

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

ТЕМА НОМЕРА: РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Сравнительная характеристика гемодинамики в правых и левых магистральных артериях у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией и ее изменение при комплексном лечении с физическими тренировками
Г.Г.Ефремушкин, Н.А.Помакина

Клиническая и медико-социальная эффективность терапевтического обучения больных с фибрилляцией предсердий
А.В.Муромкина, О.А.Назарова, Ю.В.Интякова

ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

О патофизиологии гиперлипидемии и его клиническом значении
М.Н.Калинкин, В.С.Волков

Самоконтроль при сахарном диабете

С.В.Недогода, А.С.Саласюк, И.Н.Барыкина, В.Ю.Хрипаева

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Нарушения метаболизма миокарда на фоне химиотерапевтического лечения, а также возможности их коррекции

Ю.А.Васюк, Е.Л.Школьник, В.В.Несветов, Л.Д.Школьник, Г.В.Варлан, А.В.Пильщиков

Клиническое применение антагониста кальция III поколения Амлодипина в терапии пациентов

с сердечно-сосудистыми заболеваниями
В.С.Задионченко, Г.Г.Шехян, А.А.Ялымов

Возможности использования ивабрадина (Кораксана) у больных пожилого и старческого возраста с синдромом полиморбидности
А.Н.Ильницкий, К.И.Прощаев, Л.В.Прядко

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Психологические особенности и клиническая характеристика артериальной гипертензии с высоким сердечно-сосудистым риском у лиц мужской популяции, определяющие выбор антигипертензивной терапии на амбулаторном участке
Д.С.Каскаева, М.М.Петрова, В.В.Костина, А.А.Евсюков, Е.А.Теппер

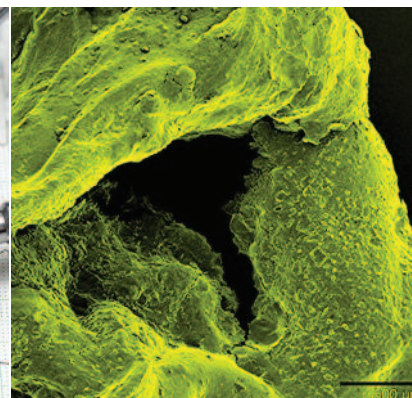
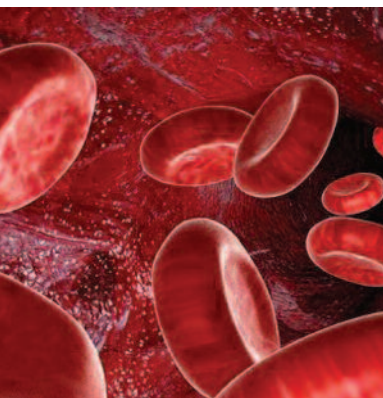
ХРОНИЧЕСКИЙ МИОКАРДИТ

Роль циркулирующих аутоантител к белкам кардиомиоцитов в структурных и функциональных изменениях сердца у больных хроническим миокардитом

Э.В.Гладышева, С.Л.Гришаев, В.С.Никифоров, А.С.Свистов, В.Н.Солнцев

ДИСКУССИОННАЯ СТАТЬЯ

Дисциркуляторная энцефалопатия: причины формирования и их значимость с позиций факторного анализа



CardioСоматика
(КардиоСоматика)
№ 4, том 4, 2013

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати.
Reg. номер: ПИ № ФС77-41500
от 4 августа 2010 г.
Общий тираж 10 тыс. экз.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.
Информация на сайте www.hmpm.ru.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов,
которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2013 г.



Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83
E-mail: or@hmpm.ru

Медицинский директор:
Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:
Э.А. Батова

Научные редакторы:
А.В. Шухова (руководитель отдела),
М.Б. Капелович, Д.А. Катаев,
Е.В. Наумова

Арт-директор:
Э.А. Шадзевский



Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,
Ю.В. Соболева, Е.Д. Кандина, А.С. Баринаова

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Научное производственно-практическое издание.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускается
без размещения знака информационной продукции.

Общественная общероссийская организация
All-Russian Public Organization

«Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики»
«Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention»

CardioСоматика (КардиоСоматика) Kardiosomatika (Cardiosomatics)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал Scientific-and-practical peer-reviewed medical journal

Главный редактор

Аронов Д.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
заслуженный деятель науки РФ

Заместитель главного редактора

Бубнова М.Г. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия

Арутюнов Г.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Бузиашвили Ю.И. (Москва) – проф., д-р мед. наук,
акад. РАМН

Дегтярева Е.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Довгалецкий П.Я. (Саратов) – д-р мед. наук, проф.
Иоселиани Д.Г. (Москва) – д-р мед. наук, проф.;
чл.-кор. РАН

Задюченко В.С. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Карпов Р.С. (Томск) – д-р мед. наук, проф.,
акад. РАМН

Лазебник Л.Б. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Мартынов А.И. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
акад. РАМН

Никитин Ю.П. (Новосибирск) – д-р мед. наук, проф.,
акад. РАМН

Руда М.Я. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург) – д-р мед. наук, проф.
Шальнова С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Шестакова М.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.;
чл.-кор. РАМН

Редакционный совет

Болдueva С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Бритов А.Н. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Волков В.С. (Тверь) – д-р мед. наук, проф.
Галывич А.С. (Казань) – д-р мед. наук, проф.
Гарганеева А.А. (Томск) – д-р мед. наук, проф.
Иванова Г.Е. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Закирова А.Н. (Уфа) – д-р мед. наук, проф.
Ефремушкин Г.Г. (Барнаул) – д-р мед. наук, проф.
Калинина А.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Кеenan J. (США) – проф.

Кухарчук В.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАМН
Лямина Н.П. (Саратов) – д-р мед. наук, проф.
Мазаев В.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
Медведева И.В. (Тюмень) – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАМН

Перова Н.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Репин А.Н. (Томск) – д-р мед. наук, проф.
Симонова Г.И. (Новосибирск) – д-р мед. наук, проф.
Соколов Е.И. (Москва) – д-р мед. наук,
проф., акад. РАМН

Сырkin А.Л. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Тененbaum А. (Израиль) – проф.

Филиппенко Г.Н. (Курск) – д-р мед. наук, проф.
Чумакова Г.А. (Барнаул) – д-р мед. наук, проф.
Шлык С.В. (Ростов-на-Дону) – д-р мед. наук, проф.
Шульман В.А. (Красноярск) – д-р мед. наук, проф.

Editor-in-Chief

Prof. Aronov D.M., MD (Moscow)
Honored Scientist of the Russian Federation

Deputy Editor-in-Chief

Prof. Bubnova M.G., MD (Moscow)

Editorial Board

Prof. Arutyunov G.P., MD (Moscow)
Prof. Buziashvili Yu.I., MD, Academician
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)
Prof. Degtyareva E.A., MD (Moscow)
Prof. Dovgalevsky P.Ya., MD (Saratov)
Prof. Ioseliani D.G., MD, Associate Member
of Russian Academy (Moscow)
Prof. Zadionchenko V.S., MD (Moscow)
Prof. Karpov R.S., MD, Academician
of Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk)
Prof. Lazebnik L.B., MD (Moscow)
Prof. Martynov A.I., MD, Academician
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)
Prof. Nikitin Yu.P., MD, Academician
of Russian Academy of Medical Sciences (Novosibirsk)
Prof. Ruda M.Ya., MD (Moscow)
Prof. Perepech N.B., MD (Saint Petersburg)
Prof. Shalnova S.A., MD (Moscow)
Prof. Shestakova M.V., MD, Associate Member
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Editorial Council

Prof. Bolduyeva S.A., MD (Moscow)
Prof. Britov A.N., MD (Moscow)
Prof. Volkov V.S., MD (Tver)
Prof. Galyavich A.S., MD (Kazan)
Prof. Garganeyeva A.A., MD (Tomsk)
Prof. Ivanova G.E., MD (Moscow)
Prof. Zakirova A.N., MD (Ufa)
Prof. Efremushkin G.G., MD (Barnaul)
Prof. Kalinina A.M., MD (Moscow)
Prof. Keenan J. (USA)
Prof. Kukharchuk V.V., MD, Associate Member
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)
Prof. Lyamina N.P., MD (Saratov)
Prof. Mazayev V.P., MD (Moscow)
Prof. Medvedeva I.V., MD, Associate Member
of Russian Academy of Medical Sciences (Tyumen)
Prof. Perova N.V., MD (Moscow)
Prof. Repin A.N., MD (Tomsk)
Prof. Simonova G.I., MD (Novosibirsk)
Prof. Sokolov E.I., MD, Academician
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)
Prof. Syrkin A.L., MD (Moscow)
Prof. Tenenbaum A. (Israel)
Prof. Filippenko G.N., MD (Kursk)
Prof. Chumakova G.A., MD (Barnaul)
Prof. Shlyk S.V., MD (Rostov-on-Don)
Prof. Shulman V.A., MD (Krasnoyarsk)

Журнал включен в перечень научных журналов и изданий, рекомендуемых ВАК РФ

Представлен в Российском индексе научного цитирования

Электронная версия: www.con-med.ru, www.rosokr.ru и на сайте научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

Содержание

ТЕМА НОМЕРА: РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Сравнительная характеристика гемодинамики в правых и левых магистральных артериях у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией и ее изменение при комплексном лечении с физическими тренировками

Г.Г.Ефремушкин, Н.А.Ломкина

5

Comparative characteristics of hemodynamics in the right and left main arteries in elderly patients with hypertension and its change in complex treatment involving physical training

G.G.Efremushkin, N.A.Lomakina

Клиническая и медико-социальная эффективность терапевтического обучения больных с фибрилляцией предсердий

А.В.Муромкина, О.А.Назарова, Ю.В.Интякова

10

Clinical and medico-social effectiveness of therapeutic training of patients with atrial fibrillation

A.V.Muromkina, O.A.Nazarova, Yu.V.Intyakova

ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

О патоаутокинезе гиперлипопротеинемии и его клиническом значении

М.Н.Калинкин, В.С.Волков

13

On pathoaotokineses of hyperlipoproteidemia and its clinical significance

M.N.Kalinkin, V.S.Volkov

Самоконтроль при сахарном диабете

С.В.Недогода, А.С.Саласюк, И.Н.Барыкина, В.Ю.Хрипаева

17

Self-management of diabetes

S.V.Nedogoda, A.S.Salasyuk, I.N.Barykina, V.Yu.Khrapaeva

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Нарушения метаболизма миокарда на фоне химиотерапевтического лечения, а также возможности их коррекции

Ю.А.Васюк, Е.Л.Школьник, В.В.Несветов, Л.Д.Школьник, Г.В.Варлан, А.В.Пильщиков

20

Myocardial metabolic background on chemotherapy and means of their correction

Yu.A.Vasyuk, E.L.Shkolnik, V.V.Nesvetov, L.D.Shkolnik, G.V.Varlan, A.V.Pilschikov

Клиническое применение антагониста кальция III поколения Амлоптопа в терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

В.С.Задюнченко, Г.Г.Шехян, А.А.Ялымов

25

Clinical use of the III generation calcium antagonist Amlotop in the treatment of patients with cardiovascular disease

V.S.Zadionchenko, G.G.Shehyan, A.A.Yalymov

Возможности использования ивабрадина (Кораксана) у больных пожилого и старческого возраста с синдромом полиморбидности

А.Н.Ильницкий, К.И.Прощаев, Л.В.Прядко

33

The possibilities of usage of ivabradin (Coraxan) in elderly and senile patients with the syndrome of polymorbidity

A.N.Ilnitskij, K.I.Proshchaev, L.V.Priadko

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

Психологические особенности и клиническая характеристика артериальной гипертензии с высоким сердечно-сосудистым риском у лиц мужской популяции, определяющие выбор антигипертензивной терапии на амбулаторном участке

Д.С.Каскаева, М.М.Петрова, В.В.Костина, А.А.Евсюков, Е.А.Теппер

36

Clinical haracteristik and psychological profile of patients with arterial hypertension with high cardiovascular risk against the background of antihypertensive therapy with inhibitors of angiotensin converting enzyme

D.S.Kaskayeva, M.M.Petrova, V.V.Kostina, A.A.Evsyukov, E.A.Tepper

ХРОНИЧЕСКИЙ МИОКАРДИТ

Роль циркулирующих аутоантител к белкам кардиомиоцитов в структурных и функциональных изменениях сердца у больных хроническим миокардитом

Э.В.Гладышева, С.Л.Гришаев, В.С.Никифоров, А.С.Свистов, В.Н.Солнцев

40

The role of circulating autoantibodies in relation to proteins in structural cardiomyocytes and functional changes of the heart in patients with chronic myocarditis

E.V.Gladysheva, S.L.Grishaev, V.S.Nikiforov, A.S.Svistov, V.N.Solntsev

ДИСКУССИОННАЯ СТАТЬЯ

Дисциркуляторная энцефалопатия: причины формирования и их значимость с позиций факторного анализа

И.М.Старовойтова, Н.П.Потехин, А.Н.Фурсов

45

Encephalopathy-causes of formation and their significance from the standpoint of factor analysis

I.M.Starovoytova, N.P.Potekhin, A.N.Fursov

Сравнительная характеристика гемодинамики в правых и левых магистральных артериях у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией и ее изменение при комплексном лечении с физическими тренировками

Г.Г.Ефремушкин, Н.А.Ломакина

ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул

Резюме. Целью работы явилось изучение у пожилых больных артериальной гипертензией (АГ) гемодинамики в симметричных магистральных артериях (МА) и ее изменения при комплексном лечении с физическими тренировками (ФТ).

Материал и методы. Обследованы 122 больных АГ в возрасте 60–90 лет ($76,8 \pm 1,3$ года). Проводилась доплерография общих сонных (ОСА), бедренных (БА) и плечевых (ПА) артерий с определением скоростных и объемных показателей гемодинамики в них.

Результаты. У больных АГ пожилого возраста в МА были увеличены по сравнению со здоровыми комплекс интима–медиа и диаметр артерий при снижении скоростных и объемных показателей кровотока преимущественно в ОСА. Медикаментозное лечение больных несколько улучшало эти показатели только в ПА и БА. Включение в лечебный комплекс пожилых больных АГ ФТ оказывало положительное влияние на гемодинамику не только в ПА и БА, но и в ОСА.

Заключение. Комплексное лечение пожилых больных АГ с применением ФТ улучшает кровоснабжение конечностей и головного мозга, повышая кислородное обеспечение последнего.

Ключевые слова: пожилой возраст, артериальная гипертензия, магистральные артерии, гемодинамика, физические тренировки.

Comparative characteristics of hemodynamics in the right and left main arteries in elderly patients with hypertension and its change in complex treatment involving physical training

G.G.Efremushkin, N.A.Lomakina

Altai State Medical University

Summary. The aim of the following work was to study the hemodynamics in symmetric main arteries (MA) and its changes in elderly patients with arterial hypertension (AH) under the complex treatment involving physical training (PT).

Materials and methods. The study included 122 hypertensive patients aged 60–90 years ($76,8 \pm 1,3$ years). Common carotid (CCA), femoral (FA) and the shoulder (SA) arteries with the definition of velocity and volumetric hemodynamic parameters in them were examined using complex dopplerography.

Results. In elder hypertensive patients the MA were increased in comparison with healthy intima-media and the diameter of the arteries at lower speed and volume of blood flow indices mainly in the CCA. Drug treatment of several patients improved these figures only in the FA and SA. PT, when included in the medical complex of elderly patients with hypertension proved to have positively influenced the hemodynamics not only in the FA and SA, but in the CCA as well.

Conclusion. Complex treatment of elderly hypertensive patients using PT improves blood circulation of the limbs and brain, increasing the oxygen supply of the latter.

Key words: older age, arterial hypertension, main artery hemodynamics, physical training.

Сведения об авторах

Ефремушкин Герман Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов ГБОУ ВПО АГМУ. E-mail: rector@agmu.ru

Ломакина Наталья Александровна – аспирант каф. внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов ГБОУ ВПО АГМУ

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются одной из ведущих проблем современной медицины и характеризуются широкой распространенностью, крайне неблагоприятным прогнозом и большими финансовыми затратами. Современный стандарт комплексного лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями основан на применении медикаментов и немедикаментозном ведении больных. В настоящее время большое внимание уделяется немедикаментозным мето-

дам лечения, среди которых значительная роль отводится физическим тренировкам (ФТ). Разработана и апробирована методика ФТ в режиме свободного выбора нагрузки, основанная на избрании самим больным ее параметров: частоты педалирования, мощности нагрузки и продолжительности работы, что обеспечивает максимальную индивидуализацию и безопасность велотренировок (ВТ) [1]. Применение этой методики на стационарном и поликлиническом этапах у пациентов с сердечно-сосудистыми заболе-

ваниями сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением качества жизни, клинического состояния больных. Изучено влияние ФТ на структурно-геометрические и функциональные показатели сердца, но не исследовалась гемодинамика в магистральных артериях (МА) [2–4]. В то же время известно, что именно в сосудах происходит перераспределение крови в зависимости от потребности в перфузии органов и тканей. Изменение свойств МА в настоящее время рассматривается как важный фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пожилых больных [5].

Целью работы явилось изучение у больных АГ пожилого и старческого возраста скоростных, объемных режимов и энергетической составляющей гемодинамики в МА, а также ее изменения при комплексном лечении с ФТ.

Материал и методы

Обследованы 122 больных АГ (92 мужчины и 30 женщин) пожилого и старческого возраста 60–90 лет ($76,78 \pm 1,28$ года), находившихся на стационарном лечении в Алтайском краевом госпитале для ветеранов войн, и 48 здоровых человек (17 мужчин и 31 женщина) без выявленной сердечно-сосудистой патологии в возрасте 19–25 лет ($20,56 \pm 1,5$ года) – студентов ГБОУ ВПО АГМУ (контрольная группа).

В соответствии с критериями включения в контрольную группу вошли здоровые лица в возрасте до 25 лет, в основную – больные АГ пожилого и старческого возраста 60–90 лет.

Не включались в исследование больные со стенозами клапанных отверстий, врожденными пороками сердца, нарушениями ритма высоких градаций по B.Low, в период острой левожелудочковой недостаточности, с острым коронарным синдромом, гипертоническим кризом, выраженными дефектами опорно-двигательного аппарата, комплаенсом менее 80% (за 100% комплаенс принимали посещение занятий не реже 5 раз в неделю).

Критериями исключения были отказ больного от ФТ в процессе лечения, плохая объективная и субъективная их переносимость.

Согласно Национальным рекомендациям ВНОК по артериальной гипертензии (6-й пересмотр, 2010 г.) у всех больных (табл. 1) диагностирована АГ III стадии, из них у 32 (26,5%) – изолированная систолическая АГ. АГ I-й степени – у 32 (26,5%), 2-й – у 12 (9,3%), 3-й – у 28 (23%) человек, нормальный уровень артериального давления (АД) при поступлении в стационар (с медикаментозной коррекцией) отмечен у 18 (14,7%) пациентов. Средняя длительность течения АГ составила $20 \pm 2,41$ года.

Согласно Национальным рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии ишемическая болезнь сердца диагностирована у 97 (79,5%) пациентов, из них у 31 (24,5%) имелся инфаркт миокарда в анамнезе, стенокардия напряжения – у 98 (80,3%) со средним функциональным классом (ФК) $2,2 \pm 0,09$. Нарушения ритма сердца имелись у 31 (25,4%) больного: экстрасистолия – у 23 (18,8%), пароксизмальная фибрилляция предсердий вне приступа – у 8 (6,5%).

Согласно Национальным рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности – ХСН (3-й пересмотр, 2010 г.) ХСН I стадии отмечена у 40 (32,8%) больных, II А – у 82 (67,2%). ХСН I ФК зарегистрирована у 27 (22,2%) человек, II ФК – у 74 (60,6%), III ФК – у 21 (17,2%).

Средний ФК – $1,85 \pm 0,06$. При поступлении в стационар у больных отмечены жалобы на повышенную утомляемость – 100%, одышку – 78%, сердцебиение – 46%. Оценка параметров АД проводилась с учетом возможности измерения только систолического АД (САД) при максимальной компрессии манжеты ($САД_{max}$) и минимальной ($САД_{min}$) [6]. $САД_{max}$ было в пределах 140–180 мм рт. ст. ($152,6 \pm 1,87$), $САД_{min}$ – 80–110 мм рт. ст. ($96,3 \pm 1,61$), частота сердечных сокращений (ЧСС) – 60–103 уд/мин ($75,01 \pm 1,24$). У здоровых лиц $САД_{max}$ было в пределах 90–130 мм рт. ст. ($109,5 \pm 1,48$), $САД_{min}$ – 60–80 мм рт. ст. ($69,1 \pm 0,79$); ЧСС – 58–83 уд/мин ($67,98 \pm 0,99$).

Методом случайной выборки больные были рандомизированы на 2 группы: основную – 82 пациента, которым проводили курс ФТ и медикаментозную терапию (МТ), и группу сравнения – 40 больных, получавших только МТ. ВТ начинались на 2–3-й день пребывания в стационаре и проводились через 2 ч после завтрака. Курс ФТ составлял 15–20 занятий по $17 \pm 3,12$ мин. Все пациенты получали стандартную МТ, применяемую для лечения АГ и ишемической болезни сердца (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы β -адренорецепторов, диуретики, антагонисты кальция, нитраты, дезагреганты и антикоагулянты). Всем больным до и после лечения проводились общеклиническое обследование и велоэргометрия (ВЭМ) на велоэргометре KETTLER GX1 (Германия) с использованием ступенчатой возрастающей нагрузки, начиная с 25 Вт, с частотой педалирования 30 оборотов в минуту. Длительность каждой «ступени» составила 3 мин, в каждой последующей «ступени» мощность нагрузки возрастала на исходную величину. Исследование осуществляли на фоне базисной терапии с регистрацией электрокардиограммы. При проведении ВЭМ использовались общепринятые противопоказания и причины ее прекращения. Допплерография общих сонных (ОСА), бедренных (БА) и плечевых (ПА) артерий проводилась на аппарате Vivid-7 (США) линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,0 МГц (разрешающая способность – 0,01 мм). Определялись толщина комплекса интима-медиа (КИМ, мм), диаметр артерии (ДА, см), максимальная систолическая (пиковая) скорость – реальная максимальная линейная скорость кровотока вдоль оси сосуда (V_{max} , см/с), минимальная диастолическая линейная скорость кровотока вдоль оси сосуда (V_{min} , см/с), средняя по времени максимальная скорость кровотока (V_{Tmax} , см/с), площадь живого сечения сосуда, объемный расход крови, протекающей через данное сечение сосуда за 1 с, удельная кинетическая энергия, выраженная через скорость потока крови в данном сечении сосуда. Формулы, использованные для определения S, Q и hv [7]:

- $S = \pi d^2 / 4 = 0,785 d^2 \text{ см}^2$, где S – площадь живого сечения сосуда, d – диаметр просвета сосуда, $\pi = 3,14$.
- $Q = SV \text{ см}^3/\text{с}$, где Q – объемный расход крови в данном сечении сосуда за 1 с, S – площадь живого сечения сосуда, V – скорость потока.
- $hv = \alpha V^2 / 2g \text{ см}^2/\text{с}^2$, где hv – удельная кинетическая энергия, выраженная через скорость потока в данном сочетании (скоростной напор), g – ускорение силы тяжести ($9,81 \text{ м/с}^2$), α – коэффициент Кориолиса.

В группе здоровых лиц ВЭМ и ФТ не проводились.

Результаты обследования вносились в электронную базу (таблицы Excel 2007) с последующей статистической обработкой с использованием пакета базовых программ Statistica 6,0 (Statsoft, USA). Распреде-

Таблица 1. Показатели дуплексного сканирования правой и левой МА (ОСА, ПА, БА) у здоровых (n=48) и больных АГ (n=122)

Показатели п/л	ОСА		ПА		БА	
	Здоровые	АГ	Здоровые	АГ	Здоровые	АГ
КИМ, мм	0,052±0,002 0,054±0,014	0,083±0,002 0,081±0,002 (+59,6; +50)	0,045±0,002 0,049±0,002	0,076±0,002 0,072±0,002 (+68,9; +46,9)	0,054±0,002 0,056±0,002	0,079±0,002 0,078±0,002 (+46,3; +39,3)
ДА, см	0,577±0,008 0,551±0,009*	0,715±0,007 0,687±0,010* (+23,9; +24,7)	0,320±0,009 0,316±0,009	0,435±0,008 0,465±0,009* (+35,9; +47)	0,529±0,013 0,534±0,014	0,622±0,012 0,624±0,011 (+17,6; +16,8)
V _{max} , см/с	23,445±1,060 23,293±1,002	14,277±0,862 14,041±0,864 (-39,1; -39,7)	19,069±0,675 18,320±0,731	13,127±0,509 13,308±0,762 (-31,1; -27,4)	19,913±0,686 20,060±0,719	13,680±0,666 13,755±0,396 (-41,6; -28,4)
V _{Tamax} , см/с	14,035±0,559 13,000±0,406	9,743±0,265 9,909±0,332 (-30,6; -23,8)	11,865±0,498 11,364±0,429	9,061±0,291 8,944±0,237 (-23,6; -21,3)	12,266±0,512 12,347±0,560	8,764±0,264 8,571±0,232 (-28,5; -30,6)
V _{min} , см/с	1,177±0,071 1,124±0,097	0,932±0,067 0,958±0,071 (-20,8; -14,8)	0,923±0,073 0,987±0,082	0,815±0,065 0,878±0,069 (-11,7; -11)	1,121±0,130 1,073±0,061	0,816±0,058 0,743±0,048 (-27,2; -30,7)
hV _{max} , см ² /с ²	30,538±2,824 29,904±2,643	8,804±0,579 9,705±0,619 (-71,2; -67,5)	19,544±1,298 18,324±1,476	9,968±0,682 9,813±0,503 (-49; -46,4)	20,587±1,255 21,139±1,296	8,952±0,558 9,939±0,552 (-56,5; -53)
hV _{Tamax} , см ² /с ²	10,740±0,913 9,003±0,533	5,184±0,358 5,211±0,343 (-51,7)	7,846±0,653 6,994±0,550	5,434±0,300 4,222±0,228** (-30,7; -39,6)	8,459±0,737 8,264±0,674	4,652±0,287 3,884±0,209* (-45; -53)
hV _{min} , см ² /с ²	0,080±0,009 0,084±0,015	0,060±0,008 0,060±0,009 (-25; -28,6)	0,045±0,007 0,053±0,008	0,045±0,007 0,053±0,008 (0; 0)	0,079±0,032 0,070±0,007	0,047±0,008 0,034±0,004 (-40,5; -51,4)
QV _{max} , см ³ /с	6,423±0,450 5,590±0,307	5,270±0,216 5,185±0,213 (-17,9; -7,2)	1,661±0,122 1,414±0,085	2,003±0,109 2,537±0,129** (+20,6; +79,4)	4,353±0,255 4,436±0,263	4,072±0,173 4,243±0,180 (-6,4; -4,3)
Q _{Tamax} , см ³ /с	3,809±0,233 3,099±0,139**	3,974±0,029 3,757±0,165 (+4,3; +21,2)	0,997±0,079 0,894±0,060	1,563±0,076 1,362±0,074 (+56,8; +52,3)	2,656±0,163 2,732±0,185	2,968±0,143 2,651±0,118 (+11,6; -3)
QV _{min} , см ³ /с	0,287±0,019 0,265±0,024	0,379±0,029 0,371±0,028 (+32; +40)	0,066±0,008 0,071±0,007	0,117±0,011 0,142±0,016 (+77,3; +100)	0,239±0,031 0,285±0,032	0,263±0,022 0,233±0,019 (+10; -18,2)

Примечание: п/л – в числителе показатели правых, в знаменателе – левых МА. В скобках увеличение (+) или уменьшение (-) показателя по сравнению со здоровыми справа и слева (%); различие между значениями у больных и здоровых в аналогичных артериях достоверно ($p < 0,05$ – $0,001$), кроме показателей V_{min} в левой ОСА, ПА и QV во все фазы кровотока в БА; *, ** $p < 0,05$ – $0,01$ – различие достоверно по сравнению с правой артерией.

ление значений показателей гемодинамики в сосудах в соответствии с W-тестом Шапиро–Уилка было нормальным. Для статистического анализа в группах с $n \geq 20$ использовался параметрический метод t-теста Стьюдента, из характеристик были представлены среднее значение (M) и ошибка среднего (m), достоверным различие показателей считали при $p < 0,05$.

Результаты

Морфофункциональная характеристика параметров гемодинамики в МА у больных АГ пожилого возраста.

В группе здоровых молодых лиц в правой ОСА диаметр был больше, чем в левой, на 4,2% ($p = 0,05$). Объемный кровоток через поперечное сечение сосуда (Q см³/с) в фазу V_{Tamax} был больше, чем в левой ОСА, на 18,6% ($p < 0,05$); см. табл. 1.

По остальным параметрам изучаемые МА не различались. У больных АГ, как и у здоровых молодых лиц, в ОСА диаметр справа был больше, чем слева, на 4,1% ($p < 0,05$), а в ПА слева больше на 6,9% ($p < 0,05$), чем справа. Соответственно, и Q_{max} в ПА был слева больше на 26,7% ($p < 0,001$). У больных АГ удельная кинетическая энергия потока крови была больше по сравнению с левыми в правых ПА и БА на 28,7 и 19,8% соответственно.

У больных АГ КИМ и диаметр во всех МА были увеличены по сравнению со здоровыми на 50–60% и 20–40% соответственно (см. табл. 1). Скоростные же показатели в них были снижены во все фазы кровотока, особенно в ОСА V_{max} – на 39,7% ($p < 0,0001$).

Объем протекающей крови через сечения сосуда в фазу V_{max} у больных АГ в правой ОСА был меньше на 18% ($p < 0,001$), в левой не менялся по сравнению со здоровыми, как и в БА. В отличие от этого в ПА объемный кровоток у больных АГ нарастал по сравнению со здоровыми справа на 20,6% ($p < 0,05$), слева – на 79,4% ($p < 0,001$). Q в фазу V_{Tamax} в ОСА и БА был асимметричен: в первом случае был больше слева, во втором – справа. В фазу V_{min} Q был увеличен по сравнению со здоровыми в ОСА (на 30–40%; $p < 0,001$) и ПА (на 77–100%; $p < 0,001$). Удельная кинетическая энергия в активные фазы кровотока у больных АГ пожилого возраста была снижена по сравнению со здоровыми в 3,5 (ОСА)–2 раза (ПА, БА).

У здоровых лиц объемный кровоток в ПА во все фазы составлял 23–26% от такового в ОСА, в БА – в фазы V_{max} и V_{Tamax} – 68–70%, в V_{min} – 83%. У больных АГ в ПА QV_{max} и V_{Tamax} составляли 38–39% от такового в ОСА, т.е. на 12–13% больше по сравнению со здоровыми. Произошло это за счет снижения Q в ОСА и нарастания его в ПА. В БА абсолютное значение Q не отличалось от такового у здоровых лиц, но относительно Q в ОСА было увеличено за счет снижения его в последней (см. табл. 1). Отношение скоростей кровотока в ПА и БА к таковым в ОСА было увеличено по сравнению со здоровыми в фазы V_{max} и V_{Tamax}. В эти фазы было значительно увеличено по сравнению со здоровыми соотношение удельной кинетической энергии потока крови ПА:ОСА и БА:ОСА с 64–73% до 105–113% и с 67–78% до 90–102% соответственно.

Таблица 2. Морфология и объемно-скоростные показатели кровотока в МА больных АГ пожилого возраста в процессе лечения с ФТ (изменение в % по сравнению с исходными показателями)

Показатели кровотока в МА	ОСА		ПА		БА	
	Группа сравнения (n=40)	Основная группа (n=82)	Группа сравнения (n=40)	Основная группа (n=82)	Группа сравнения (n=40)	Основная группа (n=82)
КИМ, мм	-1,1	-8,4**	-1,4	-5,3	-2,7	-8,9*
ДА, см	0,2	0,5	4,4	0,9	0,1	0,3
$V_{\max}$, см/с	6,0	16,0*	11,2	31,2**	25,5*	22,6*
$V_{\text{таmax}}$, см/с	10,8	22,6**	18,8***	27,9**	16,4**	35,6**
$V_{\min}$, см/с	-0,6	34,5*	5,1	23,1*	5,0	28,1*
$QV_{\max}$, см ³ /с	6,5	20,7*	11,8	32,0**	25,1	27,6**
$Q_{\text{таmax}}$, см ³ /с	11,3	17,7*	11,1	17,6*	16,6*	17,5*
$QV_{\min}$, см ³ /с	-0,2	39,3*	5,1	33,3*	4,6	21,3
$hV_{\max}$, см ² /с ²	9,9	53,5**	27,7 <0,07	65,6**	57,4*	56,3**
$hV_{\text{таmax}}$, см ² /с ²	22,7 <0,08	43,7**	41,1*	39,6***	35,5*	35,4**
$hV_{\min}$, см ² /с	0	68,3*	11,7	35,5	8,6	31,9

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ – различие достоверно по сравнению с исходными значениями до лечения.

Все морфофункциональные показатели МА, за исключением диаметра ОСА и связанного с ним $Q_{\max}$, были одинаковы с двух сторон, что позволило нам в дальнейшем в изложении материала использовать показатели артерий только правой стороны.

Проведен сравнительный анализ показателей кровотока в процессе лечения в МА больных АГ пожилого возраста в зависимости от применения в комплексном лечении ФТ (табл. 2).

У больных без ФТ в ОСА показатели гемодинамики не менялись, и лишь в фазу $V_{\text{таmax}}$ появилась тенденция к нарастанию hV на 22,7% ($p<0,08$). У больных с ФТ в ОСА в конце лечения увеличились как скоростные (на 16–34%; $p<0,05–0,01$), так и объемные показатели кровотока (на 17,7–39%; $p<0,05$) с одновременным нарастанием его энергетической составляющей на 43–68% ($p<0,01$). В группе с ФТ достоверно уменьшалась толщина КИМ.

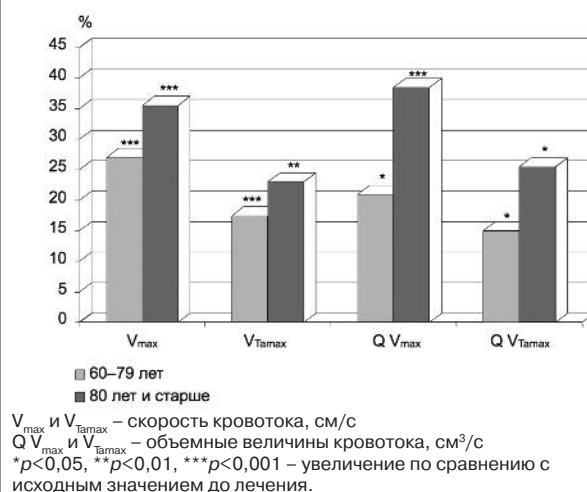
В ПА у больных с применением МТ в конце лечения увеличивалась $V_{\text{таmax}}$ ($p<0,01$) с одновременным нарастанием в этой фазе hV на 41% ($p<0,05$). Тенденция к нарастанию hV ($p<0,07$) отмечена и в фазу $V_{\max}$. В группе с ФТ в конце лечения увеличивались скоростные (на 23–31,2%; $p<0,05–0,01$) и объемные (на 17,6–33,3%; $p<0,05–0,01$) показатели кровотока. Удельная кинетическая энергия кровотока увеличилась во все фазы на 39,6–65,6% ($p<0,01–0,001$).

В БА у больных группы с МТ (см. табл. 2) наблюдалось увеличение скоростных параметров кровотока ($p<0,05–0,01$) и $Q V_{\text{таmax}}$ на 16,6% ($p<0,05$) с одновременным нарастанием hV $V_{\max}$ и $V_{\text{таmax}}$ на 57,4% ($p<0,05$) и 35,5% ($p<0,05$) соответственно. В группе с ФТ в БА во все фазы скорость линейного кровотока возрастала на 22,6–35,6% ($p<0,05–0,01$). Объемная скорость кровотока возрастала в фазы $QV_{\max}$ на 27,6% ($p<0,01$) и $QV_{\text{таmax}}$ – на 17,5% ($p<0,05$). В эти же фазы кровотока hV нарастала на 56,3% ($p<0,01$) и 35,4% ($p<0,01$) соответственно. Под влиянием ВТ достоверно уменьшалась толщина КИМ в БА.

Таким образом, у больных АГ пожилого возраста при медикаментозном лечении улучшение кровотока происходило в артериях преимущественно нижних конечностей. В то время как в ОСА он существенно не менялся. Применение ФТ увеличивало кровоток как в ОСА, так и в БА.

Гемодинамика в МА была рассмотрена в зависимости от степени повышения уровня АД. При

Гемодинамика в МА в зависимости от возраста. Объемно-скоростные показатели кровотока в БА больных АГ пожилого (60–79 лет) и старческого (80 лет и старше) возраста в конце лечения с ВТ по сравнению с исходными (%).



сравнении морфофункциональных и объемных показателей кровотока в МА по степени АГ достоверных различий не отмечалось. На фоне комплексного лечения с ФТ наблюдалось увеличение кровотока во все фазы у больных с нормальным уровнем АД при поступлении (на фоне медикаментозного лечения) и пациентов с более высокой степенью АГ.

В ОСА после лечения с применением ВТ в возрастной группе «60–79 лет» увеличивалась скорость кровотока в фазы $V_{\max}$ и $V_{\text{таmax}}$, нарастала объемная скорость кровотока в фазы $QV_{\max}$ и $Q V_{\text{таmax}}$ с достоверным нарастанием hV $V_{\max}$ и $V_{\text{таmax}}$. В группе «80 лет и старше» достоверно увеличились лишь $V_{\max}$ и hV $V_{\max}$, остальные показатели имели лишь тенденцию к увеличению.

В ПА достоверных различий гемодинамики в зависимости от возраста не выявлено, но наметилась тенденция ($p<0,08$) к более выраженному увеличению всех показателей в группе больных АГ «80 лет и старше».

В БА после комплексного лечения с ФТ положительные изменения гемодинамики отмечены в двух возрастных группах ($p<0,05$), но более выраженное (в 1,3 раза) увеличение скоростных, объемных и энергетических параметров наблюдалось в группе

пациентов «80 лет и старше», в которой $Q V_{\max}$ увеличивался в 2 раза больше, чем в группе больных «60–79 лет» (см. рисунок).

Заключение

Сравнительный анализ морфофункционального состояния МА у здоровых и лиц пожилого возраста с АГ показал, что в двух группах диаметр правой ОСА и объемный кровоток в ней были больше, чем в левой, что связано с анатомическими особенностями отхождения и расположения правой и левой ОСА [8]. У пожилых лиц с АГ, в отличие от здоровых, диаметр левой ПА был несколько больше по сравнению с правой с соответствующим увеличением в ней объемного кровотока. Таким образом, относительные пропорции величин диаметра МА у пожилых больных существенно не отличались при нарастании у них по сравнению со здоровыми величины ДА и КИМ. Эти изменения сопровождались снижением скорости и объема кровотока во все его фазы в ОСА при одновременном увеличении объемного кровотока в ПА и стабилизации его на уровне здоровых в БА. Таким образом, у пациентов пожилого возраста с АГ имеется недостаточное кровоснабжение головного мозга при сохранении его на уровне здоровых в БА и ПА. Лечение этих больных только лекарственными препаратами сопровождалось нарастанием скорости, объема и удельной кинетической энергии кровотока в БА, но не влияло на его показатели в ОСА, т.е. не улучшало обеспечение головного мозга кислородом.

Включение в лечебный комплекс ВТ сопровождалось уменьшением КИМ в артериях эластического (ОСА) и смешанного (БА) типа, что свидетельствует о структурном ремоделировании стенки этих сосудов и возможности ее изменения под влиянием ВТ, активирующих симпатoadреналовую и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы даже в старческом возрасте. При этом увеличивался кровоток не только в БА, но и в ОСА. Важно, что нарастание кровотока в

быструю фазу в ОСА не сопровождалось увеличением его удельной кинетической энергии, что обеспечивало меньшее гемодинамическое воздействие на сосудистую стенку и уменьшало эндотелиальный сдвиг в мозговых артериях.

Таким образом, комплексное лечение больных АГ пожилого возраста с применением ВТ обеспечивает нормализацию распределения кровотока в МА с увеличением его не только в конечностях, но и в ОСА, тем самым улучшая снабжение кислородом головного мозга.

Литература

1. Березенко Е.А. Физическая реабилитация больных с хронической сердечной недостаточностью II–IV функциональных классов в условиях поликлиники. Дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2003.
2. Ефремушкин Г.Г., Бусина Е.И. Велотренировки по методу «Свободного выбора» физической нагрузки в комплексном лечении пациентов с гипертонической болезнью. *Терапевт. арх.* 1995; 9: 59–61.
3. Антропова О.Н. Применение физических тренировок в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью II–III функциональных классов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2002.
4. Титов В.И., Горбинская С.А., Белова И.В. Отраженная волна и изолированная систолическая артериальная гипертензия: вопросы патогенеза и терапии. *Кардиология*. 2002; 3: 95–8.
5. Вильнер А.М. Справочное пособие по гидравлике, гидромашинам и гидроприводам. Под ред. Д.Б. Некрасова. Минск: Высшейшая школа, 1985.
6. Осипова И.В., Ефремушкин Г.Г., Березенко Е.А. Длительные физические тренировки в комплексном лечении пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2002; 3 (5): 218–20.
7. Ефремушкин Г.Г. Терминологические аспекты оценки артериального давления. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2008; 7 (2): 83–8.
8. Воробьев В.П., Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека. 2-е изд., т. 4. М.–Л.: Медгиз, 1948.

— * —

Клиническая и медико-социальная эффективность терапевтического обучения больных с фибрилляцией предсердий

А.В.Муромкина¹, О.А.Назарова², Ю.В.Интякова³

¹ОБУЗ Кардиологический диспансер, Иваново;

²ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России;

³ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Ивановской области

Резюме. Недостаточная эффективность лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) отчасти связана с их низкой приверженностью лечению, что обусловлено слабой информированностью пациентов о заболевании. В статье изложена методика терапевтического обучения больных с ФП, разработанная на базе ГБОУ ВПО ИвГМА, показано ее влияние на уровень информированности пациентов о заболевании, их приверженность лечению и качество жизни. Обучение в школе для больных с ФП приводило также к снижению количества обращений за амбулаторной и стационарной медицинской помощью в связи с ухудшением течения аритмии. Положительная динамика этих показателей отмечена как в ранние сроки после обучения, так и спустя 3 года после его окончания.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, терапевтическое обучение, информированность пациентов, приверженность лечению, качество жизни.

Clinical and medico-social effectiveness of therapeutic training of patients with atrial fibrillation

A.V.Muromkina¹, O.A.Nazarova², Yu.V.Intyakova³

¹Cardiological Dispensary, Ivanovo;

²Ivanovo State Medical Academy;

³Ivanovo Regional Center of Hygiene and Epidemiology

Summary. Lack of efficacy of treatment of patients with atrial fibrillation (AF) is partly due to their low adherence, stipulated by a lack of disease awareness among the patients. The article describes a technique of therapeutic training of patients with AF, developed on the basis of Ivanovo State Medical Academy and its influence on patients' awareness about the disease, their treatment adherence and quality of life. Schooling for patients with AF also led to a decrease in the number of applications for inpatient and outpatient medical care due to the worsening of arrhythmia. Positive dynamics of these indicators was noted early after training, and also 3 years after its closure.

Key words: atrial fibrillation, therapeutic education, patient awareness, treatment adherence, quality of life.

Сведения об авторах

Муромкина Анна Владимировна – канд. мед. наук, врач-кардиолог ОБУЗ Кардиологический диспансер.

E-mail: AMuromkina@mail.ru

Назарова Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и амбулаторной медицины ГБОУ ВПО ИвГМА.

E-mail: oanazarova@mail.ru

Интякова Юлия Викторовна – канд. мед. наук, врач ФБУЗ ЦГиЭ в Ивановской области. E-mail: intyaky@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из самых распространенных нарушений ритма сердца, медицинская значимость которого определяется увеличением с каждым годом частоты встречаемости в популяции [1, 2], снижением качества жизни (КЖ) пациентов [3], а также признанием ФП в качестве независимого предиктора смерти [4, 5]. ФП лидирует среди других аритмий по количеству обращений за неотложной и плановой медицинской помощью, продолжительности госпитализаций и связанных с ними затрат на лечение. Несмотря на постоянное совершенствование лечения ФП, большая часть пациентов нуждаются в повторных госпитализациях для купирования приступов, коррекции медикаментозной терапии и лечения осложнений. Низкая эффективность лечения пациентов с ФП отчасти связана с их низкой приверженностью лечению, что обусловлено недостаточной информированностью пациентов о заболевании.

В последние годы для повышения информированности пациентов о своем заболевании внедряются специальные образовательные программы («Школы

здоровья» для отдельных категорий больных) [6–8]. Наряду с существующими школами для пациентов с гипертонической болезнью, хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, бронхиальной астмой, уже доказавшими свою эффективность, на базе кафедры терапии и амбулаторной медицины ГБОУ ВПО ИвГМА была разработана и зарегистрирована «Школа для пациентов с ФП» [9]. Обучение в школе привело к повышению уровня информированности пациентов, их приверженности постоянному медикаментозному лечению, снижению числа обращений за медицинской помощью по поводу аритмии, улучшению КЖ больных. Положительная динамика этих показателей отмечена как сразу после обучения, так и в первые месяцы после его окончания [10, 11]. Однако не оценивалась долгосрочная эффективность обучения.

Цель исследования – оценка динамики показателей эффективности терапевтического обучения в школе для пациентов с ФП через 3 года после окончания обучения.

Таблица 1. Программа занятий школы для пациентов с ФП

№	Название	Цель занятия	Содержание занятия
1	Понятие о ФП, клинические симптомы заболевания	Сформировать понятие о сути заболевания, научиться выявлять его симптомы и правильно оценивать свое состояние	Пациентам предоставляются краткие сведения о строении сердца и его проводящей системе, об анатомическом субстрате ФП, данные о клинической картине ФП с описанием симптомов аритмии. На занятии отрабатываются навыки определения частоты и ритмичности пульса, правила оформления и ведения дневников самоконтроля состояния
2	Причины развития ФП и ее осложнения	Пациенты должны узнать о причинах развития ФП, ее осложнениях и способах профилактики	Освещаются круг заболеваний, являющихся причиной развития аритмии, факторы риска возникновения пароксизмов ФП или ухудшения состояния при постоянной форме ФП, разбираются вопросы, касающиеся осложнений ФП (инсульт), их профилактика
3	Лечение ФП	Повысить приверженность пациентов регулярному приему препаратов и сформировать навыки поведения в случае ухудшения самочувствия	Разбираются основные цели лечения – профилактика или уменьшение частоты пароксизмов ФП, способы купирования пароксизма ФП, методы медикаментозной и немедикаментозной профилактики приступов при пароксизмальной или персистирующей форме ФП, урежение ЧСС, способы лечения при постоянной форме ФП

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе ОБУЗ Кардиологический диспансер г. Иваново. В него были включены 116 пациентов с ФП (61 женщина и 55 мужчин, средний возраст $60,6 \pm 8,4$ года), прошедших обучение в школе в 2007–2008 гг. Постоянная форма ФП диагностирована у 30, пароксизмальная – у 69 (в том числе 15 больных с впервые выявленной ФП), персистирующая – у 17 человек. 58,6% больных имели среднее и средне-специальное образование, работающие пациенты составили 41,3%. Диагноз ФП устанавливался в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» (2005 г.). Этиологическими факторами аритмии были гипертоническая болезнь – 50,5%, ишемическая болезнь сердца – 5,9%, сочетание гипертонической болезни и ишемической болезни сердца – 15,8%, миокардиодистрофия – 25,8% (10,9% – на фоне гипертиреоза, который на момент включения в исследование был компенсирован, 5,9% – на фоне частого употребления алкоголя). У 2% пациентов установлена идиопатическая форма ФП. В исследование не включались больные, имеющие в анамнезе мозговой инсульт или инфаркт миокарда давностью менее 1 года, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, хроническую сердечную недостаточность выше II А стадии, а также хронические заболевания на стадии суб- и декомпенсации. Протокол исследования больных утвержден этическим комитетом ГБОУ ВПО ИвГМА. Все больные получали терапию по поводу основного заболевания, а также при необходимости – антиаритмические препараты или препараты для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Занятия в школе проводились подготовленным врачом в группах по 5–6 человек. Курс обучения состоял из 3 занятий, каждое продолжительностью не более 60 мин. Программа их представлена в табл. 1.

Эффективность обучения оценивалась по динамике информированности пациента о своем заболевании, мотивации к обучению в школе, приверженности постоянному медикаментозному лечению и КЖ. Динамика этих показателей оценивалась через 3 года и сопоставлялась с данными, полученными через 1, 3 и 6 мес после окончания обучения.

Информированность пациентов о заболевании изучалась с помощью оригинальной анкеты, включающей 10 вопросов, касающихся причин ФП, клинических проявлений, осложнений, а также уточняющих наличие навыков контроля своего состояния. Результаты анкетирования оценивались в баллах (максимально – 10 баллов). Уровень информированности

менее 5 баллов оценивался как низкий, 6–8 – средний, 9–10 – высокий.

Приверженность пациентов лечению изучалась по данным опроса и характеризовалась как высокая (точное выполнение больным рекомендаций врача по приему лекарств), средняя (частичное следование рекомендациям) или низкая (невыполнение схемы лечения).

Клиническая эффективность терапевтического обучения пациентов с ФП оценивалась по динамике числа эпизодов ФП у больных с пароксизмальной и персистирующей формами аритмии и по динамике доли пациентов с постоянной формой ФП, эффективно контролируемых ЧСС.

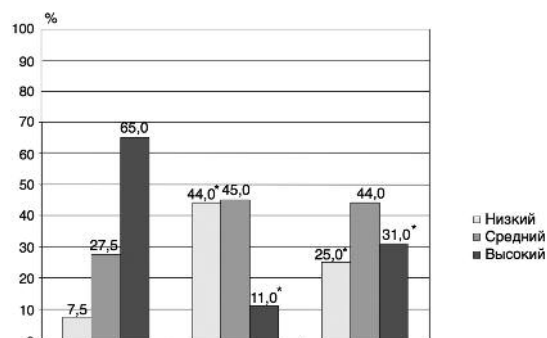
Медико-социальные критерии эффективности оценивались по динамике количества госпитализаций, вызовов скорой помощи, обращений в поликлинику по поводу ухудшения состояния.

КЖ больных изучалось по опроснику Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Status Survey (MOS SF-36), по 8 шкалам: физического функционирования, физического-ролевого функционирования, интенсивности боли, общего состояния здоровья, жизнеспособности, социального функционирования, эмоционально-ролевого функционирования, психического здоровья. Показатели шкалы варьируют от 0 до 100 баллов – полное здоровье оценивалось в 100 баллов. Для каждой шкалы рассчитывались медиана и интерквартильный размах (25–75%).

Через 3 года в исследовании приняли участие 93 (75,2%) человека (39 мужчин и 54 женщины), которые обучались в школе, в том числе с постоянной формой ФП – 22 и с пароксизмальной или персистирующей формой аритмии – 71 человек, средний возраст составил $63,7 \pm 9,1$ года. 17 (18,3%) человек отказались от дальнейшего участия в исследовании, 6 (6,5%) умерли.

Результаты

До обучения у 78,6% пациентов была выявлена недостаточная (низкая – 47% или средняя – 37,6%) приверженность постоянному медикаментозному лечению. Уровень информированности пациентов в среднем составил $4,4 \pm 2,3$ балла. Низкий уровень информированности выявлен у 68,1% опрошенных, высокий – лишь у 3,4%. 25,9% пациентов ранее не имели никакой информации о заболевании. Остальные чаще получали информацию от медицинских работников (69%), реже – из медицинской литературы (7,8%), средств массовой информации (3,4%), сети Интернет (3,4%). При этом никто из больных не отказался от посещения занятий в школе, что свидетельствует о

Рис. 1. Динамика доли пациентов с ФП с разным уровнем информированности о своем заболевании.

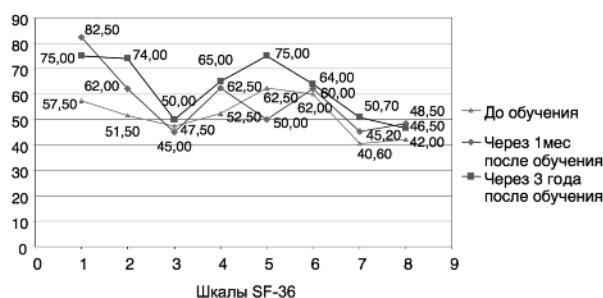
* Достоверность различий с уровнем информированности до начала обучения ($p < 0,05$).

высокой мотивации данной категории к терапевтическому обучению. Наибольший интерес у пациентов вызвали вопросы лечения ФП, а также действия при ухудшении состояния, причины развития и осложнения ФП. КЖ пациентов с ФП исходно было снижено за счет как психического, так и физического компонентов здоровья. Суммарный показатель физического компонента здоровья составил в среднем 40,6 (34,5–46,2) балла, психического – 42 (32,4–47,4) балла. В ряду изучаемых показателей самым низким оказался показатель по шкалам общего состояния здоровья – 47,5 (35–55), интенсивности боли – 51,5 (47–74) и жизнеспособности – 52,5 (30–55).

Сразу после обучения уровень информированности пациентов достиг $8,1 \pm 1,6$ балла ($p < 0,05$), через 1 мес – $7,5 \pm 1,7$, через 3 мес – $7,1 \pm 1,7$, через 6 мес – $6,6 \pm 1,7$ балла. Спустя 3 года после обучения в школе уровень информированности снизился до $6,1 \pm 1,4$ балла, но оставался достоверно выше, чем до обучения ($p < 0,05$). То есть через 1 мес после обучения 89% пациентов имели высокую и среднюю информированность о заболевании, через 3 года после обучения их доля снизилась до 69%, но оставалась достоверно выше исходного уровня ($p < 0,05$). Доля пациентов с низким уровнем информированности составляла через 3 года 31% от группы в целом (рис. 1).

Как следствие роста информированности произошел и рост приверженности медикаментозной терапии. Так, через 1 мес выявлены достоверное увеличение доли пациентов с высокой приверженностью лечению с 21,8 до 79,2% ($p < 0,05$), уменьшение доли пациентов с низкой и средней приверженностью до 20,8% ($p < 0,05$). Данная тенденция сохранялась и в дальнейшем: даже через 3 года после обучения более 1/2 (51,3%) опрошенных выполняли рекомендации врача в полном объеме. У 17 (18,3%) человек через 3 года мотивация к обучению исчезла, в связи с чем они отказались от дальнейшего участия в исследовании. Шесть (6,5%) человек умерли (причиной смерти у троих был инсульт, у одного – инфаркт миокарда, у двух пациентов причина смерти не уточнена). Это были лица с исходно более низкими показателями приверженности лечению, по данным исследования.

Повышение приверженности лечению привело к уменьшению числа пароксизмов ФП как в целом по группе (с 973 за 6 мес до включения в исследование до 475 за 6 мес сразу после обучения и до 623 за аналогичный период времени через 3 года после обучения), так и в расчете на одного наблюдаемого пациента ($p < 0,05$). В группе больных с постоянной фор-

Рис. 2. Динамика показателей КЖ больных с ФП на фоне терапевтического обучения.

мой ФП доля пациентов, эффективно контролирующей частоту желудочковых сокращений, достоверно выросла с 26,7% до обучения до 68,4% через 3 мес и 75,9% – спустя 6 мес после обучения. Через 3 года после обучения этот показатель снизился до 56,4%, однако достоверность различий с исходными показателями сохранялась ($p < 0,05$).

Через 3 года после обучения отмечено достоверное уменьшение среднего количества случаев обращений за всеми видами медицинской помощи по поводу пароксизмов и ухудшения состояния при ФП. Так, потребность в амбулаторных посещениях снизилась с 0,84 до 0,52 на одного больного ($p < 0,05$), число госпитализаций – с 0,71 до 0,25 ($p < 0,05$), вызовов скорой медицинской помощи – с 1,19 до 0,74 ($p < 0,05$), число дней временной утраты трудоспособности сократилось с $12,4 \pm 2,4$ до $8,5 \pm 1,7$ на одного больного ($p < 0,05$).

После обучения зарегистрировано достоверное улучшение КЖ наблюдаемых больных по всем шкалам опросника SF-36. Из составляющих физического компонента здоровья максимальная динамика была выявлена по шкалам интенсивности боли и физического функционирования. Из шкал КЖ, отражающих психический компонент здоровья, в наибольшей степени увеличились средние показатели социального функционирования. Данная тенденция стойко сохранялась и спустя 3 года после обучения (рис. 2).

Обсуждение полученных результатов

Несмотря на некоторый опыт обучения пациентов с ФП (школа для пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию [12], наличие информационных бюллетеней [13, 14], ознакомительных компьютерных программ и сайтов в сети Интернет), терапевтическое обучение пациентов с ФП еще не получило широкого развития. Среди больных с ФП выявлена высокая мотивация к обучению, чего не было отмечено другими авторами при иных заболеваниях (гипертоническая болезнь [15], хроническая сердечная недостаточность [8]). Полученные нами данные о низком уровне информированности пациентов о своем заболевании и их высокая мотивация к обучению подтверждают необходимость последнего.

Полученный рост уровня информированности пациентов о заболевании, повышение их приверженности лечению, а также улучшение КЖ свидетельствуют об эффективности терапевтического обучения больных с ФП. Результаты обследования пациентов спустя 3 года после обучения в школе выявили готовность 75,2% из них продолжать участие в данном проекте, эти лица демонстрировали наибольший уровень мотивации к обучению и как следствие – сохранение более высокого уровня информированно-

сти о заболевании и более выраженную приверженность лечению. Это, в свою очередь, привело к снижению количества обращений за амбулаторной и стационарной медицинской помощью в связи с ухудшением течения аритмий.

Таким образом, полученные результаты доказывают эффективность разработанной программы терапевтического обучения пациентов с ФП, которая позволит улучшить контроль за данным заболеванием.

Литература

1. Falk RN. Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1067–78.
2. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, and predisposing for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N–N9.
3. Муромкина АВ, Назарова ОА. Качество жизни больных с фибрилляцией предсердий (материалы конгресса). От диспансеризации к высоким технологиям: материалы конгресса. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2006; 5–6 (Прил.): 247.
4. Kalra L, Yu G, Perez I et al. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *BMJ* 2000; 320: 1236–9.
5. Kocibadakis G, Igoumenidis N, Marcetou M et al. Low-dose amiodarone versus sotalol for suppression for recurrent symptomatic atrial fibrillation. *PACE* 1997; 20 (5) Part 11: 1448.
6. Булкина Л.С., Белевский А.С., Княжевская Н.П., Чучалин А.Г. Влияние обучения больных с бронхиальной астмой на течение заболевания. *Терапевт. арх.* 1996; 12: 30–5.
7. Пияревский С.Р., Орлов В.А., Хамаганова Л.К. и др. Влияние терапевтического обучения больных с выраженной хронической

сердечной недостаточностью на качество жизни и потребность в повторных госпитализациях: результаты 12-месячного рандомизированного исследования. *Кардиология*. 2002; 5: 56–61.

8. Евзерихина АВ, Торон П.В., Дианкина М.С. Методические основы обучения в школе больных хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2005; 6 (5): 213–6.
9. Интякова Ю.В., Назарова О.А., Муромкина АВ. Школа для пациентов с фибрилляцией предсердий. Программа занятий: метод. рекомендации. 2009.
10. Муромкина АВ, Интякова Ю.В. Терапевтическое обучение больных с фибрилляцией предсердий. *Вестн. Ивановской медицинской академии*. 2007; 3–4: 52–3.
11. Муромкина АВ, Интякова Ю.В., Назарова О.А. Методика и эффективность обучения в «Школе для пациентов с фибрилляцией предсердий». *Вестн. аритмологии*. 2008; 52: 37–40.
12. Необходимый этап улучшения прогноза больных с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию. Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. *CorVasaSaNgvis*. 2007; 2.
13. Поздняков В.М., Тарасов АВ, Белоносова С.В. Если сердце бьется неровно. Памятка для пациентов с фибрилляцией предсердий. М., 2011.
14. Сулимов ВА. Что нужно знать пациенту с мерцательной аритмией. Вопросы и ответы. М., 2006.
15. Кодряну Л.И., Концевая АВ, Шутепова Е.А. и др. Мотивация к обучению и самоконтролю своего заболевания больных артериальной гипертензией разных возрастных групп. Сборник тезисов научно-практической конференции «Артериальная гипертензия: возрастные аспекты». Иваново, 2003; с. 67.

ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

О патоаутокинезе гиперлиппротеинемии и его клиническом значении

М.Н.Калинкин, В.С.Волков

Кафедра патологической физиологии ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Минздрава России

Резюме. Цель – в опытах на интактных кроликах и животных после длительного внутривенного введения липопротеидов (ЛП) выявить наличие признаков патоаутокинеза в развитии и поддержании гиперлиппротеинемии (ГЛП).

Материал и методы. Проведено 3 серии экспериментов на кроликах, получавших в течение 60 дней внутривенно гомологичные ЛП, содержащие аполипипротейн В – апо-В (25–30 мг ЛП на 1 кг массы тела). Изучали соответствие расчетных и истинных величин введенных ЛП, длительность сохранения ГЛП после завершения введения ЛП и реакцию организма на однократное введение интралипида, а также характер элиминации из крови меченных J^{131} апо-В-содержащих ЛП, изменение гомогенатов печени.

Результаты. Показано, что у 50% кроликов экспериментальной ГЛП фактические величины введенных внутривенно ЛП выше расчетных. У кроликов после окончания введения ЛП возникшая ГЛП длится 30–40 дней, а введение интралипида индуцирует длительную ГЛП. Показатели радиоактивности плазменных ЛП при ГЛП свидетельствуют о затруднении элиминации их из крови и накоплении их в печени.

Заключение. В развитии и поддержании ГЛП присутствуют механизмы патоаутокинеза.

Ключевые слова: патоаутокинез, гиперлиппротеинемия.

On pathoautokinesis of hyperlipoproteidemia and its clinical significance

M.N.Kalinkin, V.S.Volkov

Tver State Medical Academy

Summary. The aim: to detect the presence of pathoautokinesis signs in development and maintenance of hyperlipoproteidemia (HLP) in experiments on intact rabbits and the rabbits after long-term intravenous injection of lipoproteids (LP).

Material and methods. 3 series of experiments on rabbits which received for 60 days intravenous homologous apo-B containing LP (25–30 mg LP per 1 kg of the body mass) were carried out. Correspondence of calculated and true values of injected LP, duration of HLP maintenance after LP injection termination and the body response to single injection of interlipin as well as character of elimination with J^{131} apo-B-LP from blood alteration of the liver homogenates have been studied.

Results. It has been shown that in 50% of rabbits with experimental HLP, the true values of intravenously injected LP were higher than calculated ones. In rabbits after LP injection termination HLP arisen lasts for 30–40 days and intralipid injection induces prolonged HLP. The values of radioactivity of plasma LP in HLP testify to their difficult elimination from blood and their accumulation in the liver.

Conclusion. Mechanisms of pathoautokinesis are present in HLP development and maintenance.

Key words: pathoautokinesis, hyperlipoproteidemia.

Сведения об авторах

Калинкин Михаил Николаевич – д-р мед. наук, проф., ректор ГБОУ ВПО ТГМА

Волков Виолет Степанович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии и профессиональных заболеваний ГБОУ ВПО ТГМА, засл. деят. науки Российской Федерации. Тел.: 8 (4822) 77-54-22; 8 (4822) 53-85-65

Согласно классическим теоретическим представлениям важнейшей и самой общей закономерностью патогенеза болезни, любого патологического процесса является принцип саморазвития или самоподдержания (патоаутокinesis). По мнению выдающегося патолога XX в. И.В.Давыдовского [1], это значит, что процесс, однажды возникнув, в дальнейшем развивается по принципу «цепности», а патогенетические механизмы, участвующие в прогрессировании болезни, реализуются благодаря определенным генетически детерминированным программам, лежащим в основе саморегуляции. Согласно Г.Н.Крыжановскому [2] повреждение играет лишь роль причины и является обязательным условием развития болезни, тогда как сам патологический процесс в дальнейшем осуществляется собственными, эндогенными механизмами поврежденных структур. Это фактически означает, что болезнь (патологический процесс) прекращается только тогда, когда в организме самостоятельно возникают достаточно мощные саногенные силы или в дело вмешивается врач, устраняющий причину страдания.

Следует отметить, что вопрос о существовании патоаутокinesis в атеросклеротическом процессе остается пока открытым, и в этом плане имеются лишь единичные высказывания [3]. В частности, все еще неясно, имеется ли в организме механизм поддержания экзогенно возникшей гиперлипидемии как пускового фактора развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), который будет функционировать и после окончания кормления кролика холестеринем (ХС) или отказа человека от атерогенной диеты.

Поставлена цель: в серии опытов на интактных кроликах и животных после длительного внутривенного введения липопротеидов (ЛП) выявить наличие признаков патоаутокinesis в развитии и поддержании гиперлипидемии (ГЛП).

Материал и методы

Первая серия исследований была посвящена изучению соответствия расчетной и фактической величины липидов крови, одномоментно внутривенно введенных интактным животным, и у этих же животных после длительно экспериментально индуцированной ГЛП. Эксперимент был выполнен на 20 беспородных кроликах одной массы тела (2,5–3 кг). ГЛП выполнялась путем длительного (в течение 60 дней) внутривенного введения гомологичных ЛП, содержащих аполипопротеин В (апо-В). Во время каждой инъекции кролик получал в среднем 25–30 мг ЛП на 1 кг массы тела. В конце эксперимента после последнего введения ЛП, как и после первого, были проведены расчеты содержания в крови кроликов-реципиентов суммарной фракции ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛП низкой плотности (ЛПНП) и ХС. Расчеты были проведены с учетом знания объема

циркулирующей плазмы крови у подопытных кроликов, исходного содержания в ней ЛП, ХС и количества ЛП и ХС, введенного кроликам. При этом, безусловно, учитывалось, что экзогенно введенные ЛП в организме животных-реципиентов подвергаются распаду в соответствии с периодом их полураспада, который, как известно, для ЛПНП здоровых кроликов равен 66 ч. Кроме того, при проведении расчетов учитывалось, что часть введенных ЛП и ХС отлагается в тканях подопытных животных.

Во второй серии исследований была поставлена задача – проследить, как долго сохраняется ГЛП в крови кроликов после прекращения 2-месячного внутривенного введения гомологичных апо-В-ЛП и как реагирует их организм на повторное введение ЛП. Эта серия исследований была выполнена на 14 кроликах, которым на протяжении 60 дней внутривенно вводились гомологичные апо-В-ЛП. В последующем у них на протяжении 40 дней изучалось в крови содержание ЛП. После нормализации в крови уровня ЛП проводилось однократное внутривенное введение 10% интралипида из расчета 1,5–2 мл на 1 кг массы тела. Далее на протяжении 3 нед изучался уровень липидемии в крови.

В третьей серии опытов была поставлена цель – изучить влияние экспериментальной ГЛП на характер элиминации из крови меченных J^{131} апо-В-ЛП и изменение реактивности гомогенатов печени. Опыты были проведены на 16 кроликах с экспериментально вызванной ГЛП способом, указанным ранее, и на 12 интактных кроликах. Им всем проводилось внутривенное введение гомологичной суммарной фракции апо-В-ЛП (25–30 мг на 1 кг массы тела), меченной J^{131} . В последующем на протяжении 24 ч изучалось индикаторное время сыворотки крови и гомогенатов печени.

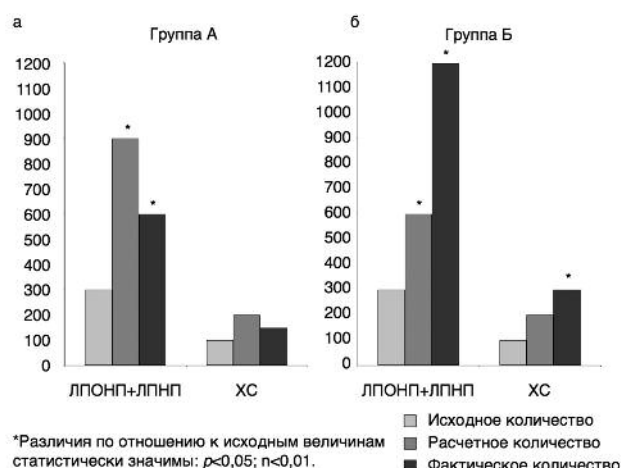
Материалы обрабатывались с помощью статистических функций EXCEL-2000.

Результаты и их обсуждение

Общие результаты первой серии исследований представлены на рис. 1. Оказалось, что у 10 (50%) кроликов с экспериментальной гиперлипидемией, вызванной 2-месячным внутривенным введением гомологичных апо-В-ЛП, содержание суммарной фракции ЛПОНП, ЛПНП и ХС (мг) в полном объеме плазмы крови в среднем ниже расчетных величин (см. рис. 1, а). Это представляется вполне ожидаемым, поскольку в организме идет активный метаболизм введенных ЛП. Однако у 10 (50%) кроликов фактические величины изучавшихся липидов оказались статистически значимо выше расчетных (см. рис. 1, б).

Значительное, сверх расчетных величин, нарастание фактического содержания атерогенных ЛП и ХС в сыворотке крови кроликов группы Б дает основание считать, что увеличение липидов у них обусловлено не столько введением их извне, сколько связано

Рис. 1. Содержание суммарной фракции ЛПОНП, ЛПНП и ХС (мг) в полном объеме плазмы крови кроликов групп А и Б до начала и после завершения курса внутривенного введения животным гомологичных ЛП.



с вторичными изменениями липидного обмена, вызванными длительным внутривенным введением ЛП. Это позволяет заключить, что в патогенезе нарушений липидного обмена действительно присутствуют (по крайней мере в 50% случаев) механизмы патоаутоксина.

Результаты второй серии исследований свидетельствуют, что статистически значимое повышение концентрации липидов в крови у кроликов после прекращения введения апо-В-ЛП сохранялось на протяжении 30–40 сут, свидетельствуя о наличии механизма самоподдержания индуцированной ГЛП.

Введение интралипида привело у этих кроликов к повышению концентрации суммарной фракции ЛПОНП и ЛПНП в сыворотке крови в 4,5 раза ($p < 0,01$), а возникшая у них ГЛП сохранялась у всех подопытных животных на протяжении 3 нед.

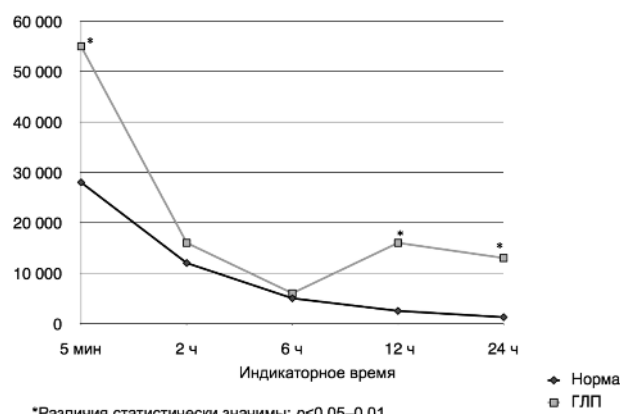
Эти результаты фактически полностью подтверждают выводы, сделанные из данных первой серии экспериментов. Более того, они позволяют высказать мнение, что когда-либо перенесенная организмом ГЛП оставляет в нем глубокий след. Это, в частности, проявляется резким и длительным всплеском ГЛП после даже кратковременной нагрузки липидами.

Осторожная экстраполяция полученных данных на человека позволяет предположить, что при наличии гиперхолестеринемии в настоящее время и перенесении таковой в прошлом любой эксцесс в диете с потреблением большого количества атерогенных ЛП способен активировать патоаутоксинаетические механизмы, лежащие в основе развития атеросклероза.

Динамика изменений показателей радиоактивности суммарной фракции сывороточных ЛПОНП, ЛПНП и гомогенатов печени у интактных кроликов и с экспериментальной ГЛП показана, соответственно, на рис. 2 и 3.

Как свидетельствуют представленные данные (см. рис. 2), при экспериментальной ГЛП у кроликов после введения сывороточных ЛПОНП и ЛПНП, меченных J^{131} , наблюдается качественно иной характер изменений их радиоактивности, чем у интактных кроликов. Следует отметить, что наибольшие различия ($p < 0,05–0,01$) обнаруживаются через 12 и 24 ч после внутривенного введения меченых ЛП. Полученные данные позволяют предположить, что изме-

Рис. 2. Динамика изменения показателей абсолютной радиоактивности суммарной фракции сывороточных ЛПОНП и ЛПНП у интактных кроликов (норма) и кроликов с экспериментальной ГЛП после внутривенной инъекции ЛП, меченных J^{131} . По оси ординат – абсолютная радиоактивность фракции ЛПОНП и ЛПНП, имп/мин на всю массу ЛП в крови.



нение показателей абсолютной радиоактивности плазменных ЛП при ГЛП обусловлено при экспериментальной гиперлипидемии затруднением их элиминации из крови.

Результаты исследования гомогенатов печени через 12 и 24 ч после введения меченых ЛП показали (см. рис. 3), что радиоактивность проб печени при экспериментальной ГЛП выше, чем у интактных животных, причем через 24 ч различия становятся статистически значимыми.

Фактически это означает, что у кроликов с экспериментальной ГЛП наблюдаются замедление скорости элиминации атерогенных ЛП и накопление этих частиц в клетках печени. Более того, складывается впечатление, что печень сама в этих условиях начинает поддерживать атерогенные нарушения липидного состава крови.

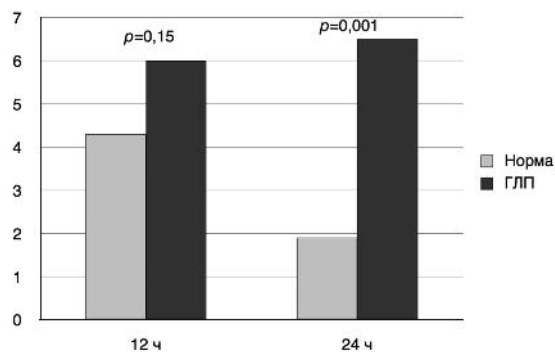
Результаты представленных экспериментов позволяют со всей определенностью считать, что в поддержании ГЛП отчетливо присутствуют механизмы патоаутоксина. И действительно, экспериментально вызванная ГЛП после окончания введения липидов не заканчивается сразу, она за счет аутопатоксина длится достаточно продолжительное время. Более того, новое введение липидов закономерно провоцирует сохранение и, возможно, дальнейшее развитие ГЛП. При этом ГЛП в указанном случае поддерживается самим организмом, и в частности печенью.

Проведенные исследования свидетельствуют, что у части кроликов имеются внутренние, пока не изученные механизмы, которые способны достаточно быстро включаться и самостоятельно прерывать патоаутоксина (самоподдержание) ГЛП (атеросклероза). Однако надо полагать, что для достаточно быстрой нормализации липидного обмена, экзальтированного экзогенной ГЛП, у значительной части кроликов требуется внешнее, например, медикаментозное воздействие.

Заключение

Принимая во внимание результаты экспериментального исследования и данные литературы, можно сказать, что механизмы патоаутоксина отчетливо просматриваются не только у кроликов с экспериментальной ГЛП, но и у больных с ИБС. В частности, хорошо известен факт, что с помощью строгой ди-

Рис. 3. Радиоактивность гомогената печени intactных кроликов (норма) и кроликов с экспериментальной ГЛП через 12 и 24 ч после внутривенной инъекции ЛП, меченных J^{131} . По оси ординат – радиоактивность гомогената печени, имп/мин на 1 мг белка.



ты у больных с ИБС или вообще у лиц с ГЛП можно снизить уровень общего ХС крови в среднем всего лишь на 10%, что явно недостаточно для того, чтобы радикально повлиять на течение атеросклероза. При этом стоит лишь пациенту даже на короткое время прекратить рекомендованную диету, как уровень ХС возвращается к исходным величинам. Иными словами, ГЛП в этом случае поддерживается эндогенными механизмами.

Или другая известная ситуация, связанная с применением липотропных препаратов. Известно, что с помощью статинов можно снизить уровень ХС в крови на 40% и поддерживать на достигнутом уровне длительно. Это позволяет остановить прогрессирование атеросклероза и даже добиться его регресса, о чем свидетельствуют многочисленные проспектив-

ные плацебо-контролируемые исследования [4–6]. Однако даже кратковременное прекращение лекарственного влияния все возвращает на круги своя.

Представление о ГЛП (атеросклерозе) как патологическом процессе, в основе которого лежит механизм патоаутокиназа, имеет принципиальное значение, поскольку обосновывает непрерывное, по существу, пожизненное применение липотропных препаратов, и прежде всего статинов, всеми больными с ИБС и пациентами с ГЛП. На основании проведенных экспериментов можно высказать мнение, что статины показаны даже тем больным с ИБС, у которых в момент обследования общий уровень ХС в крови (или ХС ЛПНП) находится в пределах нормы, поскольку у них, согласно данным эксперимента, надо полагать, всегда имеется готовность организма выдать ГЛП и длительно ее поддерживать под влиянием даже случайного нарушения диеты. Однако следует отметить, что последний аспект требует проведения серьезных клинических исследований.

Литература

1. Давыдовский И.Б. Проблема причинности в медицине: экология. М.: Медгиз, 1962.
2. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1997.
3. Калинин М.Н., Волков В.С., Завафин В.В. Атеросклероз: патофизиология, лечение, первичная профилактика. Тверь: РИЦ ТГМА, 2009.
4. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М., 2000.
5. Сусеков А.В. Регрессия атеросклероза при терапии статинами. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010; 9: 112–7.
6. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Cholesterol Treatment Frialists (CTT) Collaboration. Lancet 2010; 376: 1670–81.

Самоконтроль при сахарном диабете

С.В.Недогода, А.С.Саласюк, И.Н.Барыкина, В.Ю.Хрипаева

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

Резюме. Положение о том, что для эффективного лечения сахарного диабета пациенты должны во многом взять на себя ответственность за состояние своего здоровья, не вызывает сомнения. Это возможно лишь в том случае, если больные соответствующим образом обучены постоянному контролю своего заболевания и имеют в своем распоряжении современные, отвечающие международным стандартам и простые в управлении глюкометры. Настоящая статья освещает изменения в национальных рекомендациях последнего пересмотра, касающиеся режима самоконтроля, а также существующие на сегодняшний день требования к приборам для контроля гликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет, самоконтроль, контроль гликемии, гипогликемия, гипергликемия, глюкометр.

Self-management of diabetes

S.V.Nedogoda, A.S.Salasyuk, I.N.Barykina, V.Yu.Khrapaeva

The Volgograd State Medical University

Summary. The theory based on the supposition that for the effective treatment of diabetes patients should largely take responsibility for their health, is of no doubt. This is only possible if patients are properly trained to perform continuous monitoring of their disease and have at their disposal some modern easily manageable blood glucose meters that meet international standards and. The present article highlights the changes in the last revision of national guidelines related to the treatment of self-control, as well as existing modern demands in instrumentation for glycemic control.

Key words: diabetes, self-control, glycemic control, hypoglycemia, hyperglycemia, blood glucose meter.

Сведения об авторах

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., проректор по лечебной работе ГБУЗ ВПО ВолгГМУ, зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Саласюк Алла Сергеевна – аспирант, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ.

E-mail: solarheart7@gmail.com

Барыкина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ.

E-mail: irinbarykin@yandex.ru

Хрипаева Виктория Юрьевна – аспирант, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ.

E-mail: vika.volgmed@mail.ru

За последние 10 лет численность больных сахарным диабетом (СД) увеличилась более чем в 2 раза и в 2013 г. достигла 371 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации к 2030 г. СД будет страдать каждый десятый житель планеты. В Российской Федерации также отмечаются высокие темпы роста заболеваемости СД. По данным Государственного регистра больных СД, на январь 2013 г. в РФ по обращаемости в лечебные учреждения насчитывалось 3779 млн пациентов с этим заболеванием. Эпидемиологические исследования, проведенные ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России в период с 2002 по 2010 г., показали, что истинная численность больных СД в России приблизительно в 3–4 раза больше официально зарегистрированной и достигает 9–10 млн человек, что составляет около 7% населения [1].

СД – хроническая прогрессирующая болезнь, которая опасна высоким риском развития как острых осложнений, так и поздних специфических сосудистых нарушений и является ведущей причиной инвалидизации, ухудшения качества жизни пациентов, а также сокращения ее продолжительности. Многочисленные международные многоцентровые исследования неоспоримо доказали связь выраженной хронической гипергликемии с развитием микро- и макрососудистых осложнений у больных СД. Известно, что управление СД требует эффективного врачебного участия, а также грамотного самоконтроля (СК) со стороны больного. Оно включает в себя не только достижение строгого гликемического контроля, но и нормализацию артериального давления, липидного спектра крови. Современное понимание компенса-

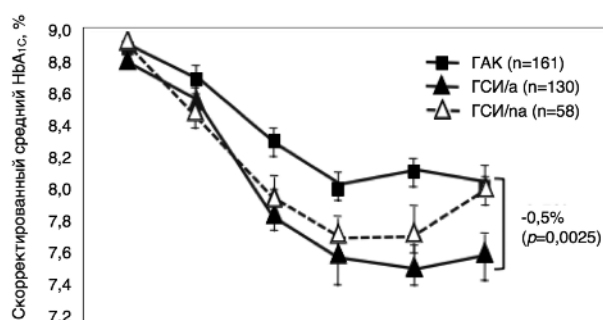
ции СД пополнилось новыми задачами достижения более раннего и более жесткого гликемического контроля, снижения частоты постпрандиальных пиков и гипогликемических эпизодов, нормализации вариабельности гликемического профиля. Следует помнить, что СД относится к тем хроническим заболеваниям, течение и прогноз которых во многом зависят от участия больного в лечении, умения пациента грамотно контролировать и при необходимости модифицировать назначенное лечение. Известно, что основная задача, которую врач и пациент решают вместе изо дня в день, состоит в достижении нормального уровня глюкозы крови. Хорошая компенсация диабета достигается только в том случае, если пациент следует рекомендациям врача: правильно и своевременно вводит инсулин или принимает сахароснижающие препараты, соблюдает диету, занимается физкультурой. Для того чтобы все это делать правильно, пациент должен пройти обучение. Он должен научиться контролировать себя, принимать своевременные решения по коррекции терапии и своего поведения. Одним словом, обучение – это исключительно важный аспект в лечении СД.

СК – это самостоятельное регулярное измерение уровня сахара в крови и поддержание этого уровня в пределах, максимально близких к норме или показателям, которые определил врач [1]. СК можно рассматривать двояко: в широком смысле это учет больными СД, прошедшими обучение, субъективных ощущений, гликемии и других показателей, а также режима питания, физических нагрузок с целью принятия самостоятельных терапевтических решений, в узком смысле – лишь для обозначения уровня глюко-

Таблица 1. Изменения в российских рекомендациях по терапии СД 2013 г.

Алгоритмы, 5-й выпуск	Алгоритмы, 6-й выпуск
СД типа 1 без осложнений	
Не менее 3 раз ежедневно	Не менее 4 раз ежедневно
СД типа 2 без осложнений	
В дебюте заболевания и при декомпенсации – ежедневно, несколько раз в сутки	
На ПССТ и/или базальном инсулине – не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 3 раз в сутки) в неделю	На ПССТ и/или агонистах ГПП-1 и/или базальном инсулине – не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 3 раз в сутки) в неделю
	На готовых смесях инсулина – не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 3 раз в сутки) в неделю
На диетотерапии – 1 раз в неделю в разное время суток	
Примечание. ПССТ – пероральная сахароснижающая терапия, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1.	

Анализ в соответствии с протоколом: среднее ($\pm$ CO) значение HbA_{1c} в течение 12 мес у пациентов с СД типа 2 при сравнении показателей в группе ГАК с показателями пациентов группы ГСИ, соблюдающими (ГСИ/а) и не соблюдающими (ГСИ/на) протокол.



	Начало лечения	Месяцы				
		1-й	3-й	6-й	9-й	12-й
ГАК, %	8,9 (0,1)	8,7 (0,1)	8,3 (0,1)	8,0 (0,1)	8,1 (0,1)	8,0 (0,1)
ГСИ/а, %	8,8 (0,1)	8,5 (0,1)	7,9 (0,1)	7,6 (0,1)	7,5 (0,1)	7,6 (0,1)
ГСИ/на, %	8,9 (0,1)	8,5 (0,1)	7,9 (0,1)	7,7 (0,1)	7,7 (0,1)	8,0 (0,1)

зы крови. СК – это вклад больного в лечебный процесс, его личная активность, материал для совместного обсуждения проблем с врачом, собственный опыт, как положительный, так и отрицательный, основа для формирования большей уверенности в себе и управлении заболеванием [2]. Это возможность выявления проблем медицинского и психологического характера. СК со стороны врача – это материал для обсуждения с больным, обучение пациента на основе его собственного опыта, фундамент организации длительного наблюдения [3].

Интенсивный гликемический контроль снижает риск осложнений СД: пролиферативной ретинопатии – на 50–70%, клинической выраженной нефропатии – на 60%, выраженной нейропатии – на 80%, поражения коронарных и периферических артерий – на 40%. Ранний интенсивный контроль имеет преимущество с точки зрения долгосрочности положительного эффекта [4].

Контроль глюкозы крови можно разделить на срочные тесты (проводятся в любой момент времени при изменении самочувствия, чаще всего для ответа на вопрос, является ли это началом гипогликемии) и рутинные (проводятся регулярно для внесения изменений в дозы инсулина, изменений в питании или других действий). СК гликемии проводят в разное время суток: натощак, перед едой, через 1,5 ч после еды, перед сном, до и после физической нагрузки, при подозрении на гипогликемию, при сопутствующих острых заболеваниях [5].

Дополнительный СК необходим при таких ситуациях, как острые заболевания, изменения в терапии, беременность, ухудшение значений гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), стресс, изменения в диете, физические нагрузки, у пациентов с частыми гипогликемиями или эпизодами бессимптомной гипогликемии [1]. СК гликемии при СД не самоцель, а инструмент для улучшения течения заболевания и повышения качества жизни больного [6].

Современные российские рекомендации 2013 г. акцентируют внимание на необходимости регулярного контроля гликемии для пациентов с СД типа 1 и 2, причем частота рекомендуемых измерений увеличена по сравнению с прошлой версией Алгоритмов №5 от 2011 г. [1, 7] (табл. 1).

Кроме того, в последнее время активно обсуждается возможность внедрения структурированного СК для пациентов с СД типа 2 [8]. Структурированная программа СК в исследовании STeP привела к значительному улучшению контроля гликемии и облегчила наиболее своевременные/агрессивные изменения в лечении пациентов с СД типа 2 – без получения инсулина и ухудшения общего состояния здоровья [9].

Данное 12-месячное проспективное кластерно-рандомизированное многоцентровое исследование включало 483 пациента с плохо контролируемым диабетом типа 2 ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$), не получающих инсулин, из 34 центров первой медицинской помощи, находящихся в США. Центры были рандомизированы следующим образом: группа активного контроля (ГАК) с расширенным обычным уходом и группа структурированного испытания (ГСИ) с расширенным обычным уходом и как минимум ежеквартальным использованием структурного СК уровня глюкозы в крови. Пациенты из группы ГСИ и доктора были обучены использовать специальные бумажные формы записи/интерпретации 7-точечных профилей глюкозы крови в течение 3 последовательных дней. Конечная точка была представлена уровнем HbA_{1c} , измеренным по истечении 12 мес (см. рисунок).

12-месячный анализ всех подвергнутых лечению пациентов (ГАК, $n=227$; ГСИ, $n=256$) показал существенно большее снижение $\pm$ CO в группе ГСИ в сравнении с группой ГАК: $-1,2\%$ (0,09) против $-0,9\%$ (0,10); $\Delta=-0,3\%$; $p=0,04$. Анализ протоколов (ГАК, $n=161$; ГСИ, $n=130$) выявил даже большее снижение $\pm$ CO уровня HbA_{1c} в группе ГСИ в сравнении с группой ГАК: $-1,3\%$ (0,11) против $-0,8\%$ (0,11); $\Delta=-0,5\%$; $p=0,003$. Значительно большее число пациентов из группы ГСИ получили рекомендации по изменению лечения на приеме-консультации по прошествии 1 мес в сравнении с пациентами из группы ГАК независимо от исходного уровня HbA_{1c} у пациентов:

Таблица 2. Требования к глюкометрам по международному стандарту DIN EN ISO 15197; 2003.

Уровень глюкозы менее 4,2 ммоль/л	Уровень глюкозы более 4,2 ммоль/л
≥95% результатов измерений должно укладываться в $\pm 0,83$ ммоль/л от эталонного значения	≥95% результатов измерений должно укладываться в $\pm 20\%$ от эталонного значения

179 (75,5%) против 61 (28,0%); $p < 0,0001$. У пациентов из групп ГСИ и ГАК было выявлено значительное ($p < 0,0001$) улучшение общего состояния здоровья.

Таким образом, очевидна важность проведения СК в терапии пациентов с СД. Однако для систематического выполнения этих измерений необходимы, в первую очередь, осознанная мотивация, базирующаяся на хорошей осведомленности больного, а также обеспечение больного СД современными приборами-глюкометрами и тест-полосками.

Выбор качественного глюкометра определяется удобством работы прибора, доступностью тест-полосок, легкостью получения результата и достоверностью данных исследования. Опасными могут оказаться ситуации с ложнозавышенными и ложнонормальными результатами, особенно если содержание глюкозы в крови было на самом деле низким. Тогда гипогликемическое состояние может остаться нераспознанным, и своевременная коррекция не будет проведена [10]. В таких случаях пациент может даже не узнать о своем низком уровне глюкозы, если только не будет ярких клинических симптомов. Более того, возможны неверная титрация лекарственных препаратов, интенсификация терапии, что в свою очередь усугубляет декомпенсацию СД. Если же из-за ложновысокого результата экспресс-анализа пациент с СД введет себе слишком много инсулина, это может привести к патологическому снижению содержания сахара в крови и стать непосредственной причиной гипогликемии, неврологических расстройств, комы и даже смерти [11].

Глюкометр должен соответствовать Международному стандарту DIN EN ISO 15197; 2003, устанавливающему требования, позволяющие достичь приемлемого функционирования глюкометров, а также методы определения соответствия этих систем данному стандарту [12] (табл. 2).

Лучше использовать приборы с тест-полосками, характеризующимися капиллярным принципом заполнения, которые самостоятельно забирают достаточную для анализа маленькую каплю крови. Результат измерения, как правило, появляется на дисплее через несколько секунд. Автоматическое удаление тест-полоски из прибора исключает контакт с использованной тест-полоской.

Самая частая ошибка в СК – неправильное кодирование глюкометра. Многие приборы требуют кодировать каждый раз, когда пациентом используется новая упаковка тест-полосок. Отмечено, что 16% всех пациентов кодируют свой глюкометр неверно и измеряют уровень глюкозы в крови, получая неправильный результат [13]. Успех СК зависит от точности измерений уровня глюкозы в крови. Неправильно закодированный глюкометр может привести к существенным ошибкам. Более чем 90% результатов измерения уровня глюкозы, полученных на неверно закодированных глюкометрах, влияли на клинические мероприятия [14].

Байер является одним из крупнейших производителей средств для СК и представлен более чем в 100 странах мира. 40-летний путь компании Байер на мировом рынке ознаменовался целым рядом инноваций, коренным образом изменивших жизнь больных СД. Достаточно сказать, что в 1969 г. Байер предложил миру пор-

тативный глюкометр для измерения уровня сахара в крови, который использовался в стационарах и весил чуть больше 1 кг. В 1981 г. Байер первым вывел портативный глюкометр для СК пациентов в домашних условиях. В 1985 г. им был выпущен первый глюкометр с функцией памяти, а в 1993 г. – также впервые в глюкометре «Элит» была предложена функция капиллярного всасывания крови. С 1997 г. Байер начал выпускать первые глюкометры с технологией «Без кодирования», а в 2007 г. в России появилась модернизированная модель глюкометра «Без кодирования» «Контур ТС».

Основными преимуществами модели «Контур ТС» являются простота в освоении и удобство использования:

- 1) не требует кодирования, так как прибор настраивается под каждую тест-полоску;
- 2) доступное меню – прибор легко управляем;
- 3) память на 250 тестов;
- 4) расчет среднего значения за 14 дней;
- 5) время измерения – 8 с;
- 6) минимальный размер капли крови – 0,6 мкл с детекцией недозаполнения;
- 7) технология «капиллярного всасывания» крови тест-полоской;
- 8) возможность взятия крови из альтернативных мест;
- 9) возможность использования всех видов крови (артериальная, венозная, капиллярная, кровь новорожденных);
- 10) срок годности тест-полосок после вскрытия упаковки – до окончания срока годности, указанного на упаковке;
- 11) автоматическая маркировка контрольных значений – они выключены из расчета средних значений.

Обеспечение точности измерений:

- 1) не требует ручного кодирования – исключается риск ошибки при вводе неправильного кода;
- 2) использование фермента FAD-GDH подавляет внешние интерферирующие взаимодействия:
 - с кислородом,
 - с мальтозой и галактозой,
 - с другими агентами (лекарства – витамин С, парацетамол);
- 3) коррекция гематокрита от 0 до 70%;
- 4) надежность в широких климатических условиях:
 - рабочий диапазон температур – 5–45°C,
 - при 10–93% относительной влажности,
 - высота над уровнем моря в пределах 3048 м не оказывает влияние на результаты;
- 5) соответствие требованиям ISO 15197.

Таким образом, глюкометр «Контур ТС» отвечает современным требованиям, предъявляемым к устройствам для СК СД, и позволяет пациентам оптимизировать данный процесс.

Регулярный СК гликемией важен как для больного, так и для врача, позволяет достигать компенсации, так как документирует, обучает, мотивирует, активизирует больного, позволяет действовать обоснованно. Сам по себе СК не улучшает компенсацию, это происходит лишь в том случае, если обученный больной использует его результаты как отправную точку для адекватной адаптации дозы инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов и питания [15].

СК при СД, безусловно, может сыграть очень весомую положительную роль, но при условии его систематического выполнения, правильного выбора глюкометра и тест-полосок. Он способствует решению тех проблем, которые обусловлены хроническим характером заболевания и связаны с управлением дорогостоящим лечением при СД. СК является эффективным терапевтическим мероприятием, направленным на поддержку людей, это неотъемлемая часть комплексного управления хроническим заболеванием, которое столь же важно и эффективно, как и фармакологические вмешательства. При этом успешное управление заболеванием может осуществляться только в том случае, когда режим СК соответствует особенностям терапевтического лечения.

Литература

1. Мкртумян А.М. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-й выпуск. Сахарный диабет. 2013.
2. Muhlhauser I, Berger M. Patient education – evaluation of a complex intervention. *Diabetologia* 2002; 45: 1723–33.
3. Анищев М.Б., Котешкова О.М. Управление сахарным диабетом: организация и значение самоконтроля. *Трудный пациент*. 2009; 7 (10).
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
5. Clar C, Barnard K, Cummins E et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010; 14 (12): 1–140.
6. Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K et al. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multi-centre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1239–47.
7. Мкртумян А.М. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-й выпуск. Сахарный диабет. 2011.
8. Evans JM, Newton RW, Ruta DA et al. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: observational study with diabetes database. *BMJ* 1999; 319: 83–6.
9. Polonsky WH et al. Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Significantly Reduces A1C Levels in Poorly Controlled, Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes Results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 2011; 34 (2): 262–7.
10. Дедова И.И., Фадеева В.В. Обучение больных сахарным диабетом. 1999.
11. Майоров А.Ю. и др. Обучение больных диабетом: синтез доказательной медицины и психологического подхода. Сахарный диабет. 2011.
12. Freckmann G et al. System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12 (3): 221–31.
13. Raine III, MD CH. Self-monitored blood glucose: a common pitfall. *Endocrine Practice* 2003; 9 (2): 137–9.
14. Чижов С.А. Новые модели глюкометров: на что обратить внимание? 2009.
15. Дедов И.И. и др. Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом. М.: Реафарм, 2004.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Нарушения метаболизма миокарда на фоне химиотерапевтического лечения, а также возможности их коррекции

Ю.А.Васюк¹, Е.Л.Школьник¹, В.В.Несветов¹, Л.Д.Школьник², Г.В.Варлан², А.В.Пильщиков³

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

им. А.И.Евдокимова Минздрава России;

²ГБУЗ Городская клиническая больница №14 им. В.Г.Короленко Департамента здравоохранения г. Москвы

³ГП № 20 г. Москвы

Резюме. В последние годы отмечается значительный прогресс в лечении целого ряда онкологических заболеваний, связанный с разработкой новых химиотерапевтических препаратов. Как правило, они применяются в комбинации с классическими режимами химиотерапии, включающими доксорубин. На фоне такого комбинированного лечения отмечено значимое увеличение продолжительности жизни пациентов, однако в то же время существенно возрастает риск кардиотоксического действия. В обзоре приведены сведения о нарушениях метаболизма кардиомиоцитов на фоне терапии антрациклинами, обсуждаются возможности патогенетического лечения и профилактики.

Ключевые слова: доксорубин, триметазидин МВ, кардиотоксичность, метаболизм.

Myocardial metabolic background on chemotherapy and means of their correction

Yu.A.Vasyuk¹, E.L.Shkolnik¹, V.V.Nesvetov¹, L.D.Shkolnik², G.V.Varlan², A.V.Pilschikov³

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry;

²14th Korolenko City Clinical Hospital;

³20th Moscow City Polyclinic

Summary. Recent years have seen significant progress in the treatment of many oncological diseases associated with the development of new chemotherapeutic agents. Typically, they are used in combination with classical chemotherapy regimens that in-

clude doxorubicin. In the background of this combined treatment significant prolongation of life of the patients was noted, but at the same time the risk of cardiotoxicity was considerably increased. The survey provides information about the cardiomyocytes-metabolic disorders during therapy with anthracyclines, discussing the possibility of pathogenetic treatment and prevention.

Key words: doxorubicin, trimetazidine, cardiotoxicity, metabolism.

Сведения об авторах

Васюк Юрий Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. функциональной диагностики ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Школьник Евгений Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. клин. функциональной диагностики ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. E-mail: eshkolnik@mail.ru

Несветов Валерий Валерьевич – ассистент каф. клин. функциональной диагностики ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Школьник Леонид Донович – д-р мед. наук, проф., зав. онкохирургическим отд-нием ГБУЗ ГКБ №14 им. В.Г.Короленко

Варлан Геннадий Валентинович – д-р мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ ГКБ №14 им. В.Г.Короленко

Пильщиков Андрей Валерьевич – врач-онколог городской поликлиники №20

Нарушения метаболизма при терапии антрациклинами

Препараты антрациклинового ряда, в частности доксорубин, до сих пор являются одними из самых эффективных и широко применяемых химиотерапевтических средств [1]. Использование антрациклинов ограничено, в частности, возможностью развития тяжелой кардиотоксичности, которая может быть острой или хронической [2–3]. Наибольшее опасение в настоящее время вызывает хроническая кардиотоксичность, проявляющаяся и спустя годы после окончания терапии. Она сопровождается прогрессирующей систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), приводящей к необратимой застойной сердечной недостаточности. Клинически выраженная антрациклиновая кардиотоксичность характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом [4].

Хотя выдвинуто несколько гипотез, объясняющих кардиотоксичность доксорубина, ни одна из них не считается полностью доказанной. Антрациклиновая кардиотоксичность является многофакторным процессом, который приводит к апоптозу кардиомиоцитов [5]. Нарушение метаболизма высокоэнергетических фосфатов является важной причиной развития как острой, так и хронической антрациклиновой кардиотоксичности [6]. Эти механизмы во многом являются общими для многих кардиомиопатий.

Сердцу для обеспечения сократимости требуется большое количество энергии. На изолированных моделях кардиомиоцитов достаточно давно было показано, что доксорубин снижает концентрации внутриклеточной аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и фосфокреатина (ФК) более чем на 50% в течение 24 ч [7] и на 20% при введении эффективной дозы, соответствующей 70-минутной инфузии [8]. Аналогичные результаты были получены *in vivo* по данным магнитно-резонансной спектроскопии [9]. Уменьшение уровня ФК и соотношения ФК/АТФ наблюдается в течение нескольких дней после введения однократной высокой дозы доксорубина, а также после нескольких введений более низких доз. Важно отметить, что долгосрочные последствия накопленных более низких доз доксорубина были и более выраженными, чем острые эффекты эквивалентной разовой дозы. Любопытно, что, по данным магнитно-резонансной спектроскопии, уменьшение соотношения ФК/АТФ сохраняется у пациентов даже через 4 года после окончания химиотерапевтического лечения [10].

Более 90% АТФ, используемой кардиомиоцитами, вырабатывается в процессе митохондриального дыхания. Уже на ранних стадиях доксорубиновой

кардиотоксичности развиваются характерные патологические изменения митохондрий. Длительное воздействие доксорубина на изолированные миокардиальные митохондрии приводит к быстрому нарушению окислительных митохондриальных процессов [11]. Для изучения воздействия доксорубина на метаболизм кислорода в миокарде у пациентов использовалась позитронно-эмиссионная томография [12]. И, хотя в данном исследовании доксорубин не оказал значимого влияния на кровоток и интенсивность цикла Кребса при остром и хроническом введении, это не доказывает отсутствие изменений в окислительном фосфорилировании.

Помимо интерпретации глобальных эффектов доксорубина на митохондриальное дыхание, несколько исследований пытались выделить ряд специфических респираторных комплексов, поврежденных доксорубином. Из проведенных экспериментальных исследований следует, что мишенями для токсического воздействия доксорубина являются разные ступени транспорта электронов с возможно более высокой восприимчивостью никотинамидадениндинуклеотид-дегидрогеназы и цитохрома с-оксидазы [13].

Кроме дефектов в транспортной цепи электронов, доксорубин также оказывает повреждающее действие на парный синтез АТФ. Другими мишенями доксорубина, которые потенциально могут нарушать окислительную выработку АТФ, являются белково-липидные комплексы, вовлеченные в передачу АТФ и ФК из митохондрии в цитозоль. Есть несколько исследований, которые позволяют предположить, что доксорубин способствует ухудшению функции этих комплексов. Доксорубин поражает аденинсодержащий переносчик 1, изоформу, которая преимущественно содержится в сердце, и переносчик неорганического фосфата, гомолога аденинсодержащего переносчика [14], а также препятствует нормальной функции митохондриальной креатинкиназы.

Следует добавить, что доксорубин, помимо запуска функциональных изменений, регулирует участие ряда митохондриальных ферментов в дыхании и окислительном фосфорилировании.

Сердце способно утилизировать разные субстраты для обеспечения своих высоких энергетических потребностей. В нормальных условиях предпочтительным субстратом являются жирные кислоты (ЖК), обеспечивающие выработку от 60 до 80% всей АТФ в миокарде. Однако при окислении ЖК для выработки определенного количества АТФ требуется примерно на 10% больше кислорода, чем при окислении глюкозы [15].

При использовании клеточных культур в опытах на животных было установлено, что доксорубин оказывает негативное влияние на метаболизм ЖК в сердце [16]. При лечении доксорубином происходит увеличение уровня ЖК в сыворотке [17]. Доксорубин препятствует окислению пальмитата, ЖК длинной цепи. В качестве возможного механизма было предложено повреждение карнитинпальмитоилтрансферазы-1 и/или истощение запасов L-карнитина. При сердечно-сосудистых заболеваниях, по крайней мере на их ранних стадиях, ослабление перекисного окисления липидов сопровождается усилением утилизации глюкозы в качестве компенсаторного механизма. При лечении доксорубином ситуация складывается по-другому. Кардиомиопатия, индуцированная доксорубином, связана с понижением утилизации каждого из субстратов, как ЖК, так и глюкозы [18]. Пониженная скорость гликолиза может быть следствием действия доксорубина на поддержание уровня глюкозы и/или на возможность клеток стимулировать ее выработку. Лечение доксорубином приводит к транзиторному повышению поглощения глюкозы в кардиомиоцитах примерно на 50% в течение 1 ч, за которым следует значительное снижение [19]. Другой причиной уменьшения гликолиза может быть повреждение фосфофруктокиназы – фермента, лимитирующего скорость гликолиза.

Доксорубин не только уменьшает общую выработку энергетических субстратов, но также очень рано приводит к повышенному специфическому повреждению изоферментов креатинкиназы. В сердце цитозольные и митохондриальные изоформы креатинкиназы вместе с креатином и ФК обеспечивают важную клеточную, энергетическую, буферную и транспортную функцию, связывая между собой процессы выработки и потребления энергии.

Было установлено, что доксорубин повреждает структуру и нарушает функцию изоформ креатинкиназы *in vitro*, включая митохондриальную креатинкиназу [20]. При этом сердечная форма митохондриальной креатинкиназы оказалась более чувствительной к доксорубину. Такая разная чувствительность митохондриальной креатинкиназы к доксорубину может объяснить селективную токсичность препарата по отношению к сердечной ткани. Нарушение функции этого изофермента может стать причиной дисбаланса кальция, нарушающего процессы сокращения и расслабления, может приводить к хроническому избытку кальция и/или апоптозу и некрозу клеток.

Доксорубин вызывает повреждение разных ступеней метаболизма кардиомиоцитов, включая падение базального уровня фосфатов, ФК и АТФ, уменьшение окислительной способности митохондрий, изменение особенностей утилизации энергетических субстратов, нарушение энергетического обмена в промежутке времени между выработкой энергии и потреблением таковой креатинфосфокиназой.

Важно, что структурные изменения в сердечной ткани появляются значительно раньше клинических проявлений сердечной недостаточности. Это означает, что компенсаторные механизмы могут поддерживать функцию сердца в течение определенного времени, несмотря на нарастающее повреждение миокарда.

Возможности коррекции и профилактики нарушений метаболизма на фоне химиотерапевтического лечения

Нарушения метаболизма при клинически выраженной антрациклиновой кардиомиопатии во мно-

гом сходны с нарушениями метаболизма при сердечной недостаточности другой этиологии.

На начальных стадиях ремоделирования сердца происходит адаптивное увеличение метаболизма глюкозы и уменьшение β -окисления ЖК [21], однако при дальнейшем прогрессировании заболевания происходит метаболическая дезадаптация вследствие блокады переносчиков глюкозы GLUT-1, GLUT-4 и снижения окисления глюкозы [22]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сопровождается морфологическими изменениями митохондрий в виде уменьшения их размера и нарушения структурной целостности [23]. При этом степень повреждения митохондрий коррелирует с такими показателями тяжести ХСН, как уровень норадреналина и фракция выброса ЛЖ [24]. Кроме того, показано, что при ХСН миокард не способен поддерживать ресинтез необходимого количества высокоэнергетических фосфатов даже при умеренных нагрузках. Отмечается снижение синтеза креатина, креатинфосфата и АТФ. Наряду с нарушением образования АТФ при ХСН нарушаются пути транспорта и утилизации энергии, связанные с разнообразными нарушениями системы креатинкиназы [22]. Данные нарушения, в частности, ведут к снижению обратного захвата ионов кальция саркоплазматическим ретикулом вследствие блокады кальциевой АТФазы (SERCA) [25]. Нарушение структуры цитоскелета, происходящее при ХСН, может приводить к разрыву энергетических связей между митохондриями и энергопотребляющими органеллами [25].

Стратегия коррекции нарушений метаболизма при ХСН ишемической и неишемической этиологии активно изучалась в последние десятилетия. Наибольшей доказательной базой из препаратов цитопротекторного действия при ХСН обладает триметазидин МВ (Предуктал МВ, «Лаборатории Сервье», Франция).

Триметазидин МВ изменяет метаболизм миокарда за счет переориентации метаболического пути образования энергии от ЖК к глюкозе. Блокада длинноцепочечной 3-кетацил-коэнзим-А-тиолазы [26] приводит к снижению β -окисления ЖК и увеличению окислительного гликолиза [27].

Клиническая эффективность триметазидина МВ при ХСН изучена во множестве отечественных и зарубежных исследований, в том числе с использованием позитронной эмиссионной томографии [28]. В 2011 и 2012 г. были опубликованы два независимых метаанализа эффективности триметазидина МВ при ХСН ишемической и неишемической этиологии [29, 30]. Результаты анализа 17 исследований, включавших более 900 пациентов, показали достоверное увеличение фракции выброса ЛЖ на фоне терапии триметазидином МВ не только при ишемической, но и при неишемической этиологии ХСН (на 8,72%, 95% доверительный интервал 5,51–11,92; $p < 0,01$). Также были получены данные о благоприятном влиянии триметазидина МВ на прогноз пациентов с ХСН.

Исследований по изучению триметазидина МВ в лечении и профилактике антрациклиновой кардиотоксичности к настоящему моменту проведено не так много. В экспериментальном исследовании профилактическое назначение триметазидина МВ за 5 дней до начала терапии доксорубином привело к значительному уменьшению повреждения сердца по данным повышения уровня креатинфосфокиназы МВ [31]. На ультраструктурном уровне триметазидин МВ приводил к отсутствию отека и моноклеарной клеточной инфильтрации миокарда, а также измене-

ний митохондрий за счет уменьшения маркеров окислительного стресса и увеличения антиоксидантной активности.

На экспериментальной модели диабетической кардиомиопатии, также характеризующейся активацией усиления оксидативного стресса в сочетании с инактивацией аденозинмонофосфатактивированной протеинкиназы (АМФК), было показано, что терапия триметазидином МВ в течение 8 нед привела к улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ на фоне уменьшения образования реактивных форм кислорода и активации АМФК [32].

В 2002 г. в журнале «Lancet» был опубликован клинический случай, в котором триметазидин МВ продемонстрировал высокую эффективность у пациентки с острой кардиотоксичностью на фоне терапии доксорубицином со снижением фракции выброса ЛЖ с 58 до 38% [33]. Лечение триметазидином МВ позволило практически полностью восстановить систолическую функцию ЛЖ до 53%.

Трехмесячная терапия триметазидином МВ на фоне высокодозной терапии антрациклинами позволила уменьшить диастолическую дисфункцию ЛЖ, а также частоту и длительность эпизодов развития депрессии сегмента ST по данным суточного мониторинга электрокардиографии [34]. При достижении кумулятивных доз доксорубицина более 1000 мг/м² в контрольной группе отмечалось значительное снижение систолической функции ЛЖ, в то время как при терапии триметазидином МВ фракция выброса ЛЖ достоверно не изменялась [35].

С учетом механизма возникновения нарушений метаболизма на фоне терапии доксорубицином перспективной является идея первичной профилактики кардиотоксического действия триметазидином МВ. Пока эта стратегия была проверена лишь в одном небольшом проспективном исследовании при раке молочной железы. В исследовании у 61 пациентки, которой проводилась химиотерапия, триметазидин МВ продемонстрировал сходные кардиопротективные свойства с дексразоксаном [36].

Кроме нарушений метаболических процессов на фоне химиотерапии, следует также учитывать метаболические нарушения, связанные собственно с онкологическим заболеванием. В связи с этим большой интерес представляют данные о важной роли повышения β -окисления ЖК в патогенезе целого ряда онкологических заболеваний, которые были суммированы в обзоре, опубликованном в 2013 г. в журнале «Nature Reviews Cancer» [37]. Более того, авторы считают перспективным изучение противоопухолевой активности препаратов, блокирующих β -окисление ЖК.

Таким образом, нарушения метаболизма, в частности изменение интенсивности β -окисления ЖК, процессов образования транспорта и утилизации АТФ, играют существенную роль как в патогенезе онкологических заболеваний, так и в патогенезе развития кардиотоксического действия доксорубицина. Структурные нарушения в кардиомиоцитах возникают задолго до клинических проявлений и начинаются даже после однократного воздействия. Все это делает весьма привлекательной идею профилактики метаболических нарушений во время химиотерапии.

Триметазидин МВ – препарат метаболического действия с обширной доказательной базой в кардиологии, продемонстрировавший высокую эффективность и безопасность при ХСН ишемического и неишемического генеза. Сходный патогенез метаболических нарушений при воздействии доксорубицина

и при ХСН, результаты экспериментальных и единичных клинических исследований по применению триметазидина МВ для лечения и профилактики кардиотоксического действия доксорубина позволяют предположить его высокую эффективность. Окончательное место триметазидина МВ в профилактике повреждения миокарда при химиотерапии может быть установлено после проведения рандомизированных клинических исследований.

Литература

1. Chu E. Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2013. Jones & Bartlett Publishers 2012.
2. Suwain S, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869–79.
3. Mercurio G, Cadeddu C, Piras A et al. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist* 2007; 12: 1124–33.
4. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710–7.
5. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 185–229.
6. Tokarska-Schlattner M, Wallimann T, Schlattner U. Alterations in myocardial energy metabolism induced by the anti-cancer drug doxorubicin. *C R Biol* 2006; 329 (9): 657–68.
7. Jeyaseelan R, Poizat C, Wu HY, Kedes L. Molecular mechanisms of doxorubicin-induced cardiomyopathy. Selective suppression of Reiske iron-sulfur protein, ADP/ATP translocase, and phosphofructokinase genes is associated with ATP depletion in rat cardiomyocytes. *J Biol Chem* 1997; 272: 5828–32.
8. Pelikan PC, Weisfeldt ML, Jacobus WE et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity: functional, metabolic, and morphologic alterations in the isolated, perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8: 1058–66.
9. Nicolay K, Aue WP, Seelig J et al. Effects of the anti-cancer drug adriamycin on the energy metabolism of rat heart as measured by in vivo ³¹P NMR and implications for adriamycin-induced cardiotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 1987; 929: 5–13.
10. Eidenschink AB, Schroter G, Muller-Weibrich S, Stern H. Myocardial high-energy phosphate metabolism is altered after treatment with anthracycline in childhood. *Cardiol Young* 2000; 10: 610–7.
11. Praet M, Ruysschaert JM. In-vivo and in-vitro mitochondrial membrane damages induced in mice by adriamycin and derivatives. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1149: 79–85.
12. Nony P, Guastalla J-P, Rebattu P et al. In vivo measurement of myocardial oxidative metabolism and blood flow does not show changes in cancer patients undergoing doxorubicin therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 375–80.
13. Muraoka S, Miura T. Inactivation of mitochondrial succinate dehydrogenase by adriamycin activated by horseradish peroxidase and hydrogen peroxide. *Chem Biol Interact* 2003; 145: 67–75.
14. Zhou S, Starkov A, Froberg MK et al. Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin. *Cancer Res* 2001; 61: 771–7.
15. Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble J et al. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1213: 263–76.
16. Bordoni A, Biagi P, Hrelia S. The impairment of essential fatty acid metabolism as a key factor in doxorubicin-induced damage in cultured rat cardiomyocytes. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1440: 100–6.
17. Hong YM, Kim HS, Yoon HR. Serum lipid and fatty acid profiles in adriamycin-treated rats after administration of L-carnitine. *Pediatr Res* 2002; 51: 249–55.
18. Wakasugi S, Fischman AJ, Babich JW et al. Myocardial substrate utilization and left ventricular function in adriamycin cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1993; 34: 1529–35.
19. Hrelia S, Fiorentini D, Maraldi T et al. Doxorubicin induces early lipid peroxidation associated with changes in glucose transport in cultured cardiomyocytes. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1567: 150–6.
20. Tokarska-Schlattner M, Wallimann T, Schlattner U. Multiple interference of anthracyclines with mitochondrial creatine kinases: preferential damage of the cardiac isoenzyme and its implications for drug cardiotoxicity. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 516–23.
21. Taegtmeyer H. Metabolism – the lost child of cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1386–8.
22. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Energy metabolism in heart failure. *J Physiol* 2003; 555 (1): 1–13.
23. Schaper J, Froede R, Hein St et al. Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 83: 504–14.
24. Sabbah HN, Sharov V, Riddle JM et al. Mitochondrial abnormalities in myocardium of dogs with chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 24: 1333–47.
25. De Sousa E, Veksler V, Minajeva A et al. Subcellular creatine kinase alterations – Implications in heart failure. *Circ Res* 1999; 85: 68–76.
26. Lopaschuk GD, Barr R, Thomas PD, Dyck JR. Beneficial effects of trimetazidine in ex vivo working ischemic hearts are due to a stimulation of glucose oxidation secondary to inhibition of long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2003; 93 (3): e33–7.
27. Lopaschuk GD, Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: A112–A113.
28. Хадзегова АБ, Васюк ЮА, Ющук ЕН и др. Возможности миокардиальной цитопroteкции в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2006; 11: 48–56.
29. Gao D, Ning N, Niu X et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97 (4): 278–86.
30. Zhang L, Lu Y, Jiang H et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (10): 913–22.
31. Amal Mohamed Moustafa Y, Amany Abd-Elrahman M. Shalaby impact of trimetazidine on doxorubicin-induced acute cardiotoxicity in mice: a biochemical and electron microscopic study. *Egyptian J Histology* 2006; 29 (1): 125–36.
32. Li YJ, Wang PH, Chen C et al. Improvement of mechanical heart function by trimetazidine in db/db mice. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31 (5): 560–9.
33. Pascale C, Fornengo P, Epifani G et al. Cardioprotection of trimetazidine and anthracycline-induced acute cardiotoxic effects. *Lancet* 2002; 359: 1153–4.
34. Калинкина НВ. Влияние триметазидина на безболевого ишемии миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики. *Вестн. неотложной и восстановительной медицины*. 2006; 2: 195–8.
35. Ватутин Н.Т., Калинкина НВ, Риджок ВВ, Столика О.И. Влияние триметазидина на вариабельность сердечного ритма и систолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики. *Кровообіг та гемостаз*. 2005; 3–4: 141–5.
36. Tallarico D, Rizzo V, Di Maio F. Myocardial cytoprotection by trimetazidine against anthracycline-induced cardiotoxicity in anticancer chemotherapy. *Angiology* 2003; 54 (2): 219–2.
37. Carracedo A, Cantley LC, Pandolfi PP. Cancer metabolism: fatty acid oxidation in the limelight. *Nature Reviews Cancer/AOP* 2013; doi:10.1038/nrc3483

Клиническое применение антагониста кальция III поколения Амлотопа в терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

В.С.Задонченко, Г.Г.Шехян, А.А.Ялымов

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Резюме. Несмотря на полученные факты, раскрывающие механизмы патогенеза и способствующие повышению эффективности лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), последние продолжают доминировать среди причин смертности и инвалидизации населения. В связи с этим поиск новых методов лечения ССЗ остается наиболее актуальным в современной кардиологии. В лечении ССЗ применяются многие классы лекарственных средств, среди которых выделяются антагонисты кальция (АК). Этот класс препаратов с успехом используется в лечении больных, страдающих артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца [1–3, 5].

АК – гетерогенная группа лекарственных препаратов, имеющих одинаковый механизм действия, но различающихся по ряду свойств, в том числе по фармакокинетике, тканевой селективности, влиянию на частоту сердечных сокращений и др. Основным свойством всех АК является способность обратимо ингибировать ток кальция через медленные кальциевые каналы. Эти средства используются в кардиологии с конца 1960-х годов и к настоящему времени приобрели столь широкую популярность, что в большинстве развитых стран занимают одно из первых мест по частоте назначения среди препаратов, используемых для лечения ССЗ. Обусловлено это, с одной стороны, высокой клинической эффективностью АК, с другой – относительно небольшим количеством противопоказаний к их назначению и сравнительно небольшим числом вызываемых ими побочных эффектов [1, 2, 4, 5].

Ключевые слова: Амлотоп, амлодипин, фенилалкиламины, дигидропиридины, бензотиазепины, дифенилпиперазины, диариламинопропиламины, верапамил, дилтиазем, циннаризин, бепридил, антагонисты кальция, антагонист кальция III поколения, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка.

Clinical use of the III generation calcium antagonist Amlotop in the treatment of patients with cardiovascular disease

V.S.Zadionchenko, G.G.Shehyan, A.A.Yalymov

Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary. Despite the facts, revealing the mechanisms of pathogenesis and enhancing the effectiveness of the treatment of cardiovascular disease (CVD), the latter continues to be the leading cause of death and disability in the population. In this regard, the search for new treatments for CVD remains the most relevant in modern cardiology. In the treatment of CVD many classes of drugs are used, among which are calcium antagonists (AA). This class of drugs has been successfully used in the treatment of patients with arterial hypertension and coronary heart disease [1–3, 5].

CA are a heterogeneous group of drugs that have the similar action mechanism, but differ in a number of properties, including pharmacokinetics, tissue selectivity, effect on heart rate, etc. The main feature of all is the ability of CA to reversibly inhibit calcium current through the slow calcium channels. These funds are used in cardiology from the end of the 1960s and have since become so widely popular that in most developed countries they hold one of the first places on the prescription rate of drugs used for the treatment of cardiovascular disease. This is due, on the one hand, to the CA high clinical efficacy, and on the other to a relatively small number of contraindications to their purpose and the comparatively small number of side effects. [1, 2, 4, 5].

Key words: Amlotop, amlodipine, phenylalkylamines, dihydropyridinesbenzothiazepines, difenilpiperaziny, diariaminopropilamin, verapamil, diltiazem, cinnarizine, bepridil, calcium antagonists, calcium antagonist III generation, hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, left ventricular hypertrophy.

Сведения об авторах:

Задонченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, засл. деят. науки Российской Федерации

Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Ялымов Анатолий Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: ayalymov@gmail.com

Классификация антагонистов кальция

Исходя из химической структуры, обычно антагонисты кальция (АК) подразделяют на следующие группы:

1) фенилалкиламины (верапамил, галлопамил и др.);

2) дигидропиридины (нифедипин, нитрендипин, нимодипин, амлодипин, лацидипин, фелодипин, никардипин, исрадипин, лерканидипин и др.);

3) бензотиазепины (дилтиазем, клентиазем и др.);

4) дифенилпиперазины (циннаризин, флунаризин);

5) диариламинопропиламины (бепридил).

Таблица 1. Классификация АК (по Т.Тою-Ока, W.Nayler, 1996)

Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa	IIb	
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	–	–
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	–	–
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин SR	Нитрендипин Исрадин Никардипин Нимодипин Нисолдипин	Амлодипин Лацидипин

Таблица 2. Влияние амлодипина на уровень АД

Авторы исследования	Число пациентов	Доза препарата, мг	Длительность лечения	Снижение АД, мм рт. ст.
W.Frishman	123	5–10	8 нед	↓САД на 12,8; ↓ДАД на 10,1
A.Lorimer	106	5	12 нед	↓САД на 11,9; ↓ДАД
G.Habeler	62	5–10	27 мес	↓САД на 30,5; ↓ДАД на 20,7
P.Broadhurst	11	5–10	6 нед	↓АД с 169/104 до 146/92
R.Khokhani	20	5–10	4 нед	↓АД с 162/100 до 139/85
K.Sethi	–	20	4 нед	↓САД на 32; ↓ДАД
A.Ajayi	20	5–10	2–6 нед	↓АД со 190/104 до 150/79
C.Lau	65	5	–	↓САД на 22,3; ↓ДАД на 12,3
L.Horwitz	123	5–10	10 нед	↓САД на 13,1; ↓ДАД на 12,2

Наиболее широко используется классификация АК, предложенная Т.Тою-Ока и W.Nayler (табл. 1).

Клиническая фармакология Амлодипина

При приеме внутрь Амлодипин полностью всасывается в тонком кишечнике. Его биодоступность колеблется от 60 до 80%, что значительно выше, чем у лацидипина (10%), нифедипина (56%), фелодипина (15%) и других АК. Ни всасываемость, ни биодоступность Амлодипина не изменяются при его совместном назначении с пищей. Плазменные концентрации амлодипина достигают максимума примерно через 6 ч после приема препарата внутрь.

Амлодипин циркулирует в крови в прочной связи с белками плазмы крови (>95%). У амлодипина очень большой объем распределения (21 л/кг массы тела). Наибольшие его концентрации обнаруживаются в печени, легких, почках и надпочечниках. С другой стороны, он плохо проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, а значит, не оказывает влияние на центральную нервную систему и развитие плода во время беременности. Период полужизни Амлодипина в плазме крови значительно больше, чем у других АК, и колеблется от 35 до 52 ч, что связано с медленной скоростью его биотрансформации в печени. Период полужизни Амлодипина удлиняется с возрастом (с 35 до 48 ч) и при наличии АГ (64 ч), поэтому он может считаться АК 1-го ряда для длительной терапии больных, страдающих АГ или стабильной стенокардией.

Единственный путь элиминации Амлодипина из организма – метаболизм в печени с образованием по меньшей мере десяти неактивных метаболитов, которые выводятся почками. Основные параметры фармакокинетики Амлодипина незначительно изменяются у лиц с почечной недостаточностью. Это обеспечивает его безопасное использование у больных пожилого и старческого возраста, у которых часто имеется та или иная степень дисфункции почек. Однако период полужизни Амлодипина в плазме крови значительно удлиняется при печеночной недостаточности, поэтому применение данного препарата у пациентов с циррозом печени требует осторожности [2, 27, 38].

Применение Амлодипина при АГ

В настоящее время АК являются одним из основных классов лекарственных препаратов, использующихся для лечения АГ. Снижение артериального давления (АД) под действием Амлодипина происходит вследствие периферической вазодилатации, которая является результатом блокирования медленных кальциевых каналов и снижения уровня внутриклеточного кальция гладкомышечных клеток сосудов.

По данным сравнительных исследований (ALLHAT, TOMHS, VALUE), амлодипин продемонстрировал гипотензивный эффект, равный антигипертензивной активности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов к ангиотензину II, диуретиков и β-адреноблокаторов (БАБ). Амлодипин обладает выраженным гипотензивным действием в отношении как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД); табл. 2.

Однако степень снижения АД различается, по данным разных авторов. Так, в исследовании L.Horwitz и соавт. [18] при применении 5–10 мг амлодипина в течение 10 нед снижение САД составило 13,1 мм рт. ст., ДАД – 12,2 мм рт. ст., а в исследовании G.Habeler и соавт. [16] при применении такой же дозы амлодипина в течение 27 мес САД понизилось на 30,5 мм рт. ст., а снижение ДАД составило 20,7 мм рт. ст.

Амлодипин обладает длительным гипотензивным действием за счет большого периода полувыведения, что позволяет ему контролировать АД равномерно в течение суток. Это приводит к сравнительно большей эффективности препарата в отношении контроля раннего утреннего подъема АД вне зависимости от времени приема (утром или вечером 1 раз в сутки) [2, 5]. В исследовании E.Leenen и соавт. [24] при переходе в лечение АД сохранялось в пределах нормальных цифр даже на 2-е сутки отмены препарата. Максимальный гипотензивный эффект при терапии 5 мг Амлодипина наступает лишь на 6-й неделе применения препарата, что делает нецелесообразным раннее увеличение дозы при неполном контроле уровня АД. Препарат оказывает дозозависимое действие на уровень АД и характеризуется линейной зависимостью «доза–концентрация» в плазме крови. Так, при иссле-

довании на здоровых волонтерах ДАД снижалось при измерении стоя на 1,1, 4,8 и 8,0 мм рт. ст. при применении 2,5, 5 и 10 мг амлодипина соответственно [24]. Амлотоп в дозах, обычно применяемых для лечения АГ, оказывает весьма благоприятное действие на почечную функцию. Использование препарата при почечной недостаточности, таким образом, не противопоказано [2, 5, 6, 9, 15, 16, 18–22, 33].

При развитии гипотензивного действия Амлотоп не происходит изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС), что выделяет препарат среди остальных представителей дигидропиридинового ряда.

Применение Амлотоп в терапии АГ у больных сахарным диабетом

При сочетании сахарного диабета (СД) и АГ особенно велик риск серьезных осложнений ССЗ, поэтому лечение АГ у больных СД должно быть особенно активным. Возникает вопрос, насколько эффективно и безопасно применение АК у больных СД, поскольку известно, что некоторые из них (например, нифедипин) способствуют повышению гликемии и угнетению секреции инсулина [2, 5]. Однако такое действие присуще не всем препаратам класса АК: Амлотоп вызывает лишь незначимое повышение уровня глюкозы и либо вообще не влияет на содержание липидов в плазме крови, либо происходит небольшое повышение уровня холестерина за счет липопротеидов высокой плотности. Кроме того, Амлотоп нормализует инсулиновый ответ на провокацию глюкозой у инсулинорезистентных больных АГ, не ухудшает функцию почек и не влияет на микроглобулинурию. Благодаря перечисленным качествам Амлотоп вполне обоснованно считается безопасным антигипертензивным препаратом (АГП) даже для пациентов с СД. У больных СД с нормальным АД прием 5 мг/сут Амлотоп не оказывает влияния ни на чувствительность к инсулину, ни на его экскрецию [2, 5, 20].

Амлотоп в комбинации с другими АГП

Несмотря на то, что Амлотоп является эффективным гипотензивным средством в качестве монотерапии у больных АГ разной степени, все же можно назвать по меньшей мере три обстоятельства, когда необходимо сочетанное применение с другими АГП:

- если требуется быстрое снижение АД (учитывая отсроченное начало действия амлодипина);
- Амлотоп добавляют к уже проводимой монотерапии, которая оказалась неадекватной;
- если монотерапия Амлотопом не обеспечивает удовлетворительного контроля АД.

Многочисленные клинические исследования показали, что Амлотоп потенцирует гипотензивный эффект диуретиков, при добавлении Амлотоп к уже проводимой терапии диуретиками эффективность последней повышается [2, 6].

Сочетанное лечение Амлотопом и БАБ дает усиленный гипотензивный эффект. В исследовании Vetroves и соавт. амлодипин назначали больным, уже получающим БАБ, и при этом не наблюдалось какого-либо ухудшения функции левого желудочка (ЛЖ) [11, 15–17].

При комбинации амлодипина с ИАПФ потенцируется гипотензивный эффект последнего [2, 37, 40].

Таким образом, благодаря собственной гипотензивной активности препарата, а также тому, что лечение Амлотопом не вызывает развития рефлекторной тахикардии и повышения концентрации катехоламинов в плазме крови, можно использовать Амлотоп

Таблица 3. Сравнительная эффективность амлодипина и других гипотензивных препаратов

Исследование	Лечение
Coca и соавт.	Амлодипин (10 мг) vs нитрендипин (20 мг)
Englert и соавт.	Амлодипин (10 мг) vs нитрендипин (20–40 мг)
Fodor и соавт.	Амлодипин (5–10 мг) vs атенолол (50–100 мг)
Torok, Farsang и соавт.	Амлодипин (6,9 мг [ср.]) vs нитрендипин (29 мг [ср.])
Velasco и соавт.	Амлодипин (8 мг [ср.]) vs каптоприл (82 мг [ср.])

Таблица 4. Изменение эхокардиографических показателей в группах через 12 мес лечения в исследовании TOMHS

Показатели	Группы пациентов						
	Ацебутолол	Амлодипин	Хлорталидон	Доксазозин	Эналаприл	Все препараты	Плацебо
МЖП, мм	-0,2	-0,6	-0,6	-0,8	-0,5	-0,5	-0,3
ЗСЛЖ, мм	-1,0	-1,0	-0,9	-0,7	-0,7	-0,9	-0,7
ОЛЖ, мм ³	0,5	-0,3	-1,6	0,3	0,1	-0,2	-0,2
ИММЛЖ, г/м ²	-5,9	-11,2	-15,6	-9,5	-6,2	-9,7	-6,9
ИММЛЖ, г/м	-9,5	-15,5	-20,6	-12,9	-10,2	-13,8	-1,6
ПЖ, %	-3,0	-2,8	-1,7	-3,2	-2,7	-2,7	-1,6
Число пациентов	103	100	111	113	105	532	186

Примечание. МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ОЛЖ – внутренний объем левого желудочка, ПЖ – правый желудочек; ИММЛЖ – в расчете на площадь поверхности тела и рост.

в качестве монотерапии, если состояние больного не требует немедленного снижения АД. Дополнительным преимуществом Амлотопы является небольшое повышение уровня липопротеидов высокой плотности в плазме крови [10, 11].

Сравнительная гипотензивная эффективность Амлотопы

Все дополнительные преимущества любого препарата теряют свое значение, если его основное действие при этом оказывается недостаточно сильным. В табл. 3 отражена сравнительная активность Амлотопы как гипотензивного агента. Показано, что для эффективного снижения АД требуются относительно низкие дозы.

J.Burris и соавт. в исследовании двойным слепым методом одними из первых показали одинаковую гипотензивную силу амлодипина и гидрохлоротиазида. Больные принимали 2,5–10 мг/сут амлодипина и 25–100 мг/сут диуретика, гипотензивный эффект был одинаковым, но в группе принимавших амлодипин гораздо реже наблюдались отклонения в лабораторных показателях (гипокалиемия и гиперурикемия), чем в группе диуретика. В двух группах не было ни одного случая повышения ЧСС [6].

Сарруиссио и соавт. в подобном двойном слепом исследовании сравнили амлодипин с нифедипином, а также показали, что при одинаковом гипотензивном действии эффект амлодипина развивается постепенно и поддерживается длительно на одном уровне, тогда как действие нифедипина имеет достаточно резко выраженные пики и минимумы.

A.Lorigier и соавт. сравнили эффективность амлодипина и верапамила. Амлодипин оказался более эффективным гипотензивным средством с меньшим количеством побочных эффектов.

Thaulow и соавт. сравнивали эффективность амлодипина и эналаприла; в исследование были включены 239 мужчин и 222 женщины. Эти препараты хорошо снижали кровяное давление, но в группе эналаприла для адекватного контроля кровяного давления потребовалось дополнительное назначение диуретика в 20% случаев, тогда как в группе амлодипина – только в 11%. Средняя доза амлодипина после 50 нед лечения составила 7,2 мг/сут, средняя доза эналапри-

ла – 28 мг/сут. Частота возникновения побочных эффектов (для эналаприла это в основном кашель, для амлодипина – периферические отеки) была выше в группе эналаприла. Таким образом, нет оснований сомневаться в эффективности Амлотопы как АГП даже в качестве монотерапии.

Влияние Амлотопы на гипертрофию миокарда ЛЖ

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании TOMHS [1, 2] проводилось сравнение пяти АГП: диуретика (хлорталидон), БАБ (ацебутолол), АК (амлодипин), ИАПФ (эналаприла малеат), антагониста α -адренорецепторов (доксазозин) и их возможного влияния на массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ). Проведение исследования основывалось на доказанной связи между увеличением размеров ЛЖ и повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Исследование проводилось более 4 лет на 902 пациентах с мягкой АГ. На 1-й ступени пациентам предлагался один из пяти АГП (в том числе амлодипин в дозе 5 мг/сут) или плацебо, а затем, на 2-й ступени, при неадекватном контроле АД присоединялся второй препарат (хлорталидон в пяти группах пациентов и эналаприл в группе, ранее получавшей хлорталидон). Все препараты назначались 1 раз в сутки утром. Контрольные эхокардиографические исследования проводились исходно, через 3, 12, 24, 36 и 48 мес. За время исследования наблюдалось значительное снижение уровня АД, причем в группах ацебутолола и амлодипина процент изменения терапии был наименьшим, т.е. адекватный контроль АД наблюдался в течение всего 4-летнего периода наблюдения в дозах препаратов, не превышающих исходные. При исследовании динамики изменения ММЛЖ оказалось, что наиболее выраженное снижение наблюдалось в группах амлодипина и хлорталидона по сравнению с группами ацебутолола и плацебо. В ходе всего наблюдения выяснилось, что амлодипин снижает ММЛЖ, что может уменьшать риск развития ССО у больных АГ с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ); табл. 4.

Возможность Амлотопы вызывать обратное развитие ГЛЖ связана, по-видимому, с прямым модулирующим влиянием на кальцийзависимые процессы в во-

локах миокарда. Было проведено несколько исследований, целью которых являлась сравнительная оценка влияния амлодипина и ИАПФ на толщину стенки ЛЖ. Так, Рисса и соавт. было проведено рандомизированное слепое исследование, целью которого явилось сравнение действия амлодипина (10 мг/сут) и эналаприла (20 мг/сут) на функцию и ГЛЖ у больных эссенциальной гипертензией. Результаты исследования показали одинаковый гипотензивный эффект ($p < 0,001$) и достоверное снижение ($p < 0,01$) ММЛЖ в двух группах пациентов. Схожие результаты были получены Agabiti-Rosei и соавт., которые, кроме того, отметили, что амлодипин оказывает несколько лучший гипотензивный эффект, особенно в ранние утренние часы. Одинаково достоверное снижение САД и ДАД и уменьшение индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) под действием амлодипина (5–10 мг/сут) и лизиноприла (10–20 мг/сут) показали в своем рандомизированном двойном слепом исследовании Beltman и соавт.

Необходимо отметить, что не все АК столь же эффективны, как Амлодипин, в отношении влияния на ГЛЖ, вызванную длительной АГ. В частности, фелодипин обладает гораздо более низкой активностью в этом отношении, вероятно, потому, что его гипотензивное действие сопровождается повышением уровня норадреналина в плазме крови и увеличением ЧСС [2, 5, 24, 28, 39].

Применение Амлодипина в профилактике инсульта

Существует множество клинических исследований, в которых сравнивались Амлодипин и другие гипотензивные средства с целью профилактики инсульта. АГ является фактором риска не только первого, но и повторного инсульта. Если в первом случае адекватность антигипертензивной терапии определяет в основном риск наступления события, то во втором – и общий прогноз жизни пациента. Известно, что максимальный риск возникновения мозговых катастроф наблюдается при АД 180/100 мм рт. ст. и выше, а снижение АД на 5 мм рт. ст. позволяет уменьшить риск развития инсульта на 32%, на 7,5 мм рт. ст. – на 46%, а на 10 мм рт. ст. – уже на 56%.

В исследовании VALUE у пациентов, принимавших амлодипин, отмечена тенденция к менее частому развитию фатальных или нефатальных инсультов в сравнении с валсартаном. Возможно, более выраженное действие амлодипина в данном исследовании было связано с более значительным снижением АД у получавших его пациентов.

Исследование CAMELOT показало, что снижение наступления сердечно-сосудистых конечных точек наблюдается при значительно более низком уровне САД по сравнению с таковым в клинических рекомендациях. У пациентов с исходным средним уровнем АД 129/78 мм рт. ст. терапия амлодипином снижала АД на 5/3 мм рт. ст. и способствовала снижению частоты развития конечных точек на 31% ($p = 0,003$). В течение 2 лет на каждые 16 пациентов, получавших амлодипин, удалось предотвратить один случай сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо. Частота инсульта или транзиторного нарушения мозгового кровообращения уменьшилась при этом на 50,4%. Улучшению прогноза также способствовали гиполипидемическая терапия статинами и прием ацетилсалициловой кислоты.

Благоприятное влияние Амлодипина на профилактику инсульта в клинических исследованиях может быть объяснено его воздействием на церебральный

кровоток, уменьшением межполушарной асимметрии кровотока, ограничением ишемизированной зоны и увеличением содержания макроэргов.

Исследование H.Shimizu у пациентов, перенесших инсульт, не выявило существенного изменения церебрального кровотока при применении амлодипина в дозе 2,5 или 5 мг/сут в течение 12 нед, однако по данным позитронной эмиссионной компьютерной томографии отмечалось статистически значимое увеличение мозжечкового кровотока [2, 4, 8].

В исследовании I.Alizade по данным реоплетизмографии амлодипин у больных АГ приводил к уменьшению спастических симптомов и увеличению церебрального кровотока [7].

В случае экспериментального инсульта у мышей было показано, что предварительный прием амлодипина вызывает уменьшение размера зоны инсульта и выраженность неврологического дефицита. Исследователи связывают это с двумя факторами: сосудистым (вследствие лучшего мозгового кровотока) и за счет антиоксидантной активности амлодипина, проявившейся в виде снижения содержания супероксида в зоне ишемии головного мозга. Эффективное влияние амлодипина на сердечно-сосудистые конечные точки может быть объяснено его вероятным антиатеросклеротическим действием, которое, возможно, связано с его антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, со снижением депонирования эфиров холестерина в сосудистой стенке [26].

Применение Амлодипина при ишемической болезни сердца

Антиангинальный эффект Амлодипина определяется коронаролитическим воздействием препарата, которое максимально у пациентов со спастическим компонентом коронарных артерий. Дополнительным благоприятным протективным эффектом Амлодипина на состояние миокарда при эпизоде ишемии считается его способность снижать кальциевую перегрузку клеток, являющуюся причиной миокардиального повреждения [2, 5, 12–14, 23, 30–32, 36]. Амлодипин широко применяется для лечения стабильной стенокардии, достоверно снижая частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии. Выгодным отличием амлодипина от более ранних АК считается отсутствие у него влияния на ЧСС, увеличение которой при физической нагрузке является одним из пусковых механизмов ишемии [2, 5, 23].

В исследовании Deedwania и соавт. оценивались безопасность и эффективность амлодипина у больных со стабильной стенокардией. В исследование были включены 43 пациента, длительность его составила 26 нед. Согласно результатам исследования амлодипин в дозе 2,5–10 мг/сут повышает толерантность к физической нагрузке на 15% в течение 6 ч после приема ($p = 0,01$) и на 10% в течение 24 ч после приема, а также вызывает достоверное уменьшение депрессии ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в течение 6 ч после приема.

В длительном (24 мес) исследовании амлодипина у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) показано, что под действием амлодипина число приступов ишемии и количество принятого нитроглицерина достоверно уменьшились (для обоих показателей $p < 0,001$), достоверно увеличилась средняя продолжительность физической нагрузки ($p < 0,001$), депрессия сегмента ST на ЭКГ на максимуме стандартной физической нагрузки уменьшилась по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$) [2, 5, 36].

Таблица 5. Влияние амлодипина на частоту рестенозов в исследовании CAPARES

Показатель	Амлодипин	Плацебо	p
Число пациентов	291	294	
Смерть	1	1	
Инфаркт миокарда	5	11	
Аортокоронарное шунтирование	5	13	0,06
Повторная транслюминальная коронарная ангиография	9	23	0,01
Больные с конечными точками (суммарная конечная точка)	20	40	0,007

Таблица 6. Гуморальные эффекты 14-недельной терапии амлодипином у больных мягкой и умеренной АГ

Концентрация в плазме крови	До лечения	14-я неделя
Норадреналин, пг/мл	640±224	454±118
Адреналин, пг/мл	69,7±9,8	60,3±14,0
Ренин, нг/мл ч	1,47±0,49	2,00±0,55
АНФ, пг/мл	71,1±13,7	68,3±12,2
Альдостерон, пг/мл	66,8±7,8	104,0±26,5

Примечание. АНФ – артериальный натрийуретический фактор.

В исследование Fanelly и соавт. были включены 200 пациентов со стабильной стенокардией (средний возраст 57±7 лет), которые получали амлодипин в дозе от 5 до 10 мг/сут в течение 12 нед. Результаты оценивались по данным велоэргометрического теста и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в начале и по окончании исследования. Было показано повышение толерантности к физической нагрузке: увеличение ее продолжительности, позже развивались изменения на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST, а также уменьшилась степень депрессии сегмента ST.

В исследовании CAPE оценивалось влияние амлодипина на продолжительность и частоту эпизодов ишемии миокарда у пациентов с ИБС. При контрольном 48-часовом мониторировании ЭКГ наблюдалось уменьшение количества эпизодов ишемии. При оценке возможного проаритмогенного эффекта препарата у больных со стабильной стенокардией при добавлении амлодипина к традиционной терапии БАБ и нитратами не наблюдалось возрастания эпизодов нарушения ритма [14, 23].

В исследовании PREVENT было оценено влияние терапии амлодипином на прогноз у пациентов с ИБС. Наблюдалось уменьшение числа госпитализаций, обусловленных дестабилизацией течения стенокардии и хронической сердечной недостаточности – ХСН (61 в группе амлодипина и 88 в группе плацебо). Также при применении амлодипина наблюдалось уменьшение числа операций реваскуляризации миокарда (53 в сравнении с 85 в группе плацебо) вне зависимости от применения БАБ, нитратов или липидоснижающей терапии. Частота ангинозных приступов уменьшилась с 85 до 60 [2, 31].

В исследовании VALUE сравнивалось влияние валсартана и амлодипина на сердечно-сосудистую летальность. Рандомизированы 14 400 пациентов с АГ и дополнительными факторами риска (гиперхолестеринемия выше 6,5 ммоль/л, креатинин сыворотки выше 1,2 мг/дл, ЭКГ-признаки ГЛЖ, СД типа 2, ИБС или инсульт в анамнезе) [2].

В исследовании ALLHAT, одним из направлений которого является сравнительная оценка влияния амлодипина на частоту развития нефатального инфаркта миокарда и коронарной смерти, проводится сравнение четырех классов АГП: диуретика, АК, α-адреноблокатора и ИАПФ в отношении снижения сер-

дечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных АГ с гиперхолестеринемией [2].

В исследовании CAMELOT 1991 больному с ИБС с ангиографически подтвержденными стенозами в коронарных артериях и ДАД<100 мм рт. ст. назначали амлодипин в дозе 10 мг/сут, эналаприл по 20 мг/сут или плацебо. За 2 года наблюдений в двух группах антигипертензивной терапии было отмечено достоверное снижение АД (амлодипин – на 4,8/2,5 мм рт. ст., эналаприл – на 4,9/2,4 мм рт. ст.). ССО были зарегистрированы в 23,1% случаев в группе плацебо, 16,6% – в группе амлодипина и 20,2% – в группе эналаприла. В группе амлодипина риск ССО (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, необходимость госпитализации из-за стенокардии, смертельный или несмертельный инсульт, заболевания периферических артерий) снизился на 31% (p=0,003), в группе эналаприла – на 15%, но эти различия были статистически недостоверны [2].

Результаты исследования CAPARES [2] продемонстрировали высокую эффективность амлодипина в профилактике рестенозов после коронарной ангиопластики (табл. 5).

Влияние Амлодипина на агрегацию тромбоцитов

Амлодипин обладает способностью замедлять агрегацию тромбоцитов, что немаловажно для профилактики обострений ИБС. Вместе с тем большое значение имеет тот факт, что агрегационная способность тромбоцитов максимальна в утренние часы, когда количество внезапных смертей и инфарктов миокарда достигает пикового уровня. С учетом этого применение амлодипина при сочетании АГ и ИБС наиболее оправдано, так как препарат способствует замедлению агрегации тромбоцитов в течение 24 ч [2, 5, 21].

В метаанализе R.Kloner [21] оценивалась безопасность применения АК. Были включены сравнительные и несравнительные исследования амлодипина и нифедипина GITS. Показано, что у пациентов, получавших амлодипин, общая сердечно-сосудистая летальность, частота развития острого инфаркта миокарда и прогрессирования ИБС были значительно ниже аналогичных показателей для других АК.

Таблица 7. Частота побочных эффектов (%) амлодипина в плацебо-контролируемых исследованиях

Побочный эффект	Амлодипин (n=1438)	Плацебо (n=998)
Отеки	3,1	0,3
Головная боль	1,8	0,7
Приливы	1,5	0
Тошнота	0,8	0,3
Сердцебиение	0,6	0,1
Головокружение	0,5	0,5

Влияние Амлодипина на вегетативную нервную систему

Активация симпатического компонента вегетативной нервной системы является нежелательным побочным эффектом АК дигидропиридинового ряда, обусловленным механизмом их действия (рефлекторная активация). Однако даже продолжительный прием Амлодипина в концентрациях, необходимых для устойчивой нормализации САД и ДАД, практически не вызывает изменения концентрации норадреналина, адреналина, ренина или предсердного натрийуретического фактора в плазме крови (табл. 6). Таким образом, Амлодипин не вызывает активации симпатической нервной системы и развития рефлекторной тахикардии [25, 34].

Влияние Амлодипина на прогрессирование атеросклероза сосудов

В исследовании PREVENT оценивалось изменение степени атеросклеротического поражения коронарных артерий и толщины интима-медиа-слоя сонных артерий на фоне назначения амлодипина. Исследование проводилось на 825 пациентах с наличием подтвержденной с помощью коронарографии ИБС [31]. Пациенты получали амлодипин в дозе 5 мг, которая при хорошей переносимости увеличивалась до 10 мг. В результате исследования не было получено достоверного различия в двух исследуемых группах – активного лечения и контроля – в отношении прогрессирования атеросклеротического стенозирования коронарных сосудов. Напротив, отмечалось выраженное влияние амлодипина на прогрессирование атеросклероза в сонных артериях, выявляемое с помощью ультразвукографии. При этом в группе амлодипина наблюдалась регрессия интима-медиа-слоя на 0,046 мм, а в группе контроля – утолщение на 0,011 мм. В настоящее время доказана корреляция степени утолщения интима-медиа-слоя сонных артерий с частотой развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта. В исследовании PREVENT показана также хорошая переносимость препарата, что отмечалось ранее другими исследователями, при этом частота побочных реакций сопоставима с группой плацебо (79% для амлодипина и 83% для плацебо). Дополнительное назначение ИАПФ в группе амлодипина наблюдалось в 2 раза реже, чем в группе плацебо.

В исследовании CAMELOT [2] дополнительно на 274 пациентах изучалось влияние терапии с использованием амлодипина и эналаприла на прогрессирование атеросклероза с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования. Оказалось, что в группе амлодипина прогрессирования атеросклероза не отмечалось, в группе эналаприла наблюдалась тенденция к его прогрессированию ($p=0,08$), а в группе плацебо – достоверное прогрессирование атеросклероза ($p<0,0001$). Причем при анализе участников из группы амлодипина с исходно повышенным АД замедление прогрессирования атеросклероза было достоверным ($p=0,02$).

Применение Амлодипина при ХСН

При сердечной недостаточности (СН) сердце неспособно перекачивать кровь в объеме, достаточном для обеспечения метаболических потребностей организма. К СН могут приводить недостаточность миокарда вследствие перегрузки давлением или объемом, первичное заболевание миокарда и острый инфаркт миокарда или застойная СН.

Исследование PRAISE было предпринято с целью оценки эффективности и безопасности амлодипина у больных с тяжелой СН. Продолжительность исследования составила от 6 до 33 мес (в среднем 13,6 мес). В него были включены 1153 больных с тяжелой СН и фракцией выброса менее 30%. У 732 из них СН сочеталась с ИБС, у 421 – с неишемической (некоронарогенной) кардиомиопатией. Все больные были рандомизированы в группы получавших плацебо или амлодипин в начальной дозе 5 мг/сут в течение 2 нед, затем дозу увеличивали (при хорошей переносимости) до 10 мг. При появлении побочных эффектов доза снова могла быть снижена. Сопутствующая терапия соответствовала необходимости в каждом конкретном случае. Основные фатальные и нефатальные события наблюдались у 42% пациентов из группы получавших плацебо и у 39% получавших амлодипин. Смертность составила 38% в группе плацебо и 33% – в группе амлодипина. Однако эти показатели в группах достоверно не различались. Риск смерти и общий риск возникновения фатального или нефатального события был ниже в группе амлодипина только среди больных с неишемической дилатационной кардиомиопатией. Число больных, прекративших участие в исследовании, и частота побочных эффектов были сравнимы в двух группах, но отеки и ортостатическая гипотония чаще выявлялись в группе амлодипина.

Согласно результатам этого исследования амлодипин не увеличивает сердечно-сосудистую смертность у больных с тяжелой СН и может увеличить выживаемость больных с неишемической дилатационной кардиомиопатией [2, 29].

В исследовании PRAISE II оценивалась роль амлодипина в терапии ХСН неишемического генеза (дилатационная кардиомиопатия). Показано уменьшение клинических симптомов и уровня норадреналина в плазме при применении амлодипина у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Ряд авторов связывают такой эффект амлодипина с ингибированием гиперпродукции оксида азота и снижением миокардиального повреждения [2].

Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении Амлодипина и диуретиков, БАБ, ИАПФ, α -адреноблокаторов какой-либо корректировки дозы препарата не требуется.

В исследовании J.Schwartz [35] проводилась оценка влияния амлодипина на фармакологический профиль дигоксина у здоровых волонтеров. Не показано изме-

нение равновесной концентрации дигоксина, а также АД или ЧСС при совместном применении препаратов.

В табл. 7 приведена частота побочных явлений, возникающих на фоне регулярного приема амлодипина.

Заключение

Амлотоп – АК III поколения – обладает уникальными фармакологическими свойствами. Наряду с высокой антигипертензивной и антиангинальной эффективностью он отличается превосходной переносимостью. По данным рандомизированных исследований, Амлотоп значительно снижает риск развития ССО у больных, страдающих АГ и ИБС. Более того, Амлотоп – единственный АК, обладающий синергизмом с антиатерогенным действием статинов.

Имеющиеся научные данные указывают на то, что Амлотоп сохраняет позиции основного препарата для постоянного лечения пациентов с АГ, ИБС и ХСН. Амлотоп является препаратом длительного действия, не влияющим на ЧСС, что нивелирует резкие гемодинамические сдвиги. В многочисленных исследованиях наблюдалась хорошая переносимость Амлопта, причем процент побочных реакций при его использовании существенно не превышал аналогичный показатель в контрольной группе.

Литература

1. Желтов В.В. и др. Современные пролонгированные антагонисты кальция в клинической практике. РМЖ. 2008; 16 (7) [317]: 487–91.
2. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю. и др. Амлодипин: лидер врачебных рекомендаций в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ. 2011; 19 (4) [398]: 217–22.
3. Недогода С.В. Роль амлодипина в лечении ишемической болезни сердца. Cons. Med. 2008; 10 (5): 100–4.
4. Остроумова О.Д., Поликарпов В.А., Жижина С.А., Фролова Л.И. Возможности антагонистов кальция в первичной профилактике инсультов. РМЖ. 2006; 14 (10): 754–7.
5. Яльмов А.А., Шехян Г.Г., Щикота А.М. и др. Антагонисты кальция в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Участковый терапевт. 2012; 5: 7.
6. Ajayi AA et al. The efficacy and tolerability of amlodipine and hydrochlorothiazide in Nigerians with essential hypertension. J Natl Med Assoc 1995; 87 (7): 485–8.
7. Alizade IG, Karayeva NT. The effects of amlodipine on cerebral circulatory values in patients with essential hypertension. Anadolu Kardiyol Derg 2001; 1 (1): 14–6.
8. Balligand J-L, Godfraind T. Amlodipine and Stroke Prevention. Hypertension 2007; 50: 71.
9. Broadhurst P et al. Intra-arterial monitoring of the antihypertensive effects of once-daily amlodipine. J Hum Hypertens 1992; 6 (Suppl. 1): 9–12.
10. Brown MJ et al. Alpha-blockade and calcium antagonism: an effective and well-tolerated combination for the treatment of resistant hypertension. J Hypertens 1995; 13 (6): 701–7.
11. Burris JF et al. Double-blind comparison of amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12 (Suppl. 7): 98–102.
12. Chabine RA et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. L Am Coll Cardiol 1993; 21 (6): 1365–70.
13. Detry JM. Amlodipine and the total ischemic burden: Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE) trial – Methodology, safety and toleration. Cardiology 1994; 85 (Suppl. 2): 24–30.
14. Deanfield JE et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). J Am Coll Cardiol 1994; 24 (6): 1460–7.
15. Frisbman WH et al. Amlodipine versus atenolol in essential hypertension. Am J Cardiol 1994; 73 (3): 50–4.
16. Habeler G et al. Effectiveness and tolerance of amlodipine in treatment of patients with mild to moderate hypertension. Results of long-term study with a new calcium antagonist. Wien Klin Wochenschr 1992; 104 (1): 16–20.
17. Hayduk K et al. Is initial dose titration of amlodipine worthwhile in patients with mild to moderate hypertension? Current Med Res Opinion 1999; 15 (1): 39–45.
18. Horwitz LD et al. Comparison of amlodipine and long-acting diltiazem in the treatment of mild or moderate hypertension. Am J Hypertens 1997; 10 (11): 1263–9.
19. Isbimtsi T et al. Amlodipine, a long-acting calcium channel blocker, attenuates morning blood pressure rise in hypertensive patients. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999; 26 (7): 500–4.
20. Kkobhani RC et al. Amlodipine in mild and moderate hypertension: initial Indian experiment. J Assoc Physicians India 1993; 41 (10): 662–3.
21. Kloner RA et al. Safety of long-acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertensive patients. Am J Cardiol 1998; 81 (2): 163–9.
22. Lau CP et al. Relative efficacy and tolerability of lacidipine and amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension: a randomized double-blind study. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28 (2): 328.
23. Lichtlen PR, Fisher LD. Analysis of arrhythmias in the Circadian Anti-ischemia Program in Europe (CAPE) study. J Cardiovasc Pharmacol 1999; 33 (1): 135–9.
24. Leenen FH et al. Persistence of antihypertensive effect after missed doses of calcium antagonist with long (amlodipine) vs short (diltiazem) elimination half-life. British J Clin Pharmacol 1996; 41 (2): 83–8.
25. Minami J et al. Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients. Clin Exp Pharmacol Physiol 1998; 25 (7–8): 572–6.
26. Mogi M, Iwai M, Chen R et al. Amlodipine treatment reduces stroke size in apolipoprotein E-deficient mice. Am J Hypertens 2006; 19 (11): 1144–9.
27. Naylor WG, Gu XH. Vascular and myocardial effects of amlodipine: an overview. Postgrad Med J 1991; 67 (Suppl. 5): S41–43.
28. Nold G et al. Morning versus evening amlodipine treatment: Effect of circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients. Blood Press Monit 1998; 3 (1): 17–25.
29. Packer M, O'Connor CM, Gbali JK et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. New Engl J Med 1996; 335 (15): 1107–14.
30. Petkar S et al. Amlodipine monotherapy in stable angina pectoris. Indian Heart J 1994; 46 (2): 85–8.
31. Pitt B et al. Effect of amlodipine on progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT investigators. Circulation 2000; 102 (13): 1503–10.
32. Rinaldi CA et al. Randomized, double-blind crossover study to investigate the effects of amlodipine and isosorbide mononitrate on the time course and severity of exercise-induced myocardial stunning. Circulation 1998; 98 (8): 749–56.
33. Setbi KK et al. Amlodipine monotherapy in mild to moderate hypertension. Indian Heart J 1994; 46 (1): 17–20.
34. Sicbe JP et al. Effects of amlodipine on baroreflex and sympathetic nervous system activity in mild-to-moderate hypertension. Am J Hypertens 2001; 14 (5 Pt 1): 424–8.
35. Schwartz JB. Effects of amlodipine on steady-state digoxin concentrations and renal digoxin clearance. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12 (1): 1–5.
36. Steffensen R et al. Effects of amlodipine and isosorbide dinitrate on exercise-induced and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. Cardiovasc Drug Ther 1997; 11 (5): 629–35.
37. Susaguri M et al. Amlodipine lowers blood pressure without increasing sympathetic activity or activating the renin-angiotensin system in patients with essential hypertension. Eur J Clin Pharmacol 1997; 53 (3–4): 197–201.
38. Videbaek LM et al. Crossover comparison of the pharmacokinetics of amlodipine and felodipine ER in hypertensive patients. Int J Clin Pharmacol Ther 1997; 35 (11): 514–8.
39. Waeber B, Ruilope LM. Amlodipine and valsartan as components of a rational and effective fixed-dose combination. Vasc Health Risk Manag 2009; 5 (1): 165–74.
40. Zhai LH, Wang SY, Liang X et al. The relationship between the effect of amlodipine on carotid intimal-medial thickness and angiotensin converting enzyme genotypes in elderly hypertensive patients. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi 2008; 36 (6): 510–3.

Возможности использования ивабрадина (Кораксана) у больных пожилого и старческого возраста с синдромом полиморбидности

А.Н.Ильницкий^{1,2}, К.И.Прощаев^{1,2}, Л.В.Прядко²

¹ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России, Москва;

²АНО Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва

Резюме. В статье представлены результаты собственных исследований, согласно которым при синдроме полиморбидности у людей пожилого и старческого возраста на фоне противопоказаний к применению β -адреноблокаторов альтернативой может быть назначение препарата ивабрадин (Кораксан). Он способствует достоверному снижению частоты сердечных сокращений, улучшению ангиального статуса и повышению качества жизни. В плане перспективы дальнейшего внедрения препарата в клиническую практику целесообразным представляется выявление у него протективных нейроиммуноэндокринных эффектов, что, вероятно, позволит расширить показания к его применению.

Ключевые слова: полиморбидность, пожилой возраст, ивабрадин.

The possibilities of usage of ivabradin (Coraxan) in elderly and senile patients with the syndrome of polymorbidity

A.N.Ilnitskij^{1,2}, K.I.Proshchaev^{1,2}, L.V.Priadko²

¹Institute of postgraduate education of FMBA of Russia, Moscow

²ANO Scientific medical center «Gerontology», Moscow

Resume. The article presents the results of own researches, according to which the syndrome of polymorbidity in people of elderly and senile age in the face of contraindications to use of β -adrenoblockers, may be an alternative to the appointment of the drug ivabradin (Coraxan). He contributes to a significant decrease of the heart rate, improve anginose status and quality of life. In terms of prospects of the further introduction of the drug into clinical practice seems advisable to identify his protective neuroimmunoendocrine effects, which, probably, will allow to expand the indications to its application.

Key words: polymorbidity, old age, ivabradin.

Сведения об авторах

Ильницкий Андрей Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и патологии пожилого возраста ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России. E-mail: a-ilnitski@yandex.ru

Прощаев Кирилл Иванович – д-р мед. наук, проф., дир. АНО НИМЦ «Геронтология». E-mail: prashchayeu@yandex.ru

Прядко Лариса Викторовна – науч. сотр. отд. клин. геронтологии АНО НИМЦ «Геронтология». E-mail: wrach73@mail.ru

Во всем мире обеспечение качества жизни граждан пожилого и старческого возраста признается приоритетной задачей государственной социальной политики [1, 2]. Согласно международным критериям население страны считается старым, если доля людей в возрасте 65 лет и старше превышает 7%. По этому показателю население России давно можно считать таковым, поскольку каждый пятый россиянин относится к указанной возрастной категории, а в нескольких десятках областей страны удельный вес пожилого населения в сельской местности превышает 30%. По прогнозу Организации Объединенных Наций, в наступившем XXI в. старение охватит весь мир и к 2050 г. доля пожилых людей может составить около 1/4 мирового населения, а в наиболее развитых регионах достигнет более 1/3 населения. Как отмечает Всемирная организация здравоохранения, достойные условия жизни старых людей необходимы не только во имя стариков, но и для их детей.

Следствием постарения населения является увеличение в популяции распространенности зависимой от возраста патологии (болезни системы кровообращения, новообразования, урологическая патология и другие заболевания мочеполовой системы,

старческие переломы и ограничивающие жизнедеятельность костно-мышечные нарушения, психические расстройства, связанные с возрастом, патология органов чувств и др.). Все это требует соответствующих действий со стороны системы здравоохранения, в том числе обеспечения специалистами, персоналом по уходу, а также принятия новых организационных решений.

В настоящее время в реальных условиях именно на поликлинического врача возлагаются основные обязанности по ведению гериатрических больных, проведению массовых комплексных медицинских осмотров, организации социально-бытовой помощи (доставка лекарств, продуктов питания, помощь в быту, определение в стационары и дома-интернаты и др.) больным пожилого возраста. Решить эти вопросы можно только в контакте с работниками социальной защиты или других общественных организаций.

Врач, оказывающий медицинскую помощь лицам старшего возраста, обязан знать основы возрастной физиологии и патологии, особенности реакций пожилых людей на лекарственные препараты, уметь организовать социальную помощь, разъяснять особенности ухода, психического состояния и реабилитации.

Таблица 1. Динамика ангинозного статуса и ЧСС при применении Кораксана

Показатель	Сроки наблюдения	
	До назначения Кораксана	Через 3 мес
Количество ангинозных приступов, в сутки	2,2±0,3	1,4±0,1*
Суточная потребность в нитроглицерине, количество таблеток	4,2±0,2	2,0±0,2*
ЧСС, с ⁻¹	92,4±3,8	72,2±3,9*

* $p < 0,05$ по сравнению с уровнем до назначения Кораксана.**Таблица 2. Динамика показателей качества жизни у пациентов, получавших Кораксан**

Показатель шкалы SF-36	Сроки наблюдения	
	До назначения Кораксана	После назначения Кораксана
Общее здоровье	55,3±2,2	71,4±1,8*
Роль в функционировании	62,8±5,4	64,9±5,2
Боль	48,2±2,8	73,1±3,1*
Физическое функционирование	52,3±3,0	71,4±1,5*
Жизнеспособность	58,3±4,1	63,8±3,0
Психологическое здоровье	58,2±2,2	81,0±2,6*
Роль в эмоциональном функционировании	52,7±1,3	*68,3±2,9
Социальное функционирование	54,3±2,1	69,9±0,9*

* $p < 0,05$ по сравнению с уровнем до назначения Кораксана.

В то же время течение заболеваний, их диагностика, фармакотерапия и прочие аспекты взаимодействия врача и пациента в гериатрической практике имеют свои особенности. Так, с годами у пациентов прогрессивно увеличивается патологическая пораженность разных органов и систем. У лиц пожилого и старческого возраста имеются хронические заболевания, снижающие их физическую и социальную активность, – среди них особенно выделяются заболевания сердечно-сосудистой системы, болезни органов дыхания и пищеварения, заболевания суставов, нарушения органов зрения и слуха, диабет, болезни центральной нервной системы и онкологические заболевания. Также отмечаются множественность хронически протекающих заболеваний, сочетание влияния сочетанных патологических и возрастных изменений в организме, которое обуславливает преимущественно хронический характер течения заболевания. Снижается и постепенно развивается потеря способности к самообслуживанию. Причинами этого чаще всего являются заболевания опорно-двигательного аппарата, уже упомянутые болезни сердечно-сосудистой системы, нарушения и заболевания органов зрения и слуха, диабет.

Наиболее значимой клинической проблемой гериатрии является полиморбидность [1, 2] (мультиморбидность, множественность заболеваний у одного человека) – одна из самых сложных проблем, с которыми сталкиваются медицинские работники при работе с больными пожилого и старческого возраста.

Патологию больных старших возрастных групп нередко сравнивают с айсбергом, у которого более 6/7 объема скрыто под водой. В среднем при клиническом обследовании больных пожилого и старческого возраста диагностируется не менее 4–5 болезней, проявлений патологических процессов.

Взаимовлияние заболеваний изменяет классическую клиническую картину, характер течения, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни, ограничивает возможности лечебно-диагностического процесса, нередко ухудшает жизненный прогноз. С возрастом происходит «накопление» хронических заболеваний, отмечается

множественность патологических процессов. В среднем у мужчин старше 60 лет устанавливается 4,3 заболевания, а у женщин того же возраста – 5,2. Каждые последующие 10 лет к ним прибавляется еще по 1–2 болезни. Начало заболеваний, формирующих синдром полиморбидности, как правило, приходится на средний возраст. Пожилой и старческий возраст – это период клинических проявлений комплекса заболеваний.

Известны следующие пути формирования полиморбидности: развитие заболеваний, имеющих единый патогенетический механизм; развитие полиморбидности путем причинно-следственной трансформации – в этом случае развившееся заболевание приводит к функциональным, а затем и органическим нарушениям в системе органов, объединенных общими функциями, с последующим формированием ряда нозологических форм; ятрогенный путь – когда применение медикаментозных средств в результате их длительного системного воздействия на организм приводит к развитию осложнений, перерастающих в самостоятельные заболевания или целый их комплекс. Все перечисленные механизмы формирования полиморбидности могут пересекаться и вступать во взаимодействие.

Наиболее часто встречающейся патологией лиц пожилого и старческого возраста являются хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и патология легких, в частности хроническая обструктивная болезнь легких. Нередко они сочетаются с проявлениями атеросклеротического процесса, например с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей.

Прогноз в отношении продолжительности и качества жизни определяется прежде всего ХСН. Основными жалобами пациента при ХСН являются одышка, общая слабость, повышенная утомляемость, кардиальные жалобы (такие, например, как приступы стенокардии и учащенное сердцебиение). В настоящее время ХСН расценивается как комплекс нейроиммунноэндокринных изменений, затрагивающих весь организм, когда на фоне провоспалительной гиперцитокинемии и других изменений в функционировании сигнальных молекул происходит пораже-

ние миокарда, скелетной мускулатуры, эндотелия сосудов [3]. Вот почему важным компонентом лечения пациентов с ХСН является назначение препаратов, нормализующих нейроиммуноэндокринные взаимодействия, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокаторы (БАБ). К сожалению, в связи с проблемой полиморбидности применение БАБ у пациентов пожилого и старческого возраста ограничено. Вместе с тем БАБ имеют ряд симптоматических эффектов, которые потенциально повышают качество жизни и улучшают прогноз. Например, они урежают частоту сердечных сокращений (ЧСС), что способствует гемодинамической разгрузке миокарда, снижению частоты ангинозных приступов, повышают качество жизни. В этой связи при лечении лиц пожилого и старческого возраста нередко возникает проблема замены БАБ другими группами препаратов со сходными клиническими эффектами в отношении ЧСС [4].

Приведем результаты собственного опыта применения ивабрадина – ингибитора ЧСС и антиангинального средства – Кораксан (Coraxan), фирма Servier, Франция. Механизм его действия заключается в селективном и специфическом ингибировании If-каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС.

Влияние на сердечную деятельность заключается в специфическом действии на синусовый узел. Ивабрадин не влияет на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, на сократительную активность миокарда (без отрицательного инотропного действия) и желудочковую реполяризацию.

Основным фармакодинамическим свойством ивабрадина является специфическое дозозависимое уменьшение ЧСС. При рекомендуемых дозах уменьшение ЧСС составляет не менее 10 уд/мин в покое и при физической нагрузке. В результате снижается работа сердца и уменьшается потребность миокарда в кислороде [4–6].

Мы наблюдали 27 пациентов в возрасте от 61 до 79 лет (15 мужчин и 12 женщин; средний возраст $66,8 \pm 2,2$ года) с синдромом полиморбидности, который был обусловлен сочетанием ишемической болезни сердца в форме стенокардии напряжения II функционального класса и ХСН II функционального класса, хронической обструктивной болезни легких в умеренной степени и облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей с хронической артериальной недостаточностью 1–2-й степени. Объем получаемой терапии: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, дезагреганты, холестеринснижающие препараты-бронхолитики для базисной терапии, нитраты – по требованию. В связи с противопоказаниями к применению БАБ был назначен Кораксан в стартовой дозе 2,5 мг/сут (такая стартовая доза была выбрана в связи с возрастом пациентов). Через 3–4 нед 2 пациентам доза была повышена до 10 мг/сут, 6 – до 7,5 мг/сут (в 2 приема: 5 мг утром и 2,5 мг вечером), 8 – до 5 мг/сут, остальные 11 пациентов продолжали получать Кораксан в дозе 5 мг/сут. Продолжительность наблюдения составила 3 мес. Нами были получены следующие результаты.

До назначения Кораксана количество ангинозных приступов в сутки составило $2,2 \pm 0,3$, через 3 мес – $1,4 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), суточная потребность в нитроглицерине изначально составляла $4,2 \pm 0,2$, через 3 мес –

$2,0 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), ЧСС уменьшилась с $92,4 \pm 3,8$ с⁻¹ до $72,2 \pm 3,9$ с⁻¹ ($p < 0,05$); табл. 1.

Включение в схему терапии Кораксана привело к значимым позитивным сдвигам показателей, характеризующих качество жизни, определяемое по опроснику SF-36 (табл. 2).

Надо отметить, что в ряде случаев применение Кораксана может быть оправдано при наличии полиморбидной патологии и дозозависимым ограничением в назначении БАБ, когда не удастся достигнуть должного уровня ЧСС. В такой ситуации применение Кораксана позволяет усилить отрицательный хронотропный эффект БАБ и, соответственно, улучшить клинический статус пациента.

Заключение

Согласно полученным нами данным, при синдроме полиморбидности у людей пожилого и старческого возраста на фоне противопоказаний к применению БАБ альтернативой может быть назначение препарата ивабрадин (Кораксан). Он способствует достоверному снижению ЧСС, улучшению ангиального статуса и повышению качества жизни. В плане перспективы дальнейшего внедрения препарата в клиническую практику целесообразным представляется вы-

явление у него протективных нейроиммуноэндокринных эффектов, что, вероятно, позволит расширить показания к его применению.

Литература

1. Лазебник ЛБ. Полиморбидность у пожилых. Сердце. 2007; 7: 25–7.
2. Процаев КИ, Ильницкий АН, Постникова ЛИ, и др. Клиническая патология полиморбидности в гериатрической практике. Успехи геронтологии. 2011; 2: 285–9.
3. Процаев КИ, Ильницкий АН, Кветной ИМ, Князькин ИВ. Изменения эндотелия при сердечно-сосудистой патологии у пожилых. Ч. 1. Сигнальные молекулы и функции эндотелия. Клиническая медицина. 2007; 85 (11): 9–13.
4. Bores JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I (f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. Circulation 2003; 107 (6): 817–23.
5. Лопатин ЮМ. Ингибитор If-каналов ивабрадин в лечении больных хронической сердечной недостаточностью: время дебатов прошло, пора действовать. Рос. кардиол. журн. 2012; 4: 6–11.
6. Ivabradine: in adults with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. Am J Cardiovasc Drugs 2012; 12 (6): 415–26.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Психологические особенности и клиническая характеристика артериальной гипертензии с высоким сердечно-сосудистым риском у лиц мужской популяции, определяющие выбор антигипертензивной терапии на амбулаторном участке

Д.С.Каскаева, М.М.Петрова, В.В.Костина, А.А.Евсюков, Е.А.Теппер

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России

Резюме. В статье представлены клиническая характеристика и результаты оценки психологического профиля 142 мужчин (средний возраст $46,5 \pm 0,35$ года) с артериальной гипертензией I–III стадии с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, изученного через 6 мес динамического наблюдения на фоне проводимой комбинированной антигипертензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и гидрохлоротиазидом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, психологический профиль личности, антигипертензивная терапия.

Clinical characteristics and psychological profile of patients with arterial hypertension with high cardiovascular risk against the background of antihypertensive therapy with inhibitors of angiotensin converting enzyme

D.S.Kaskayeva, M.M.Petrova, V.V.Kostina, A.A.Evsyukov, E.A.Tepper

Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Summary. The article in comparative aspect presents results of rating of psychological profile of 142 patients (all are men, average age $46,5 \pm 0,35$ years) with arterial hypertension of stage I–III with high risk of cardiovascular complications having been studied after 6 months of dynamic observation against the background of conducted antihypertensive therapy with inhibitors of angiotensin converting enzyme.

Key words: arterial hypertension, psychological profile of personality, antihypertensive therapy.

Сведения об авторах

Каскаева Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО. E-mail: dashakas.ru@mail.ru

Петрова Марина Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, проректор по научной работе. E-mail: stk99@yandex.ru

Костина Виктория Викторовна – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО. E-mail: Vecna13@list.ru

Евсюков Александр Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО

Теппер Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО. E-mail: eltepper@mail.ru

Введение

В последние годы сердечно-сосудистые заболевания прочно удерживают первое место среди всех причин смертности в экономически развитых странах. В то же время, если в западных странах наблюдаются тенденции неуклонного снижения смертности, то в России, напротив, отмечается драматический подъем смертности от всех причин, в значительной степени связанный с распространением сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Главная долгосрочная цель лечения больных артериальной гипертонией (АГ) – максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Достижение этой цели возможно путем коррекции модифицируемых факторов риска, лечения ассоциированных клинических состояний и снижения уровня артериального давления (АД) [2].

Проблема высокого сердечно-сосудистого риска с каждым годом представляется все более сложной и многогранной, поскольку с накоплением доказательных данных обнаруживается множество факторов этого риска и взаимосвязи между ними и прогнозом болезни. Однако, с другой стороны, углубленное изучение факторов риска, их роли в определении прогноза для пациента увеличивает продолжительность и качество жизни кардиологических больных [3].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) могут назначаться всем больным АГ независимо от состояния инотропной функции миокарда, особенно больным, перенесшим инфаркт миокарда (ИМ) [4]. При лечении ИАПФ снижение активности ангиотензина II в крови не исключает отсутствия выраженных изменений его содержания в тканях. Именно активность тканевого ангиотензина II определяет степень его повреждающего действия на органы-мишени [5].

Цель – оценить клиническую характеристику и психологические особенности больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели в исследование были включены 142 больных АГ I–III стадии с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), находившихся на диспансерном наблюдении в условиях поликлиники, из них с АГ I стадии 52 пациента, II – 71, III – 19. Выборку составили мужчины в возрасте от 32 до 61 года (средний возраст $46,5 \pm 0,35$ года), давшие свое информированное согласие на проведение исследования. Диагноз эссенциальной АГ верифицировался в соответствии с классификацией АГ и критериями стратификации риска ССО (Рекомендации ВНОК, 2008). Методом открытого рандомизированного исследования больные были разделены на 3 клинические группы в зависимости от назначенной медика-

ментозной терапии, включающей основной класс антигипертензивных препаратов – ИАПФ, выпускаемые разными фармацевтическими компаниями.

Первая группа составила 45 пациентов, которые в течение 6 мес принимали ИАПФ рамиприл (хартил) в дозе 5–10 мг/сут. Вторая группа, представленная 44 пациентами, получала ИАПФ моноприл (фозикард), 10 мг/сут. Третья группа, состоящая из 53 больных, принимала ИАПФ рамиприл (тритаце), 5–10 мг/сут.

В качестве комбинированной терапии использовались диуретики в небольших дозах: гидрохлоротиазид (ГХТ) – 12,5 мг/сут. Все три группы наблюдения больных были сопоставимы по возрасту, уровню АД, длительности АГ, индексу массы тела.

Выбор назначения ИАПФ, в частности рамиприла, обосновывается его способностью снижать вероятность развития ССО при высоком риске (ВНОК, 2008).

Психологический статус больных обследовался с помощью сокращенного многофакторного опросника для исследования личности (СМОЛ) во время первичного осмотра и через 6 мес динамического наблюдения на фоне проводимой антигипертензивной терапии (АГТ). СМОЛ отвечает основным требованиям, предъявляемым к психологическому тесту, является объективным методом, обладает валидностью, имеет собственный адекватный стандарт. Опросник состоит из 71 вопроса, время тестирования составляет 5–10 мин. СМОЛ включает в себя 3 оценочные шкалы (L, F, K) и клинические шкалы.

Оценочные шкалы позволяют минимизировать установочный эффект тестируемого и определить достоверность полученных результатов. L – шкала лжи, F – шкала достоверности, K – шкала коррекции. Шкала L позволяет выявить тенденцию участника исследования представить себя в возможно более выгодном свете; шкала F дает возможность оценить желание исследуемого привлечь внимание окружающих к имеющимся затруднениям и конфликтам; шкала K корригирует стремление к чрезмерной замкнутости или открытости. Выраженность клинических шкал, изученная с помощью СМОЛ, позволяет выявить соответствующие тенденции в актуальном психологическом состоянии личностей пациентов с АГ. Личностные особенности могут иметь патологическую организацию или соответствовать нормативному уровню.

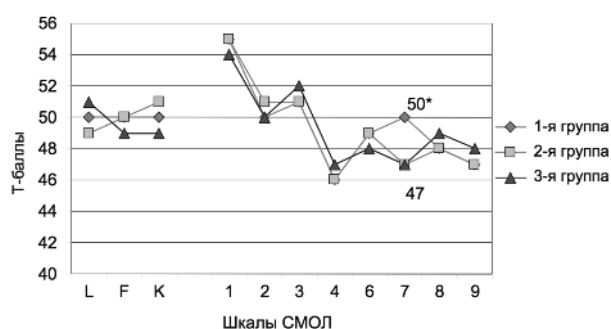
Клинические шкалы СМОЛ: 1-я (Hs) – ипохондричности; 2-я (D) – депрессии, гипотимии, пессимистичности; 3-я (Hy) – эмоциональной лабильности, истерии; 4-я (Pd) – психопатии; 6-я (Pa) – ригидности; 7-я (Pt) – тревоги; 8-я (Sc) – аутизма; 9-я (Ma) – оптимизма/гипомании. Полученные результаты оцениваются в Т-баллах: нормативный разброс профиля соответствует 40–60 Т-баллам. Пики, достигающие уровня 70 Т-баллов, выявляют напряженность соответствующей тенденции. Превышение уровня

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых больных АГ

Характеристика больных	Группы больных АГ с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском			Уровень значимости, <i>p</i>
	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=44)	3-я группа (n=53)	
Средний возраст, лет	49,0±1,06	49,0±1,18	49,0±1,32	>0,05
Длительность АГ, годы	5,13±0,37	5,04±0,39	6,02±0,43	>0,05
Наличие избыточной массы тела и ожирения (ИК>25), n (%)	19 (42,2)	19 (43,18)	23 (43,39)	>0,05
Наличие СД типа 2, n (%)	7 (15,5)	3 (6,81)	4 (7,54)	<0,05
Наличие ИБС, n (%)	5 (11,11)	3 (6,81)	7 (13,2)	>0,05
Перенесенный ИМ, n (%)	3 (6,67)	0	1 (5,33)	>0,05
Перенесенное ОНМК, n (%)	2 (4,44)	3 (6,81)	2 (3,77)	>0,05

Примечание. Для сравнения групповых средних количественных признаков использовали дисперсионный анализ ($M \pm m$). Для качественных характеристик использовали анализ таблиц сопряженности; *n* – объем выборки; СД – сахарный диабет, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИК – индекс Кетле.

Усредненный профиль СМОЛ у больных АГ с высоким риском ССО.

*Достоверность различий между группами: $p < 0,05$.

70 Т-баллов может свидетельствовать о патологичности психического состояния больных. Графическое выражение совокупности этих оценок составляет профиль личности. Результаты работы представлены в виде значений $M \pm m$ (M – среднее арифметическое, m – ошибка средней). За статистически значимые принимались различия при величине достигнутого уровня $p < 0,05$.

Клиническая характеристика наблюдаемых групп больных представлена в табл. 1.

Результаты исследования

Усредненный профиль личности пациентов (исходный уровень) всех трех групп сравнения, представленный в Т-баллах на рисунке, характеризуется повышением показателей по шкалам невротической триады (1, 2, 3), так называемой конверсионной пенте, что означает склонность к психосоматическим реакциям, выражению тревоги на соматическом уровне. Значимых различий в показателях шкал 1, 2, 3 сравниваемых групп не выявлено. Следует отметить, что профиль пациентов 1-й группы отличается от 2 и 3-й групп только значимым повышением по шкале 7 (тревоги). Полученные результаты в Т-баллах (соответственно 49,53±0,23; 47,65±0,20; 47,23±0,18 при уровне $p < 0,05$) характеризуют больных 1-й группы как более склонных к тревожным реакциям, сомнениям в сравнении с пациентами 2 и 3-й групп. Повышение по шкале 7 и тенденция к снижению по шкале 9 в совокупности означают наличие депрессивных переживаний. Для больных 1-й группы более свойственны сниженный фон настроения, подавленность, пессимистичность, явления ангедонии, а также склонность к психосоматическим реак-

циям. У двух других групп, по-видимому, степень вытеснения тревоги на соматический уровень сильнее, в связи с чем симптомы депрессии маскируются разнообразными соматическими проявлениями.

Отмеченное повышение по шкале 6 (ригидности) выявляет тенденцию к застреванию на аффективно заряженных переживаниях, отсутствие гибкости, упорство характера, что отражается и в устойчивости симптомов. Также выявляется тенденция к дистанцированию от окружающих.

Психологические особенности больных были связаны со склонностью к уходу в болезнь, неуверенностью в своих силах, повышенной эмоциональностью и впечатлительностью, ригидностью. Пациенты с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском характеризовались стремлением к повышенному вниманию со стороны окружающих и к своим ощущениям, неуверенностью в собственных силах, озабоченностью состоянием своего здоровья, нарушением социальной адаптированности (см. рисунок).

Через 6 мес АГТ ИАПФ и ГХТ уровень АД имел следующие значения. В группах сравнения было выявлено достоверное снижение уровня как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД) по сравнению с исходным. У больных 1-й группы, принимающих хартил + ГХТ, наблюдалось снижение САД со 162,77±1,84 до 136±1,18 мм рт. ст., ДАД – с 95,62±0,59 до 84,23±1,12 мм рт. ст. У пациентов 2-й группы, получающих фозиноприл + ГХТ, отмечалось снижение САД со 166,38±2,39 до 140±1,67 мм рт. ст., ДАД – с 95,72±1,19 до 87±1,02 мм рт. ст. У пациентов 3-й группы, принимающих тритаце + ГХТ, наблюдалось снижение САД со 165,18±1,82 до 138,85±1,76 мм рт. ст., ДАД – с 95,76±0,75 до 85,06±0,45 мм рт. ст. Во всех трех группах получены статистически значимые различия показателей уровня САД и ДАД в сравнении с исходными значениями ($p < 0,05$). Отмечена клиническая эффективность используемых ИАПФ в комбинации с ГХТ.

Оценка психологического статуса, проведенная в динамике через 6 мес наблюдения и лечения антигипертензивными препаратами в группах сравнения (табл. 2), выявила достоверное снижение уровня по шкале 1 во всех группах, по шкале 2 – в 1 и 2-й группах, по шкале 3 – в 3-й группе, а также значимое снижение по шкале 8 во всех группах. В актуальном психологическом состоянии это проявлялось в уменьшении депрессии и ипохондрической тревоги, улучшении социальной адаптации – контактов с окружающими на фоне нормализации и стабилизации уровня АД. Кроме того, наблюдалось снижение уровня ригидности по шкале 6, и имела тенденция к по-

Таблица 2. Сравнительная оценка усредненных показателей теста СМОЛ у больных АГ с высоким риском ССО до и после лечения

Шкалы	Группы сравнения, Т-баллы					
	1-я		2-я		3-я	
	Исходный уровень	Через 6 мес АГТ	Исходный уровень	Через 6 мес АГТ	Исходный уровень	Через 6 мес АГТ
L	49,40±0,31	48,38±0,43	49,48±0,36	48,55±0,38	50,65±0,41	47,14±0,37*
F	50,06±0,86	48,92±0,49*	49,55±0,46	48,93±0,49	49,03±0,55	45,16±0,22*
K	50,21±0,48	49,76±0,66	50,32±0,52	50,86±0,70	49,16±0,54	48,19±0,52
1 (Hs)	55,88±0,43	49,77±0,66*	54,91±0,43	50,86±0,70*	54,15±0,41	52,06±0,44*
2 (D)	50,46±0,42	46,84±0,61*	51,72±0,43	48,32±0,72*	50,72±0,59	47,11±0,52*
3 (Hy)	51,00±0,69	49,65±0,61	51,29±0,71	49,52±0,47	52,02±0,82	48,34±0,73*
4 (Pd)	46,06±0,38	50,42±0,56*	46,29±0,39	50,69±0,56*	47,04±0,41	48,23±0,45
6 (Pa)	48,63±0,63	44,77±0,38*	48,76±0,70	45,10±0,36*	48,01±0,55	46,15±0,45*
7 (Pt)	49,53±0,23	49,00±0,47	47,65±0,20	48,79±0,48	47,23±0,18	46,34±0,46
8 (Sc)	48,19±0,31	46,46±0,30*	48,15±0,31	46,41±0,29*	49,11±0,36	45,14±0,32*
9 (Ma)	47,25±0,33	48,15±0,35	47,47±0,46	47,97±0,30	47,09±0,27	48,15±0,32

*Значимые различия сравниваемых признаков внутри каждой группы: $p < 0,05$.

вышению шкалы 9. Несмотря на достигнутый целевой уровень и нормализацию АД, не отмечено существенной динамики показателей по шкале 7, что может свидетельствовать о повышенной тревожности как особенности личности больного.

Усредненный профиль личности больных АГ с высоким и очень высоким риском ССО выявил некоторые психологические особенности в группах сравнения, что необходимо учитывать при подборе АГТ, а также проведении дополнительной психотропной терапии и психотерапии.

Выводы

Адекватная комбинированная АГТ ИАПФ и тиазидными диуретиками приводит не только к снижению риска ССО, но и к повышению социально-психологической адаптации больных АГ. Полученные результаты следует учитывать при разработке мер комплексной медикаментозной профилактики и психо-

логической реабилитации больных АГ с высоким кардиоваскулярным риском.

Литература

1. Милле Ф, Школьников ВМ, Эртриш В, Валлен Ж. Современные тенденции смертности по причинам смерти в России, 1965–1994. *Вестн. медицины*. 1996; 2: 4–6.
2. Ольбинская ЛИ, Морозова ТЕ. Артериальная гипертензия у больных с высоким сердечно-сосудистым риском. *Лечащий врач*. 2007; 3: 12–8.
3. Коваленко ВН. Пациент высокого кардиоваскулярного риска: можно ли увеличить продолжительность жизни. *Здоровье Украины*. 2007; 21 (1): 10–1.
4. Gomma AH, Fox K. On behalf of the EUROPA Investigators. The EUROPA trial: design, baseline demography and status of the substudy. *Cardiovasc Drug Ther* 2001; 15: 169–79.
5. Лопатин ЮМ, Арутюнов ГП. Новая стратегия лечения пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *Здоровье Украины*. 2008; 11–1 (7): 14–6.

Роль циркулирующих аутоантител к белкам кардиомиоцитов в структурных и функциональных изменениях сердца у больных хроническим миокардитом

Э.В.Гладышева¹, С.Л.Гришаев¹, В.С.Никифоров², А.С.Свистов¹, В.Н.Солнцев³

¹ФГКВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург;

³ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет

Резюме. Доказательства, которые постепенно собираются, предполагают важную роль иммунной системы в течении сердечной недостаточности. У большинства пациентов с заболеваниями сердца нарушения гуморального иммунитета с образованием кардиодепрессорных аутоантител могут играть функциональную роль в сердечной дисфункции. Это исследование оценивает роль аутоантител к кардиомиозину. Были обследованы 52 больных хроническим миокардитом (в возрасте от 14 лет до 61 года). Основными методами обследования были клинический и биохимический анализы крови, электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиографии по Холтеру, эхокардиография. Для выявления аутоантител к кардиомиозину использовался иммуноферментный анализ в модификации ELISA. Данные аутоантитела коррелируют с миокардиальным воспалением. Кроме того, они связаны со структурными изменениями сердца (гипертрофия, дилатация) и сердечной дисфункцией (сократимость, ритм и проводимость). Степень выраженности этих нарушений связана с тяжестью хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: аутоантитела, иммуноглобулины, кардиомиозин, болезни сердца.

The role of circulating autoantibodies in relation to proteins in structural cardiomyocytes and functional changes of the heart in patients with chronic myocarditis

E.V.Gladysheva¹, S.L.Grishaev¹, V.S.Nikiforov², A.S.Svistov¹, V.N.Solntsev³

¹S.M.Kirov Military Medical Academy, St.-Petersburg;

²North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov

³St.-Petersburg State University

Summary. Evidence that has been progressively gathered implicates an important role of the immune system in the course of heart failure. In the majority of heart disease patients, disturbances of humoral immunity with production of cardiodepressant antibodies may play a functional role in cardiac dysfunction. This study evaluates the role of autoantibodies to the cardiac myosin. We examined 52 patients (from 14 till 61 years) with chronic myocarditis. The main examination methods were clinical and biochemical blood tests, ECG, ambulatory Holter ECG monitoring, echocardiography. Autoantibodies to the cardiac myosin were determined by ELISA. These autoantibodies correlate with myocardial inflammation. Also they are associated with structural changes of the heart (hypertrophy, dilation) and cardiac dysfunction (contractility, rhythm and conduction). The degree of expression of these disorders is related to the severity of chronic heart failure.

Key words: autoantibodies, immunoglobulines, cardiac myosin, heart diseases.

Сведения об авторах

Гладышева Эльвира Валерьевна – врач-кардиолог клиники военно-морской и госпитальной терапии ФГКВОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова

Гришаев Сергей Леонидович – д-р мед. наук, доц., зам. нач. каф. военно-морской и госпитальной терапии ФГКВОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова

Никифоров Виктор Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. функциональной диагностики ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Свистов Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф., нач. каф. военно-морской и госпитальной терапии ФГКВОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова. E-mail: vmgt@yandex.ru

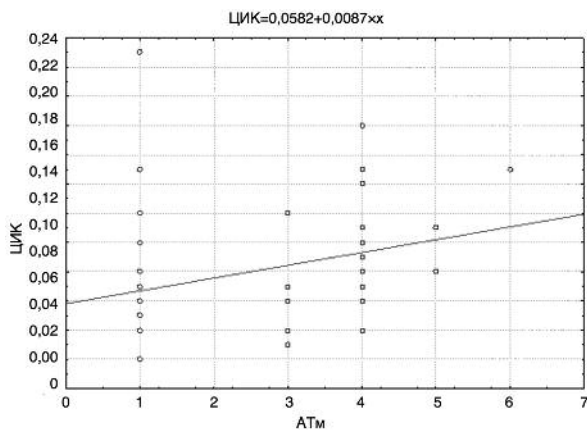
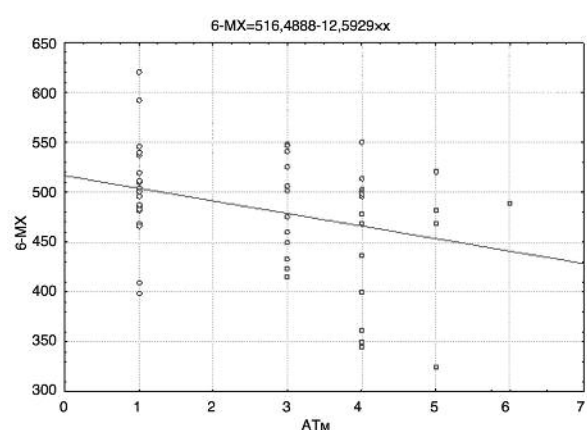
Солнцев Владислав Николаевич – ст. науч. сотр. математико-механического факультета ФГБОУ ВПО СПбГУ

Иммунные механизмы повреждения играют важную роль в развитии некоронарогенного поражения сердца [1–4]. Роль антимиокардиальных антител неоднозначна [5, 6]. В ряде работ было показано, что циркуляция разных аутоантител к белкам кардиомиоцитов вызывает снижение систолической функции сердца или сопряжена с дилатацией его камер [7]. В последние годы появляется все больше работ, посвященных влиянию аутоанти-

тел к разным кардиальным антигенам (актину, миозину, тропонину I, β - и α -адренорецепторам, M_2 -мускариновым рецепторам) на проявления, особенно течения и степень тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) [8–10]. Неудовлетворительное количество данных об исследовании иммунного ответа при разной кардиальной патологии, а также о взаимосвязи аутоантител к белкам кардиомиоцитов со структурными и функциональ-

Таблица 1. Результаты однофакторного дисперсионного анализа взаимосвязи АТм с лабораторными показателями у обследуемых

Показатели	Группы больных		F-критерий Фишера	Значимость различий, p
	АТм<0,1 (n=43)	АТм>0,1 (n=19)		
Титр кардиального антигена в крови	1,20±0,50	0,10±0,002	37,80	0,00001
Концентрация ЦИК в крови, ЕД	0,06±0,005	0,1±0,008	7,05	0,012

Рис. 1. Диаграмма рассеяния и регрессионная прямая зависимости ЦИК от уровня АТм.**Рис. 2. Диаграмма рассеяния и регрессионная прямая зависимости результата 6-МХ от уровня АТм.**

ными показателями сердечно-сосудистой системы, клиническими проявлениями ХСН и о возможности использования в диагностике данных лабораторных тестов послужило основанием для проведения этой работы.

Целью нашего исследования было изучение особенностей иммунного ответа у больных хроническим миокардитом и выявление связи антител к миокарду (АТм) и иммуноглобулинов (Ig) классов А и G к кардиомиозину со структурно-функциональными изменениями миокарда и проявлениями ХСН.

Материалы и методы

В исследование были включены 52 больных хроническим миокардитом мужского (n=23) и женского (n=29) пола в возрасте от 14 лет до 61 года, средний возраст обследованных составил 33 года. Диагноз миокардита у пациентов данной группы устанавливался в два этапа. На I этапе использовались большие и малые диагностические критерии ревматических миокардитов по NYHA (New York Heart Association; 1973) в соответствии с диагностическим правилом: сочетание предшествующей инфекции с любыми двумя большими критериями или одним большим и двумя малыми критериями является достаточным для постановки только предварительного диагноза «миокардит».

II этапом было установление окончательного диагноза. Наличие текущего миокардита обязательно подтверждалось после проведения дополнительного обследования при обнаружении накопления аутолейкоцитов, предварительно меченных ^{99}Tc – гексаметилпропиленаминоксидом в миокарде, что является характерным признаком воспалительной инфильтрации, при изменении магнитно-резонансного сигнала в миокарде после его контрастирования препаратом «Магневист», что означает наличие в мышце сердца воспалительного отека [11].

Согласно общепринятым критериям хронического течения миокардита исключали острый и подострый миокардит. Критериями исключения из исследования также были заболевания соединительной ткани, круп-

ноочаговый постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы.

Каждому пациенту, включенному в исследование, проводилось обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование, расчет индекса шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН по В.Ю.Марееву (2000 г.). Для оценки воспалительного синдрома по стандартным методикам выполнялись общеклиническое и биохимическое исследование крови, при которых учитывались уровень лейкоцитоза, скорость оседания эритроцитов, концентрация фибриногена, С-реактивного белка и сиаловых кислот. С помощью иммуноферментного анализа в модификации ELISA на базе научно-производственной лаборатории «Хеликс» (г. Санкт-Петербург) оценивался уровень специфических Ig классов А и G к кардиомиозину. Электрокардиография (ЭКГ) с регистрацией стандартных, усиленных отведений от конечностей и грудных отведений выполнялась с помощью электрокардиографа «MAC 5000», мониторинг ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ) – с помощью системы одно-, двух-, трехсуточного мониторинга «Союз-ДМС», эхокардиография – с помощью ультразвуковой системы Vivid 7 (GE Healthcare).

Результаты

В ходе исследования была выявлена взаимосвязь АТм и Ig А и G к кардиомиозину с группами показателей, отражающими иммунновоспалительный процесс в миокарде, и размерами камер сердца, его глобальной сократительной способностью, характером сердечных аритмий и клиническими проявлениями ХСН.

Референсным уровнем АТм, согласно методике, считался показатель 0,1. В связи с этим больные каждой группы были разделены на подгруппы с уровнем Ig менее 0,1 и более 0,1.

При оценке взаимосвязи уровня АТм с показателями, отражающими иммунновоспалительный процесс, выявлена их достоверная связь (табл. 1).

При корреляционном анализе у исследуемой группы больных (рис. 1) также выявлена значимая прямая

Таблица 2. Результаты однофакторного дисперсионного анализа взаимосвязи Ig G к кардиомиозину и лабораторных показателей у обследуемых

Показатели	Группы больных		F-критерий Фишера	Значимость различий, <i>p</i>
	Ig G<0,3	Ig G>0,3		
Титр кардиального антигена в крови	1,17±0,2	0,01±0,01	12,11	0,001
Концентрация С-реактивного белка в крови	0,61±0,13	0,82±0,4	4,79	0,033
Суммарный индекс лейкоцитарной инфильтрации	1,54±0,3	2,77±0,4	15,93	0,0002

Таблица 3. Результаты однофакторного дисперсионного анализа взаимосвязи Ig A к кардиомиозину и лабораторных показателей у обследуемых

Показатели	Группы больных		F-критерий Фишера	Значимость различий, <i>p</i>
	Ig A<0,3	Ig A>0,3		
Титр кардиального антигена в крови	1,16±0,40	0,58±0,33	4,73	0,034
Концентрация сиаловых кислот в крови, г/л	2,25±0,13	2,36±0,09	4,09	0,048

Таблица 4. Результаты однофакторного дисперсионного анализа взаимосвязи Ig G к кардиомиозину и инструментальных показателей у обследуемых

Показатели	Группы больных		F-критерий Фишера	Значимость различий, <i>p</i>
	АТм<0,1 (n=43)	АТм>0,1 (n=19)		
Фракция выброса, %	62,6±0,12	56,2±0,19	8,40	0,006
Наличие блокады ПНПГ, %	11,3±0,09	13,6±0,11	11,88	0,001
Наличие политопных желудочковых экстрасистол по ХМ ЭКГ, n	44,8±0,01	1,5±0,01	7,10	0,011

Примечание. Здесь и в табл. 5: ПНПГ – правая ножка пучка Гиса.

Таблица 5. Результаты однофакторного дисперсионного анализа взаимосвязи Ig G к кардиомиозину и инструментальных показателей у обследуемых

Показатели	Группы больных		F-критерий Фишера	Значимость различий, <i>p</i>
	Ig G<0,3	Ig G>0,3		
Размер ЛЖ (диастола), мм	49,3±0,06	54,2±1,12	5,71	0,021
Размер ЛЖ (систола), мм	33,8±0,08	38,2±1,18	6,61	0,013
Фракция выброса, %	65,5±0,74	52,4±1,08	11,49	0,001
ММЛЖ, г	190±1,43	228,2±1,78	4,82	0,033
ИММЛЖ	103,6±1,07	124,5±6,87	5,53	0,023
Наличие блокады ПНПГ, %	10,4±0,08	13,8±0,04	6,32	0,015
Наличие блокады ЛНПГ, %	5,1±0,22	11,8±0,09	10,45	0,001
Количество желудочковых экстрасистол в 1 ч по ХМ ЭКГ, n	44,9±0,35	119,5±1,76	10,48	0,002
Наличие пауз ЧСС по ХМ ЭКГ, n	1,02±0,08	1,2±0,09	7,86	0,007

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 6. Результаты однофакторного дисперсионного анализа взаимосвязи Ig A к кардиомиозину с инструментальными показателями у больных кардиальной патологией

Показатели	Группы больных		F-критерий Фишера	Значимость различий, <i>p</i>
	Ig A<0,3	Ig A>0,3		
ММЛЖ, г	190,1±1,06	210,0±2,09	5,41	0,024
Наличие блокады ЛНПГ, %	9,6±0,03	11,4±0,07	9,65	0,003
Наличие желудочковых экстрасистол на ЭКГ в покое, n	11,6±0,06	12,8±0,10	4,37	0,041
Наличие политопных желудочковых экстрасистол по ХМ ЭКГ, n	9,5±0,49	40,4±2,20	6,37	0,014
Наличие фибрилляции предсердий по ХМ ЭКГ, n	1,6±0,09	6,7±0,25	9,15	0,003
Наличие АВ-блокады по ХМ ЭКГ, n	10,1±0,07	12,9±0,07	11,82	0,037

Примечание. АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада.

связь ($p<0,05$) концентрации АТм с маркером воспаления – уровнем циркулирующих иммунных комплексов – ЦИК ($r=0,32$).

Диагностически значимым уровнем Ig A и G к кардиомиозину, согласно методике, считался показатель 0,3. В связи с этим больные каждой группы были разделены на подгруппы с уровнем Ig менее 0,3 и более 0,3.

При оценке взаимосвязи уровня Ig A и G к кардиомиозину с показателями, отражающими иммуновос-

палительный процесс, выявлена их достоверная связь, причем значимость каждого Ig была разной (табл. 2, 3).

При корреляционном анализе у исследуемых групп больных также выявлена значимая прямая связь ($p<0,05$) концентрации Ig G к кардиомиозину с маркером воспаления – суммарным индексом накопления меченых аутолейкоцитов в миокарде ($r=0,34$).

Рис. 3. Диаграмма рассеяния и регрессионная прямая зависимости индекса ШОКС от уровня Ig G к кардиомиозину.

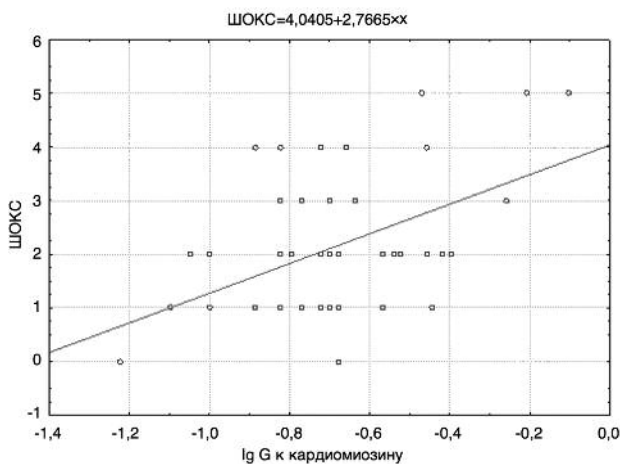


Рис. 5. Диаграмма рассеяния и регрессионная прямая зависимости результата 6-МХ от уровня Ig A к кардиомиозину.

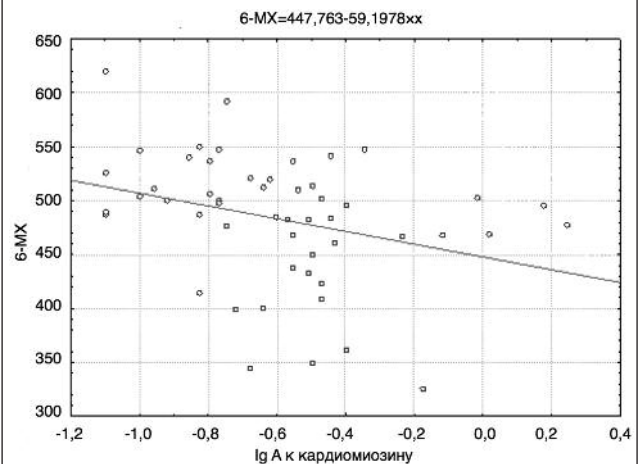
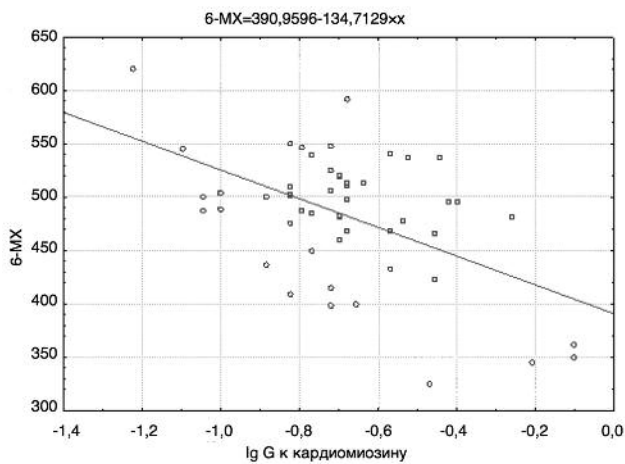


Рис. 4. Диаграмма рассеяния и регрессионная прямая зависимости результата 6-МХ от уровня Ig G к кардиомиозину.



При изучении взаимосвязи уровня АТм с показателями, отражающими морфофункциональное состояние сердца (ХСН), выявлена достоверная связь с параметрами, характеризующими структурные изменения сердца (гипертрофию, дилатацию), нарушения его функций (сократимости, ритма и проводимости) у больных миокардитом (табл. 4).

При корреляционном анализе у исследуемых групп больных (рис. 2) также выявлена значимая связь ($p < 0,05$) концентрации АТм с показателем, отражающим морфофункциональное состояние сердца (ХСН), – результатом теста 6-минутной ходьбы – 6-МХ ($r = -0,52$).

При изучении взаимосвязи уровня Ig A и G к кардиомиозину с показателями, отражающими морфофункциональное состояние сердца (ХСН), выявлена достоверная связь с параметрами, характеризующими структурные изменения сердца (гипертрофию, дилатацию), нарушения его функций (сократимости, ритма и проводимости) у больных миокардитом (табл. 5, 6). Диагностическая ценность Ig A и G в группах была разной. Значимой связи АТм с данными показателями не обнаружено.

При корреляционном анализе у исследуемых больных также выявлена значимая связь ($p < 0,05$) концентрации Ig G к кардиомиозину с показателями, от-

ражающими морфофункциональное состояние сердца (ХСН), – массой миокарда левого желудочка – ММЛЖ ($r = 0,33$), индексом ММЛЖ – ИММЛЖ ($r = 0,27$), наличием блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) на ЭКГ ($r = 0,51$), наличием отеков ($r = 0,28$), расширением перикардиальных границ сердца ($r = 0,27$), индексом ШОКС (рис. 3; $r = 0,48$), результатом 6-МХ (рис. 4; $r = -0,52$).

При корреляционном анализе также выявлены значимая связь ($p < 0,05$) концентрации Ig A к кардиомиозину с показателями, отражающими морфофункциональное состояние сердца (ХСН), – систолическим размером ЛЖ ($r = 0,28$), ИММЛЖ ($r = 0,29$), диастолическим размером левого предсердия ($r = 0,29$) и отрицательная связь с продолжительностью интервала PQ на ЭКГ ($r = 0,28$) и результатом 6-МХ (рис. 5; $r = -0,31$).

В результате проведенного исследования была установлена достоверная положительная корреляция между увеличением концентрации в крови АТм и показателями, отражающими иммунное воспаление, нарушения проводимости и ритма сердца. Была выявлена достоверная связь между увеличением концентрации в крови Ig G к кардиомиозину с показателями, отражающими активность воспаления (накопление лейкоцитов в миокарде), увеличение (гипертрофию) миокарда и нарушение проводимости сердца (блокаду ЛНПГ). Чем выше концентрация Ig G в крови, тем более выраженная дилатация камер сердца наблюдалась у больных миокардитом. При анализе иммунологических показателей обращено внимание на последовательную смену в крови концентрации кардиального антигена и Ig G и A к кардиомиозину. Так, у пациентов, имеющих повышенное содержание кардиального антигена в крови, количество Ig G и A к кардиомиозину было незначительным. При возрастании в крови титра Ig G и A содержание кардиального антигена, наоборот, снижалось.

Проведенный анализ показал, что Ig A к кардиомиозину у больных миокардитом имеют меньшее самостоятельное значение, чем Ig G. Тест определения Ig A к кардиомиозину у больных миокардитом во многом дублирует показатели Ig G. У больных хроническим миокардитом часто обнаруживаются антимиозиновые антитела, причем в дебюте заболевания они встречаются в 52% случаев и сохра-

няются в дальнейшем у 76% из них и не определяются ни у одного из больных, первоначально негативных по антимиозиновым антителам. Наличие антимиозиновых аутоантител связано с ухудшением систолической функции и развитием диастолической дисфункции у больных хроническим миокардитом.

Выводы

1. Выявлена значимая связь между увеличением концентрации в крови АТм, Ig A и G к кардиомиозину с показателями, отражающими активность воспаления, у больных миокардитом. Их уровень может использоваться для оценки степени выраженности воспалительного процесса и вовлечения иммунного компонента в патогенез заболевания у больных миокардитом.
2. Выявлена значимая связь между увеличением концентрации в крови Ig A и G к кардиомиозину с показателями, отражающими структурные изменения сердца (гипертрофию, дилатацию), нарушения его функций (сократимости, ритма и проводимости) у больных миокардитом. Степень выраженности этих нарушений соотносится с функциональным классом ХСН, что подтверждается корреляцией с результатами 6-МХ и балльной оценкой тяжести сердечной недостаточности по ШОКС.
3. Исследование продемонстрировало, что Ig A к кардиомиозину у больных миокардитом имеют меньшее самостоятельное значение, чем Ig G.

Литература

1. Горбаченков АА, Поздняков ЮМ. Хронические болезни миокарда. М.: Синергия, 2005.
2. Дерюгин МВ, Бойцов СА. Хронические миокардиты. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005.
3. Палеев НР, Палеев ФН. Миокардиты. Иммунопатология миокардитов. Креативная кардиология. 2007; 1–2: 46–55.
4. Luo H, Wong J, Wong B. Protein degradation systems in viral myocarditis leading to dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2010; 85 (2): 347–56.
5. Caforio ALP, Mabon NJ, Tona F, McKenna WJ. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Failure* 2002; 4: 411–7.
6. Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res* 2003; 60 (1): 5–10.
7. Warraich RS, Noutsias M, Kazak I et al. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: immunoglobulin G3 and clinical correlates. *Am Heart J* 2002; 143 (6): 1076–84.
8. Aso S, Yazaki Y, Kasai H et al. Anti-beta 1-adrenoreceptor autoantibodies and myocardial sympathetic nerve activity in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2009; 131 (2): 240–5.
9. Jabns R, Boivin V, Krapf T et al. Direct evidence for a β_1 -adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2004; 113 (10): 1419–29.
10. Wenzel K, Wallukat G, Qadri F et al. α_1 -adrenergic receptor-directed autoimmunity induces left ventricular damage and diastolic dysfunction in rats. *PLoS One* 2010; 5 (2): e9409; doi: 10.1371/journal.pone.0009409
11. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Под ред. ЮБЛишманова, ВИЧернова. Томск: SST, 2004; с. 99–102.

— * —

Дисциркуляторная энцефалопатия: причины формирования и их значимость с позиций факторного анализа

И.М.Старовойтова¹, Н.П.Потехин², А.Н.Фурсов²

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России;

²ФГУ Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко Министерства обороны Российской Федерации, Москва

Резюме. Проанализированы 139 больных с верифицированным диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП) – из них 120 мужчин и 19 женщин, средний возраст – 47,1±7,6 года. Факторный анализ показал, что в основе ДЭП лежит структурно-функциональное состояние магистральных артерий головы. Наибольший вклад в формирование ДЭП вносят патологически измененные внутримозговые сосуды (средние и задние мозговые артерии), несколько меньший – позвоночные и сонные артерии (общие и внутренние). Показано, что изменения мозговых сосудов являются не только следствием атеросклероза, но формируются также за счет гемодинамических перегрузок, вертеброгенных воздействий, определенную роль играют анатомические особенности и их функциональное состояние (ангиодистония). В большинстве случаев артериальная гипертензия в формировании ДЭП не является первостепенной и определяющей, чаще она лишь усиливает значение других механизмов. Метаболический синдром может рассматриваться как значимая составляющая в структуре математической модели больного ДЭП. Воздействие на его компоненты должно входить в комплексное лечение подобных пациентов. Факторный анализ подтвердил клиническое значение миокардиальной дисфункции у пациентов с ДЭП, что делает оправданными мероприятия по улучшению насосной функции миокарда. Рекомендуется в отношении пациентов с ДЭП комплекс лабораторно-инструментального обследования: рентгенологическое (рентгенография, компьютерная томография) исследование позвоночника, компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография головного мозга, ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы, реоэнцефалография, электроэнцефалография, эхокардиография, биохимические исследования крови (глюкоза, холестерин и его фракции).

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, факторный анализ, структурно-функциональное состояние магистральных артерий головы.

Encephalopathy-causes of formation and their significance from the standpoint of factor analysis

I.M.Starovoytova¹, N.P.Potekhin², A.N.Fursov²

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education;

²BurdenkoMain Military Clinical Hospital

Summary. 139 patients with confirmed diagnosis of «dyscirculatory encephalopathy» (DEP) – including 120 men and 19 women, mean age – 47,1±7,6 years were examined. Factor analysis showed that DEP is based on structural and functional state of the main arteries of the head. The greatest contribution to the DEP was made by the pathologically changed intracerebral vessels (middle and posterior cerebral arteries), a slightly smaller one by vertebrates and carotid arteries (common and internal). It is shown that changes in the brain vessels are not only a consequence of atherosclerosis, but also are formed due to hemodynamic overload; vertebral influences play a role in anatomical features and functional status (angiodystonia). In most cases, hypertension in the formation of DEP is not paramount and decisive; often it only reinforces the importance of other mechanisms. Metabolic syndrome can be considered as an important component in the structure of the mathematical model of the DEP patient. Impact on its components should be included in a comprehensive treatment of these patients. Factor analysis confirmed the clinical significance of myocardial dysfunction in patients with DEP, making justified measures to improve the pumping function of the myocardium. Recommended analyses for patients with complex DEP laboratory and instrumental examination include: X-ray (X-ray, computed tomography) study of the spine, computed tomography and/or magnetic resonance imaging of the brain, Doppler ultrasound of the great arteries of the head, rheoencephalography, electroencephalography, cardiac ultrasound, biochemical blood tests (glucose, cholesterol and its fractions).

Key words: encephalopathy, factor analysis, structural-functional state of cerebral arteries.

Сведения об авторах

Старовойтова Ирина Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. мед. экспертизы ГБОУ ДПО РМАПО

Потехин Николай Павлович – д-р мед. наук, проф., засл. врач России, зам. нач. ФГУ ГВКГ им. Н.Н.Бурденко по мед. части

Фурсов Андрей Николаевич – д-р мед. наук, проф., засл. врач России, зав. отд.-нием артериальных гипертензий Кардиологического центра ФГУ ГВКГ им. Н.Н.Бурденко. E-mail: fursovan@mail.ru

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) – одна из клинических форм хронической недостаточности мозгового кровообращения наряду с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга и дисциркуляторной миелопатией [1–4]. Под ДЭП понимают мелкоочаговое поражение головного мозга вследствие снижения поступле-

ния крови в головной мозг в пределах 35–20 мл/100 г/мин. [3]. Считается, что ДЭП развивается на фоне общей сосудистой патологии, в связи с чем выделяют следующие ее формы: атеросклеротическую, гипертоническую, венозную и смешанную. Исходя из этого, ДЭП является следствием определенных патологических процессов, а не их причиной.

Характеристика факторов, лежащих в основе ДЭП, с позиций ФА		
№	Наименование фактора, дисперсия, %	Признак и его факторная нагрузка
1	ПА – 7,6	Девияция интракраниальных сегментов ПА двусторонняя: -0,8829
		Девияция интракраниальных сегментов ПА односторонняя: -0,8829
		ССК в интракраниальных сегментах ПА: +0,7781
		Рi слева: -0,7289
		ИСС в экстракраниальном сегменте ПА: -0,6210
		Диффузные изменения белого вещества полушарий: -0,6187
		ИСС в интракраниальном сегменте ПА: -0,5331
		Периваскулярный лейкоареоз: -0,5039
		ИСС в интравертебральном сегменте ПА: -0,4996
		Аневризма МА: -0,4644
2	Изменение внутримозговых сосудов – 5,9	ЛСК в бассейне правой средней МА: +0,9014
		ССК в бассейне средней МА слева: +0,8835
		ЛСК в бассейне левой средней МА: +0,8706
		ССК в бассейне средней МА справа: +0,8002
		Стеноз интракраниальных отделов сосудов: -0,7679
		ЛСК в бассейне задней МА справа: +0,6761
		ЛСК в бассейне задней МА слева: +0,4519
		ССК в бассейне задней МА справа: +0,4397
		ССК в интракраниальном сегменте ПА справа: +0,4390
		ЛСК в интракраниальном сегменте ПА: +0,4078
3	Анатомо-функциональные особенности МАГ – 5,4	Снижение сосудистого тонуса в каротидном бассейне: -0,4052
		Снижение сосудистого тонуса в бассейне ПА: -0,4021
		Прирост ЛСК по ПА (на высоте извитости): +0,9348
		Прирост ЛСК по ВСА (на высоте извитости): +0,9145
		Девияция интракраниального сегмента ПА: +0,9068
4	Ангиоцеребральная дистония – 4,4	Девияция ВСА: +0,6672
		Деформация ОСА: +0,5436
		Девияция ВСА: +0,4428
		Снижение РК в каротидном бассейне: -0,8424
		Повышение тонуса сосудов в каротидном бассейне: -0,8008
		Повышение сосудистого тонуса в бассейне ПА: -0,7793
		Затруднение венозного оттока: -0,7572
		Снижение РК в бассейне ПА: -0,6715
		Реакция на нитроглицерин: -0,6308
		ИСС в интракраниальных артериях каротидного бассейна: -0,4558
5	Атеросклеротические влияния на ЛСК по МАГ – 3,6	Гидроцефалия: -0,4324
		ИСС в интравертебральных сегментах ПА: -0,4141
		ЛСК по ОСА справа: -0,7709
		ЛСК по ВСА слева: -0,6975
		ЛСК по ВСА справа: -0,6951
		ЛСК по ПА: -0,6124
		ЛСК по ОСА слева: -0,6010
6	Ригидность сосудов – 3,5	Возраст, лет: +0,5984
		Атеросклероз аорты: +0,4558
		Повышение РК в каротидном бассейне: -0,8482
		Повышение РК в бассейне ПА: -0,8482
		Снижение сосудистого тонуса в каротидном бассейне: -0,8359
7	МС – 3,2	Снижение сосудистого тонуса в бассейне ПА: -0,8082
		Реакция на нитроглицерин: -0,4324
		Степень диастолического АД: +0,6939
		Степень систолического АД: +0,6908
		Триглицериды: +9,6134
		Ожирение: +0,6062
		ЛПНП: +0,6012
		Гликемия: +0,4415

Характеристика факторов, лежащих в основе ДЭП, с позиций ФА (Продолжение)		
№	Наименование фактора, дисперсия, %	Признак и его факторная нагрузка
8	Основная артерия – 3,1	ЛСК в бассейне основной артерии: +0,8888
		ССК в бассейне основной артерии: +0,8888
		Pi в бассейне основной артерии: +0,8622
9	Миокардиальная дисфункция – 2,8	Конечный систолический размер ЛЖ, см: +0,7510
		Общая фракция выброса, %: +0,6796
		Рубцовые изменения миокарда: -0,4424
		Нарушение внутрисердечной проводимости: -0,5051
		Атрофия головного мозга: -0,4322
		Трикуспидальная регургитация: -0,4044
10	Стеноз в бассейне ОСА – 2,6	Прирост ЛСК в проксимальном отделе ОСА слева: +0,7365
		Прирост ЛСК в проксимальном отделе ОСА (да, нет): +0,7206
		Девияция ОСА: +0,6135
		Стеноз ПА: +0,5398
		Деформация подключичной артерии: +0,5804
		Девияция БЦС: +0,5197
11	Стенозирующий атеросклероз БЦА – 2,3	Деформация ОСА: +0,4734
		Стеноз экстракраниального отдела БЦА: +0,6670
		Стеноз артерий каротидного бассейна: +0,6127
		Атеросклероз внечерепного отдела БЦА: +0,5605
		Стеноз подключичной артерии: +0,5181
12	Сосудистые межбассейновые взаимосвязи и мультифокальное поражение сосудов – 2,2	Изменение кровотока по БЦА: +0,4308
		Прирост ЛСК по ПА: +0,7906
		Прирост ЛСК по ПА слева: +0,7671
		ЛСК по ВСА слева: +0,7118
		Прирост ЛСК по ПА справа: +0,6449
		Девияция внечерепных отделов БЦА: +0,5558
		Атеросклероз внечерепного отдела БЦА: +0,5332
13	Нейрофункциональные проявления ДЭП – 2,16	Девияция экстрацеребрального отдела ПА: +0,5152
		Эпиактивность: +0,6851
		Очаговые изменения БЭА: +0,6649
		Обструкция выносящего тракта ЛЖ: +0,4647
14	БЦС – 2,1	Дисфункция ретикулярных механизмов: +0,4056
		Стеноз БЦС: +0,4577

Примечание. Pi – пульсовой индекс Гослинга, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, БЭА – биоэлектрическая активность.

Термин ДЭП в настоящее время признан не всеми отечественными неврологами [5], вместе с тем он широко распространен как среди практикующих врачей, так и среди специалистов, занимающихся медико-социальной экспертизой [6].

Цель настоящей работы – на основе метода факторного анализа (ФА) оценить значимость в формировании ДЭП разных патологических состояний, выявляемых при клинико-инструментальном обследовании пациентов с ДЭП, а также их сочетаний.

Материалы исследования

В группу вошли 139 человек с верифицированным диагнозом ДЭП – из них 120 мужчин и 19 женщин. Средний возраст обследованных – 47,1±7,6 года. В 2/3 случаев (n=92) имело место медленно прогрессирующее течение ДЭП, в 1/3 (n=49) – ремиттирующее. Быстро прогрессирующего течения ни в одном из анализируемых случаев отмечено не было.

Методы исследования

Всем больным выполнялись биохимические исследования крови, электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления (АД) и электрокардиография, ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных сосудов головы, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография головного мозга, рентгенография позвоночника, реоэнцефалография, электроэнцефалография. Результаты названных исследований вносились в формализованную историю, в которой они были представлены либо в абсолютных величинах, либо шифровались бинарным кодом. Каждому признаку присваивался определенный порядковый номер. В результате ФА было подвергнуто 105 признаков (параметров).

ФА применяют при наличии гипотезы о том, что существует некоторое небольшое количество факторов (латентных переменных), объясняющих корре-

ляционные связи между большим числом изучаемых переменных, описывающих наблюдение [7]. Для каждого фактора указываются процент его общей дисперсии и нагрузка каждой исходной переменной (факторная нагрузка), входящей в него.

Результаты исследования

В результате ФА всего блока признаков было выделено 14 факторов, описывающих 51% всей дисперсии модели, что считается достаточным для ее характеристики (см. таблицу).

Как видно из таблицы, наиболее значимый фактор позволил описать 7,6% дисперсии рассматриваемой системы признаков. Признаки, имеющие наибольший корреляционный коэффициент (факторная нагрузка) в данном факторе, характеризуют в подавляющем числе случаев патологические изменения позвоночной артерии (ПА) и их влияние на сосудистый кровоток. Однонаправленное (отрицательное) влияние демонстрирует наличие таких отклонений от нормы, как девиация ПА в разных ее сегментах и связанные с этим функциональные сосудистые нарушения, а именно пульсовой индекс (Pi), индекс сосудистого сопротивления (ИСС), причем в тех же сосудистых бассейнах. При этом средняя скорость кровотока (ССК) в сосудах головного мозга имеет положительный корреляционный коэффициент, т.е. она разнонаправлена коэффициентам указанных ранее признаков. Таким образом, доказываемся существенный вклад измененной ПА в формирование ДЭП. При этом имеет значение состояние ее интракраниальных и экстракраниальных сегментов. Считается, что изменение интракраниальных сегментов ПА является следствием их общей или локальной гемодинамической перегрузки, а экстракраниальных – следствием вертеброгенных воздействий [8].

Интересно, что в данный фактор вошел с отрицательным корреляционным значением и признак «периваскулярный лейкоареоз», т.е. математически доказывается прямая связь состояния кровотока по ПА с диффузными изменениями белого вещества полушарий и развитием атрофии головного мозга. Таким образом, 1-й, ведущий фактор в математической модели внутренней картины ДЭП можно вполне обоснованно обозначить как «фактор ПА», подчеркивая тем самым роль вертеброгенных влияний на мозговую кровоток.

Второй по значению фактор также отражает состояние мозгового кровотока, но уже преимущественно по основным сосудистым коллекторам, питающим головной мозг (передним, средним и задним мозговым артериями – МА). Коэффициенты корреляции между признаками внутри фактора в большинстве своем носят однонаправленный характер и свидетельствуют об изменении скоростных величин в разных, но связанных между собой сосудистых бассейнах. Наиболее значимыми являются изменения линейной скорости кровотока (ЛСК) и ССК по средним МА. Несколько меньшие корреляционные связи внутри фактора демонстрируют скоростные показатели в бассейне задних МА и в интракраниальных сегментах ПА. Разные величины корреляционных связей в одних и тех же сосудистых бассейнах, но в разных полушариях головного мозга могут свидетельствовать о неравномерности поражения церебральных сосудов. На это же указывает выявленная отрицательная корреляция внутри фактора с признаками «стеноз интракраниальных отделов сосудов», «снижение сосудистого тонуса в каротидном бассей-

не и бассейне ПА». Исходя из всего сказанного ранее, 2-й фактор можно обозначить как «фактор изменения внутримозговых сосудов».

Из представленной таблицы видно, что 3-й фактор сформировали признаки, характеризующие особенности хода (анатомические особенности) магистральных артерий головы (МАГ) и связанные с этим изменения скоростных показателей потоков крови, что, безусловно, влияет на общемозговой кровоток. Данный фактор представляет особый интерес, так как он демонстрирует значение в формировании ДЭП анатомо-функциональных изменений сосудов, а не только их атеросклеротического поражения. Кроме того, еще раз подтверждается особое значение для клиники ДЭП изменений в МАГ, и прежде всего бассейнов ПА, внутренней (BCA) и общей (OCA) сонных артерий, что соответствует выводам, сделанным при рассмотрении 1-го фактора. Исходя из сказанного, есть все основания обозначить 3-й фактор как «фактор анатомо-функциональных особенностей МАГ».

Анализ составляющих 4-го фактора позволяет вполне обоснованно, на наш взгляд, определить его как «фактор ангиоцеребральной дистонии». Сюда вошли признаки, характеризующие тонус как артериальных, так и венозных сосудов – РК (пульсовой коэффициент) – в разных сосудистых бассейнах, тонус артерий, состояние венозного оттока, а также ответ на функциональную пробу с нитроглицерином. Все признаки, вошедшие в анализируемый фактор, имеют внутри его обратную корреляционную зависимость, причем с наибольшим значением признака «снижение РК в каротидном бассейне», т.е. чем ниже величина его, тем большие значения имеют сопряженные с ним признаки: повышается тонус артерий (рефлекторно), увеличивается ИСС, улучшается венозный отток, и наоборот.

Пятый фактор интересен тем, что он статистически обосновывает связь между возрастом и скоростными показателями кровотока по сонным артериям и ПА. Как видно из таблицы, все скоростные показатели имеют отрицательный коэффициент корреляции, в то время как «возраст» и «атеросклероз аорты» – положительный. Естественно, что чем старше пациент с ДЭП, тем чаще выявляется атеросклероз аорты. В то же время наибольший корреляционный коэффициент в системе признаков 5-го фактора, но со знаком (-), имеет ЛСК по ОСА, а значит, патологические изменения в системе ОСА, ведущие к снижению ЛСК в ней, автоматически ведут к замедлению ЛСК во всем бассейне ОСА (ЛСК ВСА). Этому же способствуют изменения в ПА. В основе данного патологического процесса ФА позволяет рассматривать атеросклероз аорты, следовательно, и ее крупных стволов. Причем данные процессы сопряжены с возрастом пациентов. Таким образом, этот фактор может быть обозначен как «фактор атеросклеротических влияний на ЛСК по МАГ».

Распределение по факторной нагрузке признаков, вошедших в 6-й фактор, демонстрирует наличие устойчивых отрицательных корреляционных связей между показателями реоэнцефалографии, отражающими тонус и эластичность (ригидность) сосудистой стенки. При этом, как уже отмечалось ранее, при ДЭП большое значение имеет состояние МАГ. Из таблицы видно, что в равной степени вовлечены не только бассейны сонных артерий, но и ПА – значения корреляционных коэффициентов одинаковы и равны 0,8482. Повышение РК отражает снижение

эластичности и тонуса сосудов. С учетом того, что признак «снижение сосудистого тонуса» в тех же бассейнах носит однонаправленный РК характер, можно говорить о снижении эластичности (ригидности) сосудов при ДЭП. Это подтверждает 5-й признак, вошедший в анализируемый фактор, – «реакция на нитроглицерин», также несущий отрицательный корреляционный коэффициент. Таким образом, 6-й фактор может быть обозначен как «фактор ригидности сосудов».

Если посмотреть на 7-й фактор, то нельзя не заметить, что почти из ста признаков, подвергнутых ФА, в результате машинной обработки практически безошибочно в единую систему связанных между собой признаков вошли признаки, составляющие метаболический синдром (МС), что позволяет данный фактор обозначить как «фактор МС». Интерес данного наблюдения в том, что, во-первых, на достаточно большой выборке случаев математически обоснована оправданность выделения МС как клинически значимого явления. Во-вторых, показана особая роль МС в формировании клинического кластера ДЭП.

Восьмой фактор выделяет значение гемодинамических показателей в бассейне основной артерии, которая в анализируемых факторах еще не упоминалась, но в формировании ДЭП все-таки имеет значение, хотя и не ведущее. Скоростные показатели кровотока по основной артерии, имеющие прямую корреляционную связь внутри фактора с индексом сопротивления сосудистой стенки (Pi), свидетельствуют о вкладе и этого сосудистого бассейна в развитие ДЭП, хотя далеко не первостепенное. Данный фактор можно условно назвать «фактор основной артерии». Учитывая, что основная артерия образуется в результате интракраниального слияния ПА, можно отметить взаимосвязь 1 и 8-го факторов в патогенезе ДЭП, еще раз подчеркнув ведущую роль 1-го фактора.

Девятый фактор может быть обозначен как «фактор миокардиальной дисфункции». Анализ входящих в него признаков демонстрирует взаимоотношения между параметрами систолической функции миокарда (общая фракция выброса) и увеличением конечного систолического размера левого желудочка (ЛЖ). Функциональные нарушения миокарда имеют тесную взаимосвязь с его структурными изменениями (рубцовые изменения, недостаточность трикуспидального клапана), нарушением проводимости (по электрокардиографии) и, как с одним из следствий миокардиальной дисфункции или недостаточности кровообращения, – с атрофией головного мозга (по КТ).

Из таблицы видно, что пять из семи признаков, составляющие 10-й фактор, напрямую относятся к характеристике скоростных потоков или структурного состояния ОСА. Два оставшихся относятся к морфологии ПА и подключичной артерии. Все коэффициенты корреляции признаков, отражающих внутренние взаимосвязи 10-го фактора, имеют положительное значение, т.е. увеличение одного из параметров влечет за собой возрастание всех остальных. И ведущий признак – «прирост ЛСК в проксимальном отделе ОСА» – свидетельствует о локальном сужении ее просвета, что может быть следствием либо наличия атеросклеротической бляшки, либо анатомических особенностей. Таким образом, 10-й фактор может быть обозначен как «фактор стеноза в бассейне ОСА».

Все признаки 11-го фактора – результат данных, полученных при ультразвуковом дуплексном сканировании МАГ. Они демонстрируют положительную

корреляционную зависимость внутри фактора. Все признаки в той или иной степени отражают морфологию брахиоцефальных артерий (БЦА). Эта морфология характеризуется их сужением, в основе которого, судя по 3-му по значимости в составе фактора признаку, – атеросклероз. Таким образом, 11-й фактор может быть определен как «фактор стенозирующего атеросклероза БЦА».

Признаки, вошедшие в 12-й фактор, имеют достаточно высокие положительные корреляционные связи. Обращает на себя внимание, что схожие наборы признаков встречались и ранее, касаясь, однако, других сосудистых бассейнов и их сочетаний. Вместе с тем, как следует из таблицы, прирост ЛСК по ПА напрямую коррелирует (влияет) с ЛСК по ВСА. Учитывая, что на скоростные потоки крови по сосудам оказывают влияние эластичность и структурно-анатомические особенности их стенок, логичным является и наличие в составе 12-го фактора таких признаков, как девиация внечерепных отделов БЦА, экстракеребральных отделов ПА, атеросклеротического поражения БЦА.

Основываясь на всем изложенном, 12-й фактор можно обозначить как «фактор сосудистых межбассейновых взаимосвязей и мультифокального поражения сосудов».

Интересно, что данные нейрофункциональных проявлений ДЭП хоть и вошли в отдельный фактор математической модели пациента с ДЭП, но по своему весовому значению этот, 13-й фактор, существенно уступает факторам, отражающим сосудистую патологию и вертеброгенные влияния. Но даже в этот фактор вошел признак, наличие которого предполагает возможность циркуляторных нарушений, а именно «обструкция выносящего тракта ЛЖ». По структуре входящих в 13-й фактор признаков он может быть обозначен как «фактор нейрофункциональных проявлений ДЭП».

И, наконец, последний из рассматриваемых факторов – 14-й. В него вошел лишь один признак, имеющий статистически значимый коэффициент корреляции. Смысловое значение признака, определяющего фактор, однозначно: стенозы брахиоцефальных сосудов (БЦС) могут играть самостоятельную роль в формировании ДЭП, что, вероятно, всегда необходимо учитывать при выборе лечебной тактики. Фактор так и обозначен: «стеноз БЦС».

Выводы

1. В основе ДЭП необходимо прежде всего рассматривать структурно-функциональное состояние МАГ. Одиннадцать из представленных факторов относятся к патологии разных сосудистых бассейнов и их сочетаниям. Наибольший вклад в формирование ДЭП вносят патологически измененные внутримозговые сосуды (средние и задние МА), несколько меньший – ПА, ОСА и ВСА.
2. ФА убедительно доказал, что изменение сосудов является не только следствием их атеросклероза. На формирование ДЭП могут оказывать влияние локальные и общие гемодинамические перегрузки, вертеброгенные воздействия на сосуды, их анатомические особенности, а также функциональное состояние сосудов (ангиодистония).
3. В большинстве случаев артериальная гипертензия в формировании ДЭП не является первостепенной и определяющей. Чаще она лишь усиливает значение других механизмов. По результатам ФА артериальная гипертензия напрямую не определила фор-

мирование ни одного из наиболее значимых наборов признаков, за исключением фактора «МС». Косвенно о роли ее можно судить по изменениям интракраниальных артерий.

4. МС со всеми его компонентами может рассматриваться как значимая составляющая в структуре математической модели больного с ДЭП. Воздействие на его компоненты должно входить в комплексное лечение подобных пациентов.
5. ФА позволяет подтвердить клиническое значение миокардиальной дисфункции у пациентов с ДЭП. Оно не главенствующее, но вклад миокардиальной дисфункции в формирование циркуляторных нарушений в головном мозге убедительно обоснован в данном исследовании. При наличии у пациентов с ДЭП явлений сердечной недостаточности оправданными становятся мероприятия, направленные на улучшение систоло-диастолической функции миокарда.
6. На основании изложенного в отношении пациентов с ДЭП, направленных на обследование, может быть предложен комплекс лабораторно-инструментального обследования: рентгенологическое (рентгенография, КТ) исследование позвоночника, КТ и/или магнитно-резонансная томография головного мозга, ультразвуковая доплерография

МАГ, реоэнцефалография, электроэнцефалография, эхокардиография, биохимические исследования крови (глюкоза, холестерин и его фракции).

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
2. Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: Методические рекомендации. Под ред. Н.Н.Яхно. М.: ММА, 2000.
3. Скоромеев А.А., Скоромеев А.П., Скоромеев Т.А. Нервные болезни. Учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2005.
4. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврол. журн. 2001; 6 (2): 10–5.
5. Лихтарман Б. Несуществующая болезнь. Итоги VI Международного конгресса по сосудистой деменции. Мед. газета. 2009; 98: 14–5.
6. Ефремушкин Г.Г., Подсонная И.В. Артериальная гипертензия и дисциркуляторная энцефалопатия – что первично? Кардиосоматика. 2011; 4: 28–34.
7. Ляпкина Н.Б., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. Научные исследования в клинике: Руководство для врачей. М.: ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, 2010.
8. Одинак М.М., Михайленко А.А., Иванов Ю.С., Семин Г.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. СПб.: Питер, 1997.

— * —

