Много лет он изучает закономерности формирования основных терапевтических заболеваний в Сибири и на Крайнем Севере. Им создана одна из ведущих отечественных научных школ по исследованию этиопатогенеза и клиники социально значимых внутренних болезней, атерогенеза и нарушений липидного обмена. Докторская диссертация Юрия Петровича Никитина, посвященная оценке роли сосудистой стенки в тромбообразовании и атерогенезе (1968г),

актуальна в настоящее время. Особое внимание в своей научной деятельности Ю. П. Никитин уделяет проблемам атеросклероза: роли наследственности, липидно-белковым нарушениям, ранней диагностике предрасположенности к нему, различным клиническим проявлениям, профилактике.

Академик Никитин Ю. П. активно участвовал в создании основополагающих национальных рекомендаций в области кардиологии и внутренних болезней. Он автор многочисленных монографий, а также ряда учебников по кардиологии и внутренним болезням. Работы Ю. П. Никитина много лет публикуются в ведущих отечественных и зарубежных научных изданиях, он является автором более 700 публикаций.

Академик Никитин Ю. П. — один из авторов многочисленных патентов на изобретения.

Под руководством Ю. П. Никитина осуществляется сотрудничество с ведущими научными учреждениями США, Канады, Японии, Кореи и европейских стран. Им проводится активная работа по выполнению крупных государственных научно-практических задач в рамках грантов РФФИ, РГНФ, Федеральных программ — “Национальные приоритеты в медицине и здравоохранении”.

Юрий Петрович Никитин внес большой вклад в формирование и развитие Сибирского отделения РАМН, в подготовку высококвалифицированных научных кадров Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера. Под его руководством выполнены и успешно защищены 120 диссертаций, из них 31 — докторская. Юрий Петрович — один из ведущих ученых страны по проблемам северной медицины. Он активно участвовал в организации Международного Союза приполярной медицины, и много лет был членом Правления этого Союза.

Никитин Ю. П. — известный клиницист и опытный организатор практического здравоохранения. По его инициативе была создана областная кардиологическая служба в Новосибирске, впервые в стране открыты специализированные кабинеты для больных с коронарной патологией, создан городской липидный центр. Важнейшее место в научно-практической деятельности Ю. П. Никитина и его учеников заняло профилактическое направление. Под руководством Юрия Петровича в Новосибирске был организован научно-практический центр “Наука для здоровья”, на базе которого внедрены новейшие подходы к профилактике ведущих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний с учетом специфики сибирского региона.

Хорошо известна научно-общественная деятельность Ю. П. Никитина. Он много лет был вице-

президентом Российского научного общества терапевтов, Российского общества геронтологов, членом правления Российского общества кардиологов, президентом общества полярной медицины, членом международных обществ ангиологии, артериальной гипертензии, американского общества химии липидов, американской кардиологической ассоциации, европейского общества кардиологов и ее рабочей группы “Эпидемиология и профилактика”. Он является главным редактором журнала “Атеросклероз”, членом редакционных советов редколлегий журналов “Терапевтический архив”, “Архив внутренней медицины”, “Сердце”, “Сердечная недостаточность”, “Успехи геронтологии”, входил в состав редакционных советов международных журналов “Journal of Circumpolar Health” (1987–1996гг) и “ТОП-медицина” (1996–2002гг).

Заслуги Ю. П. Никитина отмечены орденами “Трудового Красного Знамени” (1986), “Почета” (1996), “За заслуги перед Отечеством” IV степени (2002), медалями “За доблестный труд” (1970), “За достижения в медицинской науке” (2000), “За отличные успехи в работе” (высшая школа СССР 1978), “За вклад в развитие медицины и здравоохранения” (диплом и медаль имени И. П. Павлова, РАЕН, 1999) и многими др., международной премией и медалью Хилдеса за достижения в области приполярной медицины (Канада, 1996).

Коллеги и многочисленные ученики, члены редколлегий и сотрудники журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” сердечно поздравляют Юрия Петровича Никитина с юбилеем, желают ему здоровья и успешной работы на благо отечественного здравоохранения.

Юбилей Якушина Сергея Степановича



В августе 2013г исполнилось 60 лет заведующему кафедрой госпитальной терапии Рязанского государственного медицинского университета имени акад. И. П. Павлова, заслуженному врачу Российской Федерации, профессору Сергею Степановичу Якушину.

Имя и научный авторитет С. С. Якушина хорошо известны в Российской Федерации. Большое количество научных публикаций (более 650), 12 монографий по актуальным вопросам внутренних болезней, выступления на ведущих российских и международных конгрессах по терапии и кардио-

логии, создание собственной научной школы и подготовка научно-педагогических кадров: 30 кандидатов и докторов медицинских наук, проведение в Рязанском регионе научных и образовательных мероприятий регионального и федерального значения — это только некоторые результаты активной научной, педагогической и организационной деятельности юбиляра.

Редакция журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” поздравляет Сергея Степановича и желает ему здоровья, новых творческих успехов, научных достижений на благо народов России.

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА В 2013 ГОДУ

Передовые статьи

- Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Дроздова Л. Ю., Лукьянов М. М., Загребельный А. В., Гинзбург М. Л.
Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности 2013; 12 (1): 4–9
- Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г.
Алкоголь и риск развития неинфекционных заболеваний: стратегии контроля в Российской Федерации 2013; 12 (4): 4–9

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

- Боровкова Н. Ю., Боровков Н. Н., Хорькина Ю. А., Обухова Е. О., Аришинова А. И.
Динамика показателей левого желудочка сердца при длительной терапии ренопаренхиматозной артериальной гипертензии 2013; 12 (1): 10–16
- Бунова С. С., Фирстова Л. П., Нелидова А. В., Усачева Е. В.
Прогнозирование доклинических тромбогенных изменений у больных гипертонической болезнью 2013; 12 (2): 4–9
- Васильев А. П., Стрельцова Н. Н., Шумейко Е. А.
Функциональные сдвиги микрокровотока у больных артериальной гипертензией с различными индивидуально-типологическими особенностями в условиях блокады кальциевых каналов 2013; 12 (5): 4–10
- Верткин А. Л., Скотников А. С., Мычка В. Б., Прохорова Ю. В., Хамурзова М. А., Узueva Э. И.
Совершенствование методики повышения квалификации врачей в лечении артериальной гипертензии 2013; 12 (5): 11–15
- Гендлин Г. Е., Мелехов А. В., Островская Ю. И., Сторожаков Г. И., Горшков К. М., Соколан Д. Б., Алиев И. С., Воропаева И. А.
Тактика антигипертензивной терапии при гипертоническом кризе, осложненном геморрагическим инсультом 2013; 12 (1): 17–24
- Маркова А. В., Шварц Ю. Г.
Прогрессирование хронической болезни почек и динамика факторов сердечно-сосудистого риска в течение 12 месяцев у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа 2013; 12 (5): 16–21
- Медведев И. Н., Скорятина И. А.
Влияние флувастатина на агрегационные свойства клеток крови у больных артериальной гипертензией с дислипидемией 2013; 12 (2): 18–24
- Недодога С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А., Цома В. В., Саласюк А. С.
Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом 2013; 12 (2): 25–29
- Полупанов А. Г., Концевая А. В., Халматов А. Н., Алтымышева А. Т., Суворова Е. И., Романова Т. А., Худяков М. Б., Шальнова С. А., Джумагулова А. С.
Распространенность артериальной гипертензии среди жителей малых городов и сельской местности кыргызской республики: этнические особенности (по данным международного исследования «интерэпид») 2013; 12 (6): 4–8
- Федоришина О. В., Протасов К. В., Дзинский А. А.
Эффективность антигипертензивных препаратов с вазодилатирующим действием в зависимости от статуса курения 2013; 12 (1): 25–31
- Шевелев В. И., Канорский С. Г.
Сравнение влияния четырех способов антигипертензивной терапии на эластичность артериальной стенки у больных пожилого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий 2013; 12 (4): 10–15
- Шпак Л. В., Галюшина Е. С.
Преимущества оценки гемодинамических показателей у больных артериальной гипертензией методом объемной компрессионной осцилометрии 2013; 12 (2): 10–17

Ишемическая болезнь сердца

- Бузиаивили Ю. И., Кокшинева И. В., Хуцураули Е. М., Арутюнова Я. Э., Махмудов Ш. Г.
Особенности ремоделирования левого желудочка и аппарата митрального клапана у больных ишемической болезнью сердца с прогрессированием митральной регургитации после хирургического лечения 2013; 12 (2): 30–40
- Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А., Елыкомов В. А., Гриценко О. В., Дашкова А. А., Трубина Е. В., Киселева Е. В.
Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у пациентов с ожирением 2013; 12 (3): 4–9
- Иванов Г. Г., Агафошина Е. В., Печерских А. А., Халаби Г.
Показатели дисперсионного картирования при проведении тредмил-теста у больных ишемической болезнью сердца 2013; 12 (2): 41–45
- Курбанов Р. Д., Бекметова Ф. М., Шек А. Б., Кан Л. Э., Хашимов Ш. У.
Оценка полиморфизма генов липид-транспортной системы и i/d полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у больных нестабильной стенокардией узбекской национальности с семейным анамнезом ишемической болезни сердца 2013; 12 (2): 46–51
- Марцевич С. Ю., Толтыгина С. Н., Малышева А. М., Полянская Ю. Н., Гофман Е. А., Лерман О. В., Мазаев В. П., Деев А. Д.
Значение отдельных показателей и интегральных индексов пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле для выявления тяжести стенотического поражения коронарных артерий 2013; 12 (5): 22–28
- Матвеева С. А.
Взаимосвязи между показателями липидного спектра и глюкозы крови у мужчин с ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа 2013; 12 (5): 29–33
- Сумин А. Н., Карпович А. В., Безденежных А. В., Барбараиш О. Л.
Оценка сердечно-лodgeчного сосудистого индекса у больных ишемической болезнью сердца: влияние периферического атеросклероза 2013; 12 (5): 34–39
- Толтыгина С. Н., Марцевич С. Ю., Гофман Е. А., Малышева А. М., Полянская Ю. Н., Деев А. Д.
Опыт создания регистра для оценки исходов хронически протекающей ишемической болезни сердца: исследование «прогноз ибс» 2013; 12 (1): 32–39

Атеросклероз коронарных артерий

- Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Перова Н. В., Яровая Е. Б., Мазаев В. П., Уразалина С. Ж., Бойцов С. А.
Взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза, факторами риска и маркерами атеросклеротического поражения каротидных и периферических артерий 2013; 12 (1): 40–45

Атеросклероз

- Сумин А. Н., Гайфулин Р. А., Безденежных А. В., Корок Е. В., Карпович А. В., Иванов С. В., Барбараиш О. Л., Барбараиш Л. С.
Частота диагностики атеросклеротического поражения нескольких сосудистых бассейнов в различных возрастных группах 2013; 12 (2): 63–69

Аритмии сердца

Деревнина Е. С., Акимова Н. С., Персашвили Д. Г., Шварц Ю. Г.

Когнитивная дисфункция у пациентов с фибрилляцией предсердий. Оценка роли сосудистого фактора2013; 12 (2): 58–62

Шевелёв В. И., Канорский С. Г.

Эффективность и безопасность различных способов антитромботической терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в зависимости от возраста2013; 12 (1): 46–53

Острый коронарный синдром

Айрапетян Г. Г., Адамян К. Г.

Особенности поражения коронарных артерий при инфаркте миокарда правого желудочка2013; 12 (4): 32–35

Мамутов Р. Ш., Уринов О., Бекбулатова И. Р., Анарбаева М. Р., Абидова Д. Э.

Клинико-эпидемиологическое изучение острого коронарного синдрома/острого инфаркта миокарда по данным регистра в одном из районов г. Ташкента2013; 12 (3): 10–17

Морозов С. Н., Федоров А. И., Лоскутова К. С., Верткин А. Л.

Причины летальных исходов у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при проведении догоспитального тромболизиса и способы их прогнозирования2013; 12 (2): 52–57

Панина А. В., Пучиньян Н. Ф., Довгалецкий Я. П., Фурман Н. В., Долотовская П. В., Малинова Л. И.

Риск развития повторных тромботических событий у больных с острым коронарным синдромом и высоким уровнем д-димера в плазме крови2013; 12 (4): 26–31

Посненкова О. М., Киселев А. Р., Гриднев В. И., Попова Ю. В., Довгалецкий П. Я., Ощепкова Е. В.

Оценка мероприятий по реперфузии миокарда у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на основе критериев американского колледжа кардиологии/ американской ассоциации сердца2013; 12 (5): 40–44

Острая сердечная недостаточность

Иванов Г. Г., Орквасов М. Ю., Халаби Г.

Использование кардиосинхронизированной электрокардиостимуляции у больных с острой сердечной недостаточностью2013; 12 (6): 15–20

Инфаркт миокарда

Усачева Е. В., Бунова С. С., Зуева И. М., Сукончик А. О., Заворотная Н. Л., Нелидова А. В., Супрун Е. В., Кравченко Е. А.

Значение оценки массы тела, как одного из факторов сердечно-сосудистого риска, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда2013; 12 (6): 9–14

Яковлева А. С., Миролюбова О. А., Супрядкина Т. В.

Сывороточные маркеры апоптоза и классические факторы риска у больных инфарктом миокарда и здоровых жителей архангельской области: тенденции, причины, последствия2013; 12 (3): 18–23

Коронарная болезнь сердца

Озерова И. Н., Перова Н. В., Метельская В. А., Чернушевич О. И., Гаврилова Н. Е.

Субфракционный спектр липопротеинов низких плотностей при разной степени стенозов коронарных артерий2013; 12 (4): 16–20

Мацкеплишвили С. Т., Прохорчук Е. Б., Арутюнова Я. Э., Кокшенева И. В., Шахназарян Л. С., Сандухадзе Б. Р.,

Скрябин К. Г., Мелерзанов А. В., Бузиашвили Ю. И.

Роль генетических факторов в развитии резистентности к клопидогрелу у больных, направляемых на чрескожные коронарные вмешательства2013; 12 (4): 21–25

Метаболический синдром и сахарный диабет

Кириченко Л. Л., Овсянников К. В., Федосеев А. Н., Королев А. П., Будик О. В.

Оценка мотивационно-когнитивного статуса у врачей первичного звена здравоохранения при лечении больных с метаболическим синдромом2013; 12 (5): 45–48

Шальнова С. А., Смирнов Д. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А., Константинов В. В., Капустина А. В., Киселева Н. В.,

Школьникова М. А.

Выявление сахарного диабета в популяции пожилого населения крупного российского города2013; 12 (4): 36–40

Мозговой инсульт

Бунова М. Г., Семенова Е. Г., Аронов Д. М., Батышева Т. Т. 3

Антиатерогенная и плейотропная активность разных доз аторвастатина у больных, перенесших ишемический мозговой инсульт2013; 12 (4): 41–50

Остеопороз

Собченко К. Е., Скрипникова И. А., Новиков В. Е., Попкова Т. В., Дыдыкина И. С., Смирнов А. В., Выгодин В. А.,

Насонов Е. Л., Бойцов С. А.

Изучение ассоциации антигипертензивной и липидснижающей терапии с костной массой в зависимости от факторов риска остеопороза2013; 12 (5): 49–55

Регистры и исследования

Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Загребельный А. В., Трипкош С. Г., Айду Ф. А., Деев А. Д.

Исследование приверженности лечению у пациентов амбулаторно-поликлинического звена (по данным регистра профиль)2013; 12 (5): 56–61

Клинические исследования

Бойцов С. А., Хомицкая Ю. В. от имени группы исследователей CEPHEUS

Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России (cepheus)2013; 12 (4): 67–74

Гаврилова Н. Е., Оганов Р. Г.

Использование комбинированной терапии на основе диуретиков у пациентов с артериальной гипертензией.

Результаты российского исследования траст2013; 12 (4): 62–66

Лечение

Новикова М. В., Глезер М. Г.

Влияние триметазидина мв на показатели суточного мониторирования электрокардиограммы

и параметры вариабельности сердечного ритма2013; 12 (5): 68–74

Разное

Журавлева И. Ю., Буркова Т. В., Рутковская Н. В., Горбунова Е. В., Одаренко Ю. Н., Савостьянова Ю. Ю., Гончарова И. А.

Возможности использования фармакогенетического подхода для коррекции антикоагулянтной терапии у больных с протезами клапанов сердца2013; 12 (3): 24–28

Оранский С. П., Елисеева Л. Н., Самородская Н. А., Малхасян И. Г.

Динамика кардиоваскулярного статуса и сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите на фоне терапии инфликсимабом2013; 12 (2): 80–84

Семенкин А. А., Дрокина О. В., Нечаева Г. И., Живилова Л. А., Женатов А. Б.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий2013; 12 (3): 29–34

Эпидемиология и профилактика

Акимов Е. В., Каюмова М. М., Гакова Е. И., Смазов В. Ю., Гафаров В. В., Кузнецов В. А.

Взаимосвязь распространенности ишемической болезни сердца и отношения к своему здоровью и профилактике в мужской популяции г. Тюмени2013; 12 (3): 50–54

Белов В. В., Меньщиков А. А.

Выживаемость когорт пациентов кардиологического профиля и здоровых мужчин в возрасте 40–59 лет (данные 30-летнего наблюдения)2013; 12 (2): 74–79

Есина Е. Ю., Зуйкова А. А., Красноуцкая О. Н.

Связь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с некоторыми показателями дисперсионного картирования экг у студентов медицинского вуза2013; 12 (2): 70–73

Калинина А. М., Концевая А. В., Деев А. Д.

Долгосрочная экономическая эффективность программы многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в первичной медико-санитарной помощи2013; 12 (1): 60–66

Калинина А. М., Шаповалова В. П., Рыжов В. М., Олишевко С. В., Кондратьева Н. В., Рыжова Т. В., Худяков М. Б., Киселева Н. В.

Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска в ходе периодического медицинского осмотра работников крупного промышленного предприятия2013; 12 (3): 43–49

Корягина Н. А., Рязина И. Н., Шапошникова А. И., Колтырина Е. Н.

Основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у молодого работающего населения2013; 12 (3): 40–42

Никитин Ю. П., Татаринова О. В., Макаренко К. В.

Этнические особенности липидного профиля крови жителей сибиря в возрасте 60–69 лет2013; 12 (5): 62–67

Осипова И. В., Пырикова Н. В., Антропова О. Н., Зальцман А. Г., Мирошниченко А. И., Курбатова И. И.

Аторвастатин в первичной профилактике у мужчин высокого риска2013; 12 (1): 54–59

Смирнова Е. А.

Динамика распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в рязанской области2013; 12 (3): 35–39

Смирнова М. Д., Азеев Ф. Т., Свирида О. Н., Ратова Л. Г., Коновалова Г. Г., Тихазе А. К., Ланкин В. З.

Влияние летней жары на состояние здоровья пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений2013; 12 (4): 56–61

Шальнова С. А., Калинина А. М., Деев А. Д., Пустеленин А. В.

Российская экспертная система орискон — оценка риска основных неинфекционных заболеваний2013; 12 (4): 51–55

Мнение по проблеме

Консенсус совета экспертов роль комбинированной гипотипидемической терапии (симвастатин/эзетимиб 20/10 мг)

в коррекции нарушений липидного обмена у больных хронической болезнью почек2013; 12 (4): 75–78

Айрапетян Г. Г., Адамян К. Г.

Эхокардиография при инфаркте миокарда правого желудочка2013; 12 (3): 58–62

Верткин А. Л., Ховасова Н. О., Пшеничникова В. В., Алексеев М. А., Абдулаева А. У.

Мельдоний: эффективные точки применения2013; 12 (2): 94–97

Глезер М. Г., Асташкин Е. И., Соколова И. Н.

Роль препаратов с отрицательным хронотропным эффектом в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью2013; 12 (5): 81–86

Гринштейн Ю. И., Косинова А. А., Гринштейн И. Ю.

Гены-кандидаты резистентности к ацетилсалициловой кислоте и их связь с риском развития сердечно-сосудистых катастроф2013; 12 (1): 67–72

Евдокимова А. Г., Евдокимов В. В.

Возможности применения препаратов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца2013; 12 (1): 80–87

Жиров И. В., Николаева О. А., Терещенко С. Н.

Комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и блокатора кальциевых каналов у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией на фоне артериальной гипертензии — есть ли место осознанному выбору?2013; 12 (6): 29–33

Калвиньш И. Я.

Новые патогенетические факторы развития и возможные подходы к лечению атеросклероза2013; 12 (5): 87–90

Ковригина М. Н., Мамедов М. Н.

Ранние нарушения углеводного обмена — мишень для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний2013; 12 (2): 89–93

Минушкина Л. О.

Комбинированная терапия в лечении артериальной гипертензии: эффективность сочетания лерканидипина и эналаприла2013; 12 (5): 75–80

Оганов Р. Г., Чернова С. И., Горбачева В. Ю.

Новая комбинация, обладающая свойствами ингибирования кишечной абсорбции холестерина и подавления синтеза эндогенного холестерина, с противовоспалительным и гепатопротекторным эффектами2013; 12 (3): 63–67

Привалова Е. В., Каплунова В. Ю., Хабарова Н. В., Шакарьянц Г. А., Беленков Ю. Н.

Современные рекомендации по стратификации риска и профилактике внезапной сердечной смерти у больных гипертрофической кардиомиопатией (по материалам рекомендаций американского колледжа кардиологии / американской ассоциации сердца 2011)2013; 12 (1): 73–79

Таратухин Е. О., Теплова Н. Н.

Патогенетическая терапия артериальной гипертензии: место антагонистов кальция2013; 12 (2): 85–88

Таратухин Е. О., Теплова Н. В.

Комбинированная антигипертензивная терапия: когда целое больше суммы2013; 12 (3): 68–72

Таратухин Е. О.

Антагонисты рецепторов ангиотензина: в ногу со временем2013; 12 (3): 55–57

Таратухин Е. О.

Возможности кардиолога в борьбе с инсультом: комплексная терапия артериальной гипертензии

(место антагонистов кальция)2013; 12 (4): 79–81

Шайдук О. Ю., Таратухин Е. О.

«Внецелевые» эффекты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента: больше преимуществ в терапии2013; 12 (6): 21–23

Шербакова Н. В., Мешков А. Н., Бойцов С. А.

- Применение метода секвенирования экзомов для диагностики предрасположенности к комплексным заболеваниям в профилактической медицине2013; 12 (6): 24–28
- Фомин В. В.
Блокаторы рецепторов ангиотензина ii и нефропротекция: позиции олмесартана2013; 12 (4): 82–85

Обзоры

- Акашева Д. У., Стражеско И. Д., Дудинская Е. Н., Найденов Е. В., Ткачева О. Н.
Сердце и возраст (часть I): теории старения, морфологические изменения2013; 12 (1): 88–94
- Акашева Д. У., Плохова Е. В., Стражеско И. Д., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н.
Сердце и возраст (часть II): клинические проявления старения2013; 12 (4): 86–90
- Акашева Д. У., Плохова Е. В., Стражеско И. Д., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н.
Сердце и возраст (часть III): методы воздействия на процессы старения2013; 12 (5): 91–96
- Акинина С. А.
Перипроцедурное повреждение миокарда2013; 12 (1): 95–101
- Асташкин Е. И., Глезер М. Г.
Механизмы комбинированного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция при артериальной гипертензии2013; 12 (3): 72–77
- Бойцов С. А., Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Кругликова А. С., Ткачева О. Н.
Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов2013; 12 (4): 91–97
- Бубнова М. Г.
Возможности современного ингибитора ангиотензин-превращающего фермента зофеноприла в клинической практике: кардиопротективные, антиишемические и антиатерогенные эффекты2013; 12 (1): 102–110
- Буркова Т. В., Гончарова И. А.
Генетические факторы, влияющие на эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной терапии2013; 12 (3): 89–94
- Гордеев И. Г., Таратухин Е. О.
«Лечить не болезнь, но больного»: милдронат как средство комплексной терапии сердечно-сосудистой патологии2013; 12 (3): 95–98
- Димов А. С., Максимов Н. И.
К обоснованию системного подхода в превенции внезапной сердечной смерти как возможного пути решения проблемы сверхсмертности в России (обзор литературы)
Часть I. Кардиоваскулярные аспекты сверхсмертности в России: анализ ситуации и возможности профилактики2013; 12 (2): 98–104
- Димов А. С., Максимов Н. И.
К обоснованию системного подхода в превенции внезапной сердечной смерти как возможного пути решения проблемы сверхсмертности в России (обзор литературы)
Часть II. Некоторые недостатки существующих систем профилактики сердечно-сосудистой смертности и возможные пути их преодоления2013; 12 (6): 34–40
- Кремнева Л. В., Пурсанова Т. С., Абатурова О. В.
Нарушения углеводного обмена и ишемическая болезнь сердца: прогностическое значение, эффективность реваскуляризационных вмешательств2013; 12 (3): 79–84
- Шупенина Е. Ю., Ющук Е. Н., Хадзегова А. Б., Иванова С. В., Садулаева И. А., Надина Е. В., Хучинаева А. М., Васюк Ю. А.
Оценка жесткости аорты у больных артериальной гипертензией и ожирением2013; 12 (3): 85–88

Лекция

- Нестеров Ю. И.
Современные возможности лечения инфаркта миокарда на поликлиническом этапе (лекция)2013; 12 (3): 99–103

Реплика

- Сумароков А. Б.
Может ли клопидогрел в полной мере заменить варфарин и дабигатран при фибрилляции предсердий?2013; 12 (4): 98–99

Консенсус Экспертов

- Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом2013; 12 (6): 41–82

Юбилей

- Глазунов Игорь Сергеевич2013; 12 (4): 100
- Никитин Юрий Петрович2013; 12 (6): 83
- Якушин Сергей Степанович2013; 12 (6): 84

Информация

- Правила публикации авторских материалов в научно-практическом рецензируемом журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика»2013; 12 (1): 111
- Перечень материалов, опубликованных в журнале Кардиоваскулярная терапия и профилактика в 2013 году2013; 12 (6): 85–88

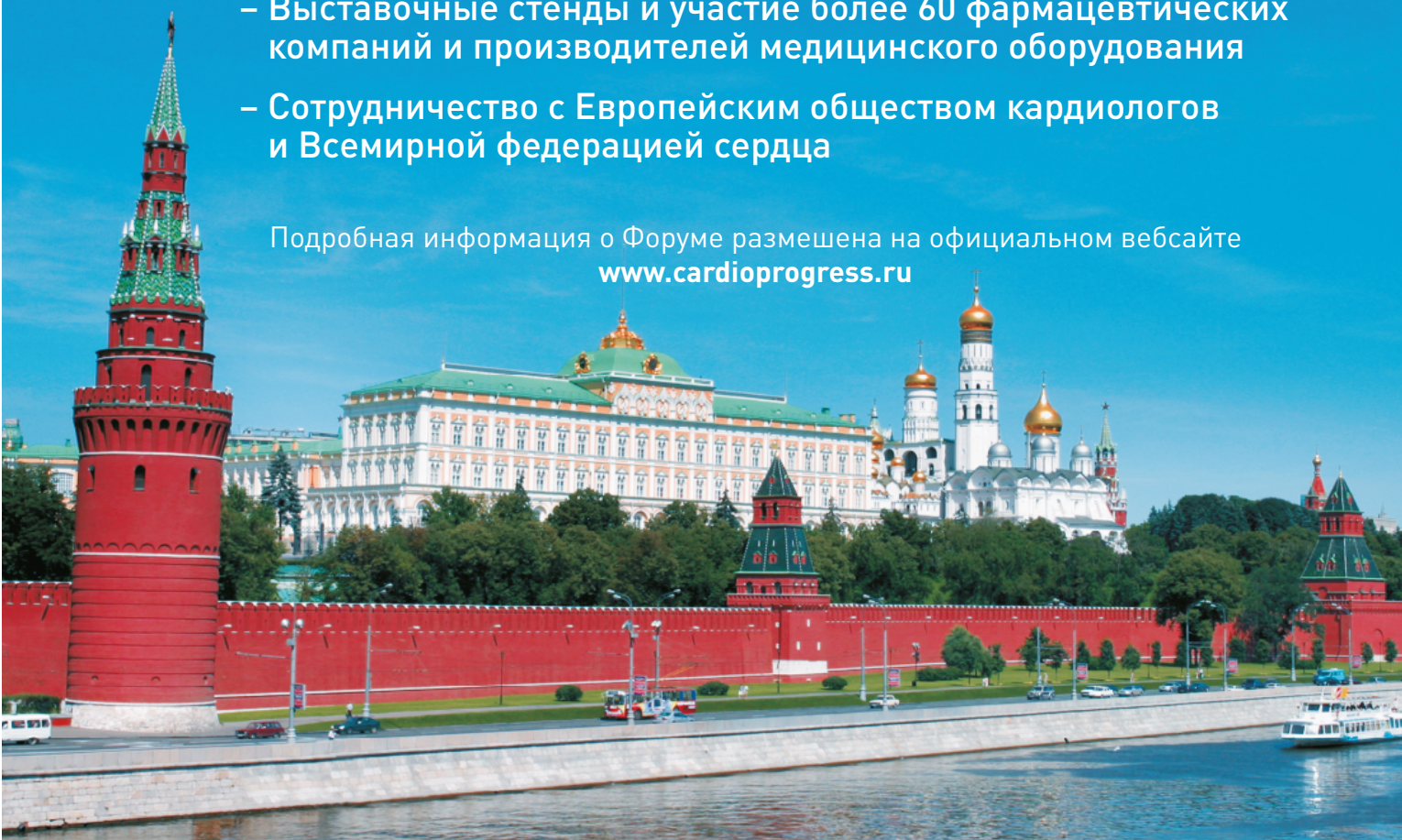
Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
Фонд содействия развитию кардиологии
«Кардиопрогресс»
При поддержке Российского кардиологического общества

III МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

25–27 марта 2014 г.
г. Москва

- Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья
- Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы
- Выступления ведущих экспертов России, Европы и США
- Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы
- Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования
- Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией сердца

Подробная информация о Форуме размешена на официальном вебсайте
www.cardioprogress.ru



МИЛДРОНАТ®

мельдоний

Обладает мультифакторным
действием:

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫМ
ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНЫМ
АНГИОПРОТЕКТИВНЫМ



- ★ Доказанная эффективность и безопасность
- ★ Регресс функционального класса стенокардии^{1, 2}
- ★ Уменьшение неврологического дефицита³
- ★ Доступная стоимость курсового лечения и удобный режим дозирования

Молекулярная программа защиты СЕРДЦА, МОЗГА, СОСУДОВ

www.mildronat.ru

Grindex

Фармстандарт

¹ Эффективность Милдроната® при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией. В. Дзерве, Ю.М. Поздняков. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011; 10(6)

² Влияние Милдроната® на эффективность антиангинальной терапии больных стабильной стенокардией напряжения. Н.П.Кутишенко, Н.А.Дмитриева, Ю.В.Лукина, М.П.Козырева, Ю.Э.Семенова, А.Д.Деев, С.Ю.Марцевич. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2005; № 2, 37-42.

³ Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната®. З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Б.А. Кистенев, Т.Н. Федорова, ГУ НИИ неврологии РАМН, Москва; Фарматека, 2005, №13 (108) Кардиология, Неврология.

Р-р д/инъекций 500 мг/5 мл: амп. 10 – Рег. Уд. №П
N016028/02
Капс. 250 мг: 40 – Рег. Уд. №П N016028/01
Капс. 500 мг: 20 или 60 – Рег. Уд. №ЛС-001115

ОАО «Фармстандарт»
Московская обл., г. Долгопрудный,
Лихачевский проезд, д. 5Б
Тел./факс: (495) 970-00-30,32