

*Медико-технологическое  
предприятие  
НЬЮДИАМЕД*

# КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

*Научно-практический  
рецензируемый журнал.  
Основан в 1995 г., Москва*

*Главный редактор П.А. Воробьев  
Первый зам. главного редактора М.Г. Глезер*

*Издательство «Ньюдиамед»*

Директор издательства:  
Буланова В.А.  
Зам. директора по рекламе:  
Рихард Г.С.

*Адрес редакции:*

*115446, Москва,  
Коломенский пр., 4, ГКБ N 7  
Кафедра гематологии и гериатрии  
Тел./факс 8-499-782-31-09  
E-mail: mtpndm@dol.ru  
Internet: www.zdrav.net  
zdravkniga.net*

*Оригинал-макет изготовлен  
издательством «Ньюдиамед»*

Зав. редакцией: Буланова В.А.  
Корректор: Чайнова С.М.  
Компьютерная верстка:  
ООО «Электронинформ»

Установочный тираж 7000 экз.

*Индекс журнала 72767*

*по каталогу агентства РОСПЕЧАТЬ  
«ГАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ»*

**Том 13  
6-2007  
(Июнь)**

*При перепечатке ссылка  
на журнал обязательна*

© Издательство «Ньюдиамед»

*При оформлении обложки  
использована работа А. Дюрера*

Формат 60x90/8

Печ. листов 9,5. Заказ

Отпечатано в ООО «Возрождение»

*Редакционная коллегия:*

**В.Н. Анисимов** зам. главного редактора  
(фундаментальная геронтология),  
**Е.И. Асташкин**,  
**Б.С. Брискин**,  
**И.Н. Денисов**,  
**Л.М. Горилловский**,  
**Ю.В. Конев**,  
**Л.Б. Лазебник**,  
**А.И. Мартынов**,  
**Е.Л. Насонов**,  
**Н.И. Некрасова**,  
**В.Е. Ноников**,  
**Л.К. Обухова**,  
**А.Д. Пальман**,  
**В.А. Парфенов**,  
**Д.В. Преображенский**,  
**Т.А. Федорова**,  
**В.В. Цурко**

*Редакционный совет:*

**Б.А. Айнабекова**  
**Р.Ш. Бахтияров** (С.-Петербург),  
**А.И. Воробьев** (Москва),  
**Л.М. Белозерова** (Пермь),  
**В.С. Гаеин** (Москва),  
**В.Г. Герасимов** (Ярославль),  
**Ф.И. Комаров** (Москва),  
**Г.П. Котельников** (Самара),  
**Х.Дж. Коэн** (Дурэм, США),  
**В.А. Насонова** (Москва),  
**В.Х. Хавинсон** (С.-Петербург),  
**А.Л. Хохлов** (Ярославль),  
**В.В. Чельцов** (Москва),  
**А.И. Яковлев** (Москва),  
**О.Г. Яковлев** (Самара)

**Издательство «НЬЮДИАМЕД», Москва, 2007**

**Редколлегия журнала «КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ»  
просит авторов оформлять статьи, направляемые в редакцию журнала,  
в строгом соответствии с правилами.**

***ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ***

- I. Журнал «Клиническая геронтология» публикует статьи, освещающие фундаментальные вопросы биологии и патофизиологии старения, особенности течения и терапии различных заболеваний в позднем возрасте, современные методы диагностики, лечения, реабилитации, ухода, деонтологические, медико-социальные аспекты гериатрии. Это передовые и оригинальные статьи, обзоры, лекции, письма в редакцию, заметки из практики, информация о новых лекарственных препаратах, конференциях, съездах, симпозиумах, рефераты статей, опубликованных в зарубежных геронтологических журналах. Статьи построены по традиционному для мировой научной периодики плану.
- II. Статья должна быть напечатана и представлена в редакцию и (обязательно) набрана на компьютере в любом текстовом редакторе в системе Windows (перенос слов не делать).
- III. Объем статьи, включая таблицы, литературу, реферат и резюме, не должен превышать 300–350 строк шрифтом не менее 12-го кегля.
- IV. В выходных данных указывается название работы, инициалы и фамилия авторов, название учреждения, в котором выполнена работа, город. Необходимо сообщить фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция будет иметь переписку, его адрес и телефон. Статья должна быть тщательно выверена автором, т. к. редакция не высылает корректуру.
- V. Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко, с указанием на полях букв алфавита (русский, латинский, греческий), а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов, букв или цифр, когда это не ясно из текста.
- VI. Таблицы должны быть компактными, иметь название, текст статей должен содержать ссылку на таблицу. Цифры в ней не должны расходиться с цифрами в тексте. Обязательна статистическая обработка со ссылкой на рассчитываемые коэффициенты.
- VII. К статье может быть приложено минимальное количество рисунков, необходимых для понимания текста. Рисунки должны быть представлены на дискете в любом графическом редакторе и в распечатанном виде. Рисунки должны быть четкими, легко воспроизводимыми и не содержать текстовых надписей и обозначений, которые можно поместить в текст или подрисуночные подписи. В тексте статьи должна быть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии, фотографии и рентгенограммы должны быть размером 6×9 см и хорошего качества.
- VIII. К статье необходимо приложить список всей цитируемой литературы в алфавитном порядке. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться в квадратных скобках цифрами в соответствии с пристатейным списком литературы. Список литературы должен быть составлен следующим образом: фамилия и инициалы автора, название статьи, название журнала, год, том, вып., стр. Пример: Серов В.В. Клини. геронтол. 1995; 1: 3–8.; Ringvold A., Davanger M. Brit. J. Ophthal. 1981; 65: 138–141.
- IX. Для книг и сборников точные заглавия по титульному листу, место и год издания. В список литературы не включаются неопубликованные работы (за исключением препринтов) и ссылки на учебники.
- X. К каждой статье должен быть приложен список ключевых слов (в русском и английском вариантах).
- XI. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие редакции или напечатаны в них, не допускается!
- XII. Редакция журнала оставляет за собой право вносить стилистические изменения, включая названия статей, термины и определения.

---

**Статьи следует направлять по адресу:**

**115446, Москва, Коломенский проезд 4, ГКБ 7. Кафедра гематологии и гериатрии  
ММА им. И.М. Сеченова, редакция журнала «Клиническая геронтология»  
E-mail: [mtprndm@dol.ru](mailto:mtprndm@dol.ru)**



УДК 616.12-008.33

## ПУЛЬСОВАЯ ВОЛНА И ПУТИ ВОЗРАСТНОЙ ИНВОЛЮЦИИ

Е.Е. Гогин

Москва

*Ключевые слова: возрастная инволюция, артериальная гипертензия, пожилой возраст*

*Key words: aged, arterial hypertension*

Статистика определила границы возрастных периодов в жизни современного человека: 60–75 лет – пожилой возраст, 75–90 – старость, более 90 – долгожители. Но люди стареют в разных темпах и по-разному. Часто опережающее клиническое значение получает инволюция сердечно-сосудистой системы, которую форсируют гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет, многие другие болезни, а также алкоголизм, курение, ожирение. К раннему патологическому постарению приводят осложнения гипертонии (инсульт) и атеросклероза, которые нередко на многие годы обгоняют

инволютивные изменения сосудов. Среди органов-мишеней атеросклероза и гипертонической болезни центральное место занимает сердце – ИБС, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность. В последние годы с развитием ЭхоКГ определено, что дисфункция сердца, как правило, начинается с диастолической и лишь позднее становится и систолической. Но еще раньше и быстрее развивается с возрастом дисфункция «периферического сердца».

Углубленно изучал кровообращение в его артериальном секторе Михаил Владимирович Яновский – крупнейший отечественный тера-

певт на рубеже XX века. Он предложил приводимую здесь образную описательную формулировку не из терапевтических посылок, но раньше других оценив важнейшее значение сосудистого звена в патологии кровообращения. Поэтому именно ему довелось не только сразу оценить возможности количественного определения уровня диастолического АД, но и способствовать внедрению в клинику простейшего и поразительно высокоинформативного аускультативного метода измерения АД. Уже с 1901 г. он искал решения этой проблемы и воспользовался наблюдениями молодого хирурга Н.С. Короткова о шумовых феноменах, которые тот впервые обнаружил у раненых с повреждением крупных артерий и артериовенозными аневризмами на фронте Русско-японской войны. Как подметил Коротков, подобные шумы возникают также при пережатии плечевой артерии манжетой или фонендоскопом. Случайная находка подсказала Николаю Сергеевичу, что аускультация сосудов обещает нечто большее, чем интересующие военного хирурга симптомы. По возвращении в клинику Санкт-Петербургской академии он в 1905 г. сделал доклад на расширенном заседании врачей. Закрывая прения по докладу, Михаил Владимирович Яновский отметил преимущество нового метода измерения АД и добавил, что Н.С. Коротков обнаружил «талантливость и остроумие», анализируя причины возникновения шума при пережатии сосуда. Не все современники и последователи разделяли интерес М.В. Яновского к проблемам периферического кровообращения, предложенное им название «периферическое сердце» показалось нелепым — концепция опережала свой век.

Однако по мере накопления фундаментальных знаний она стала понятнее. Выброс крови из левого желудочка сердца в аорту продолжается менее трети времени сердечного цикла, затем клапан захлопывается (на кривой давления в аорте это обозначается инцизурой на нисходящем колене систолической кривой). Сердце в диастоле пополняет объемы крови в желудочках и в поддержании АД не участвует до следующего выброса. А антеградный кровоток в аорте, артериях и капиллярах продолжается в течение всей диастолы. При этом сохраняется прежнее распределение его по тем же, что и в систолу, бассейнам как в покое, так и при различных нагрузках. На уровне микроциркуляторного русла кровоток почти не испытывает пульсовых пере-

падов — равномерность его особенно важна для тонкостенных капилляров. Сила, обеспечивающая диастолический период (а он вдвое длилнее систолического), вполне понятна — это эластичность сосудов компрессионной камеры, «котла» — в систолу их объем увеличивается, депонируя часть выброса, демпфируя перепад АД, в диастолу — возвращается к исходному. Ультразвуковые методы сделали оценку податливости артерий доступной в клинической практике (в частности, плечевой артерии), модной темой для динамического изучения параметров гемодинамики.

Существенно, что только главная магистраль большого круга кровообращения — аорта — лишена мышечной оболочки. Уже ее ветви относятся к мышечно-эластическим сосудам и, значит, кроме базального (постоянного за счет податливости стенки), характеризуются активно регулируемым мышечным тонусом, который изменяется в зависимости от рабочего состояния органов и тканей, снабжаемых соответствующим сосудом. Тонус крупных сосудов изменяется в соответствии с объемом кровотока, пропускаемого к микроциркуляторному руслу. Основным распределительным порогом являются резистивные сосуды — мелкие артерии и артериолы, «краны сосудистой системы» (по выражению И.М. Сеченова, не менее образному, чем «периферическое сердце»).

Среднее гемодинамическое давление на всем протяжении артерий от сердца до резистивного отрезка не снижается, его считают равным давлению в аорте (хотя показатели АД в аорте — систолический и диастолический показатели — больше, чем на ее разветвлениях, что зависит от прохождения пульсовой волны и гемодинамического удара).

Ученик и продолжатель дела М.В. Яновского Н.Н. Савицкий, получивший университетское физико-математическое образование в дополнение к врачебному, внес свой вклад в учение о периферической гемодинамике, несмотря на то, что в его распоряжении был тогда только сконструированный им самим механокардиограф с оптической регистрацией тахоосциллограммы. Н.Н. Савицкий разработал учение об удельном и должном периферическом сопротивлении, об эукинетическом кровообращении и о гипо- и гиперкинетических формах артериальной гипертонии (гипертониях «сопротивления» и «объема»), а также о рабочем периферическом со-

противлении). В числе корифеев отечественной кардиологии имени Савицкого не упоминают, хотя он в течение 26 трудных лет (1936–1962) руководил ведущей терапевтической кафедрой и клиникой Военно-медицинской академии, его фундаментальные интересы по гемодинамике недооценивались клиницистами, а за рубежом не получили должной известности.

Еще в начале XIX века углубленно заинтересовавшийся проблемами гемодинамики Пуазель (1799–1869), врач по образованию и первоначальной профессии, вынужден был столь фундаментально исследовать законы гидродинамики, что известен как великий физик. Физиологи XIX в. Морей, Махомед, Маккензи разработали методы сфигмографии и внесли свой вклад в анализ кривой давления в артериях. Однако механическое поведение больших артерий – это чрезвычайно сложный комплекс механизмов реализации упруговязких (эластических) свойств артериальных сосудов, обеспечивающих координацию и адаптивность кровообращения к нагрузке. Каждый из сегментов артериального дерева имеет свое предназначение и функциональную характеристику – от лишенной мышечного слоя «самой эластичной» аорты и мышечно-эластических ее ветвей («компрессионная камера») до резистивных, преимущественно мышечных мелких артерий, артериол и прекапилляров с их мощными циркулярными жомами. Разработанная Виндкесселем техническая модель артериальной системы отдельно рассматривает проводящую («шланг») и буферную («узкий наконечник») слагаемые, но в артериальном русле эти функции неравномерно рассредоточены. Другой недостаток этой «пожарной модели» состоит в том, что она исходит из допущения, что скорость пульсовой волны неизменная величина, а это совсем не так.

Только в последние годы осознана важнейшая роль структурно-функциональных характеристик артерий в развитии кардиоваскулярных болезней, ускоряющих темпы возрастной инволюции сердечно-сосудистой системы. Была создана группа «экспертного консенсуса» неинвазивного исследования артерий для согласования методического изучения, клинических оценок напряженности и податливости артерий, для анализа кривой пульсового давления и установления роли отраженной волны.

Скорость кровотока и скорость распространения пульсовой волны – две различные, физи-

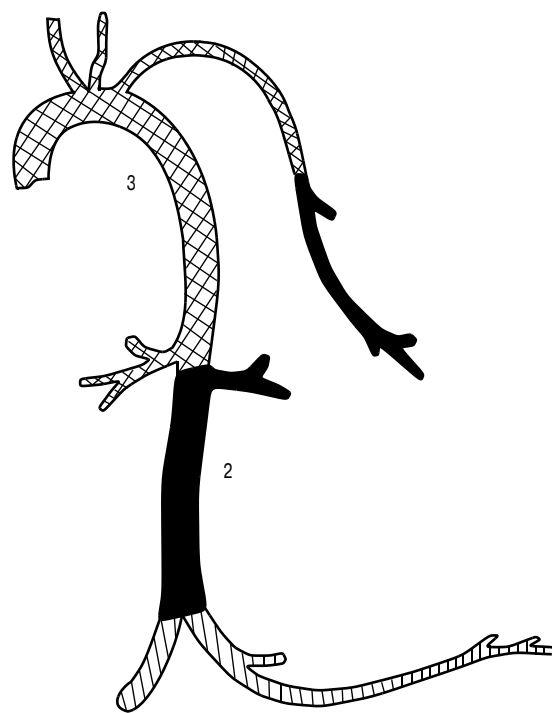


Рис. 1. 1 – 1-й выброс ЛЖ; 2 – 2-й выброс ЛЖ; 3 – 3-й выброс ЛЖ (по Уиггерс). ЛЖ – левый желудочек.

чески обособленные величины: пульсовая волна достигает артерий стопы уже через 0,2–0,3 с после систолы желудочка, а новая порция крови – не ранее, чем через 2–3 с после выброса: скорость осевого кровотока в брюшной аорте не более 20 см/с, в бедренных артериях – около 15 см/с (рис. 1), скорость же распространения пульсовой волны в сосудах эластического типа – Сэ, по данным Н.Н. Савицкого, у мужчин в молодом возрасте (21–30 лет) – 600 см/с, а в сосудах мышечного типа – См – переменное и существенно выше – 700–800 см/с – шире разброс, который зависит от активного мышечного тонуса сосудистой стенки (как и модули их упругости Ем/Еэ). Созданное сокращением левого желудочка сердца давление передается по жидкости, заключенной в ограниченный объем сосуда, подобно тому, как передавалась бы по стержню. При этом скорость проведения волны давления по мягкой растяжимой трубке (модель аорты в молодости) значительно меньше, чем по ригидной (в старости) (рис. 2). В разветвленной системе артерий пульсовая волна распространяется по всем ветвям. В симметричных сосудах после бифуркации при равнозначности модулей упругости – с одинаковой скоростью, которая служит мером плотности и тонуса артерий.

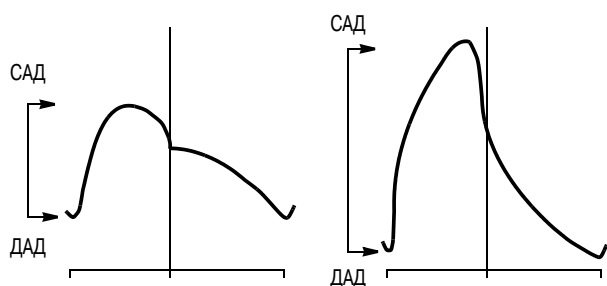


Рис. 2. Динамика давления в аорте на протяжении сердечного цикла (суммарно пульсовой и отраженной волны). Влияние гипертензии на конфигурацию кривой давления в аорте у молодого нормотензивного пациента (слева) и у пожилого пациента с изолированной систолической гипертензией (правая кривая). Стрелками обозначен диапазон пульсового давления. Слева от рассекающих вертикалей — период систолы, справа — диастолический период.

У молодого здорового человека кровоток в крупных и средних артериях препятствий не встречает, градиент давлений не возникает до мелких артерий резистивного типа. По мере деления артериального дерева суммарный просвет сосудистого русла шире, скорость кровотока снижается (так быстрая река, разливаясь вширь, течет медленнее); уменьшается также пульсовой перепад, систолическое и диастолическое АД сближаются со среднегемодинамическим показателем, который является интегралом всех непрерывно меняющихся в течение сердечного цикла значений.

В юности в период систолы растяжимая аорта расширяется и депонирует до 50% выброса левого желудочка. Но чем меньше эластичность и податливость артерий к старости, тем меньший дополнительный объем крови способна вместить во время систолического выброса левого желудочка компрессионная камера, тем выше становятся статистические показатели АД, больше постнагрузка на левый желудочек, тем заметнее снижается давление к концу диастолы (особенно при редком пульсе). У пациентов, длительно страдающих гипертонической болезнью с повышением диастолического АД, показатели могут стать даже ниже нормальных. В этих случаях диагностируют изолированную систолическую гипертонию и справедливо расценивают такую динамику не как облегчение болезни, а как критерий её осложненного течения.

Врач, прощупывая пульс, получает самую неотложную информацию о его наполнении, о частоте сердечных сокращений, об аритмиях, а

иногда также предварительные диагностические сведения о пороке аортального клапана (пульс быстрый и высокий — *celer et altus* — при недостаточности, или малый, медленный — *parvus* — при стенозе), об асимметрии на руках (уплотнения артерий, атеросклероз), при констриктивном перикардите возникает зависимость от фазы дыхания, на вдохе пульс почти исчезает. А о физических основах гемодинамики врачи обычно не задумываются. И по этой причине возникают досадные заблуждения. Не так давно широкое распространение имело представление о «регионарной гипертензии» — дескать, хотя давление на плечевой артерии нормальное (соответственно с этим такое же в аорте), в мозговых артериях оно может быть резко повышенным. Вспомнить об этих представлениях стоит только для того, чтобы убедиться, сколь далеки бывают врачи от размышлений о законах кровообращения — ведь очевидно, что при таких соотношениях давления в аорте и на местах возник бы стремительный обратный ток крови из мозгового русла по сонным артериям в аорту. Однако и сегодня можно встретить оговорки, что в норме систолическое АД на периферии больше, чем в аорте, поскольку сосудистое периферическое сопротивление прогрессивно возрастает по мере удаления от сердца.

На всем протяжении макрососудистого русла у здорового молодого человека препятствий кровотоку нет, градиента давления не возникает, но на уровне мелких артерий — резистивного сектора гемодинамические показатели изменяются, здесь определяется распределение кровотока в зависимости от функциональной потребности органов и тканей, при меняющихся рабочих нагрузках (рис. 3). Это относительно небольшой по протяженности вставной отдел между магистральными артериями и капиллярной сетью. В гладкомышечном слое резистивных артерий, особенно прекапилляров и шунтов, имеются кольцевые жомы, своего рода сфинктеры, способные полностью перекрыть кровоток в определенные секторы капиллярного русла. Здесь формируется периферическое сопротивление, АД снижается до капиллярного, градиент давления достигает 75% по показателю среднего АД — со 100 мм рт. ст. до 20, здесь потребляется более 3/4 энергии левого желудочка сердца. Высокое периферическое сопротивление резистивных сосудов не может, конечно, повысить внутрисосудистое давление, как не повышает

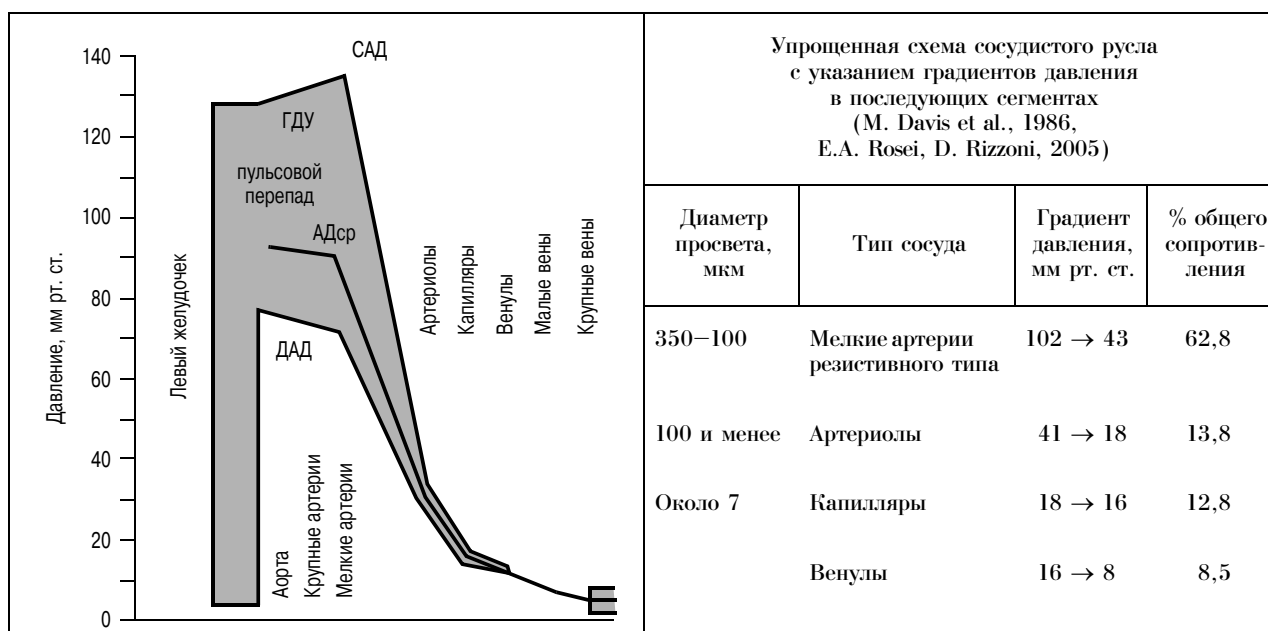


Рис. 3. Профиль давления в артериальном русле большого круга кровообращения.

его бляшка или стеноз артерии, но оно создает градиент давления между приносящим отрезком сосуда и его периферией. И хотя за этот счет может ускоряться кровоток, но — главное! — ограничивается объем протекающей крови, вплоть до ишемии при нагрузках.

Необходимость столь жесткого барьера продиктована широтой диапазона рабочих нагрузок при различных жизненных обстоятельствах (рис. 4): приток крови к коже возрастает в определенных условиях в 18 раз; кровоток в мускулатуре в покое всего 3 мл/мин на 100 г ткани, но при физической нагрузке увеличивается в 20 раз. Коронарный кровоток даже в условиях основного обмена больше, чем в мышцах, но при физических нагрузках он может возрастать еще в 6 раз — это коронарный резерв, обеспечиваемый при нормальных коронарных артериях. При атеросклерозе происходит неравномерное ограничение кровотока в русле той или иной эпикардиальной артерии, возникают регионарная ишемия и очаговые изменения. С возрастом (артериосклероз) и при гипертонической болезни преобладает поражение микроваскулярного русла диффузного характера.

Коронарное русло, конечно, не самое характерное для периферических регионов, зато жизненно важное, а главное, с тех пор, как в клиническую практику вошли инвазивные и контрастные исследования в качестве «золотого стандарта», нарушения коронарного кровообра-

щения наиболее разнообразно изучены (коронароангиография), к тому же из-за неравномерности атеросклеротического поражения и особенностей русла каждой коронарной артерии здесь особенно наглядны сопоставления изменений перфузии в них. Поэтому модель коронарной гемодинамики очень обогатила представления о вариантах патологии микроциркуляторного русла. При коронароангиографии хорошо видно, как нарушения, возникающие со сторо-

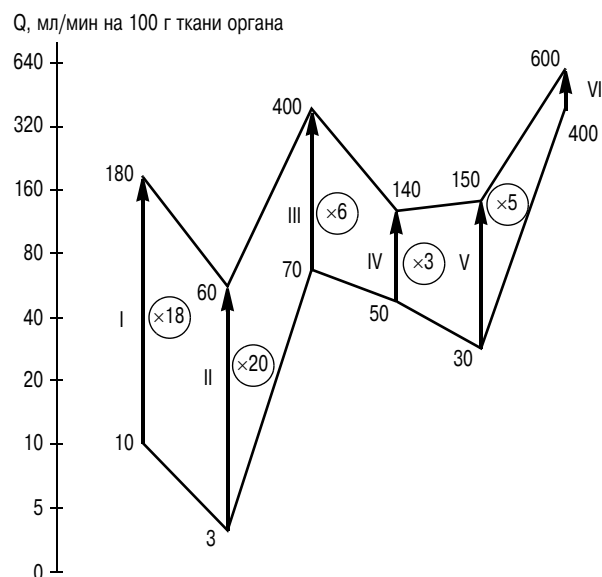


Рис. 4. Соотношения объема кровотока в покое и при нагрузке I — в коже перфузия возрастает в 18 раз, II — в мышцах в 20, III — в миокарде в 6, IV — в мозге в 3, V — в печени в 5, VI — в почке резкие колебания, как правило, не допускаются.

ны микроваскулярного русла, отражаются на кровотоке по соответствующим эпикардальным ветвям: ретроградное замедление прохождения контраста, неравномерность (толчками) кровотока, образование малоподвижного пристеночного слоя. Пока эпикардальные артерии не изменены атеросклерозом и возрастной инволюцией, они не составляют заметного сопротивления кровотоку, в них не возникает градиента давления: на подходе к резистивным интрамуральным сосудам АД почти равно аортальному, и потому так называемый фракциональный резерв коронарного кровотока — FFR (Fractional Flow Reserve) приблизительно равен 1. Объем коронарного кровотока полностью зависит от тонуса сосудов сопротивления — при их дилатации он существенно возрастает, определяя коронарный резерв. Атеросклеротическое сужение проксимальных сосудов более чем на 60% просвета, особенно протяженное, приводит к повышению сопротивления кровотоку в суженном сосуде, показатель FFR уменьшается, ограничивая резервный объем кровоснабжения миокарда при нагрузках. Даже и при отсутствии локальных стенозов склеротические изменения венечных артерий, гипертензионная гипертрофия их стенки — ремоделирование, а также возрастное снижение эластичности и податливости пульсовой волне в немалой степени повышают сопротивление субэпикардальных стволов и при FFR менее 0,8 ограничивают максимальную коронарную перфузию. Коронарное микрососудистое русло — периферическое звено венечного кровообращения — интрамуральные артерии, включая артериолы диаметром менее 0,1 мм. Это резистивные сосуды, осуществляющие распределительные функции и обеспечивающие потребный объем поступления крови в микроциркуляторное русло во время диастолы желудочков (поскольку сокращение левого желудочка практически прерывает кровоток в них во время систолы). Интрамуральные артерии в нормальных условиях успешно реализуют коронарный резерв CFR, измеряемый соотношением кровотока при максимальной вазодилатации и базисного (при отсутствии нагрузок). Коронарный резерв, т. е. прирост объема кровотока при нагрузке, в условиях фармакологической дилатации достигает 500% у лиц с нормальным АД, но может снижаться до 40% при гипертензионном ремоделировании коронарных артерий и гипертрофии левого желудочка (B. Levi, 2003).

У ряда пациентов микроваскулярные нарушения заявляют о себе характерными приступами стенокардии, сопровождающимися изменениями ЭКГ. Микроваскулярные нарушения не только приводят к учащающимся приступам безболевой ишемии и стенокардии, но и могут послужить причиной тромбирования и развития инфарктов миокарда мелкоочаговых, субэндокардиальных, интрамуральных, при которых коронаротромбоз бывает обусловлен нарастающими расстройствами микроциркуляции, а не разрушающейся бляшкой магистральной артерии.

В периферических областях кровообращения (нижние и верхние конечности) выраженные изменения кровотока при физических нагрузках, естественно, так же, как в коронарном русле, сопровождаются изменениями кровотока по магистральным сосудам. Это должно обеспечиваться повышением мышечного компонента тонуса при уменьшении потребности в кровотоке в покое и снижении его до базального (эластического) при нагрузке — аналогично феномену Бейлиса. На «нерегулируемом режиме» находится только аорта, но возрастным и атеросклеротическим изменениям она подвержена в полной мере, притом аневризмы, разрывы и расслоения ее встречаются чаще, чем стенозирование, в отличие от преимущественно мышечных артерий.

В последние годы успехи инструментальной диагностики позволили значительно улучшить анализ сфигмографии и не только уточнить скорость антеградной пульсовой волны, но и надежно различить на фоне ее волну отраженную, возвратную, эховолну, распространяющуюся от периферии к корню аорты. Авторы публикаций считают, что в норме эховолна возвращается к сердцу только после начала диастолы и даже способствует коронарному кровотоку (устья коронарных артерий расположены в устьях аорты), не перегружая при этом левого желудочка (клапан закрыт), но ситуация изменяется с возрастом и при патологических изменениях аорты — по уплотненным сосудам скорость волны давления возрастает, и она подходит к корню еще до завершения систолы и существенно повышает нагрузку на левый желудочек. В этом видят один из механизмов гипертрофии сердца и развития его недостаточности. Вряд ли, однако, это заманчивое суждение доказательно (рис. 5).

В век ракетостроения и огнестрельного оружия нетрудно понять, что систолический выброс левого желудочка не может не вызывать «отдачи



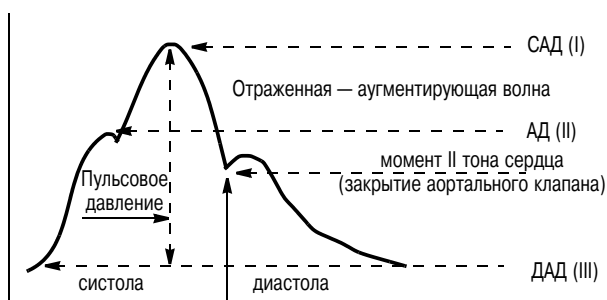


Рис. 5.

или отката». Вряд ли можно сомневаться, что в основном он формируется там, где антеградная волна встречает сопротивление, т.е. на границах резистивного сектора. Отраженная волна накладывается на основную пульсовую волну, усиливая, увеличивая ее давление, аугментируя ее — момент их интерференции получает отражение на восходящем колене кривой давления систолического периода небольшой инциzurой (В.М. Емельяненко, 2007). Под аугментацией понимают разницу между антеградным пиком (АД (II) на рис.5) и вершиной систолической кривой давления (САД (I) — прибавку к нему. (Индексом аугментации —  $Alx$  — называют долю этой прибавки по отношению к пульсовому давлению.)

Продвижение крови по артериальному руслу также характеризуется неоднородностью потока: осевой слой перемещается быстрее других, при лапидарном кровотоке транспортируя основную массу эритроцитов, пристеночные слои продвигаются заторможенно — к ним тяготеют лейкоциты и тромбоциты. Последние при малейших повреждениях эндотелия образуют множество гликопротеиновых рецепторов Пв/Ша, с резким повышением адгезивного потенциала (активизация, готовность к тромбообразованию). В устьях боковых ветвей и бифуркаций часто возникает турбулентность кровотока с завихрениями и застойными пунктами, где облегчено образование атероматозных бляшек и атеросклеротического стенозирования.

Таким образом, морфологическая структура артериальных сегментов соответствует их функциональному предназначению. Они подвержены разным патологическим процессам, служат плацдармом нозологически разграниченных болезней, впрочем, часто ассоциированных и клинически переплетающихся, взаимоотноещаю-

щих, ведущих к сходным осложнениям. Однако для точной диагностики и оптимизированного лечения необходимо оценивать вклад каждого в индивидуально сложившуюся у пациента болезнь, «каскад» болезней.

*Аорта, крупные и средние артерии*, постоянно испытывающие пульсовые перепады давления, это сфера холестериновых атак на эндотелий, развития атероматоза, атеросклероза, массивных или точечных обызвествлений — всегда выборочных и неравномерных, нередко мультифокальных: аорта, церебральные сосуды (главным образом, сонные артерии), коронарное русло (ИБС), артерии нижних конечностей (перемежающаяся хромота), почечные артерии, чревный ствол, сосуды других локализаций. *Резистивное русло* — зона формирования и закрепления гипертонической болезни, гиперфункции тканевого звена РАС, эндотелий-зависимого ремоделирования сосудов (в отличие от магистральных сосудов, которые при ГБ вовлекаются, как и другие органы-мишени, вторично). Сахарный диабет особенно активно повреждает *микроциркуляторное русло* (диабетические нефро- и ретинопатии, диабетическая стопа). Эти заболевания сердечно-сосудистой системы способны вызвать раннюю инвалидизацию, приводить к патологическому старению. Возрастная инволюция сосудов имеет собственную клиническую характеристику: она универсальна, сосуды, хотя и уплотняются, склонны скорее к удлинению (извитость височных артерий, S-образная извитость внутренних сонных артерий, C-образная извитость общих сонных артерий по данным цветового дуплексного сканирования) и к аневризматическому расширению, чем к стенозированию и обызвествлению.

Лечебные назначения направлены на снижение риска ассоциированных с возрастом болезней: при гипертонической болезни базисными являются ингибиторы АПФ; при атеросклерозе — статины; при сахарном диабете — инсулины. Дозы других препаратов у пожилых больных должны быть сниженными и применяются они не постоянно, только по дополнительным проходящим показаниям. А главное средство от старения — подвижный, активный образ жизни, добрые семейные и социальные контакты, ограничение вредных привычек и сбалансированное питание.

Поступила 25.04.2007

УДК 616.12-053.9

## ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ НА ВОЗРАСТЗАВИСИМОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОСУДОВ ЭЛАСТИЧЕСКОГО, МЫШЕЧНОГО И СМЕШАННОГО ТИПА

Е.Д. Голованова, В.А. Милягин, И.В. Милягина, М.В. Грекова,  
В. В. Коптева, Т.В. Осипова

*Смоленская государственная медицинская академия*

Изучены показатели скорости распространения пульсовой волны по сосудам преимущественно эластического, мышечного и смешанного типов у 105 пациентов мужского пола с артериальной гипертонией в возрасте 32–98 лет и у 64 пациентов с нормальным АД. Данные исследования показали прямой возрастзависимый характер ремоделирования сосудов мышечного и смешанного типа; в то время как старение сосудов преимущественно эластического типа происходит нелинейно. Наличие артериальной гипертонии вызывает ремоделирование сосудов всех типов уже в зрелом возрасте, увеличивая не только скорость старения сосудистой стенки, но и интегральный биологический возраст.

*Ключевые слова: ремоделирование кровеносных сосудов, биологический возраст, артериальная гипертония*  
*Key words: remodeling of blood vessel, biological age, arterial hypertension*

Актуальной задачей геронтологических исследований является изучение физиологических и патологических аспектов старения сосудов и оценка влияния на них различных факторов риска.

Биологическими маркерами степени старения организма являются показатели, для которых доказано их изменение с возрастом. Различают интегральные и парциальные модели биологического возраста. Интегральные построены на основе маркеров, характеризующих состояние организма в целом — нервно-психические тесты, физиологические параметры дыхательной, сердечно-сосудистой систем и др. Парци-

альные модели формируются на принципе подбора показателей, отвечающих лишь за одну из физиологических систем [1]. Для определения биологического возраста сосудистой стенки не подходят антропометрические, физиологические, нервно-психические маркеры, используемые в интегральных моделях. Известно, что именно кардиоваскулярные маркеры старения [8], в частности, скорость распространения пульсовой волны в значительной степени определяет биологический возраст человека, характеризует степень ремоделирования стенки сосуда и рассматривается как независимый прогностический признак, отражающий риск заболевае-

мости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [10, 12].

Морфологическую основу сосудистой стенки составляет соединительнотканый волокнистый каркас со встроенными в него гладкомышечными элементами. Преобладающим материалом артериальной стенки являются эластиновые, коллагеновые волокна и гладкомышечные клетки, причем их содержание значительно отличается в центральных и периферических сосудах: в аорте доминирует эластин, в периферических сосудах преобладают коллаген и гладкомышечные клетки [9]. При уменьшении растяжимости сосудистой стенки, т. е. увеличении ее жесткости, изменяется скорость распространения пульсовой волны [2]. Основным фактором, влияющим на растяжимость сосуда, наряду с возрастом является наличие у пациента артериальной гипертензии (АГ). Установлена зависимость снижения растяжимости восходящего отдела аорты от уровня АД методом магнитно-резонансной томографии [5].

Возрастная перестройка сосудистой стенки в сосудах преимущественно эластического, мышечного и смешанного типа протекает с различной скоростью из-за различного соотношения коллагена и эластина. Поэтому снижение эластичности (ремоделирование) сосудистой стенки, приводящее к ее ригидности, имеет свои особенности, связанные с типом сосуда, возрастом человека и наличием факторов риска, в частности, артериальной гипертензии, в целом влияя на интегральный биологический возраст конкретного индивидуума.

Интерес исследователей к изучению показателей, связанных с прижизненной оценкой морфофункционального состояния сосудистой стенки, определяется актуальностью роста сердечно-сосудистых заболеваний, особенно артериальной гипертензии, не только в пожилом и старческом, но и в зрелом возрасте [4, 7].

Для определения ремоделирования сосудистой стенки, помимо ультразвуковых методов, магнитно-резонансной ангиографии, все большее распространение получает реально доступный неинвазивный метод определения скорости распространения пульсовой волны с помощью объемной сфигмографии [6].

Цель исследования состояла в изучении структурно-функциональных изменений сосудов преимущественно эластического (аорта), мы-

шечного (плечевая артерия) и мышечно-эластического (магистральные артерии нижних конечностей) типа, в зависимости от возраста и наличия АГ, по скорости распространения пульсовой волны, и определении взаимосвязи календарного, интегрального биологического возраста и биологического возраста сосудов с показателями ремоделирования сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией и нормотонией.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 105 пациентов мужского пола с АГ I–III ст. или изолированной систолической АГ (ДАГП-2003) которые были разделены на группы по возрасту: 32–59 лет ( $n = 32$ ), 60–79 лет ( $n = 34$ ), 80–98 лет ( $n = 39$ ). Группу контроля составили 64 пациента мужского пола идентичных возрастных групп: 30–59 лет ( $n = 32$ ), 60–79 лет ( $n = 14$ ), 80–98 лет ( $n = 18$ ) с АД в диапазоне 110/60–139/89 мм рт. ст.

Скорость распространения пульсовой волны определялась лодыжечно-плечевым методом на аппарате «VaSera-1000» (фирмы Fucuda Denshi, Япония). Регистрация пульсовых волн осуществлялась с помощью манжет для измерения АД объемной сфигмографией на 4 конечностях, поэтому результаты исследования не зависели от точности наложения сфигмографических датчиков над исследуемыми сосудами в отличие от классического (каротидно-фemorального) метода определения этой скорости. Принципиальным преимуществом аппарата «VaSera-1000» была также возможность определения индекса CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index – сердечно-лодыжечного сосудистого индекса), позволяющего оценивать истинную жесткость сосудистой стенки вне зависимости от уровня АД.

Посредством основного режима определяли показатели скорости распространения пульсовой волны, характеризующие состояние сосудов преимущественно мышечного (плечевая артерия) и смешанного (магистральные сосуды нижних конечностей) типа. Рассчитывали:

1.  $ab$ -PWV – среднее суммарное значение скорости распространения пульсовой волны между правым плечом и правой (R-PWV) и левой (L-PWV) голенью.

2. B-PWV – скорость распространения пульсовой волны по правой плечевой артерии с помощью записи ФКГ (II тона) и плечевой объемной сфигмограммы.

С помощью верифицирующего режима с использованием дополнительных аморфных датчиков получали информацию о сосудах преимущественно

эластического типа (скорость распространения пульсовой волны по аорте — A-PWV) путем записи пульса на сонной и бедренной артериях и ФКГ (II тона) — одновременно рассчитывался индекс жесткости аорты CAVI.

Биологический возраст сосудов определялся по графику с учетом полученных значений ab-PWV, а также календарного возраста пациента, введенного в меню программы, и стандартного статистического отклонения PWV.

Интегральный биологический возраст определялся по методике НИИ геронтологии АМН Украины с использованием стандартного набора маркеров методом линейной регрессии. Комплекс тестов для оценки биологического возраста включал: физиологические (систолическое АД, диастолическое АД, пульсовое АД, задержка дыхания после выдоха), нервно-психические (статическая балансировка на левой ноге, символичный тест Векслера) и психологические показатели (тест субъективной оценки здоровья (СОЗ) в баллах с помощью анкеты из 29 вопросов).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statgraphics Plus 5.0. Для каждой группы рассчитывались средние величины (M), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD). В первую очередь определялся характер распределения переменных. Данные, полученные в ходе исследования, были как параметрическими, так и непараметрическими. При нормальном законе распределения применялся критерий Стьюдента: парный — для сравнения двух зависимых выборок и непарный — для независимых. При ненормальном распределении использовались критерии Манн-Уитни и Вилкоксона. Применялся корреляционный анализ между двумя количественными переменными по Пирсону для параметрических и Спирмену для непараметрических данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования определялась скорость распространения пульсовой волны по сосудам преимущественно эластического, мышечного или смешанного типа для всей выборки пациентов. У лиц контрольной группы (рис. 1) в возрасте 30–59 лет эта скорость по сосудам всех типов была в пределах нормальных значений (ab-PWV —  $12,2 \pm 0,9$  мс; B-PWV —  $6,6 \pm 1,0$  мс; A-PWV —  $6,8 \pm 1,9$  мс; CAVI —  $6,7 \pm 1,7$ ). В возрастной группе 60–79 лет наблюдалось увеличение скорости распространения пульсовой волны по сосудам мышечного

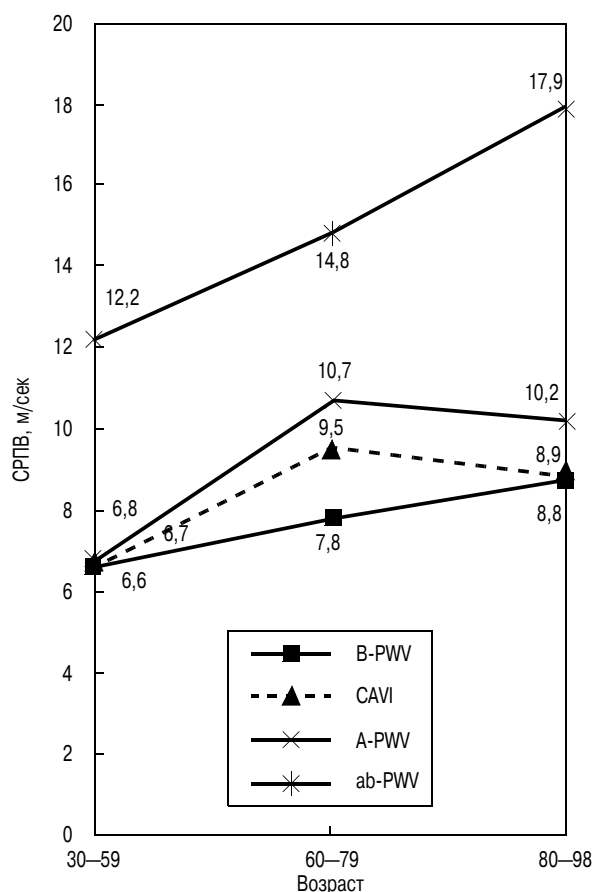


Рис. 1. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) у пациентов контрольной группы. B-PWV — по правой плечевой артерии; A-PWV — по аорте; ab-PWV — правое плечо—правая (левая) голень; CAVI — индекс жесткости аорты.

и смешанного типа в сравнении со зрелым возрастом (ab-PWV —  $14,87 \pm 2,9$  мс,  $p < 0,01$ ; B-PWV —  $7,8 \pm 2,1$  мс,  $p < 0,01$ ). В возрасте 80–98 лет наблюдался дальнейший рост СРПВ по сосудам этих типов (ab-PWV —  $17,9 \pm 2,7$  мс,  $p < 0,01$ ; B-PWV —  $8,8 \pm 1,9$  мс,  $p < 0,01$ ). Анализ данных изменения сосудов преимущественно эластического типа показал, что наибольшие значения скорости распространения пульсовой волны по аорте были у лиц 60–79 лет ( $10,7 \pm 2,4$ ,  $p < 0,01$  по сравнению со зрелым возрастом). При сравнении их с группой долгожителей (80–98 лет) статистически достоверной разницы в скорости распространения пульсовой волны по аорте не отмечено. Аналогичная зависимость наблюдалась и по индексу жесткости аорты CAVI. Полученные данные согласуются с таковыми исследования S. Meaume с соавт. [11], показавшими, что у больных старше 70 лет дальнейшее увеличение возраста не оказывает

существенного влияния на скорость распространения пульсовой волны, хотя, как и у молодых, определяется зависимость этого показателя от АД, частоты сердечных сокращений и индекса массы тела, что указывает на отсутствие прямого влияния возрастного фактора на скорость старения стенки сосудов преимущественно эластического типа при отсутствии АГ в отличие от сосудов смешанного и мышечного типа.

У пациентов основной группы с АГ (рис. 2) скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного и смешанного типов была достоверно выше в возрастных группах 30–59 лет (ab-PWV –  $14,5 \pm 1,9$  мс,  $p < 0,01$ ; B-PWV –  $7,6 \pm 1,2$  мс,  $p < 0,01$ ) и 60–79 лет (ab-PWV –  $18,6 \pm 3,4$  мс,  $p < 0,05$ ; B-PWV –  $8,5 \pm 1,3$  мс,  $p < 0,05$ ) по сравнению с лицами с нормотонией идентичного возраста. Максимальные значения скорости распространения пульсовой волны для сосудов смешанного типов были у лиц в возрасте 80–98 лет ( $19,1 \pm 1,4$ ;  $p > 0,05$ ), однако ста-

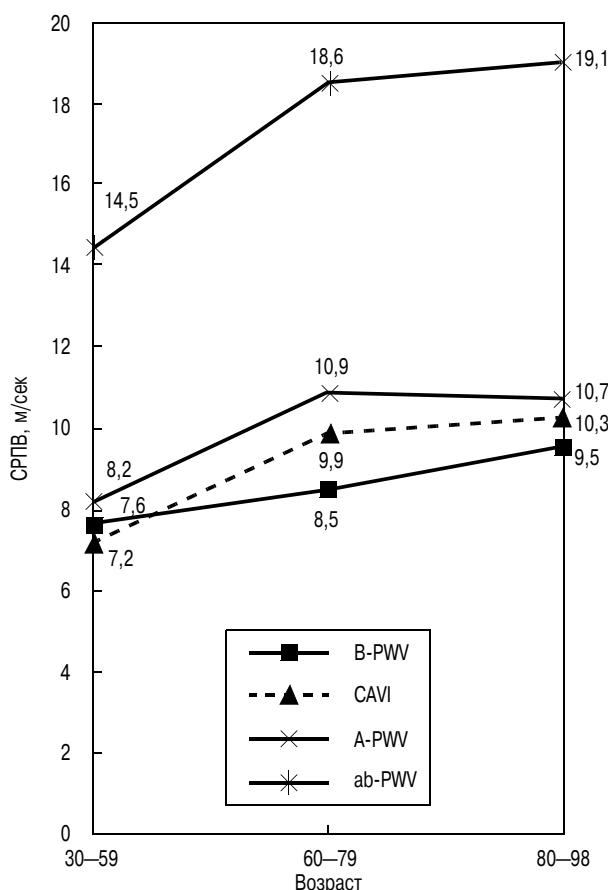


Рис. 2. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) у пациентов основной группы с АГ. B-PWV – по правой плечевой артерии; A-PWV – по аорте; ab-PWV – правое плечо–правая (левая) голень; CAVI – индекс жесткости аорты.

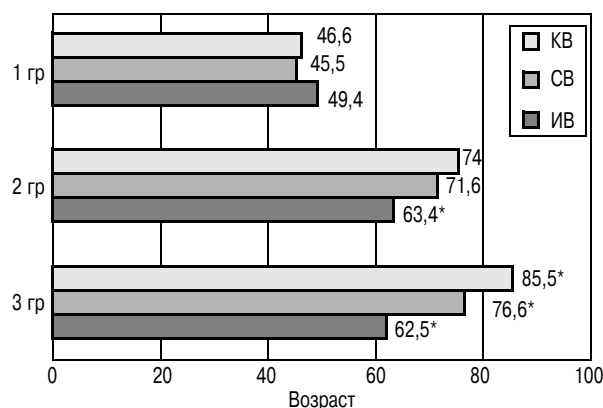


Рис. 3. Данные сравнения средних значений календарного (KB), биологического возраста сосудов (CB) и интегрального биологического возраста (IB) у пациентов с нормальным АД.

1 группа – 30–59 лет; 2 группа – 60–79 лет; 3 группа – 80–98 лет.

\* –  $p < 0,001$ .

тистической значимой разницы с нормотониками в этой возрастной группе не выявлено. Скорость распространения пульсовой волны по аорте ( $8,2 \pm 2,5$  мс;  $p < 0,01$ ) и индекс CAVI ( $7,2 \pm 1,2$ ;  $p < 0,01$ ) были достоверно выше у пациентов с гипертонией в зрелом возрасте; в возрастной группе 60–79 лет достоверных различий с лицами с нормотонией по этим показателям не оказалось. Наибольшие значения скорости распространения пульсовой волны в аорте отмечены у лиц в возрасте 60–79 лет, а по индексу CAVI – в возрасте 80–98 лет ( $10,3 \pm 2,0$ ;  $p < 0,05$  в сравнении с нормотониками), что свидетельствует об относительной независимости этого показателя от уровня АД. Следует отметить, что в группе пациентов с АГ в возрасте 80–98 лет наблюдалась в основном изолированная систолическая АГ.

На втором этапе исследования сравнивали средние значения календарного, биологического возраста сосудов, определяемого по скорости распространения пульсовой волны, и интегрального биологического возраста, определяемого методом линейной регрессии в исследуемых группах. На рис. 3 представлены данные исследования в контрольной группе, как видно, статистически значимой разницы этих показателей у лиц зрелого возраста не выявлено. В возрастной группе 60–79 лет средние значения интегрального биологического возраста были равны  $63,4 \pm 5,1$  года ( $p < 0,001$  в сравнении с календарным возрастом –  $74,0 \pm 6,9$  года и биоло-

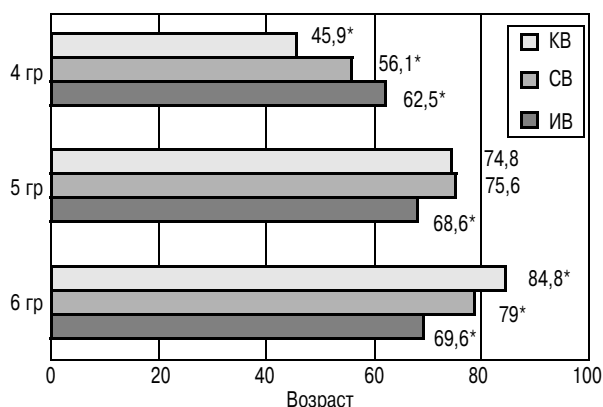


Рис. 4. Данные сравнения средних значений календарного (KB), биологического возраста сосудов (CB) и интегрального биологического возраста (ИБ) у пациентов с артериальной гипертензией.

4 группа – 30–59 лет; 5 группа – 60–79 лет; 6 группа – 80–98 лет.

\* –  $p < 0,001$ .

гического возраста сосудов –  $71,6 \pm 7,1$  года). В возрастной группе 80–98 лет была выявлена статистически значимая разница между всеми тремя возрастами – календарным, биологическим возрастом сосудов и интегральным (см. рис. 3), что свидетельствует о замедлении скорости ремоделирования сосудистой стенки при отсутствии АГ и о развитии хороших адаптивно-компенсаторных механизмов в организме при дожитии до 80–98 лет.

При наличии АГ, которая, как известно, резко ускоряет темпы биологического старения организма, особенно в зрелом возрасте [3], в возрастной группе 30–60 лет (рис. 4) показатели интегрального биологического возраста значительно превышали средние значения календарного и биологического возраста сосудов ( $p < 0,001$ ). Причем разница между последними также была статистически значима, что указывает на выраженное влияние АГ в зрелом возрасте не только на ускоренное старение организма в целом, но и на ускоренное ремоделирование сосудистой стенки. Однако в возрастной группе 60–79 лет при сопоставимых значениях календарного возраста и биологического возраста сосудов отмечалось достоверное снижение интегрального биологического возраста, что свидетельствует о меньшем влиянии АГ в этой возрастной группе на скорость старения организма в целом по сравнению со зрелым возрастом. В возрастной группе 80–98 лет, несмотря на наличие АГ, выявлена еще более убедительная, статистичес-

ки значимая разница между календарным, биологическим возрастом сосудов и интегральным биологическим возрастом.

Проведенный на третьем этапе исследования корреляционный анализ (таблица) выявил статистически значимую прямую связь между показателями скорости распространения пульсовой волны и значениями календарного, интегрального и биологического возраста сосудов.

Наиболее тесная положительная корреляция установлена между показателями скорости распространения пульсовой волны по сосудам смешанного типов (ab-PWV) и биологическим возрастом сосудов. Эта взаимосвязь может быть обусловлена влиянием повышенного АД и возраста на содержание и качественные изменения коллагена в сосудистой стенке. Индекс жесткос-

**Корреляционная матрица (значения r) между показателями скорости распространения пульсовой волны и средними значениями календарного, биологического возраста сосудов и интегрального биологического возраста у больных АГ и лиц с нормотонией**

№	Возраст	Показатели СРПВ			
		B-PWV	ab-PWV	A-PWV	CAVI
1	KB	0,27	0,56*	-0,23	0,07
	CB	0,16	0,81*	-0,31	0,01
	ИБ	-0,2	0,08	-0,33	0,22
2	KB	-0,02	0,28	0,7*	0,2
	CB	0,14	0,67*	0,14	0,08
	ИБ	-0,15	0,55*	0,49*	0,19
3	KB	0,12	-0,23	-0,04	0,15
	CB	-0,19	0,45*	-0,05	0,09
	ИБ	-0,04	0,005	-0,14	-0,32
4	KB	0,25	0,57*	0,03	0,42*
	CB	0,4*	0,92*	0,27	0,49*
	ИБ	0,21	0,08	-0,01	0,13
5	KB	0,25	0,07	0,18	-0,13
	CB	0,49*	0,61*	0,37	0,53*
	ИБ	0,24	0,17	-0,08	0,2
6	KB	0,22	0,3	-0,2	0,11
	CB	0,3	0,75*	0,55*	0,2
	ИБ	-0,3	0,31	-0,2	0,11

Примечание: 1 – пациенты 30–59 лет с нормальным АД, 2 – пациенты 60–79 лет с нормальным АД, 3 – пациенты 80–98 лет с нормальным АД, 4 – пациенты 32–59 лет с АГ, 5 – пациенты 60–79 лет с АГ, 6 – 80–98 лет с АГ; KB – календарный возраст, CB – биологический возраст сосудов, ИБ – интегральный возраст, \* – коэффициенты корреляции с уровнем достоверности  $p < 0,05$ . СРПВ – скорость распространения пульсовой волны.

ти аорты (CAVI) был наиболее тесно связан с биологическим возрастом сосудов у лиц с АГ в возрастных группах 30–59 и 60–79 лет.

При построении графиков взаимосвязи оказалось, что наибольшее количество достоверных связей отмечено у пациентов в возрастной группе 30–59 лет с АГ (рис. 5), в группах 60–79 и

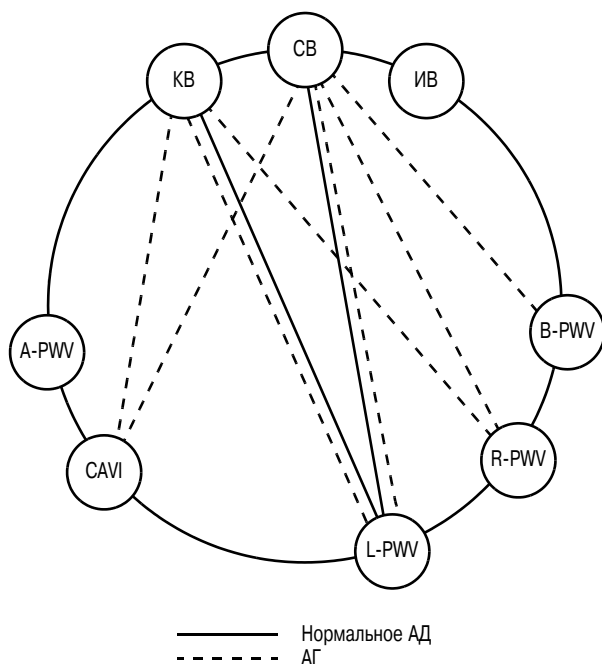


Рис. 5. Корреляционные взаимосвязи возраста и показателей СРПВ в возрастной группе 30–59 лет у лиц с нормальным АД и у пациентов с АГ.

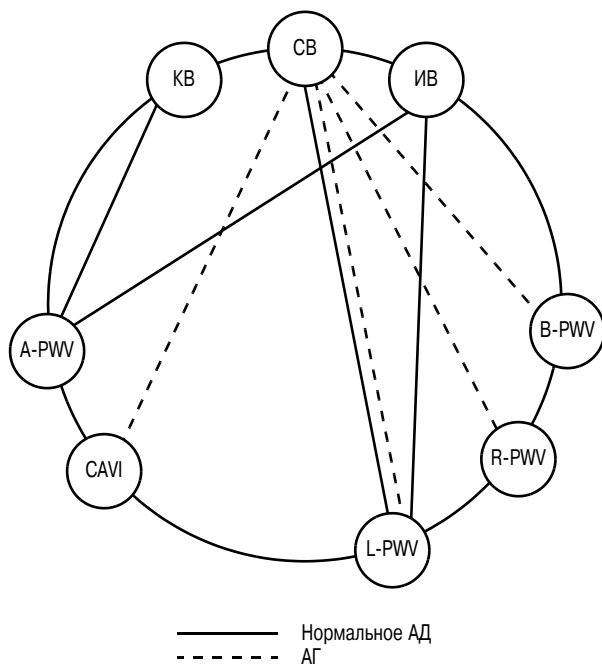


Рис. 6. Корреляционные взаимосвязи возраста и показателей СРПВ в возрастной группе 60–79 лет у лиц с нормальным АД и у пациентов с АГ.

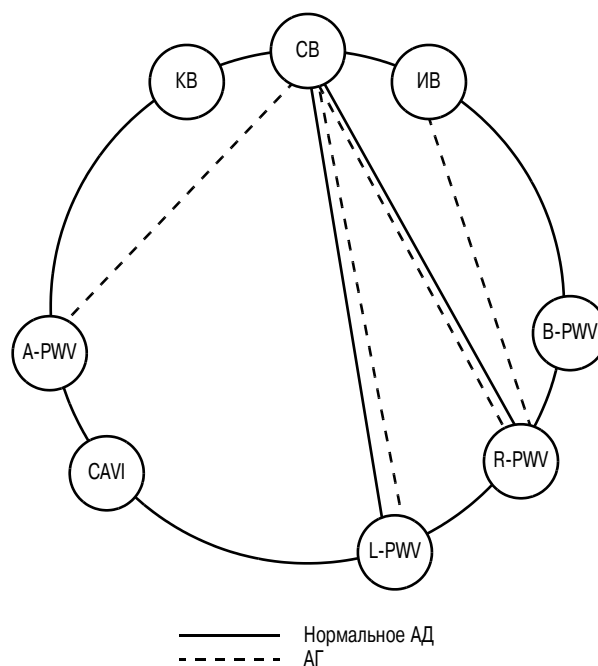


Рис. 7. Корреляционные взаимосвязи возраста и показателей СРПВ в возрастной группе 80–98 лет у лиц с нормальным АД и у пациентов с АГ.

80–98 лет их количество уменьшается (рис. 6, 7). У лиц с нормотонией наибольшее количество достоверных взаимосвязей наблюдается в возрасте 60–79 лет (см. рис. 6) и существенно уменьшается в зрелом и старческом возрасте (см. рис. 5, 7). Из изученных показателей по количеству корреляций явно лидировали показатели, характеризующие сосуды смешанного типа (ab-PWV) – 15 корреляций из 24 (62,5%). Наибольшее количество положительных корреляций у лиц с нормотонией в возрастной группе 60–79 лет свидетельствует о вероятном наличии механизма «превентивной адаптации» для удержания интегрального возраста на низких цифрах по сравнению с календарным и сосудистым возрастом по мере дальнейшего старения организма.

### ВЫВОДЫ

Изучение особенности ремоделирования сосудистой стенки с помощью лодыжечно-плечевого метода определения скорости распространения пульсовой волны выявило следующую закономерность процесса в зависимости от типа сосудов: скорость старения сосудов смешанного типа (магистральные артерии нижних конечностей) и преимущественно мышечного типа (плечевая артерия) имеет прямой возрастзави-

симый характер. Старение сосудов эластического типа, в частности аорты, достигает максимума приблизительно к 75 годам без дальнейшего выраженного нарастания процесса.

При наличии артериальной гипертензии ремоделирование сосудов смешанного, мышечного типа и аорты начинается уже в зрелом возрасте, увеличивая как биологический возраст сосудов, так и интегральный биологический возраст. У пациентов старческого возраста и долгожителей происходит включение адаптационно-компенсаторных механизмов вне зависимости от наличия или отсутствия АГ, направленных на снижение сосудистого и интегрального биологического возраста.

Корреляционный портрет взаимосвязей свидетельствует о напряжении систем адаптации в зрелом возрасте при возникновении АГ с последующей стабилизацией процесса в пожилом и старческом возрасте.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамович С.Г. Биологический возраст человека. Сибирский медицинский журнал. 1999; 19 (4): 4-8.
2. Баллюзек М.Ф., Нестеров В.П., Ташилкина Е.Е. Возрастные особенности структурно-функционального состояния и вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и методы их оценки. Успехи геронтологии. 2005; 17: 50-54.
3. Голованова Е.Д., Осипова Т.В., Салаш О.Б. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и темпа старения в зрелом возрасте. Клиническая геронтология. 2005; 11: 26-30.
4. Гуревич М.А. Артериальная гипертензия у пожилых. Руководство для врачей. М., 2005. 144 с.
5. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Пустовинова Т.С. с соавт. Российский кардиологический журнал. 2001; 5 (31): 26-27
6. Милягин В.А., Милягина И.В., Цепов А.И. с соавт. Диагностика, профилактика и лечение артериальной гипертензии. Руководство для врачей. Смоленск; 2005. 167.
7. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. М.: МИА, 2002. 446 с.
8. Назаренко Г.И., Анохин В.Н., Кузнецов Е.А. с соавт. Российский кардиологический журнал. 2005; 4 (54): 47-51.
9. Руководство по кардиологии. Под редакцией акад. Е.И. Чазова. Структура и функция сердечно-сосудистой системы в норме и патологии. М.: Медицина; 1982. 670.
10. Benetos A. Pulse wave and cardiovascular risk. J. Hypertens. 2000; 17: 21-24.
11. Meaume S., Benetos A., Henry O.F. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subject more 70 of age. Arterioscler. tromb. vase. Biol. 2001; 21: 2046-2050.
12. Hayward C., Avolio A., O'Rourke H. et al. Arterial pulse wave velocity and heart rate response: heart rate and pulse wave velocity. Hypertension. 2002; 40 (4): 7-9.

Поступила 05.10.2006

## ВНИМАНИЕ!!!

Новая книга!

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ.**  
*Лекции*

Архив журнала  
«Проблемы стандартизации в здравоохранении»  
1999–2005 гг.



## СОЧЕТАННЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ, КОРОНАРНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У МУЖЧИН ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

В.В. Шпрах, Ж.И. Капустенская

*Иркутский государственный институт усовершенствования врачей*

Проведено динамическое наблюдение за 157 мужчинами пожилого и старческого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией в сочетании с ишемической болезнью сердца и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. За 5-летний период у 64,3% пациентов было отмечено прогрессирование клинических симптомов хотя бы одного сосудистого заболевания, причем более чем у 50% из них отмечено ухудшение коронарной гемодинамики. Сравнительный анализ частоты отдельных факторов риска и их влияния на характер течения сочетанного атеросклеротического поражения церебрального, коронарного и периферического сосудистых бассейнов выявил, что неблагоприятному типу течения в пожилом возрасте способствуют гипер- $\beta$ -липопротеидемия, наличие гомогенных пониженной эхоплотности и гетерогенных пониженной эхоплотности атеросклеротических бляшек магистральных артерий головы, курение и психоэмоциональное напряжение, в старческом – наличие множественных стенозов этих артерий, мерцательная аритмия и курение.

*Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, факторы риска, пожилой и старческий возраст*  
*Key words: multifocal atherosclerosis, risk factors, aged*

Согласно международным критериям, за последние десятилетия Россия подошла к рубежу демографически старого населения: количество людей в возрасте 65 лет и старше превышает здесь 7% [2]. В настоящее время этиологическим фактором той патологии, которой страдает и от которой погибает пожилой или старший человек (цереброваскулярная патология и ишемическая болезнь сердца), является в большинстве случаев атеросклероз [3]. Он же занимает первое место как этиологический фактор среди заболеваний, приводящих к ишемии нижних конечностей [6], и основную массу пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий ниж-

них конечностей составляют лица пожилого и старческого возраста. Вместе с тем инволютивные процессы в результате определенных возрастных изменений эндотелия сосудов приводят к нарушению реологии крови, стазу, образованию эритроцитарных и тромбоцитарных агрегатов [1], что оказывает влияние на характер течения ишемического синдрома атеросклеротического генеза в различных артериальных бассейнах.

Целью нашего исследования было изучение распространенности сочетанного атеросклеротического поражения сосудов головного мозга, сердца и нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возраста, определение особенностей

клинического течения сочетанного атеросклероза и прогностически значимых факторов риска неблагоприятного течения мультифокального атеросклеротического процесса.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 3696 пациентов госпиталя ветеранов войн г. Иркутска пожилого и старческого возраста с хронической ишемией головного мозга, из них мужчин было 1921 (51,98%), женщин – 1775 (48,02%). Больных пожилого возраста (60–74 года) было 2208 человек, старческого (75–89 лет) – 1488 человек. У 633 (17,13%) больных имелась дисциркуляторная энцефалопатия I стадии, у 2772 (75%) – II стадии и у 291 (7,87%) – III стадии.

В группу динамического наблюдения было включено 157 мужчин с хронической ишемией головного мозга в сочетании с ИБС и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Из исследования были исключены женщины в связи с достаточно низкой распространенностью у них одновременного атеросклеротического поражения трех артериальных бассейнов (0,43%). Из исследования исключались также пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией III стадии, со стенокардией напряжения III функционального класса (ФК), с перенесенным инсультом и инфарктом в анамнезе, с ишемией нижних конечностей III стадии и оперированные по поводу их критической ишемии.

Пациентов пожилого возраста было 91 (58%), старческого – 66 (42%) человек.

В начале наблюдения дисциркуляторная энцефалопатия I стадии определялась у 22 (14,01%) больных, II стадии – у 135 (85,99%). Стенокардия напряжения I ФК имелась у 31 (19,7%) пациента, II ФК – у 126 (80,3%). Окклюзионно-стенотическое поражение магистральных артерий головы было у 152 (96,8%) пациентов. Больных с магистральным типом окклюзии артерий нижних конечностей было 59 (37,58%), с дистальным (подколенно-берцовый сегмент) – 53 (33,76%), со смешанным – 45 (28,66%). Ишемия нижних конечностей I стадии была у 41 (26,1%) больного, IIА стадии – у 78 (49,7%), IIБ стадии – у 38 (24,2%).

Больным проводились клиническое неврологическое исследование, ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы и артерий нижних конечностей, реоэнцефалография (РЕГ), ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ (по Холтеру) и функциональные нагрузочные пробы (по показаниям), экспериментальное психологическое исследование, исследование липидного спектра крови. Пациенты были проконсультированы кардиологом и ангиохирургом.

Доплерометрические и эхокардиографические исследования проводились по общепринятым методикам на аппарате фирмы «Acuson», модель Acuson 128xp/10 с использованием линейного датчика 7,5 МГц и секторального датчика 3,5 МГц.

По общепринятым методикам проводились электрокардиографическое исследование на стационарном 12-канальном электрокардиографе фирмы «PASCARD» (производство США), суточное мониторирование ЭКГ с помощью аппаратно-программного комплекса «Кардиотехника 4000» (производство Россия) и реоэнцефалография на 4-канальном реоэнцефалографе в составе компьютерной мини-лаборатории функциональной диагностики «МВН-ПОЛИРОН» НПФ «БИОСС».

Расстояние безболевого ходьбы определяли на аппарате «КАРДИО-СТРЕСС» (тредмил), производство США. Скорость ходьбы по тредмилу составляла 4 км/ч и угол наклона 0°.

Уровень общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом реагентами фирмы «VITAL DIAGNOSTICS SPb». Уровень холестерина считали допустимым  $\leq 6,5$  ммоль/л, триглицеридов –  $\leq 200$  мг/дл (2,28 ммоль/л). Уровень  $\beta$ -липопротеидов в сыворотке крови определяли фотоколориметрическим методом Бурштейна. Допустимым считали содержание  $\beta$ -липопротеидов не более 55 ед.

Экспериментальное психологическое исследование включало изучение мнестической функции (проба на запоминание 10 слов) и внимания (корректирующая проба Бурдона, исследование внимания с использованием цифровых таблиц Шульте).

При наблюдении за пациентами учитывались особенности клинического течения атеросклеротического процесса: углубление хронической регионарной ишемии, наличие эпизодов острой артериальной недостаточности (острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, острая непроходимость магистральных артерий нижних конечностей). К медленно прогрессирующему течению атеросклероза нами отнесены клинические варианты с постепенным нарастанием ишемии в одном или нескольких сосудистых регионах не более чем на одну стадию (хроническая ишемия головного мозга, нижних конечностей) или один функциональный класс (ИБС) в течение 5 лет; к быстро прогрессирующему течению – клинические варианты с появлением эпизодов острой артериальной недостаточности в различных артериальных бассейнах и варианты с нарастанием степени выраженности хронической ишемии более чем на одну стадию (хроническая ишемия головного мозга, нижних конечностей) или один функциональный класс (ИБС) в течение 5 лет.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета статистических программ Exel 7.0, Statland 1.0. Для оценки достоверности различий использовался критерий Стьюдента. Различия между величинами и корреляционные связи считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 2835 (76,7%) пациентов с хронической ишемией головного мозга диагностирована ИБС, при этом у пожилых больных с ишемией мозга ИБС была в 75,1% случаев, у больных старческого возраста – в 79,1% случаев ( $p < 0,01$ ).

Как видно из представленных в табл. 1 данных, с возрастом достоверно нарастает тяжесть состояния больных стенокардией напряжения.

С возрастом достоверно уменьшается частота перенесенной острой цереброваскулярной ишемии и инфаркта миокарда у больных с хронической ишемией головного мозга в сочетании с ИБС (13,4 и 22,8% соответственно,  $p < 0,001$ ; 6,6 и 9,1% соответственно,  $p < 0,05$ ). Это, на наш взгляд, связано с тем, что пациенты с более тяжелым течением атеросклероза не доживают до старческого возраста, умирая преимущественно в пожилом.

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей диагностирован у 191 (5,17%) больного, среди них мужчин было 175 (91,6%), женщин – 16 (8,4%). Анализ распространенности этой патологии среди пациентов старших возрастных групп в зависимости от пола показал достоверное преобладание атеросклеротического поражения периферических артерий у мужчин ( $p < 0,01$ ), что подтверждают данные литературы о преимущественном распространении окклюзирующих заболеваний нижних конечностей среди мужчин [4,5]. Согласно классификации Фонтейна-Покровского, у 51 (26,7%)

Таблица 2

### Выраженность ишемии нижних конечностей в зависимости от возраста ( $M \pm m$ )

Стадия ишемии	Возраст, годы		P
	60–74 n = 112	75 и старше n = 79	
I, n = 51	(26) 23,2% ± 3,99	(25) 31,6% ± 5,23	>0,05
II А, n = 90	(52) 46,4% ± 4,71	(38) 48,1% ± 5,62	>0,05
II Б, n = 46	(31) 27,7% ± 4,23	(15) 19,0% ± 4,41	>0,05
III, n = 4	(3) 2,7% ± 1,53	(1) 1,3% ± 1,27	>0,05

пациента была ишемия нижних конечностей I стадии, у 90 (47,1%) – стадия II А, у 46 (24,1%) – стадия II Б, у 4 (2,1%) – III стадия. Отсутствие пациентов с ишемией нижних конечностей IV стадии в данном лечебном подразделении объясняется терапевтическим профилем госпиталя.

У пожилых больных по сравнению с пациентами старческого возраста отмечается тенденция к более выраженной ишемии нижних конечностей (табл. 2).

По данным литературы, примерно у 2/3 больных с хронической ишемией нижних конечностей определяется дистальный (бедренно-подколенный сегмент) тип окклюзии, у 1/3 – магистральный тип (брюшной отдел аорты) [5]. В отличие от общей популяции у таких пациентов в пожилом и старческом возрасте, по нашим данным, отсутствуют достоверные различия в локализации окклюзирующего процесса. Магистральный тип окклюзии диагностирован у 73 (38,2%) больных, дистальный – у 81 (42,4%), смешанный – у 37 (19,4%) пациентов.

У 96,3% пациентов с хронической ишемией нижних конечностей имелась ИБС. Таким образом, одновременное поражение трех сосудистых бассейнов было у 184 (4,98%) больных, из них мужчин – 168 (91,3%), женщин – 16 (8,7%).

Нами проведено динамическое наблюдение за 157 мужчинами пожилого и старческого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией в сочетании с ИБС и хронической ишемией нижних конечностей. Период наблюдения составил в среднем  $4,8 \pm 0,47$  года. В результате было выделено 9 вариантов клинического течения сочетанного

Таблица 1

### Распространенность ИБС, %, в пожилом и старческом возрасте ( $M \pm m$ )

Стенокардия напряжения	Возраст, годы		P
	60–74 n = 2208	75 и старше n = 1488	
I ФК (434)	306 13,9 ± 0,74	128 8,6 ± 0,73	<0,001
II ФК (2082)	1189 53,8 ± 1,06	893 60,0 ± 1,27	<0,001
III ФК (319)	163 7,4 ± 0,56	156 10,5 ± 0,79	<0,001

атеросклеротического поражения артерий головного мозга, сердца и нижних конечностей:

1. Стабильное течение дисциркуляторной энцефалопатии, ИБС и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей – 56 (35,7%) пациентов.

2. Медленное прогрессивное течение дисциркуляторной энцефалопатии со стабильным течением ИБС и ишемией конечностей – 5 (3,2%) пациентов.

3. Быстрое прогрессивное течение цереброваскулярной патологии со стабильным течением ИБС и ишемией конечностей – 12 (7,6%) пациентов.

4. Медленное прогрессивное течение ИБС со стабильным течением энцефалопатии и ишемией конечностей – 25 (15,9%) пациентов.

5. Быстрое прогрессивное течение ИБС со стабильным течением энцефалопатии и ишемией конечностей – 26 (16,6%) пациентов.

6. Медленное прогрессивное течение атеросклероза со стабильным течением энцефалопатии и ИБС – 12 (7,6%) пациентов.

7. Быстрое прогрессивное течение ишемии конечностей со стабильным течением энцефалопатии и ИБС – 10 (6,4%) пациентов.

8. Быстрое прогрессивное течение цереброваскулярной патологии с быстро прогрессивным течением атеросклероза и стабильным течением ИБС – 4 (2,5%) пациента.

9. Медленное прогрессивное течение ИБС с медленным прогрессивным течением атеросклероза и стабильным течением цереброваскулярной патологии – 7 (4,5%) пациентов.

Детальное изучение клинических особенностей и характера течения вышеуказанных вариантов сочетанного атеросклеротического поражения позволило разделить их на два основных типа: благоприятный и неблагоприятный. К неблагоприятному мы отнесли варианты с быстро прогрессивным течением атеросклероза хотя бы в одном сосудистом регионе, все остальные – к благоприятному типу. Неблагоприятный тип течения сочетанного атеросклероза определялся у 52 (33,1%) больных, причем у 26 (50%) из них отмечено быстрое прогрессивное течение коронарной патологии.

Среди пациентов с неблагоприятным течением цереброваскулярного, коронарного и периферического атеросклероза преобладали пациенты пожилого возраста (73,1%). С другой стороны, среди больных с медленно прогресси-

рующими вариантами течения сочетанного атеросклероза чаще, чем среди больных с эпизодами острой артериальной недостаточности в различных бассейнах, были лица старческого возраста (34,7 и 26,9% соответственно).

На основании полученных данных можно сделать заключение, что у мужчин, переживших рубеж 75 лет, чаще имеется неосложненное или менее тяжелое течение атеросклероза различных сосудистых регионов.

При неблагоприятном течении сочетанного атеросклероза чаще, чем при благоприятном, изначально были более тяжелые формы сосудистых заболеваний. Так, у больных с благоприятным и неблагоприятным течением цереброваскулярного, коронарного и периферического атеросклеротического поражения дисциркуляторная энцефалопатия II стадии была в 82,9 и 88,5% соответственно; стенокардия напряжения ПФК – в 75,2 и 90,4%; ишемия нижних

Таблица 3

**Факторы риска при благоприятном и неблагоприятном течении сочетанного поражения церебральных, коронарных и периферических артерий у мужчин пожилого возраста, % (M ± m)**

Факторы риска	Благоприятный тип, n = 53	Неблагоприятный тип, n = 38
Избыточная масса тела	9,4 ± 4,01	13,2 ± 5,49
Психоэмоциональное напряжение	16,9 ± 5,15	36,8 ± 7,82*
Гипокинезия	30,2 ± 6,31	26,3 ± 7,14
Курение	66,0 ± 6,51	94,7 ± 3,63***
Злоупотребление алкоголем	3,8 ± 2,69	5,3 ± 3,63
Артериальная гипертензия	84,9 ± 4,92	76,3 ± 6,89
Сахарный диабет	7,5 ± 3,62	2,6 ± 2,58
Окклюзионно-стенозирующее поражение МАГ	81,1 ± 5,38	78,9 ± 6,62
единичный стеноз	33,9 ± 6,51	18,4 ± 6,29
множественный стеноз	50,9 ± 6,86	60,5 ± 7,93
гемодинамически значимый стеноз	69,8 ± 6,31	63,2 ± 7,62
Гомогенные пониженной эхоплотности и гетерогенные пониженной эхоплотности атеросклеротические бляшки	33,9 ± 6,50	65,8 ± 7,69**
Мерцательная аритмия	5,7 ± 3,18	13,2 ± 5,49
Гиперхолестеринемия	15,1 ± 4,92	18,4 ± 6,29
Гипер-β-липопротеидемия	28,3 ± 6,19	84,2 ± 5,92***
Гипер-триглицеридемия	18,9 ± 5,38	18,4 ± 6,29

Примечание. Звездочками обозначены статистически достоверные различия частоты факторов риска у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением: \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001. МАГ в табл. 3 и 4 – магистральные артерии головы.

Таблица 4

**Факторы риска при благоприятном и неблагоприятном течении сочетанного поражения церебральных, коронарных и периферических артерий у мужчин старческого возраста, % (M ± m)**

Факторы риска	Благоприятный тип, n = 52	Неблагоприятный тип, n = 14
Избыточная масса тела	7,7 ± 3,69	14,3 ± 9,36
Психоэмоциональное напряжение	11,5 ± 4,42	35,7 ± 12,80
Гипокинезия	23,1 ± 5,84	14,3 ± 9,36
Курение	61,5 ± 6,75	85,7 ± 9,36*
Злоупотребление алкоголем	—	7,1 ± 6,86
Артериальная гипертензия	78,8 ± 5,67	78,6 ± 10,96
Сахарный диабет	—	7,1 ± 6,86
Окклюзионно-стенозирующее поражение МАГ	90,4 ± 4,09	100,0
единичный стеноз	17,3 ± 5,25	7,1 ± 6,86
множественный стеноз	73,1 ± 6,15	92,9 ± 6,86*
Гемодинамически значимый стеноз	65,4 ± 6,59	71,4 ± 12,08
Гомогенные пониженной эхоплотности и гетерогенные пониженной эхоплотности атеросклеротические бляшки	36,5 ± 6,68	42,9 ± 13,23
Мерцательная аритмия	7,7 ± 3,69	35,7 ± 12,80*
Гиперхолестеринемия	11,5 ± 4,42	28,6 ± 12,08
Гипер-β-липопротеидемия	23,1 ± 5,84	28,6 ± 12,08
Гипертриглицеридемия	11,5 ± 4,42	14,3 ± 9,36

Примечание. Звездочками обозначены статистически достоверные различия частоты факторов риска у пациентов с благоприятным и неблагоприятным типами течения: \* – p < 0,05.

конечностей I стадии – в 37,1 и 3,8%; II А стадии – в 41 и 67,3,8%, а II Б стадии – в 21,9 и 28,9%.

Со временем ухудшение гемодинамики в цереброваскулярном бассейне отмечено у 17 (10,8%) пациентов, в коронарном бассейне – у 51 (32,5%), в периферическом – у 22 (14%), в цереброваскулярном и коронарном одновременно – у 7 (4,5%), в цереброваскулярном и периферическом одновременно – у 4 (2,5%).

От сердечно-сосудистых причин умерли 24 (15,3%) больных: 5 – от ишемического инсульта, 3 – от геморрагического, 16 – от острого инфаркта миокарда. Как видно из приведенных данных, в 2/3 наблюдений причиной смерти явилось прогрессивное течение ИБС.

В целом у 64,3% мужчин пожилого и старческого возраста с одновременным атеросклеротическим поражением церебрального, коронарного и периферического сосудистых регионов при динамическом наблюдении гемодинамика ухудшалась в каком-либо одном или одновре-

менно в двух артериальных бассейнах, причем у 57,4% из них на фоне прогрессирования ИБС.

Сравнительный анализ основных факторов риска у больных пожилого и старческого возраста с благоприятным и неблагоприятным течением сочетанного атеросклеротического поражения артерий головного мозга, сердца и нижних конечностей представлен в табл. 3 и 4.

## ВЫВОДЫ

1. У больных хронической ишемией головного мозга пожилого и старческого возраста в 76,7% случаев имеется ИБС, в 5,17% случаев – хроническая ишемия нижних конечностей и в 4,9% случаев – ИБС в сочетании с хронической ишемией нижних конечностей.

2. По нашим данным, у 64,3% мужчин пожилого и старческого возраста с одновременным атеросклеротическим поражением сосудов головы, сердца и нижних конечностей артериальная недостаточность прогрессирует в каком-либо одном или одновременно в двух сосудистых регионах. Неблагоприятное течение сочетанного атеросклероза выявлено у 33,1% больных, причем у 50% из них отмечено быстрое прогрессивное течение ИБС.

3. Прогностически значимыми факторами риска неблагоприятного течения сочетанного атеросклероза у мужчин пожилого возраста, по нашим данным, являются гипер-β-липопротеидемия, наличие гомогенных пониженной эхоплотности и гетерогенных пониженной эхоплотности атеросклеротических бляшек магистральных артерий головы, курение и психоэмоциональное напряжение; у мужчин старческого возраста – наличие множественного стеноза магистральных артерий головы, мерцательная аритмия и курение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев П.А., Горохова С.Г. Клин. геронтол.: 2001: 7: 28-33.
2. Государственный доклад «О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2004 году» (Зурабов М.Ю., Покровский В.И.); 2004 г.
3. Нейрососудистая гериатрия. Екатеринбург: УИФ «Наука»; 1996.
4. Окклюзионные заболевания артерий нижних конечностей: Учеб. пособие. М.: Изд-во УДН; 1985.
5. Покровский А.В. Болезни сердца и сосудов: Рук-во для врачей (под ред. Е.И. Чазова). М.: Медицина; 1992: Т. 3. 286-327.
6. Хронические окклюзионные заболевания брюшной аорты и её ветвей. Ташкент: Медицина; 1982.

Поступила 20.10.2006

## КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВАЯ СИСТЕМА КРОВИ – ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТИЗОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

М.С. Суровикина, В.В. Суровикин, Е.Н. Ананьева, Е.Л. Мандрыгина

*Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского  
Российский НИИ геронтологии Росздрава, Москва*

Представлены данные исследования кининогенеза в сопоставлении с показателями липидограммы, гемостаза, эндогенной интоксикации у больных в возрасте 22–86 лет с цереброваскулярным атеросклерозом. По показателям активности трех форм калликрейна дана оценка влияния стандартизированной терапии на лабораторные показатели атеросклероза у пациентов 5 возрастных групп. Установлено, что у лиц старших возрастных групп (старше 70 лет) низка стабильность калликреин-кининовой системы крови и значительно ослаблены возможности лекарственного восстановления адаптационной функции этой системы, следствием чего является низкая эффективность лечения и прогрессирование атеросклеротического процесса в сосудах головного мозга. Результаты исследования позволяют рекомендовать для нормализации биохимического гомеостаза дополнение лечебного комплекса кининогенезстимулирующими и кининсберегающими (ингибиторы АПФ) средствами, а для пациентов 80 лет и старше – их сочетанным применением.

*Ключевые слова: калликреин-кининовая система крови, цереброваскулярный атеросклероз, стандартизированная терапия, пожилой возраст*  
*Keywords: kallikrein-kinin blood system, cerebral atherosclerosis, aged*

Ведущим и объективным критерием эффективности терапии любых заболеваний, в том числе цереброваскулярного атеросклероза, является оценка динамики лабораторных показателей, отражающих состояние ряда систем организма, изменения которых составляют важное звено патогенеза их развития и течения.

Одной из таких систем является калликреин-кининовая система крови, которая объединяет

пять гуморальных систем (кининогенез, гемостаз, фибринолиз, система комплемента, система ренин-ангиотензин) и регулирует на всех уровнях (организменном, органном, тканевом) кровообращение, тонус сосудистой стенки, состояние эндотелия, различные звенья гомеостаза, взаимодействие с другими вазоактивными веществами, т. е. калликреин-кининовая система крови является системой адаптации и защиты.

Поскольку в основе возрастных изменений при старении организма лежит потеря адаптации к действию различных патологических факторов внешней и внутренней среды, то изменения функционального состояния калликреин-кининовой системы при атеросклеротическом поражении сосудов могут быть определяющими в клиническом проявлении заболевания, его прогнозе и эффективности лечения.

В клинических исследованиях калликреин-кининовой системы крови при сосудистой патологии атерогенного генеза указывается как на ее активацию [9,14], так и на угнетение [10,12,13].

В наших предыдущих исследованиях [5] установлено, что у больных старческого возраста цереброваскулярный атеросклероз протекает на фоне ослабления активности калликреин-кининовой системы крови. По мере утяжеления болезни (I–III стадия) происходит прогрессирующее ослабление кининогенеза, которому соответствуют пропорциональные изменения системы гемостаза [6] и липидного обмена [7]. При этом применяемая стандартизованная терапия в 80–90% случаев не вызывает нужного эффекта у пациентов пожилого и старческого возраста – активность системы остается низкой и соответственно сохраняются патологические сдвиги в показателях гемостаза, липидного обмена [6,7], метаболизме низкомолекулярных пептидов, являющихся эндогенными токсинами [2,3].

Цель данной работы – изучить возможность лекарственного восстановления биохимического гомеостаза в зависимости от функционального состояния калликреин-кининовой системы крови, определяемого разным возрастом больных цереброваскулярным атеросклерозом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследован 51 больной цереброваскулярным атеросклерозом (хроническая ишемия головного мозга) в возрасте 22–86 лет из клиники Российского НИИ геронтологии. Пациенты были распределены на 5 возрастных групп, – группы 22–30 лет 4 больных I–II стадии, 51–60 лет 13 пациентов I, II, III стадии, 61–70 лет 9 пациентов I, II, III стадии, 71–80 лет 19 больных II, III стадии, 82–86 лет 6 человек II, III стадии цереброваскулярного атеросклероза.

Всем больным проводили 3–4-недельный курс стандартизованной медикаментозной терапии. В зависимости от состояния пациента комплекс лечебных средств включал препараты, улучшающие мозговое и периферическое кровообращение (кавинтон, трентал, никотиновая кислота), оказывающие ноотропное, антигипоксическое действие (ноотропил, церебролизин, милдронат), влияющие на клеточный метаболизм (актовегин), азотистый и липидный обмен (витамин B<sub>6</sub>). При необходимости назначали мочегонные препараты (триампур, диакарб).

В динамике обследования и лечения в плазме цитратной крови трижды – до лечения, через 1–2 недели и 3–4 недели от начала лечения определяли комплекс лабораторных показателей: ряд общепринятых биохимических показателей, выполняемых унифицированными или специально разработанными методами; спектр липидов (липидограмма) включал 6 компонентов – общий холестерин, липопротеиды низкой, очень низкой, высокой плотности, триацилглицериды и липазу.

При исследовании липопротеидов использовали наборы реактивов фирмы Boehringer Mannheim, при исследовании общего холестерина – набор реактивов фирмы «Диакон-ДС».

Два компонента коагулограммы (общий фибриноген, фибриноген В) определяли методом Р.А. Рутберг; четыре показателя эндогенной интоксикации – коротко- ( $\lambda 254$  нм) и длинноволновую ( $\lambda 280$  нм) фракции молекул средней массы, низко- и высокомолекулярные фракции циркулирующих иммунных комплексов исследовали методом Н.И. Габриэлян, В.И. Липатовой [1] и Гашковой с соавт. соответственно. Специально разработанным колориметрическим методом [4] определяли активность и содержание трех форм калликреина плазмы крови – общего; связанного с ингибиторами; прекалликреина и показатель адсорбции калликреина на каолине. Общий калликреин характеризует интенсивность кининогенеза и состояние калликреин-кининовой системы крови, биохимический гомеостаз; калликреин, связанный с ингибиторами, указывает на содержание калликреина плазменного и тканевого происхождения; прекалликреин – неактивная форма калликреина, свидетельствует о синтезе этого профермента печенью и поэтому является маркером ее функции. Показатель адсорбции калликреина на каолине отражает направленность сдвигов в функциональном состоянии калликреин-кининовой системы крови (при активации системы он практически не изменяется, при угнетении – повышается), в определенной степени характеризует пространственную структуру калликреина и качественное состояние данного фермента.

Весь исследуемый комплекс лабораторных показателей (16 параметров) определяли в одной и той же пробе плазмы цитратной крови, хранившейся в течение 4–6 недель до исследования при  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Данные исследований обрабатывали методами вариационной статистики. Достоверность различий определяли с использованием доверительного коэффициента  $t$  по таблице Стьюдента. Различия средних величин считали достоверными при вероятности  $(p) < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели кининогенеза в динамике лечения 5 групп больных цереброваскулярным атеросклерозом приведены в табл. 1, показатели эндогенной интоксикации в табл. 2, показатели липидограммы (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, триацилглицериды) и фибриногена на рисунке.

Из табл. 1 видно, что у пациентов молодого возраста (22–30 лет) до лечения отмечалось ослабление кининогенеза на 48% вследствие уменьшения на 63% уровня прекалликреина. Показатели калликреина, связанного с ингибиторами, были увеличены на 8%, показатель адсорбции калликреина на каолине завышен незначительно.

Такому снижению активности калликреин-кининовой системы крови соответствовало незначительное повышение содержания высокомолекулярной фракции циркулирующих иммун-

ных комплексов (см. табл. 2); общего холестерина, липопротеидов низкой плотности при нормальном уровне триацилглицеридов и фибриногена (см. рисунок).

В процессе лечения отмечалась выраженная положительная динамика восстановления активности калликреин-кининовой системы крови вследствие компенсаторного повышения на 50% и 92% калликреина, связанного с ингибиторами (тканевого и железистого происхождения – см. табл. 1). Незначительно повышенная величина показателя адсорбции калликреина на каолине полностью нормализовалась. Уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триацилглицеридов, в сравнении с верхними границами нормы, снижался на 15–40%. Содержание фибриногена во все периоды наблюдения больных не превышало нормальных значений (см. рисунок).

У больных возрастной группы 51–60 лет до лечения отмечалось у 69% ослабление кининогенеза вследствие уменьшения на 20% активности калликреина, связанного с ингибиторами, и падения содержания прекалликреина на 85% (см. табл. 1). Такому угнетению активности калликреин-кининовой системы крови соответствовала эндогенная интоксикация, обусловленная повышением на 20–30% уровня длинноволновой фракции молекул средней массы и на 23% содержания высокомолекулярной фракции циркулирующих иммунных комплексов (см. табл. 2).

Таблица 1

Показатели активности калликреина плазмы крови и показателя адсорбции калликреина на каолине (ПАКЛ) у больных цереброваскулярным атеросклерозом в динамике лечения ( $M \pm m$ )

Возрастные группы, годы	n	Калликреин, моль/с·л*									ПАКЛ, %		
		общий			связанный с ингибиторами			прекалликреин			1	2	3
		1	2	3	1	2	3	1	2	3			
20–30	4	12500 ± 750	14500 ± 870	18000 ± 1080	6500 ± 390	9000 ± 540	11500 ± 690	6000 ± 360	5500 ± 330	6500 ± 390	20	15	14
51–60	13	7500 ± 450	8700 ± 522	12300 ± 738	4800 ± 288	7000 ± 420	7700 ± 462	2700 ± 162	1700 ± 102	4600 ± 276	30	18	15
61–70	9	4900 ± 294	5900 ± 354	6900 ± 414	2900 ± 174	3400 ± 204	4600 ± 276	2000 ± 120	2500 ± 150	2300 ± 138	31	20	16
71–80	19	3000 ± 180	5000 ± 300	5500 ± 330	2000 ± 120	3300 ± 198	4800 ± 288	1000 ± 60	1700 ± 102	700 ± 42	26	18	19
>80	6	3000 ± 180	3300 ± 180	3250 ± 195	2000 ± 152	2700 ± 200	3000 ± 120	300 ± 18	300 ± 20	250 ± 15	28	20	19
Здоровые, 25–55 лет	30	24000 ± 1260			6000 ± 360			18000 ± 900			16–18		

Примечания: 1 – до лечения; 2 – через 1–2 недели от начала лечения; 3 – через 3–4 недели от начала лечения; \* – изменения до лечения и в процессе лечения по отношению к показателям нормы статистически достоверны ( $p < 0,01-0,001$ ).



Показатели эндогенной интоксикации в динамике лечения (M ± m)

Возраст- ные группы, годы	Молекулы средней массы, опт.ед.						ЦИК, опт. ед.					
	λ254нм			λ280*нм			низкомолекулярные*			высокомолекулярные*		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
20–30	0,19 ± ± 0,02	0,20 ± ± 0,02	0,22 ± ± 0,02	0,20 ± ± 0,02	0,205 ± ± 0,02	0,22 ± ± 0,02	0,031 ± ± 0,003	0,040 ± ± 0,0035	0,040 ± ± 0,0035	0,077 ± ± 0,007	0,054 ± ± 0,05	0,051 ± ± 0,005
51–60	0,234 ± ± 0,022	0,233 ± ± 0,02	0,222 ± ± 0,02	0,274 ± ± 0,025	0,248 ± ± 0,025	0,252 ± ± 0,025	0,042 ± ± 0,004	0,053 ± ± 0,005	0,031 ± ± 0,003	0,117 ± ± 0,01	0,100 ± ± 0,01	0,094 ± ± 0,009
61–70	0,221 ± ± 0,02	0,222 ± ± 0,02	0,215 ± ± 0,02	0,254 ± ± 0,025	0,241 ± ± 0,02	0,239 ± ± 0,02	0,031 ± ± 0,003	0,033 ± ± 0,003	0,036 ± ± 0,003	0,09 ± ± 0,009	0,087 ± ± 0,088	0,082 ± ± 0,007
71–80	0,216 ± ± 0,02	0,230 ± ± 0,02	0,228 ± ± 0,02	0,259 ± ± 0,025	0,260 ± ± 0,025	0,281 ± ± 0,027	0,043 ± ± 0,004	0,048 ± ± 0,004	0,051 ± ± 0,005	0,096 ± ± 0,09	0,100 ± ± 0,01	0,107 ± ± 0,01
>80	0,212 ± ± 0,02	0,213 ± ± 0,02	0,21 ± ± 0,02	0,260 ± ± 0,025	0,270 ± ± 0,025	0,277 ± ± 0,025	0,058 ± ± 0,005	0,059 ± ± 0,005	0,060 ± ± 0,006	0,09 ± ± 0,009	0,120 ± ± 0,01	0,120 ± ± 0,01
Норма	0,24 ± ± 0,02			0,21 ± ± 0,02			0,037 ± ± 0,003			0,073 ± ± 0,007		

Примечания. \*Изменения в динамике лечения статистически достоверны в сравнении с нормой. 1 – до лечения, 2 – через 1–2 недели лечения, 3 – через 3–4 недели лечения. ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

Уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности был повышен на 10%, триацилглицеридов и фибриногена – практически не изменен. В процессе лечения и к его окончанию отмечалось выраженное улучшение всех лабораторных показателей. Активность общего калликрейна увеличилась почти в 2 раза. Двукратно повышенный показатель адсорбции калликрейна на каолине быстро нормализовался (см. табл. 1). Столь заметная тенденция к нормализации кининогенеза была обусловлена увеличением на 48% активности калликрейна, связанного с ингибиторами. Уменьшилась на 8% концентрация длинноволновой фракции молекул средней массы и на 20% высокомолекулярной фракции циркулирующих иммунных комплексов (см. табл. 2). Концентрация липопротеидов низкой плотности и триацилглицеридов снизилась на 15 и 30% соответственно (см. рисунок).

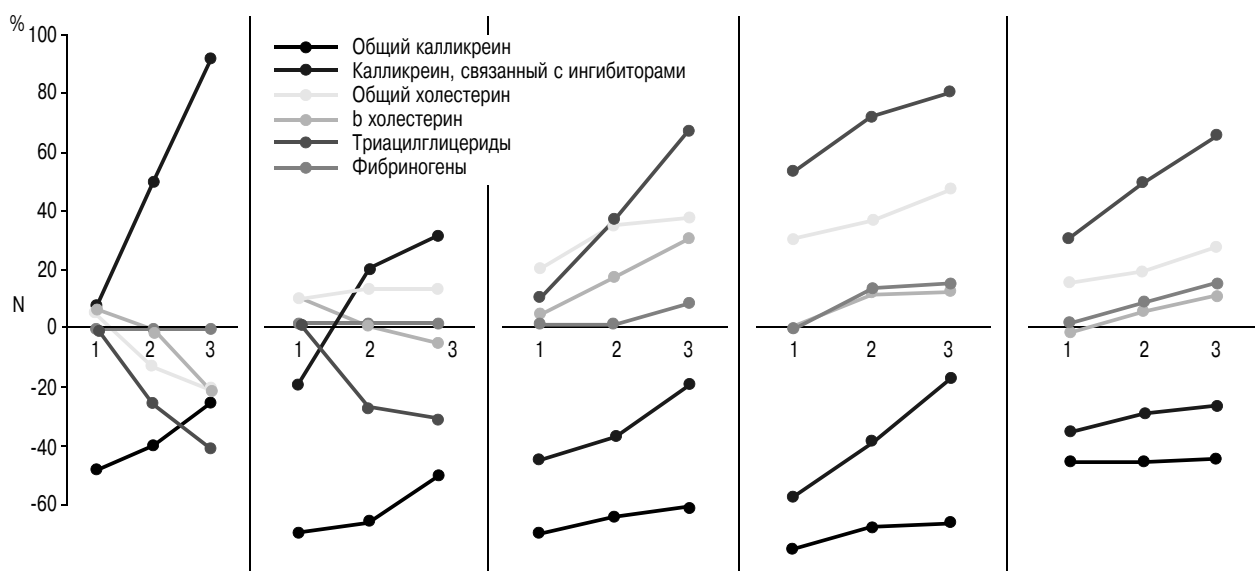
У больных цереброваскулярным атеросклерозом 61–70 лет кининогенез был ослаблен еще более заметно, на 80%, вследствие значительно (на 52% ниже нормы) уменьшения активности калликрейна, связанного с ингибиторами, снижения уровня прекаликрейна на 89% при двукратном повышении показателя адсорбции калликрейна на каолине (см. табл. 1).

В динамике лечения у этих больных отмечалась слабая тенденция к нормализации кининогенеза. Увеличение содержания калликрейна, связанного с ингибиторами, соответствовало 29%, прекаликрейна лишь 2%, поэтому к кон-

цу курса терапии кининогенез оставался ослабленным на 71% (см. табл. 1). Выявленность эндогенной интоксикации была такой же, как до лечения – содержание длинноволновой фракции молекул средней массы и высокомолекулярной фракции ЦИК оставалось повышенным (табл. 2).

Ухудшалось состояние обмена липидов: уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триацилглицеридов к концу курса лечения повышался на 20, 29 и 64% соответственно, появлялась тенденция к увеличению концентрации фибриногена (см. рисунок).

В возрастных группах больных 71–80 лет и старше 81 года цереброваскулярный атеросклероз сопровождался более глубоким ослаблением кининогенеза – на 87,5% ниже нормы. Этому способствовало резкое (на 67% меньше, чем у здоровых) уменьшение активности калликрейна, связанного с ингибиторами, и на 83–94% снижение уровня прекаликрейна. Повышен и показатель адсорбции калликрейна на каолине (см. табл. 1). Ослабленному кининогенезу соответствовало повышение уровня длинноволновой фракции молекул средней массы и обеих фракций циркулирующих иммунных комплексов на 24–31% (см. табл. 2), повышенный на 35% уровень общего холестерина и на 62% – триацилглицеридов. В процессе лечения пациентов 71–80-летнего возраста отмечалась лишь тенденция к нормализации кининогенеза – активность общего калликрейна увеличивалась на



Нормы: (N = 100%)

каликреин общий  $24000 \pm 1260$  моль/с · л;  
 связанный с ингибиторами  $6000 \pm 360$  моль/с · л;  
 холестерин общий 3,5–5,0 ммоль/л  
 β-холестерин (ЛПНП)  $2,8 \pm 0,26$  ммоль/л  
 ТАГ (триацилглицериды)  $1,38 \pm 0,12$  ммоль/л;  
 фибриноген  $3 \pm 0,35$  г/л

Показатели кининогенеза, липидограммы и фибриногена в динамике лечения у больных церебральным атеросклерозом различного возраста (% изменений).

10% по окончании лечения, оставаясь сниженной на 77% в сравнении с лицами старше 81 года, кининогенез у которых оставался таким же ослабленным, как до лечения (на 87% ниже нормы). Повышение активности калликреина, связанного с ингибиторами, у лиц 71–80 лет соответствовало 42%, а у пациентов старше 81 года – лишь на 17%. Содержание прекаликреина оставалось таким же низким, как до лечения (см. табл. 1).

Столь резко ослабленному кининогенезу соответствовало усиление эндогенной интоксикации, обусловленное еще более высоким содержанием длинноволновой фракции молекул средней массы, низко- и высокомолекулярной фракций циркулирующих иммунных комплексов (на 20–33% выше, чем до лечения, см. табл. 2).

У больных обеих этих возрастных групп в процессе лечения еще более (на 20–60%) повышалось содержание атерогенных фракций липидов – общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триацилглицеридов. Заметно увеличивалась концентрация фибриногена – на 17% у пациентов 71–80 лет и на 27% у больных старше 81 года (см. рисунок).

Полученные нами данные указывают на то, что у людей старших возрастных групп (70 лет и старше) более низкая стабильность калликреин-кининовой системы крови и значительно снижены потенциальные возможности к лекарственному восстановлению ее защитной функции. Стареющий организм теряет адаптационную функцию этой системы и ее экономное расходование, следствием чего является дисбаланс составляющих компонентов калликреин-кининовой системы, приводящий к нарушению биохимического гомеостаза.

Поскольку калликреин крови участвует в регуляции метаболизма липопротеидов и холестерина [8,11], снижение его активности при гиперхолестеринемии приводит к недостаточному образованию кининов и вторичных медиаторов его действия (оксида азота, простагландинов, циклического гуанозинмонофосфата) в плазме крови и эндотелии сосудов с последующей дисфункцией эндотелиальных клеток, нарушением функционирования системы гемостаза, прогрессированием атеросклеротического процесса в сосудах головного мозга.

## ВЫВОДЫ

1. Тяжесть течения цереброваскулярного атеросклероза во многом определяется функциональным состоянием калликреин-кининовой системы крови, зависимым от возраста больных.

2. Низкая стабильность калликреин-кининовой системы крови у больных старших возрастных групп приводит к устойчивому состоянию ослабленного кининогенеза, недостаточному лекарственному восстановлению функций данной системы и лабораторных показателей измененного гомеостаза.

3. Стандартизованная терапия цереброваскулярного атеросклероза оказывается эффективной преимущественно у пациентов молодого и среднего возраста (до 60 лет).

4. Ослабление кининогенеза во все стадии цереброваскулярного атеросклероза составляет важное патогенетическое звено его развития, поэтому для нормализации биохимического гомеостаза и повышения эффективности лечения необходимо вместе с комплексом средств стандартизованной терапии рекомендовать кининогенезстимулирующие или кининсберегающие средства (ингибиторы АПФ), а при резко ослабленном кининогенезе у пациентов старше 80 лет — их сочетанное применение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Лаб. дело. 1984; 3: 138-140.
2. Матвеев С.Б., Тихомирова Н.И., Шахова О.Б., Клычкова Е.В. Клин. лаб. диагностика 2001; 10: 47-47.
3. Первушин Ю.В., Иванова В.Н., Бондарь Т.П., Обедин А.Н. Клин. лаб. диагностика 2001; 10: 4-4.
4. Суrowикин В.В., Шатохина С.Н., Суrowикин В.В. Бюлл. экспер. биол. и мед. 1997; 1: 111-114.
5. Суrowикин В.В., Шатохина С.Н., Суrowикин В.В., Шабалин В.Н. Геронтология и гериатрия 2003; 2: 214-218.
6. Суrowикин В.В., Шатохина С.Н., Суrowикин В.В., Кац Ю.Д., Мандрыгина Е.Л., Зубова Ю.Е., Самойленко В.В., Величина Н.П. Геронтология и гериатрия 2004; 3: 222-225.
7. Суrowикин В.В., Суrowикин В.В., Ананьева Е.Н., Мандрыгина Е.Л. Клин. лаб. диагностика 2005; 9: 75-75.
8. Chui H.C., Victoroff J.L., Margolin D. et al. Neurology. 1992; 42: 473-480.
9. Czokato-Plichta M., Skibinska E., Kosiorek P., Musial W.J. Roczn. Acad. Med. Bialymst. 2001; 46: 209-224.
10. Kostka-Trabka E., Grodzinska L., Bieron K., Basista M., Slawinski M., Kedzior A., Ochmanski W. Pol.Tyd. Lek. 1991; 46: 713-716.
11. Mombouli J.V. Drugs. 1997; 54 (5): 12-22.
12. Murashima J., Ueki Y., Matsunaga Y., Yano M., Matsumoto K., Miyake S., Tominaga Y., Eguchi K., Yano K. Blood Coagul. Fibrinolysis. 1998; 9: 725-732.
13. Pepine C.J., Handberg E.M. Clin. Cardiol. 2001; 2: 51-55.
14. Visir A.D., Kechin J.L. Zh. Neuropatol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. 1884; 84 (8): 1152-1154.

Поступила 10.05.2006

## ВНИМАНИЕ!!!

## Новая книга!

*Под редакцией*

***А. И. ВОРОБЬЕВА, А. М. КРЕМЕНЕЦКОЙ***

*Атлас.*

***Опухоли лимфатической системы***

Издательство НЬЮДИАМЕД, 2007

## СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И ФИБРИНОЛИЗА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И КОМОРБИДНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ

О.А. Шангина, Н.В. Жилина, А.В. Марьина, В.И. Костин

*Кемеровская государственная медицинская академия*

Исследуется влияние коморбидной депрессии у лиц старше 65 лет с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией на показатели системы гемостаза и фибринолиза. Обследовано 68 пациентов со стабильной стенокардией невысокого функционального класса, сочетанной с АГ и коморбидной депрессией. Группу сравнения составили 28 пожилых пациентов с ИБС, АГ без депрессии. По данным исследования, коморбидная депрессия у пожилых пациентов приводит к ухудшению не только качества жизни, но и гемодинамических показателей. Она усиливает также гиперкоагуляционный сдвиг, угнетает фибринолитическую систему крови, увеличивая риск тромбообразования.

*Ключевые слова: пожилой возраст, качество жизни, депрессия, стенокардия, гиперкоагуляция.*  
*Key words: aged, quality of life, depression, angina pectoris, hypercoagulation*

Конец XX в. охарактеризовался повышенным вниманием к депрессии в связи с очевидным ростом ее распространенности. Состояние проблемы может быть проиллюстрировано конкретными эпидемиологическими данными. Частота депрессии в зависимости от возраста изменяется криволинейно (1987 г.), начиная повышаться в юности, достигая максимума в среднем возрасте, затем уменьшаясь. Международный обзор исследований у пожилых лиц (1999) показал среднюю распространенность тяжелой депрессии 1,8%. Девять исследований программы EURODEP показали общую распространенность 12,3% (1999). Выборки пожилых лиц давали преобладание болезни в «младших» группах — 65–74 года, но в очень сильно разнящихся пропорциях [2]. Данные, полученные за последнее десятилетие, позволяют оценивать депрессию

как заболевание, сопровождающееся соматическими изменениями, влияющими на функционирование ряда органов и тканей. Многочисленные исследования маркеров воспаления и морфофункциональной активации тромбоцитов у больных депрессией не дали однозначных результатов. В одних работах отмечено повышение экспрессии таких цитокинов, как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, в других показано, что уровень ИЛ-1 $\beta$  был повышен [7], а ИЛ-6 — понижен, в то же время уровень ФНО оставался без изменений. Оценка функциональной активности тромбоцитов у больных депрессией также не дала однозначных результатов. Однако имеются данные о том, что наблюдаемое повышение коллаген- и тромбин-агрегации тромбоцитов *in vitro* незначительно. Что касается содержания серотонина в тромбоцитах при депрессии,

то отмечено как его повышение, так и снижение [12,15].

Цель исследования. Изучение функционального состояния системы гемостаза и фибринолиза у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией на фоне коморбидной депрессии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 68 пациентов (51 мужчина, 17 женщин) со стабильной стенокардией ФК I–II, АГ и коморбидным депрессивным расстройством. Пациенты, у которых отсутствовали тревожно-депрессивные расстройства ( $n = 28$ ), составили группу сравнения. В исследование не включались больные с тяжелой сопутствующей патологией. Для оценки депрессии и тревоги использовали госпитальную шкалу депрессии и тревоги (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) (Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983). Депрессию и тревогу диагностировали при суммарном балле HADS  $\geq 8$ . Уровень тревоги исследовали по шкале личностной тревожности (ЛТ) и ситуативной тревожности (СТ) Спилбергера – Ханина (Spielberger C.D., 1983). Оценку качества жизни проводили при помощи методики Nottingham Health Profile (NHP) (Wikland I., 1994), по методике качества жизни Зайцева (Зайцев В.П. и соавт., 1986). Для оценки сократительной функции миокарда, массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) использовалась методика ЭхоКС. Исследование выполнялось на аппарате «Алока 1200» (Япония). Исследование агрегатного состояния проводилось при помощи анализатора реологических свойств крови портативного АРП-01 «Меднорд» фирма ТОО НПО «МЕДНОРД» (Россия, г. Томск).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью программы Microsoft Excel 2000. Достоверность межгрупповых различий оценивали по критерию множественных сравнений Даннета, достоверность различий внутри группы оценивали по t-критерию Стьюдента. Значения представлены как среднее  $\pm$  ошибка средней.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно в исследуемых группах не было выявлено достоверных различий по клиническим показателям (таблица). Все пациенты наблюдались со стабильной стенокардией невысокого функционального класса. Однако у пожилых пациентов с коморбидным депрессивным расстройством отмечены достоверно худшие показатели психоэмоционального состояния. Так

средний балл депрессии составил  $11,07 \pm 0,35$ , в то время как в группе сравнения данный показатель соответствовал  $4,65 \pm 0,38$  баллам ( $p < 0,05$ ). Показатели тревожности также были достоверно хуже в первой группе –  $9,45 \pm 0,45$  относительно группы сравнения –  $6,57 \pm 0,60$  баллов ( $p < 0,05$ ).

В настоящем исследовании у больных с коморбидной депрессией уровень качества жизни по всем используемым опросникам оказался достоверно худшим, чем у больных без депрессии. Так, средний балл по шкале оценки качества жизни ВКНЦ РАМН составил у пациентов с депрессией  $9,66 \pm 0,24$  и в группе сравнения  $3,42 \pm 0,38$  баллов ( $p < 0,05$ ). Показатели качества жизни по данным NHP в группе пациентов с коморбидной депрессией оказались также достоверно худшими, чем в группе сравнения. При этом в структуре причин снижения качества жизни у пациентов с депрессивной симптоматикой на первом месте оказались показатели в подшкалах «Энергичность», «Эмоции», «Социальная изоляция». В то время как показатели в подшкалах «Боль», «Физическая активность» в группах значимо не различались (рис. 1). При корреляционном анализе полученных данных выявлена прямая корреляция между уровнем депрессии и качеством жизни пациентов ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ).

Однако депрессия не только ухудшает качество жизни, но и является ведущей причиной

### Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	1-я группа n = 68	2-я группа n = 28
Возраст, годы	$74,6 \pm 0,9$	$75,0 \pm 0,7$
Мужчины/ женщины	51/17	14/14
Число пациентов с артериальной гипертензией	67	26
Длительность ИБС, годы	$10,01 \pm 1,03$	$9,5 \pm 1,86$
ФК стенокардии	$2,0 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,4$
ФК ХСН (NYHA)	$1,1 \pm 0,18$	$1,0 \pm 0$
Количество приступов стенокардии в неделю	$1,80 \pm 0,19$	$2,03 \pm 0,33$
Количество таблеток сублингвального нитроглицерина в неделю	$1,33 \pm 0,47$	$0,84 \pm 0,19$
Общий холестерин, ммоль/л	$4,67 \pm 0,24$	$4,61 \pm 0,26$
Глюкоза крови, ммоль/л	$4,80 \pm 0,50$	$4,88 \pm 0,19$
Фракция выброса левого желудочка, %	$54,25 \pm 2,24$	$55,20 \pm 2,18$

Примечание. Достоверные различия между группами не выявлены.

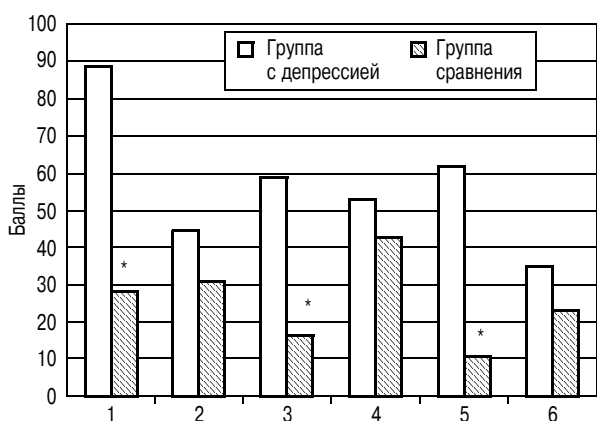


Рис. 1. Структура качества жизни по NHR в группах.

1 – энергичность, 2 – боль, 3 – эмоции, 4 – сон, 5 – социальная изоляция, 6 – физическая активность. Большой балл показателя соответствует худшему уровню качества жизни.

\* – статистически значимые различия по сравнению с показателями группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

возрастания смертности от внезапной смерти, инфарктов и инсультов [3,6,10]. Несмотря на все усилия врачей, многие больные ИБС и АГ с депрессивным расстройством либо не лечатся вообще, либо лечатся неадекватно, следствием чего является дальнейший рост смертности от коронарных катастроф [11,14]. Как известно, депрессия обычно сочетается с повышенной тревожностью, которая изменяет тонус симпатической нервной системы, повышает прессорные реакции, выброс катехоламинов, что может провоцировать ишемию, аритмии и внезапную смерть [13].

Методика исследований агрегатного состояния крови с использованием анализатора реологических свойств крови является новым незаменимым инструментом на клиническом этапе диагностического поиска, позволяет объективно оценить конкретную клиническую ситуацию и определить тип клинических нарушений системы гемостаза. В течение всего исследования строится кривая, отражающая процесс, рассчитываются амплитудные и хронометрические константы, характеризующие основные этапы гемокоагуляции и фибринолиза (рис. 2).

Ап – начальный показатель агрегатного состояния крови. Колебания значений Ап зависят от ряда причин, к которым можно отнести величину гематокрита, концентрацию белковых фракций в плазме и процессы ферментативного каскада свертывания, начинающиеся немедлен-

но после того, как взяли кровь. Ап отражает интенсивность начальных этапов гемокоагуляции, а также указывает на концентрацию факторов свертывания крови, главным образом фибриногена [4]. В ходе данного исследования выявлена средней силы прямая корреляционная связь между средним баллом депрессии по госпитальной шкале и начальным показателем агрегатного состояния крови ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ).

$t = t_2 - t_0$  – период реакции, характеризует I и II фазы процесса свертывания крови, отражает протромбиновую активность крови и время начального образования сгустка, позволяет судить о функциональном состоянии прокоагулянтного звена системы гемостаза. [4]. При исследовании агрегатного состояния крови в обеих группах период реакции «г» оказался достоверно ниже нормы, что служит свидетельством хронометрической гиперкоагуляции. Однако в группе пациентов с коморбидной депрессией выявлено статистически значимое удлинение периода реакции относительно группы сравнения:  $4,30 \pm 1,81$  и  $3,34 \pm 0,42$  соответственно ( $p = 0,003$ ). Кроме того, обнаружена отрицательная корреляция между депрессией и периодом реакции ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,05$ ).

k – константа тромбина характеризует период (время) образования сгустка, зависит от концентрации образующегося тромбина и количества фибриногена, позволяет делать выводы относительно интенсивности ферментативных процессов образования протромбиназы и тром-

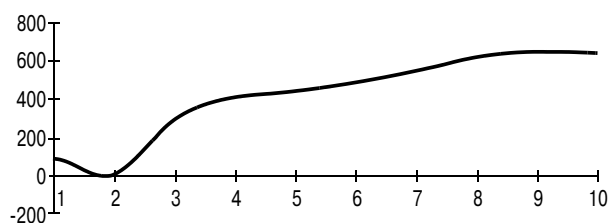


Рис. 2. График агрегатного состояния крови у пациентов группы сравнения.

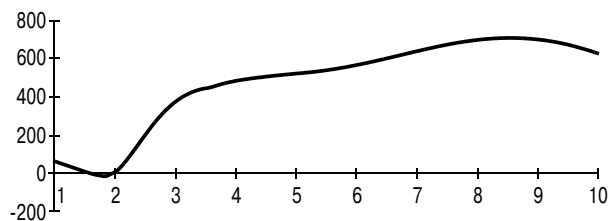


Рис. 3. График агрегатного состояния крови у пациентов с депрессией.

бина, функциональной полноценности ключевых факторов протромбинового комплекса и в антитромбиновом потенциале крови. Уменьшение константы тромбина является признаком гиперкоагуляции, а резкое удлинение — признаком гипокоагуляции, гипофибриногенемии, избытка быстродействующих антитромбинов, некоторых молекулярных аномалий фибриногена [4]. При проведении корреляционного анализа выявлена средней силы обратная корреляция между средним баллом депрессии по госпитальной шкале и константой тромбина ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,05$ ).

$Kk = 100/(t3 - t2)$  — показатель тромбиновой активности, характеризует интенсивность тромбинообразования, скорость и динамику формирования кровяных сгустков и фибринополимеризации от ее начала до увеличения вязкости сгустка на 100 отн. ед. Уменьшение  $Kk$  является признаком гипокоагуляции, а увеличение — признаком гиперкоагуляции [4]. В группе пациентов с коморбидной депрессией обнаружено достоверное увеличение показателя тромбиновой активности на 40% относительно группы сравнения ( $p = 0,006$ ). Выявлена также средней силы прямая корреляция с уровнем средней силы балла депрессии ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ).

Дополнительный показатель  $Ag = a1 - a0$  — интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов. Это максимальное снижение вязкости за период реакции, характеризует спонтанную агрегационную активность тромбоцитов. В группе пациентов с коморбидной депрессией отмечена тенденция к увеличению спонтанной агрегационной активности тромбоцитов  $Ag = 11,6 \pm \pm 5,1$  отн. ед. относительно группы сравнения —  $6,7 \pm 1,4$  отн. ед. При этом выявлена средней силы корреляция между данными показателями ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ).

Известно, что при депрессии наблюдаются изменения в иммунной системе, такие, как повышение количества нейтрофилов и моноцитов, снижение числа лимфоцитов, увеличение продукции цитокинов и С-реактивного белка (СРБ). Все это свидетельствует о развитии воспалительного процесса у больных с депрессией. Провоспалительные цитокины, такие, как интерлейкин и фактор некроза опухолей (ФНО), действуют в первую очередь на эндотелий сосуда, приводя к его дисфункции [5,13]. При гибели и слущивании эндотелиальных клеток обнажа-

ется субэндотелий, который вызывает интенсивную активацию и адгезию к нему тромбоцитов, а также локальную активацию свертывания крови. Эта активация реализуется при участии крупномолекулярных гликопротеидов, в первую очередь фактора Виллебранда, а также фибронектина и фибриногена [7,8,9].

Из поврежденных эндотелиальных клеток первым выделяется фактор Виллебранда. Он взаимодействует с гликопротеидом 16 на тромбоцитах, обеспечивая мобилизацию и активацию последних. Далее из тромбоцитов выделяются индукторы агрегации — АДФ и тромбоксан А2. Активация тромбоцитов представляет собой ключевой момент не только в процессе гемостаза и тромбоза, но и в развитии воспалительного и иммунного ответа, что повышает риск тромбоза у больных ИБС [9]. В результате активации тромбоциты также секретируют цитокины и взаимодействуют с лейкоцитами, формируя лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты. Их образование приводит к усилению миграции лейкоцитов по поверхности эндотелия (так называемого роллинга) и, следовательно, к адгезии их на эндотелии, нарушению апоптоза, секреции прокоагулянтных факторов и увеличению синтеза и секреции цитокинов. Возникновение лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов служит ключевым моментом в сопряжении процессов воспаления и гемостаза [1,9].

$r + k$  — константа коагуляции, характеризует общую длительность свертывания крови (I и II фазы) и длительность образования тромбина (начало III фазы). Уменьшение константы коагуляции является признаком гиперкоагуляции, а резкое удлинение — признаком гипокоагуляции, гипофибриногенемии [4]. У пациентов с коморбидной депрессией выявлено достоверное уменьшение константы коагуляции на 40% относительно пациентов группы сравнения ( $p = 0,006$ ) (рис. 3). При этом отмечена средней силы отрицательная корреляция между депрессией и константой коагуляции ( $r = -0,59$ ,  $p < 0,05$ ).

$t$  — константа свертывания крови, измеряется от конца периода  $K(t3)$  до максимальной амплитуды  $AM(t5)$  и соответствует периоду от конца видимого свертывания крови до начала ретракции сгустка. Показатель характеризует III фазу свертывания крови. Уменьшение  $t$  является признаком гиперкоагуляции, а резкое

ее удлинение — признаком гипокоагуляции [4]. В группе пациентов с коморбидной депрессией выявлено статистически значимое уменьшение константы свертывания крови на 14% ( $p = 0,041$ ).

АМ — фибрин-тромбоцитарная константа крови (максимальная плотность сгустка). Фибриновый сгусток задерживает форменные элементы крови, которые вызывают его максимальное уплотнение и начало ретракции. На АМ влияют концентрация фибриногена, количество и качество тромбоцитов. При резком снижении числа тромбоцитов и выраженной гипофибриногемии АМ уменьшается. В группе пациентов с коморбидной депрессией выявлено достоверное повышение максимальной плотности сгустка — АМ на 10% ( $p = 0,012$ ) относительно пациентов группы сравнения.

F — суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка. Показатель характеризует полноценность ретракции и интенсивность фибринолиза [4]. В первой группе выявлено статистически значимое снижение фибринолитической активности F —  $9,0 \pm 3,0$  относительно группы сравнения —  $16,6 \pm 7,4$  ( $p < 0,05$ ).

### ВЫВОДЫ

Коморбидная депрессия у пожилых пациентов со стабильной стенокардией и артериальной

гипертензией приводит к ухудшению не только качества жизни, но и гемодинамических показателей. Она достоверно усиливает гиперкоагуляционный сдвиг и угнетает фибринолитическую систему крови.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С.М.: Ньюдиамед; 1998. 45.
2. Ромасенко О.Л. Тер. арх. 2006; 10: 5-8.
3. Погосова Г. В. Кардиология 2004; 1: 88-92.
4. Тютрина И.И. Томск: Изд-во STT; 2000. С. 110.
5. Allen M.T.Patterson S.M. Biol. Psychol. 1999; 41: 1-27.
6. European Neuropsychopharmacology; 15 (2005): 411-425.
7. Ferketich A.K., Schwartsbaum J.A., Frid D.J., Moeschberger M.L. Arch. Intern. Med. 2000; 160: 1261-1268.
8. Grignani G. Circulation. - 2000. - Vol. 83. (suppl. II): 128-136.
9. Yang Z. Eds: Berlin-Heidelberg-N.Y.: Springer Ver., 2002, part 11: 190-204.
10. Katona, C. Martin Dunitz Ltd - London; 1997. - P. 81.
11. Kiecolt-Glaser J.K., Preacher K.J., MacCallum R.C. et al. Proc. Natl. Acad. Sci USA 2003; 100 (15): 9090-9095.
12. Kubansky L., Kawachi L., Weiss S.T. et al. Amer. Behav. Med. - 1998; 20: 47-58.
13. Myers, G.A. JEEE Transactions on Biomedical Engineering. 1986; 12; 33: 1149-1156.
14. Muldoon M., Herbert T., Patterson S.. Arch. Intern. Mod. - 1995. 16 (Suppl.); 155 (6): 615-620.
15. Wasserneil-Smoller S., Shumaker S, Ockene J. et al. Arch. Intern. Med. 2004; 164: 289-298.

Поступила 20.02.2007

## ВНИМАНИЕ!!!

**Новая книга!**

*Под редакцией  
академика А. И. ВОРОБЬЕВА  
Руководство по гематологии.*

**Издание четвертое, дополненное.  
Три тома — в одном, с приложением.**

**Издательство НЬЮДИАМЕД, 2007**



УДК 616.12 – 008.1:612.67

## ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: ОСОБЕННОСТИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ И МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, И.Д. Вышинская

*Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ;  
ММА им. И.М. Сеченова, Москва*

*Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, пожилой возраст, особенности патофизиологии, лечение*  
*Key words: aged, treatment*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной проблемой гериатрической кардиологии. Ведь, по данным популяционных исследований, в развитых странах мира средний возраст больных с ХСН колеблется от 70 до 75 лет. Если в общей популяции распространенность ХСН составляет 1,5–2%, то среди лиц старше 65 лет она достигает 6–15%. Несмотря на значительные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность ХСН не только не снижается, но неуклонно возрастает. В основном это связано с увеличением продолжительности жизни благодаря успехам в профилактике ревматизма и лечении артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (ИБС).

Прогноз при ХСН остается крайне серьезным независимо от ее этиологии. Несмотря на использование современной комбинированной терапии, по данным Фремингемского исследования, в течение 6 лет после появления клинических симптомов ХСН умирает почти 80% мужчин и 65% женщин. Среди больных с ХСН пожилого и старческого возраста однолетняя смертность колеблется от 10 до 50% в зависимости от возраста больного, этиологии ХСН, состояния сократительной функции левого желудочка, а также от наличия мерцания предсердий и сопутствующих заболеваний.

ХСН является одной из наиболее частых причин госпитализации. В США, например, от 5 до 10% всех госпитализаций связано с ХСН. Более того, среди пожилых лиц ХСН – самая частая причина госпитализации. В Европе ХСН является прямой или косвенной причиной до 70% всех госпитализаций больных старше 70 лет. Ежегодно госпитализируется 20–30% больных с ХСН, причем примерно 33% из них нуждаются в повторной госпитализации в течение 6–12 мес.

Следовательно, ХСН – это в первую очередь проблема лиц пожилого и старческого возраста, доля которых в развитых странах мира имеет явную тенденцию к увеличению.

**Особенности этиологии и патогенеза ХСН в пожилом возрасте.** ХСН является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний, однако разные болезни сердца с различной частотой встречаются у лиц молодого, среднего, пожилого и старческого возраста. А значит, этиология ХСН у больных пожилого и старческого возраста не может не отличаться от таковой у лиц молодого и среднего возраста. В среднем, пожилом и старческом возрасте наиболее частой причиной ХСН является ИБС (табл. 1). Правда, у больных среднего возраста ХСН практически всегда развивается после перенесенного трансмурального инфаркта миокарда, тогда как у пожилых больных с ХСН ишемической этиологии

Таблица 1

**Возможные причины сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте [R. Cody et al., 1995, с изменениями и дополнениями]**

Дисфункция левого желудочка при ИБС, вызванная <ul style="list-style-type: none"> <li>– перенесенным инфарктом миокарда</li> <li>– активной ишемией миокарда или его гибернацией</li> <li>– митральной регургитацией</li> <li>– комбинацией двух причин или более</li> </ul> Системная артериальная гипертензия (гипертоническое сердце) (Гипертоническая) гипертрофическая кардиомиопатия у пожилых Дилатационная кардиомиопатия (преимущественно токсическая и алкогольная) Клапанный порок сердца <ul style="list-style-type: none"> <li>– митральная или аортальная регургитация любой этиологии</li> <li>– митральный стеноз, особенно недиагностированный</li> <li>– кальцифицированный аортальный стеноз</li> </ul> Мерцательная тахикардия (желудочковый ритм > 100–120/мин) Хроническое легочное сердце (нередко с трикуспидальной регургитацией) Тяжелая анемия любой этиологии Хроническая почечная недостаточность Сенильный (старческий) амилоидоз сердца Гипертиреоз Перикардит Гемахроматоз Аневризма аорты Комбинации вышеуказанных причин
--

нечасто имеются несомненные указания на трансмуральный инфаркт миокарда в анамнезе, а на ЭКГ, как правило, отсутствует патологический зубец Q. С другой стороны, у многих пожилых людей инфаркт миокарда протекает бессимптомно или малосимптомно и часто диагностируется ретроспективно — по наличию патологического зубца Q на случайно снятой ЭКГ или локальных нарушений сократимости левого желудочка при ЭхоКГ. В пожилом возрасте нередко нарушения внутрижелудочковой проводимости (например, блокада передней ветви левой ножки или полная блокада левой ножки пучка Гиса), которые могут быть причиной как гипер-, так и гиподиагностики инфаркта миокарда. У больных с ХСН пожилого и старческого возраста ИБС почти всегда сочетается с артериальной гипертензией и нередко — с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом.

Врожденные и приобретенные пороки сердца, дилатационная, алкогольная или гипертрофическая кардиомиопатия редко впервые диа-

гностируются в пожилом и старческом возрасте. С другой стороны, в основе ХСН у больных пожилого и старческого возраста нередко могут быть заболевания, которые редко или совсем не наблюдаются у лиц молодого и среднего возраста. Одним из них является, например, сенильный (старческий) амилоидоз. Амилоидные отложения в желудочках сердца обуславливают ХСН почти исключительно у лиц старческого возраста. Амилоидоз сердца чаще отмечается у больных старше 75 лет — у 2/3 из них. Клинические проявления ХСН имеются примерно у 50% больных старческого возраста с амилоидными отложениями в сердце и, как полагают, связаны преимущественно со старческим (сенильным) амилоидозом.

Другая преимущественно «старческая» причина ХСН — аортальный стеноз. Есть также целый ряд заболеваний и синдромов, которые протекают с клиническими симптомами и признаками застойной ХСН главным образом у лиц пожилого и старческого возраста, — это тяжелая артериальная гипертензия (гипертоническое сердце), тахисистолическая форма мерцательной аритмии, анемия умеренная или тяжелая и гипертиреоз (в том числе недиагностированный) и др. Хроническая почечная недостаточность (в том числе недиагностированная) является причиной ХСН или усугубляет ее течение у пожилых лиц чаще, чем у больных молодого и среднего возраста. Следовательно, этиология ХСН у больных пожилого и старческого возраста во многом отличается от таковой у лиц молодого и среднего возраста.

Другой особенностью ХСН у лиц пожилого и старческого возраста является ее полиэтиологический характер. У больных молодого и среднего возраста, как правило, без особого труда можно определить ее конкретную причину. В молодом возрасте ХСН обычно связана с врожденными пороками сердца, в среднем возрасте — с ревматическими пороками сердца (у женщин), постинфарктной ишемической кардиомиопатией (у мужчин), а также с дилатационной кардиомиопатией.

Иное дело больные пожилого и старческого возраста, у которых часто имеется несколько заболеваний, которые могут вызывать нарушение функции сердца, например, ИБС в сочетании с артериальной гипертензией и (или) сахарным диабетом. Одновременно в старческом возрасте возможны аортальный стеноз или сенильный

амилоидоз, а также мерцание предсердий или почечная недостаточность, которые могут быть основной причиной ХСН, но могут лишь усугублять ХСН, вызванную другими заболеваниями. У пожилых больных также нередки клапанные пороки сердца, о которых трудно с определенностью сказать, причина они или следствие тяжелой ХСН, например, выраженная митральная регургитация. В пожилом возрасте, особенно у мужчин — злостных курильщиков, естественное течение хронической обструктивной болезни легких нередко приводит к развитию легочного сердца.

Так или иначе, но у больных пожилого и старческого возраста ХСН в большинстве случаев полиэтиологична (см. табл. 1). В отличие от больных молодого и среднего возраста у пожилых больных с ХСН для определения характера поражения сердца и возможной причины ХСН обычно не используются инвазивные методы диагностики, да и неинвазивные инструментальные методы (например, велоэргометрия или эхокардиография) применяют нечасто.

Учитывая многофакторный характер ХСН и, как правило, невозможность использовать радикальные методы для ее лечения у больных пожилого и старческого возраста, этиологию ХСН в каждом конкретном случае можно не уточнять. При клинико-инструментальном обследовании пациента гораздо более важно исключить такие довольно частые в пожилом возрасте причины ХСН или факторы риска ее прогрессирования, как почечная недостаточность, анемия, мерцание предсердий, гипертиреоз, митральная регургитация и аортальный стеноз, которые могут повлиять на выбор терапии. В случае ХСН, рефрактерной ко всем вмешательствам, у больных старше 75–85 лет следует исключить старческий амилоидоз. Разумеется, важно не допускать гипердиагностики сердечной недостаточности, более частой у пожилых лиц, чем у более молодых.

Основное внимание у больных с ХСН пожилого и старческого возраста следует обращать на выбор оптимальной медикаментозной терапии с учетом преимущественного поражения желудочков (левого, правого или обоих), характера дисфункции левого желудочка и сопутствующих заболеваний.

Определение преимущественного поражения желудочков сердца имеет важное значения при решении вопроса о целесообразности применения ингибиторов АПФ. Так, ингибиторы АПФ

полезны при лечении левожелудочковой сердечной недостаточности, причиной которой в большинстве случаев является ИБС. Они также полезны при лечении тотальной (бивентрикулярной) сердечной недостаточности, если она связана с дилатационной кардиомиопатией. Напротив, ингибиторы АПФ малоэффективны или бесполезны при левожелудочковой и тотальной сердечной недостаточности у больных с врожденным или приобретенным пороком сердца, а также у больных с правожелудочковой сердечной недостаточностью.

Применение сердечных гликозидов у больных с синусовым ритмом может быть полезным в некоторых случаях хронической левожелудочковой недостаточности, но бесполезно или вредно при хронической правожелудочковой недостаточности. С другой стороны, антагонисты кальция и блокаторы эндотелиновых рецепторов обычно неэффективны у больных с левожелудочковой недостаточностью, зато они могут быть полезными при лечении хронической правожелудочковой недостаточности.

Подход к лечению существенно различается в зависимости от того, имеется ли у данного больного миокардиальная или циркуляторная ХСН, и от преобладающего поражения того или иного желудочка сердца. Кроме того, у больных с левожелудочковой недостаточностью для выбора оптимальной терапии важное значение имеет форма дисфункции левого желудочка — систолическая или диастолическая.

В клинической практике обычно невозможно сложное и дорогостоящее инструментальное исследование для диагностики диастолической дисфункции левого желудочка, а также для уточнения этиологии и патофизиологических особенностей ХСН в каждом конкретном случае. Поэтому часто условно различают всего два варианта течения ХСН в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка — с его систолической дисфункцией (фракция выброса <40–50%) и с сохраненной систолической функцией (фракция выброса ≥40–50%).

Указанные два основных варианта течения левожелудочковой ХСН встречаются в любом возрасте. Однако важное клиническое значение имеет то обстоятельство, что с возрастом значительно уменьшается доля больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, и одновременно увеличивается доля больных с ХСН и его сохраненной систоличес-

кой функцией. Так, по некоторым наблюдениям, ХСН протекает с сохраненной систолической функцией левого желудочка у 6% больных моложе 60 лет и у 40% больных старше 70 лет. Например, в крупном популяционном исследовании, выполненном в США (National Heart Failure Project, 2003) показано, что ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка встречается более чем у 50% женщин старше 65 лет, но лишь примерно у 33% мужчин того же возраста.

Результаты популяционных исследований и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что в пожилом возрасте ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка чаще встречается среди женщин, а также у больных с артериальной гипертензией, но без достоверных указаний на инфаркт миокарда в анамнезе. В любом возрасте ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка наиболее вероятна у тех больных, у которых АД при текущем обследовании превышает 160/100 мм рт. ст., а также у больных с клапанным пороком сердца.

Определение фракции выброса левого желудочка у больных с ХСН имеет важное значение при решении вопроса о целесообразности применения ингибиторов АПФ, петлевых диуретиков и дигоксина. Так, ингибиторы АПФ считаются препаратами первого ряда для лечения ХСН у больных с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка. В то же время нет доказательств, что ингибиторы АПФ или блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов более эффективны, чем тиазидные диуретики, β-адреноблокаторы или верапамил, в лечении ХСН у больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

У больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, применение β-адреноблокаторов требует большой осторожности, причем разрешается использовать препараты — бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат или тартрат. Напротив, у больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка любые β-адреноблокаторы вполне безопасны и особенно оправданы при наличии стенокардии напряжения или мерцательной тахикардии.

Антагонисты кальция (за исключением амлодипина и фелодипина) противопоказаны больным с ХСН, обусловленной систолической

дисфункцией левого желудочка, но безопасны и полезны при лечении ХСН у больных с его сохраненной систолической функцией, поскольку оказывают антигипертензивное действие и могут улучшать диастолическую функцию левого желудочка. Длительное применение дигоксина и других сердечных гликозидов может быть опасным у больных с ХСН и его сохраненной систолической функцией.

Таким образом, примерно у 50% больных пожилого и старческого возраста ХСН протекает с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса ≥40–50%). Это обстоятельство имеет важное клиническое значение, поскольку к больным с ХСН, протекающей с сохраненной систолической функцией левого желудочка, неприменимы современные рекомендации по лечению ХСН, в которых рассматриваются вопросы почти исключительно медикаментозного и инструментального лечения ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка. Большая часть рекомендаций по лечению ХСН у больных с его сохраненной систолической функцией основывается не на данных контролируемых исследований, но на субъективном мнении экспертов.

**Особенности медикаментозной терапии в пожилом возрасте.** С возрастом даже у практически здоровых лиц (не говоря уже о больных с ХСН) происходят значительные изменения структуры и функции внутренних органов, в частности, сердечно-сосудистой системы, почек и печени, которые следует принимать во внимание при лечении ХСН у больных пожилого и старческого возраста.

Функция почек, например, снижается с возрастом. Особенно значительные нарушения функции почек наблюдаются у пожилых больных с ХСН (табл. 2). У многих из них клиренс

Таблица 2

**Функция почек у больных с ХСН с повышением возраста (исследование DIAMOND, 2004)**

Возраст, годы	СКФ	
	средние значения	диапазон
<60, n = 718	85	45–147
61–70, n = 1481	63	32–104
71–80, n = 2203	48	24–80
>80, n = 1089	36	18–59

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина (мл/мин).

эндогенного креатинина находится в пределах 40–70 мл/мин; уровень креатинина в сыворотке крови при этом может оставаться в нормальных пределах. Если же пожилой больной находится преимущественно на постельном режиме, клиренс эндогенного креатинина может уменьшаться <20 мл/мин, т. е. снижаться до уровня, при котором развивается азотемия, а тиазидные диуретики перестают быть эффективными.

Дисфункция почек у пожилых больных с ХСН способствует кумуляции лекарственных средств и требует обязательной коррекции дозы препарата. Дисфункцией почек, которая прогрессирует с возрастом, объясняется относительно низкая эффективность тиазидных диуретиков у пожилых больных с ХСН и необходимость преимущественного использования петлевых диуретиков. Главное же — дисфункция почек ограничивает возможности использования ингибиторов АПФ и блокаторов альдостероновых рецепторов (спиронолактон и др.), которые, по современным представлениям, являются основой медикаментозной терапии ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка. У больных с низкой скоростью клубочковой фильтрации ингибиторы АПФ часто вызывают дисфункцию почек (вплоть до почечной недостаточности) и гиперкалиемию, а спиронолактон (даже в небольших дозах) — опасную для жизни гиперкалиемию. При почечной недостаточности предпочтительнее использовать ингибиторы АПФ с преимущественно печеночным или двойным компенсаторным путем элиминации (рамиприл, спираприл, трандолаприл, фозиноприл).

У больных с ХСН перфузия почек снижена, а скорость клубочковой фильтрации в значительной мере поддерживается с помощью вазодилатирующих простагландинов. Торможение активности простагландин-синтазы (КФ 1.14.99.1) нестероидными противовоспалительными средствами может вызвать значительное снижение скорости клубочковой фильтрации и даже привести к почечной недостаточности. Эти средства — одни из основных экзогенных причин декомпенсации ХСН, требующей госпитализации, особенно больных пожилого и старческого возраста.

Во-вторых, с возрастом в организме объем воды и объем внутрисосудистой жидкости значительно уменьшаются (табл. 3), поэтому у пожилых больных даже небольшие дозы диурети-

ков могут вызвать ортостатическую гипотонию. Кроме того, на фоне возрастного уменьшения почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации вызываемое диуретиками дальнейшее уменьшение объема внутрисосудистой жидкости может predisполагать к развитию почечной недостаточности.

В-третьих, нарушения с возрастом барорефлекторной регуляции АД на фоне уменьшения объема внутрисосудистой жидкости predisполагают к гипотонии (или ортостатической гипотонии) у пожилых больных при применении лекарственных препаратов с сосудорасширяющим действием, например, нитратов, ингибиторов АПФ или β-адреноблокаторов.

В-четвертых, с возрастом уменьшается растяжимость аорты и крупных артерий, что создает дополнительную посленагрузку на левый желудочек и клинически проявляется преимущественным или изолированным повышением систолического АД (см. табл. 3). Повышенное систолическое АД — один из основных факторов развития и прогрессирования ХСН у лиц пожилого и старческого возраста, поэтому его снижение и поддержание по возможности на уровне ниже 140 мм рт. ст. у этих больных имеет более важное клиническое значение, чем у более молодых больных. По некоторым наблюдениям, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда и тиазидные диуретики (в особенности индапамид) в качестве монотерапии более эффективно снижают систолическое АД, чем β-адреноблокаторы или ингибиторы АПФ.

В-пятых, с возрастом систолическая функция левого желудочка практически не изменяется, однако его диастолическая функция прогрессивно снижается (см. табл. 3). Тиазидные и петлевые диуретики, уменьшая объем циркулирующей крови, а значит, преднагрузку левого желудочка, могут нарушать его наполнение в диастолу и уменьшать сердечный выброс. Применение петлевых диуретиков особенно нежелательно у пожилых больных, у которых сердечный выброс и уровень АД в особенности зависит от адекватного конечного диастолического объема левого желудочка. Более того, по некоторым наблюдениям, у пожилых больных с ХСН отмена петлевых диуретиков не обязательно приводит к декомпенсации сердечной недостаточности. По-видимому, это касается в первую очередь пожилых больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

В-шестых, пожилые больные с ХСН часто страдают множеством заболеваний, которые следует принимать во внимание при назначении лекарственных препаратов по поводу ХСН. Например, по данным литературы, когнитивные (познавательные) расстройства вплоть до деменции обнаруживаются у 30–80% пожилых

больных с ХСН. Из-за консерватизма мышления и снижения памяти пожилые больные неохотно отказываются от привычного образа жизни, поэтому они менее склонны следовать рекомендациям врача по изменению питания и приему лекарственных средств. В результате они в меньшей степени привержены терапии по

Таблица 3

**Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы (ССС)**

ССС	Возрастные изменения	Клинические последствия
<b>Сосуды</b>		
Аорта и крупные артерии	Снижение растяжимости (эластичности) в результате повышенного отложения в стенке крупных артерий коллагена и кальция и замещения эластических волокон коллагеновыми	Повышение систолического АД и увеличение посленагрузки на левый желудочек
Резистивные артерии	Утолщение мышечного слоя артерий (пролиферативные эффекты ангиотензина II, альдостерона, норадреналина и эндотелина-1), повышение сосудистого тонуса и уменьшение дилататорного резерва	Повышение ОПСС, а значит, посленагрузки на ЛЖ; уменьшение регионального кровотока
Эндотелий сосудов	Эндотелиальная дисфункция: уменьшение высвобождения оксида азота и простациклина и одновременное увеличение высвобождения тромбоксана A <sub>2</sub> и эндотелина-1	Уменьшение регионарного кровотока, увеличение ОПСС, уменьшение дилататорного (в частности коронарного) резерва, склонность артерий к спазму; повышенные агрегация тромбоцитов и тромбообразование
Баро- и хеморегуляция сосудистого тонуса	Уменьшение реактивности в результате снижения чувствительности баро- и хеморецепторов дуги аорты, каротидного синуса и предсердий сердца	Склонность к ортостатической и постпрандиальной гипотонии; повышенный риск гипотонии при применении препаратов с сосудорасширяющим действием (в частности, «эффект первой дозы»)
Сосудистое русло	Уменьшение объема циркулирующей крови (плазмы)	Уменьшение сердечного выброса при тахикардии у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка
<b>Сердце</b>		
Миокард	Утолщение стенки левого желудочка; увеличение его массы	Повышенная потребность миокарда в кислороде
Систолическая функция ЛЖ	Не изменяется (по крайней мере до 75-летнего возраста)	Безопасность при применении препаратов с отрицательным инотропным действием (β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, дигоксин, пропранолол, этацизин и др.); применение дигоксина бесполезно или даже опасно
Диастолическая функция ЛЖ	Прогрессивно снижается с возрастом	Повышенный риск ХСН, связанной с диастолической дисфункцией ЛЖ; дигоксин и форсированный диурез при применении диуретиков могут вызвать дальнейшее ухудшение функции ЛЖ и уменьшение сердечного выброса
Камеры сердца	Уменьшение полости левого желудочка	Повышенный риск ХСН, связанной с диастолической дисфункцией ЛЖ
Клапаны сердца	Дилатация левого предсердия Дегенерация и кальциноз створок клапанов и клапанных колец	Повышенный риск мерцания предсердий Развитие старческого аортального стеноза и клапанной регургитации (аортальная, митральная и реже трикуспидальная регургитация)
Предсердия и желудочки	Ослабление хроно-, ино- и лизитропных (расслабляющих) свойств катехоламинов, опосредуемых β <sub>1</sub> -адренорецепторами	Ослабление терапевтических эффектов β-адреноблокаторов
Проводящая система	Фиброз и гибель до 75% клеток – водителей ритма в синусовом узле  Фиброз АВ-узла и передней ветви левой ножки пучка Гиса	Уменьшение ЧСС в покое; уменьшение максимальной ЧСС при физической нагрузке; повышенный риск развития синдрома слабости синусового узла; требуется особая осторожность при применении β-адреноблокаторов, антагонистов кальция, амиодарона и др.  Повышенный риск АВ-блокады и отклонения электрической оси сердца влево (требуется особая осторожность при использовании β-адреноблокаторов, антагонистов кальция, сердечных гликозидов, амиодарона и др.); нарушение синхронности в деятельности предсердий и желудочков и левого и правого желудочков

Примечание. ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЛЖ – левый желудочек.

поводу ХСН по сравнению с более молодыми больными. Более того, лекарственные препараты, которые пожилые больные принимают по поводу других заболеваний, могут взаимодействовать с лекарственными средствами, используемыми при лечении ХСН. Например, нестероидные противовоспалительные средства, принимаемые больным в связи с остеоартрозом, могут ослаблять терапевтическое действие ингибиторов АПФ и диуретиков, применение которых является обязательным при лечении ХСН. Большинство антиаритмических препаратов, а также антидиабетические препараты из группы тиазолидиндионов (глитазоны) могут вызывать декомпенсацию ХСН, особенно у больных с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка.

Из-за консерватизма мышления и снижения памяти пожилые люди могут соблюдать лишь простые схемы лечения, поэтому им следует назначать минимально необходимое количество лекарств, используя по возможности препараты, которые можно принимать 1 раз в день. Схема терапии также должны меняться как можно реже. Старость в России, помимо прочего, — это, как правило, низкий доход, и при выборе лекарственных препаратов для лечения пожилых людей следует учитывать их доступность, и в особенности их стоимость.

В-седьмых, возрастные нарушения функции печени, которые усиливаются при наличии ХСН, могут оказывать значительное влияние на фармакокинетику лекарственных препаратов, в том числе липофильных ингибиторов АПФ, липофильных  $\beta$ -адреноблокаторов и диуретиков, применение которых считается обязательным при лечении ХСН.

В-восьмых, с возрастом содержание жировой ткани в организме увеличивается, а мышечная масса, общий объем воды и объем внутрисосудистой жидкости уменьшаются, в результате изменяется объем распределения лекарственных препаратов, зависящий от их липофильности. Так, с возрастом объем распределения для липофильных препаратов (например, карведилола, метопролола, пропранолола, рамиприла, трандоллаприла и др.) уменьшается, а для гидрофильных (атенолола, соталола, беназеприла, лизиноприла и др.), напротив, увеличивается. Недостаточное питание пожилых людей может приводить к снижению концентрации альбуминов в сыворотке крови. В результате в крови повышается уровень лекарственных препаратов,

которые циркулируют в связи с белками плазмы (а это антагонисты кальция, амиодарон, варфарин, а также большая часть высоколипофильных ингибиторов АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов). С другой стороны, уменьшение с возрастом объема внутрисосудистой жидкости может приводить к повышению концентрации гидрофильных препаратов.

В-девятых, снижение желудочно-кишечного кровотока у пожилых лиц может способствовать уменьшению всасывания лекарственных средств, например, диуретиков. Застой в системе воротной вены при ХСН также уменьшает или замедляет всасывание лекарственных препаратов. С другой стороны, из-за уменьшения с возрастом предсистемного метаболизма увеличивается биодоступность некоторых липофильных лекарств, например, антагонистов кальция и липофильных  $\beta$ -адреноблокаторов.

В-десятых, с возрастом по разным причинам, в том числе из-за недостаточного питания или почечной недостаточности, у лиц пожилого и старческого возраста часто наблюдается анемия, которая может сопровождаться тахикардией и увеличивать нагрузку объемом на сердце. Это может если не вызывать, то усугублять течение ИБС и (или) ХСН. Прием аспирина, ингибиторов АПФ и блокаторов АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов также может вызвать снижение концентрации гемоглобина.

Таким образом, частые разнообразные заболевания (кроме ХСН) и нарушения функции различных органов и систем у лиц пожилого и старческого возраста вызывают значительные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, используемых для лечения ХСН. Следует учитывать также возможное взаимодействие между лекарствами, применяемыми для лечения ХСН и других заболеваний, помня о полиморбидности, присущей пожилым людям.

**Дифференцированная терапия ХСН.** У больных пожилого и старческого возраста особое значение имеет дифференцированная терапия ХСН в зависимости от величины фракции выброса, поскольку в отличие от больных среднего возраста у них одинаково часты ХСН, обусловленная систолической дисфункцией левого желудочка, и ХСН с сохраненной его систолической функцией.

В последние десятилетия выполнено множество рандомизированных клинических исследований, в которых оценивались эффективность и

безопасность различных лекарственных средств у больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка. Данные этих исследований послужили основанием для разработки современных рекомендаций по медикаментозной терапии ХСН, которые периодически выпускаются комитетами экспертов-кардиологов разных стран. Например, эксперты Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца публиковали свои рекомендации по лечению ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, в 1995, 2001 и 2005 гг., и эксперты Европейского общества кардиологов – в 1997, 2001 и 2005 гг.

В то же время лишь в единичных исследованиях изучалось влияние разных лекарственных средств на течение и исход ХСН у больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Данные этих исследований противоречивы, поэтому медикаментозная терапия ХСН у пожилых больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка во многом имеет эмпирический характер. Например, эксперты Европейского общества кардиологов по лечению ХСН (2005) у больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка ограничиваются советами лечить артериальную гипертензию, мерцание предсердий и желудочковые нарушения ритма сердца.

**Медикаментозная терапия ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка** (табл. 4). Современные рекомендации в этом случае основываются на данных крупных рандомизированных исследований. Их анализ показывает, что всего 3 класса сердечно-сосудистых препаратов способны улучшать отдаленный прогноз у больных с ХСН различной тяжести, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса <35–45%). Это – некоторые ингибиторы АПФ, некоторые  $\beta$ -адреноблокаторы, а также блокаторы альдостероновых рецепторов (спиронолактон и эплеренон).

Ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы и блокаторы альдостероновых рецепторов повышают выживаемость, а также уменьшают потребность в госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН даже в тех случаях, когда они не вызывают заметного клинического улучшения у больных с ХСН.

*Ингибиторы АПФ* рассматриваются в качестве препаратов первого ряда для лечения больных с систолической дисфункцией левого

желудочка вне зависимости от наличия или выраженности клинической проявлений. В современных руководствах рекомендуется отдавать предпочтение каптоприлу, эналаприлу, лизиноприлу, рамиприлу и трандолаприлу, эффективность которых установлена в длительных плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях. Дозы указанных ингибиторов АПФ следует постепенно повышать до таких, какие оказались эффективными в крупных контролируемых исследованиях. В этих дозах ингибиторы АПФ увеличивают продолжительность жизни больных с ХСН, хотя не обязательно вызывают улучшение симптоматики. Из-за присущего пожилым людям консерватизма мышления и снижения памяти лучше использовать ингибиторы АПФ длительного действия, которые можно принимать один или в крайнем случае два раза в день. Например, у пожилых лизиноприл, рамиприл, трандолаприл, эналаприл предпочтительнее, чем каптоприл.

С другой стороны, есть данные, что ингибиторы АПФ короткого действия (например, каптоприл или квинаприл) реже вызывают нарушение функции почек у больных с тяжелой ХСН.

*$\beta$ -Адреноблокаторы* обязательно следует использовать для длительного лечения больных со стабильной (компенсированной) ХСН II–IV ФК, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка. До назначения  $\beta$ -адреноблокаторов состояние больных должно быть стабилизировано с помощью стандартной терапии, включающей диуретики и ингибиторы АПФ. Анализ данных крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показывает, что далеко не все  $\beta$ -адреноблокаторы способны улучшать отдаленный прогноз у больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка. Поэтому считается, что подходят для длительного лечения больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, препараты: бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат, метопролола тартрат. Из-за присущего пожилым людям консерватизма мышления и снижения памяти у пожилых больных с ХСН лучше использовать  $\beta$ -адреноблокаторы длительного действия, которые можно принимать один или в крайнем случае два раза в день.

*Блокаторы альдостероновых рецепторов* (спиронолактон, эплеренон) рекомендуется использовать при лечении больных с тяжелой ХСН (т. е. III–IV ФК) и систолической дисфунк-



## Дифференцированная терапия ХСН в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка

Класс лекарственных средств	ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса $\leq 40-45\%$ )	ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ (фракция выброса $>40-45\%$ )	Комментарий применительно к пожилым больным
<b>Ингибиторы АПФ</b> (эналаприл, каптоприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл и др.)	Обязательны для применения при ХСН II–IV ФК	Могут использоваться при сопутствующей артериальной гипертензии или диабетической нефропатии	До назначения ингибиторов АПФ следует исключить двусторонний стеноз почечных артерий и тяжелую анемию (гемоглобин менее 70 г/л). Ингибиторы АПФ также противопоказаны, если уровень креатинина в крови превышает 300 мкмоль/л (3,4 мг/дл) или уровень калия – 5,5 ммоль/л. Ингибиторы АПФ могут снижать концентрацию гемоглобина
<b>Тиазидные и петлевые диуретики</b> (фуросемид, тораемид, гидрохлоротиазид, индапамид и др.)	Показаны при наличии застоя во внутренних органах и отека голеней	С осторожностью могут использоваться при застое во внутренних органах и отеке голеней	Тиазидные диуретики, как правило, малоэффективны у пожилых больных из-за выраженного нарушения функции почек. Петлевые диуретики, вызывая форсированный диурез, могут приводить к гиповолемии, которая сопровождается гипотонией и уменьшением сердечного выброса. У пожилых больных диуретики чаще вызывают опасную для жизни гипонатриемию, которая часто не диагностируется, проявляясь неспецифическими психоневрологическими симптомами (слабость, заторможенность, сонливость, спутанность сознания, кома и др.)
<b>Блокаторы <math>\beta</math>-адренорецепторов</b> (бисопролол, карведилол, метопролол и др.)	Обязательны для применения при ХСН II–IV ФК	Могут использоваться при сопутствующей стенокардии или артериальной гипертензии	$\beta$ -Адреноблокаторы противопоказаны при бронхиальной астме и с большой осторожностью должны использоваться у больных с тяжелым обструктивным бронхитом или при тяжелой перемежающейся хромоте
<b>Блокаторы альдостероновых рецепторов</b> (спиронолактон, эплеренон)	Показаны в комбинации с диуретиками, ингибитором АПФ и $\beta$ -адреноблокатором при ХСН III–IV ФК	Могут использоваться при сопутствующей артериальной гипертензии (в особенности эплеренон)	У пожилых больных с ХСН в комбинации с ингибиторами АПФ спиронолактон (даже в небольших дозах) нередко вызывает опасную для жизни гиперкалиемию
<b>Сердечные гликозиды</b> (дигоксин и др.)	Показаны при ХСН III–IV ФК, по крайней мере у мужчин, получающих диуретики, ингибитор АПФ и $\beta$ -адреноблокатор. Дигоксин может увеличивать летальность у женщин с ХСН	Не показаны, за исключением случаев мерцательной аритмии. Противопоказаны при желудочковых аритмиях, аортальном стенозе и легочном сердце. Дигоксин может увеличивать летальность	При мерцательной тахикардии $\beta$ -адреноблокаторы более эффективно, чем дигоксин, контролируют частоту сокращений желудочков при физической нагрузке
<b>Блокаторы <math>AT_1</math>-ангиотензиновых рецепторов</b> (вальсартан, кандесартан, лозартан и др.)	Показаны при непереносимости ингибиторов АПФ; могут быть также полезными в комбинации с ингибиторами АПФ у больных с противопоказаниями к назначению $\beta$ -адреноблокаторов	Могут использоваться при сопутствующей артериальной гипертензии или диабетической нефропатии	До назначения блокаторов $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов следует исключить двусторонний стеноз почечных артерий. $AT_1$ -блокаторы также противопоказаны, если уровень креатинина в крови превышает 300 мкмоль/л (3,4 мг/дл) или уровень калия – 5,5 ммоль/л
<b>Антагонисты кальция кардио-селективного типа</b> (верапамил, дилтиазем)	Противопоказаны	Могут использоваться при сопутствующей стенокардии, артериальной гипертензии или легочном сердце	Могут быть полезными в качестве антиангинальных или антигипертензивных средств у больных с фракцией выброса $>45-50\%$ , у которых имеются противопоказания к назначению $\beta$ -адреноблокаторов
<b>Антагонисты кальция вазоселективного типа</b> (нифедипин, амлодипин, лацидипин, фелодипин и др.)	Противопоказаны, за исключением амлодипина, лацидипина и фелодипина	Могут использоваться при сопутствующей стенокардии, артериальной гипертензии, диабетической нефропатии или мерцании предсердий	Особенно полезны у больных с сопутствующей аортальной или митральной регургитацией. В то же время антагонисты кальция вазоселективного типа (особенно короткого действия) следует с большой осторожностью применять (или вообще не применять) при выраженном аортальном стенозе

Класс лекарственных средств	ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса $\leq 40-45\%$ )	ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ (фракция выброса $>40-45\%$ )	Комментарий применительно к пожилым больным
<b>Антиаритмические препараты</b> (амиодарон, пропафенон, соталол, хинидин и др.)	Противопоказаны, за исключением амиодарона	Могут использоваться при соответствующих показаниях	За исключением амиодарона, антиаритмические препараты I и III классов не рекомендуется использовать у больных с существенным структурным поражением сердца, т. е. по существу у всех пожилых больных
<b>Аспирин</b>	Не показан, за исключением случаев мерцания предсердий	Не показан, за исключением случаев ИБС или мерцания предсердий	Аспирин ослабляет действие ингибиторов АПФ и диуретиков и способствует развитию желудочно-кишечных кровотечений и анемии; его польза при мерцании предсердий у больных с ХСН не доказана
<b>Непрямые антикоагулянты</b> (варфарин и др.)	Не показаны, за исключением случаев мерцания предсердий	Не показаны, за исключением случаев мерцания предсердий	Непрямые антикоагулянты предупреждают развитие инсульта при мерцании предсердий, однако часто вызывают серьезные кровотечения (в том числе геморагический инсульт) у пожилых больных, особенно если они склонны к падению

кцией левого желудочка в дополнение к ингибиторам АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторам и диуретикам. В частности, рекомендуемая начальная доза спиронолактона составляет 12,5–25 мг/сут и поддерживающая доза – 50 мг/сут. Учитывая нарушение функции почек с увеличением возраста, следует иметь в виду, что у пожилых больных, получающих ингибиторы АПФ, применение спиронолактона сочетается с высоким риском гиперкалиемии. Поэтому до назначения блокатора альдостероновых рецепторов пожилым больным, получающим ингибиторы АПФ, во время терапии требуется контроль за содержанием калия в крови.

Имеются основания предполагать, что у некоторых категорий больных с тяжелой ХСН, получающих стандартную терапию, добавление **блокатора  $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов** (вальсартана или кандесартана) приведет к дальнейшему снижению потребности в госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН. Кроме того, блокаторы  $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов рекомендуется использовать в качестве альтернативы ингибиторам АПФ у больных с ХСН, которые последних не переносят.

*Петлевые и тиазидные диуретики* – единственный класс препаратов, который позволяет эффективно контролировать задержку жидкости, и потому незаменимы при лечении больных с ХСН. Дозы петлевых и тиазидных диуретиков и регулярность их назначения подбираются индивидуально в зависимости от выраженности задержки жидкости. Следует использовать минимальные эффективные дозы ди-

уретиков. В период поддерживающей терапии при определении дозы диуретиков важное значение имеет регулярное взвешивание больного. Проще говоря, в доме больного с ХСН обязательно должны быть правильные весы.

*Сердечные гликозиды* все реже и реже используются при лечении ХСН у больных с синусовым ритмом, поскольку появились обоснованные сомнения в их безопасности даже низких доз. Дело в том, что хотя дигоксин и другие сердечные гликозиды уменьшают потребность в госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, они одновременно увеличивают вероятность госпитализации в связи с инфарктом миокарда и аритмией. По данным исследования DIG (1997, 2001), у больных с синусовым ритмом дигоксин не оказывает существенного влияния на летальность у мужчин с ХСН, однако достоверно увеличивает ее у женщин. По данным большинства проспективных нерандомизированных исследований, применение дигоксина примерно в 2 раза увеличивает смертность больных с ХСН, причем как с сохраненной, так и с нарушенной систолической функцией левого желудочка. Длительная терапия сердечными гликозидами достаточно безопасна, если проводится под контролем содержания дигоксина в крови, однако в России такая возможность отсутствует.

По определенным показаниям у больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, используются другие лекарственные препараты, но выбор их весьма ограничен. Так, при постоянной форме мерцания предсердий показан варфарин. Отсутствуют до-

казательства, что аспирин так же, как варфарин, способен предотвращать тромбоэмболические осложнения у пожилых больных с мерцанием предсердий. При желудочковых аритмиях единственным антиаритмическим препаратом, пригодным у больных с систолической дисфункцией левого желудочка и доступным в России, является амиодарон. Азимилид и дронадарон не доступны в России, а все другие эффективные антиаритмические препараты могут ухудшать систолическую функцию левого желудочка и вызывать декомпенсацию ХСН.

Кроме того, как недавно показано в длительных рандомизированных исследованиях, у больных старше 60 лет с мерцанием предсердий попытки восстанавливать синусовый ритм и поддерживать его с помощью антиаритмических препаратов не приводят к улучшению прогноза и даже увеличивают необходимость повторной госпитализации. Подход, направленный на контроль за предсердным ритмом у больных с мерцанием предсердий, представляется наименее перспективным при наличии систолической дисфункции левого желудочка, которая значительно усиливает аритмогенное (проаритмическое) действие антиаритмических препаратов.

**Медикаментозная терапия ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка** (см. табл. 4). Выбор лекарственных препаратов для длительного лечения таких больных очень широкий, поскольку основания спровоцировать декомпенсацию ХСН при назначении препаратов с кардиодепрессивным действием отсутствуют. Важно только без достаточных оснований не использовать для длительной терапии лекарственные препараты, о которых известно, что они увеличивают летальность, например, дигоксин (по-видимому, даже при мерцании предсердий) и антиаритмические препараты IC класса (флекаинид, пропafenон, этацизин, во всяком случае, при гипертоническом сердце).

Во всех случаях из-за присущего пожилым людям консерватизма мышления и снижения памяти лучше использовать лекарственные препараты длительного действия, которые можно принимать один или в крайнем случае два раза в день. Кроме того, у пожилых больных следует отдавать предпочтение препаратам, которые элиминируются через внепочечные механизмы.

У больных с сопутствующей артериальной гипертензией допустимо использовать антигипертензивные препараты всех основных и до-

полнительных классов, а не только отдельные ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы или блокаторы  $AT_1$ -рецепторов. Антагонисты кальция, многие из которых противопоказаны больным с систолической дисфункцией левого желудочка, особенно полезны для лечения ХСН у больных с его сохраненной систолической функцией, поскольку они способны улучшать его диастолическую функцию. Антагонисты кальция с большой осторожностью следует использовать при аортальном стенозе, частом у больных пожилого и старческого возраста.

При изолированной систолической гипертензии у пожилых для начальной терапии рекомендуются тиазидные (или тиазидоподобные) диуретики, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, блокаторы  $AT_1$ -рецепторов или их комбинации.

Все без исключения  $\beta$ -адреноблокаторы оказывают антигипертензивное и антиангинальное действие и улучшают диастолическую функцию левого желудочка за счет уменьшения частоты сердечных сокращений и ишемии миокарда. Диуретики, помимо антигипертензивного эффекта, улучшают диастолическую функцию левого желудочка за счет уменьшения преднагрузки на сердце и обратного развития гипертрофии левого желудочка.

До назначения ингибиторов АПФ или блокаторов  $AT_1$ -рецепторов следует исключить тяжелую анемию (гемоглобин  $<70$  г/л), гиперкалиемию (калий  $>5,5$  ммоль/л), почечную недостаточность (креатинин  $>300$  мкмоль/л [3,4 мг/дл]) и двусторонний стеноз почечных артерий, нередкие у пожилых больных артериальной гипертензией. При назначении ингибиторов АПФ или блокаторов  $AT_1$ -рецепторов больным с умеренной почечной недостаточностью или односторонним стенозом почечной артерии требуется осторожность, чтобы своевременно диагностировать возможное прогрессирование этих состояний.

Блокаторы  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов (празозин, доксазозин и др.) являются эффективными антигипертензивными препаратами и к тому же оказывают благоприятное влияние на метаболизм глюкозы и липидов и улучшают мочеиспускание у больных с доброкачественной гиперплазией (аденомой) предстательной железы, которая часто встречается в пожилом и старческом возрасте. Тем не менее, использование  $\alpha_1$ -адреноблокаторов сужается. В настоящее время они рассматриваются в качестве пре-

паратов резерва и используются при недостаточной эффективности антигипертензивных препаратов основных классов. В немалой степени это связано с тем, что в крупном рандомизированном исследовании ALLHAT (2002) обнаружено достоверное увеличение частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных с артериальной гипертензией, получавших доксазозин, по сравнению с получавшими диуретик хлорталидон. У больных пожилого и старческого возраста применение  $\alpha_1$ -адреноблокаторов требует особой осторожности из-за повышенного риска ортостатической и постпрандиальной гипотонии. Правда,  $\alpha_1$ -адреноблокатор длительного действия доксазозин значительно реже вызывает ортостатические реакции, чем короткодействующий препарат празозин.

Из-за присущего пожилым людям консерватизма мышления и снижения памяти у них следует по возможности использовать антигипертензивные препараты длительного действия, которые можно принимать один или в крайнем случае два раза в день. Лучше использовать препараты с липофильными свойствами, дозы которых не нужно корректировать с учетом дисфункции почек, а не гидрофильные препараты, которые выводятся преимущественно почками. Иными словами, из  $\beta$ -адреноблокаторов у пожилых больных лучше использовать бисопролол, карведилол и метопролол (а не атенолол или надолол!), из ингибиторов АПФ — рамиприл, трандолаприл и фозиноприл (а не лизиноприл!).

В большинстве случаев для контроля за уровнем АД у пожилых больных с артериальной гипертензией приходится использовать свободные или фиксированные комбинации 2–3 антигипертензивных препаратов с различным механизмом действия. Из фиксированных комбинаций наиболее широкое распространение получили комбинации ингибитора АПФ и диуретика, а также  $\beta$ -адреноблокатора и диуретика,  $\beta$ -адреноблокатора и антагониста кальция дигидропиридинового ряда или блокатора  $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов и диуретиков.

У больных с хронической ИБС  $\beta$ -адреноблокаторы и антагонисты кальция полезны также при лечении ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка, поскольку, ослабляя ишемию миокарда и уменьшая ЧСС, они

могут улучшать диастолическую функцию левого желудочка. По той же причине при лечении ХСН у больных с его сохраненной систолической функцией могут быть полезными нитроглицерин и нитроглицерин.

При ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ для уменьшения частоты желудочкового ритма у больных с постоянной формой мерцания предсердий безо всяких ограничений могут использоваться любые  $\beta$ -адреноблокаторы или кардиоселективные антагонисты кальция типа верапамила и дилтиазема. Применение дигоксина может быть опасным при лечении ХСН у больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка, и его без достаточных оснований не следует применять для уменьшения частоты желудочкового ритма при мерцательной тахикардии. У пожилых больных с пароксизмальной формой мерцания предсердий для поддержания синусового ритма из эффективных антиаритмических препаратов наиболее безопасен амиодарон. При назначении пропафенона, соталола, хинидина и этацизина следует учитывать их аритмогенный потенциал и применять в комбинации с  $\beta$ -адреноблокатором. Несомненное преимущество амиодарона у пожилых больных, помимо прочего, заключается в том, что его нужно принимать 1 раз в день, тогда как соталол, хинидин-ретард и этацизин требуется принимать 2 раза в день, а пропафенон — 3 раза. К тому же антиаритмический эффект амиодарона (в отличие от всех других антиаритмических препаратов) сохраняется, даже если больной пропускает несколько приемов лекарства подряд.

У больных с желудочковыми аритмиями, не угрожающими жизни, для длительной терапии лучше использовать один из липофильных  $\beta$ -адреноблокаторов с доказанной кардиопротективной активностью (карведилол или метопролол) или амиодарон, или соталол.

Таким образом, медикаментозная терапия ХСН у пожилых больных должна быть дифференцированной с учетом состояния систолической функции левого желудочка, сопутствующих заболеваний и класса лекарственных средств, используемых для их лечения, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики препаратов в пожилом возрасте.

Поступила 25.04.2007

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

А.И. Мартынов, Г.Н. Гороховская, А.И. Завьялова,  
Э. Пресеченская, И.Г. Аксенов

*Московский государственный медико-стоматологический университет*

*Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, дислипидемия, нитраты, ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы, ацетилсалициловая кислота, антагонисты кальциевых каналов, метаболические препараты*

*Key words: type 2 diabetes mellitus, antihypertensive therapy, aspirin*

Заболеваемость сахарным диабетом типа 2 возрастает в геометрической прогрессии. По прогнозам ВОЗ, в предстоящие 22 года число больных диабетом удвоится и достигнет к 2025 г. 300 млн человек, причем 66% из них могут умереть от сердечно-сосудистых заболеваний. Сахарный диабет ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых событий — инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смертности, поэтому эффективное лечение диабета — одна из основных проблем и эндокринологии и кардиологии.

Сердечно-сосудистые заболевания, в особенности ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются основной причиной смерти больных диабетом [3]. Относительный ее риск повышен у мужчин в зависимости от возраста в 1,5–2,5 раза, у женщин в 1,7–4 раза. Наличие диабета сопряжено с повышенным риском возникновения всех форм ИБС, включая стенокардию, безболевую ишемию миокарда, инфаркт миокарда, а также внезапную сердечную смерть. ИБС у больных диабетом в сравнении с пациентами без него развивается в более раннем возрасте и характеризуется более тяжелым поражением коронарных артерий с вовлечением дистального русла.

По данным Фремингемского исследования, абсолютный риск сердечно-сосудистых заболеваний зависит от многочисленных факторов

риска, помимо артериальной гипертензии, это сахарный диабет, нарушение липидного состава крови и гипертрофия левого желудочка. Сочетание нарушений метаболизма и артериальной гипертензии объясняет большую часть заболеваемости, связанной с сердечно-сосудистыми причинами. Артериальная гипертензия более опасна, когда она сочетается с дислипидемией. Риск возрастает с увеличением отношения холестерина липопротеидов низкой плотности к холестерину липопротеидов высокой плотности. Сахарный диабет удваивает риск артериальной гипертензии, а у больных с артериальной гипертензией повышен риск развития нарушения толерантности к глюкозе. Поэтому антигипертензивная терапия должна учитывать не только повышенное АД, но и другие факторы риска.

Как показали результаты Фремингемского исследования, сахарный диабет является независимым фактором риска ишемической болезни сердца, а тромботические осложнения атеросклероза являются основной причиной смерти у 80% больных диабетом.

Точные причины ускоренного развития коронарного атеросклероза у больных сахарным диабетом типа II остаются невыясненными. С одной стороны, диабет как у мужчин, так и у женщин представляет собой важный и независимый фактор риска заболеваний, обусловленных атеросклеротическим поражением сосудистого русла.

С другой стороны, показана тесная связь между диабетом и другими факторами риска ИБС, как общепризнанными, так и теми, прогностическая значимость которых недостаточно определена.

Известно, что сахарный диабет ухудшает клинический исход у больных со всеми видами острого коронарного синдрома, у больных с ИБС существенно увеличивает риск хронической сердечной недостаточности, являясь ее независимым предиктором и предиктором летального исхода при этом.

Что же способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом? При нем ускоряется развитие атеросклеротического поражения сосудов, что приводит к макроангиопатии различной локализации. Выделяют несколько механизмов агрессивного развития атеросклероза у больных диабетом: раннее развитие эндотелиальной дисфункции, повышенную активность тромбоцитов, нарушение пролиферации гладкомышечных клеток и внеклеточного матрикса, приводящее к микро- и макроангиопатии и ремоделированию артерий, а также нарушения в системе фибринолиза, способствующие тромбообразованию и воспалению. Отмечаются нарушения метаболизма кардиомиоцитов, играющие важную роль в развитии хронической сердечной недостаточности. Однако прогностическая значимость показателей, используемых в настоящее время для оценки функции эндотелия, остается недостаточно ясной.

Возникновение ИБС у больных диабетом может быть связано с отклонением в системе гемостаза, для которого характерны нарушение функции тромбоцитов, повышение уровня ряда факторов свертывающей системы крови (фибриноген, факторы VII, VIII, фактор Виллебранда), уменьшение активности ингибиторов свертывания (антитромбина и протеина С), повышение уровня ингибитора активаторов плазминогена I типа, являющегося ингибитором фибринолиза. Вышеупомянутые изменения приводят к гиперкоагуляции, а также к снижению фибринолитической активности и, как следствие, могут способствовать формированию внутрикоронарного тромба.

Воздействие гипергликемии на атерогенез в сосудистой стенке реализуется через генерализованную дисфункцию эндотелия сосудов и взрывообразное усиление окислительного стресса.

Эффект прилипания моноцитов крови к эндотелию сосудов является одним из главных пусковых механизмов в развитии атеросклеротического поражения сосудистой стенки.

Основные причины повышения моноцит-эндотелиального взаимодействия при диабете — это окислительный стресс и повышение концентрации конечных гликозилированных продуктов обмена. Начальный этап этого процесса связан с воздействием окислительного стресса на липиды в крови.

Внутри сосудистой стенки моноциты, накапливая липиды, превращаются в «пенистые» клетки, которые выделяют провоспалительные факторы.

Под влиянием воспалительных медиаторов эндотелиальные клетки увеличивают выработку молекул адгезии, усиливающих прилипание циркулирующих моноцитов к эндотелию и проникновение их в интиму сосудов.

Гипергликемия провоцирует возникновение первичных очагов атероматозного поражения сосудистой стенки и создает условия для формирования специфического клеточного компонента этих атером. У этих больных определенные нарушения липидного обмена сохраняются и после коррекции показателей глюкозы крови.

Выраженность диабетической дислипидемии, в первую очередь гипертриглицеридемии, достоверно связана с уровнем гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. С другой стороны, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность вне зависимости от нарушений липидного обмена служат независимым фактором риска ИБС.

Гиперинсулинемия является независимым предиктором риска инфаркта миокарда и смерти от ИБС вне зависимости от возраста, индекса массы тела, артериального давления, уровня холестерина, глюкозы, курения и физической активности.

Под воздействием гиперинсулинемии увеличивается агрегация тромбоцитов: снижаются концентрации цАМФ и цГМФ в тромбоцитах, повышается синтез тромбосана. Повышаются концентрации прокоагулянтов: фибриногена, фактора фон Виллебранда, прокоагуляционная активность, активность тромбина.

Тип атеросклеротической бляшки определяет течение ИБС. Нестабильные, склонные к разрыву бляшки называют «бляшками-убийцами». Гипергликемия, инсулинорезистентность и ги-

перинсулинемия, приводя к диффузному повреждению эндотелия, диабетической дислипидемии и окислительному стрессу, вызывая нарушения коагуляции и фибринолиза, приводят к возникновению атеросклеротических бляшек, клеточная и интерстициальная структура которых способствует разрыву ее фиброзной капсулы. Как следствие — развитие ранних и тяжелых осложнений ИБС при отсутствии выраженного облитерирующего поражения коронарных сосудов.

Именно разрыв и кровоизлияние в бляшку с тромбозом провоцирует внезапную смерть или острый коронарный синдром. Асимптомный разрыв бляшки приводит к быстрому развитию недостаточности кровообращения из-за возникающей обтурации микроциркуляторного русла дистальнее места разрыва. Подобные разрывы при сахарном диабете встречаются почти в 3 раза чаще, чем у лиц без диабета.

Предотвратить разрыв бляшек, возможно, одна из важнейших терапевтических целей в борьбе с ишемической болезнью у больных сахарным диабетом.

Тщательная компенсация углеводного обмена снижает частоту инфаркта миокарда у этих больных на 16%. Уровень глюкозы соответствует различному риску сосудистых осложнений. Основными средствами при этом являются статины и фибраты.

Большие надежды на возможность комплексного воздействия на процессы формирования атеросклеротической бляшки у больных диабетом связывают с применением нового класса антидиабетических лекарственных средств — тиаглиптазона. Эти препараты воздействуют на специфические ядерные РАПП-g-рецепторы в жировой и мышечной ткани, в паренхиматозной ткани внутренних органов. Под воздействием этих препаратов увеличивается чувствительность ткани к инсулину, что ведет к улучшению показателей углеводного обмена. При этом, как оказалось, тиаглиптазоны нормализуют большинство факторов, играющих важную роль в развитии и дестабилизации атерогенной бляшки. Под их воздействием исчезает диабетическая дислипидемия, уменьшаются проявления эндотелиальной дисфункции, снижаются уровень провоспалительных показателей, протромбогенная активность. Будущие исследования покажут, сможет ли применение этих лекарствен-

ных средств уравнивать риск смерти от ИБС у больных сахарным диабетом с риском у лиц без нарушений углеводного обмена. Уже сейчас очевидно, что адекватное применение хорошо изученных средств (гипогликемических, гиполипидемических и гипотензивных) может достоверно продлить жизнь этих больных.

Инсулинорезистентность играет ключевую роль в патогенезе сахарного диабета. J.M. Reaven в 1988 г. высказал предположения, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия связаны не только с диабетом, но и с такими факторами риска ИБС, как дислипидемия, артериальная гипертензия и неферментативное гликозилирование аполипопротеинов. Подобные изменения могут приводить к атеросклерозу в отсутствие количественных изменений липопротеидов.

### Лечение дислипидемии

Рекомендации American Diabetes Association (ADA), касающиеся лечения дислипидемии у больных сахарным диабетом, в основном соответствуют рекомендациям экспертной комиссии National Cholesterol Education Program (NCEP), по мнению которой лечить дислипидемию у пациентов с диабетом следует в соответствии с теми же принципами, как у больных с ИБС.

Приоритетной задачей является нормализация холестерина липопротеидов низкой плотности, а из препаратов, которые можно использовать для его снижения, статины следует считать препаратами первого выбора. Целью лечения является достижение уровня этого холестерина <2,6 ммоль/л (100 мг/дл), при уровне, равном или превышающем это значение, показана диета. Соблюдение строгой диеты позволяет снизить уровень этого холестерина на 0,4–0,65 ммоль/л (15–25 мг/дл). В связи с этим медикаментозную терапию следует назначить одновременно с лечебной диетой больным, у которых холестерин липопротеидов низкой плотности больше или равен 3,4 ммоль/л (130 мг/дл). Подобный подход необходим для лечения как мужчин, так и женщин в связи с отсутствием у последних «защищенности» от ИБС. Некоторое снижение уровня этого холестерина (до 10–15%) у больных диабетом достигается оптимальным контролем гликемии.

Второй по значимости задачей лечения дислипидемии у больных диабетом является кор-

рекция холестерина липопротеидов высокой плотности [12]. Оптимальным считают его уровень более 40 мг/дл (1,02 ммоль/л) у мужчин и более 40 мг/дл (1,28 ммоль/л) — у женщин. Связь между содержанием этого холестерина и контролем гликемии отсутствует или является низкой. Похудание, прекращение курения и повышение физической активности способствует росту холестерина этой фракции, что может быть достигнуто и терапией никотиновой кислотой (при тщательном контроле углеводного обмена) или фибратами.

Уменьшение содержания триглицеридов — третья по значимости задача лечения дислипидемии у больных диабетом. Цель лечения состоит в достижении концентрации триглицеридов менее 150 мг/дл (1,7 ммоль/л). Первым шагом следует считать контроль гликемии; однако уровень триглицеридов часто остается повышенным, несмотря на снижение уровня глюкозы крови. Коррекции их содержания способствует снижение массы тела и уменьшение употребления алкоголя. При отсутствии достаточного эффекта от этих мер рекомендуется терапия фибратами.

Коррекцию уровня липидов у больных диабетом со смешанной гиперлипидемией следует осуществлять, согласно рекомендациям ADA, прежде всего высокими дозами статинов и контролем гликемии. В том случае, когда подобная тактика не позволяет добиться желаемого эффекта, возможна комбинированная гиполипидемическая терапия статинами и фибратами (за исключением гемфиброзила, так как его совместный прием со статинами сопряжен с повышенным риском рабдомиолиза). В третью очередь рекомендовано использовать комбинацию фибратов с секвестрантами желчных кислот или статинов с никотиновой кислотой. Ведущая роль статинов в лечении дислипидемий обусловлена данными исследований, в которых было показано уменьшение летальности от ИБС и заболеваемости при приеме препаратов этой группы. Доказана эффективность статинов с целью как вторичной, так и первичной профилактики ИБС. Статины в сравнении с гиполипидемическими препаратами других групп вызывают наиболее выраженное снижение холестерина липопротеидов низкой плотности. Доказательства положительного влияния гиполипидемической терапии статинами на прогноз у больных диабетом впервые были получены в

исследованиях Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial и Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study. Фибраты особенно эффективно снижают уровень триглицеридов и повышают уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и в меньшей степени, чем статины, снижают уровень холестерина липопротеидов низкой плотности. В связи с этим коррекцию триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности у больных диабетом, имеющих нормальный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, можно осуществлять фибратами. Благоприятное влияние фибратов на прогноз у больных диабетом и замедление у них прогрессирования коронарного атеросклероза было показано в ряде исследований: Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) и Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA HIT).

В настоящее время основными средствами лечения гиперлипидемии являются статины. Лекарственная терапия должна продолжаться всю жизнь или в течение длительного времени (нескольких месяцев или лет). После 2–3 лет медикаментозного лечения можно на короткое время прекратить прием препаратов, чтобы решить вопрос о целесообразности их дальнейшего приема после повторных анализов. Даже относительно небольшие сдвиги в уровне сывороточных липидов, которые удается получить при помощи лекарственной и диетотерапии, могут снизить заболеваемость ИБС почти на 1/3 в течение 5–6 лет. Это сопровождается уменьшением общей смертности в группе лиц, уже имеющих ИБС. Статистический анализ данных этих исследований показывает, что на каждый 1% сниженного сывороточного холестерина приходится 2% снижения риска ИБС.

**Гиполипидемические препараты (на один день):**

Холестирамин 4 г × 2–6 раз, коlestипол 5 г × 2–6 раз, никотиновая кислота 1–2 г × 3 раза, пробукол 500 мг × 2 раза, безафибрат 200 мг × 3 раза или 400 мг × 1 раз, ципрофибрат 100–200 мг × 1 раз, клофибрат 500 мг × 3–4 раза, фенофибрат 100 мг × 3 раза или 250 мг × 1 раз, гемофиброзил 600 мг × 2 раза, ловастатин 20–80 мг × 1 раз, симвастатин



20–40 мг × 1 раз, зокор 10–20 мг, липримар 10–40 мг × 1 раз.

Необходимо динамическое наблюдение за всеми больными, принимающими гиполипидемические препараты. Цель наблюдения – контроль за соблюдением диеты и приема лекарств, для того чтобы снизить повышенный уровень липидов, предупредить побочные эффекты и проследить за корригированием сопутствующих факторов риска.

Нитраты – эффективные антиангинальные препараты, однако они не оказывают влияния на прогноз больных и при сахарном диабете к ним может повышаться толерантность.

### β-Блокаторы

Длительное время β-блокаторы ограниченно применялись у больных с метаболическим синдромом, так как при их назначении вследствие блокады β<sub>2</sub>-рецепторов отмечалось нарушение углеводного обмена. В то же время назначение этих препаратов для лечения артериальной гипертензии при метаболическом синдроме может быть патогенетически оправданным, так как в ее генезе определенную роль играет активация симпатической нервной системы. Выход из этой ситуации был найден с созданием высокоселективных β<sub>1</sub>-блокаторов, таких, как метопролол, бисопролол, небиволол. Последний помимо высокой β<sub>1</sub>-селективности обладает очень важным дополнительным преимуществом – стимулирует выработку эндогенного оксида азота – мощного вазодилататора, поэтому небиволол можно считать одним из наиболее предпочтительных β-блокаторов для лечения пациентов с метаболическим синдромом.

Применение β-блокаторов у пациентов с сахарным диабетом уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений. Положительное влияние β-адреноблокаторов на прогноз больных с инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом было получено в многоцентровом исследовании. Прием тимолола пациентами сопровождался снижением летальности на 63% и повторного инфаркта миокарда на 83%. Данные других исследований также подтверждают положительное влияние β-адреноблокаторов на ранний и отдаленный прогнозы у больных с инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом. Терапия β-адреноблокаторами умень-

шает летальность пациентов с хроническими формами ИБС и сопутствующим диабетом. Чтобы уменьшить риск побочных явлений препаратов данной группы, у больных сахарным диабетом следует применять кардиоселективные β-адреноблокаторы.

### Ингибиторы АПФ

По данным крупных рандомизированных исследований, длительный прием ингибиторов АПФ больными, перенесшими инфаркт миокарда и имеющими сниженную фракцию выброса левого желудочка, сопровождается уменьшением летальности, а также вероятности развития застойной сердечной недостаточности и повторного инфаркта миокарда. Благоприятное влияние ингибиторов АПФ на отдаленный прогноз у больных с сахарным диабетом и дисфункцией левого желудочка, обусловленной перенесенным инфарктом миокарда, показали исследования, в которые были включены подобные пациенты. В исследовании Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) прием рамиприла больными сахарным диабетом в возрасте 55 лет с нормальной функцией левого желудочка и хотя бы с одним из основных факторов риска ИБС сопровождался снижением на 25% сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний). Оценка результатов исследования HOPE позволяет предположить необходимость назначения ингибиторов АПФ всем больным ИБС в сочетании с сахарным диабетом типа 2.

Антагонисты кальциевых каналов являются эффективными антиангинальными средствами, они не оказывают влияния на смертность (Graum и соавт. 1996). К положительным для больных диабетом качествам следует отнести отсутствие у них влияния на уровень липидов и глюкозы.

Имеющиеся в настоящее время сведения не позволяют делать категоричных утверждений о преимуществе в лечении пациентов с сахарным диабетом типа 2, с ИБС и артериальной гипертензией гипотензивными препаратами какой-либо одной лекарственной группы. Тем не менее, с учетом многочисленных свидетельств о положительном влиянии ингибиторов АПФ на течение макро- и микроангиопатии, их следует

считать препаратами первого выбора. Эта рекомендация в особенности правомерна для больных с ИБС и микроальбуминурией или протеинурией. У них в качестве препаратов первого выбора могут рассматриваться также блокаторы рецепторов к ангиотензину II. Лечение артериальной гипертонии у пациентов с диабетом можно начинать  $\beta$ -адреноблокаторами или мочегонными, в то время как антагонисты кальция следует считать препаратами второго выбора. Для достижения необходимого уровня АД у многих больных возможно назначение 3 препаратов и более.

### Ацетилсалициловая кислота

Согласно рекомендациям ADA, назначение ацетилсалициловой кислоты показано всем больным сахарным диабетом типа 2 с целью вторичной профилактики ИБС при отсутствии к нему противопоказаний. Назначение ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики ИБС показано этим пациентам в возрасте старше 30 лет, имеющим высокий риск ее возникновения (неблагоприятная наследственность в отношении ИБС, курящие, с артериальной гипертонией, выраженным ожирением, альбуминурией, дислипидемией). Подобный подход обусловлен данными больших рандомизированных исследований, продемонстрировавших возможность первичной и вторичной профилактики ИБС при помощи этого препарата у больных без сахарного диабета. Имеющиеся данные позволяют предположить *идентичное влияние ацетилсалициловой кислоты на прогноз у пациентов с сахарным диабетом и больных без этого заболевания*. Группой Antiplatelet Trialists' Collaboration был проведен метаанализ данных 145 рандомизированных исследований, посвященных вторичной профилактике ИБС дезагрегантами (преимущественно ацетилсалициловой кислотой). Прием ацетилсалициловой кислоты больными диабетом, вошедшими в эти исследования, сопровождался уменьшением на 17% риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, летальный исход, обусловленный сердечно-сосудистыми заболеваниями), что достоверно не отличалось от показателей у пациентов без диабета, где снижение риска составило 22%.

Ацетилсалициловую кислоту следует назначать в суточной дозе 75–325 мг. Помимо риска кровотечений, который повышен особенно у пожилых пациентов, основной клинической сложностью являются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Долгое время единственным решением проблемы считали применение кишечнорастворимых форм ацетилсалициловой кислоты. Однако результаты многоцентровых исследований показали, что эрозии и язвы желудка образуются даже при применении таких препаратов. Кроме того, в последние годы пристальное внимание врачей привлекает вызванная нестероидными противовоспалительными препаратами энтеропатия, которая часто приводит к развитию синдрома мальабсорбции, стеноза и стриктуры кишечника.

Применение препаратов ацетилсалициловой кислоты с кишечнорастворимой оболочкой может спровоцировать поражение кишечника, так как вся доза ацетилсалициловой кислоты приходится именно на этот отдел. Поэтому в последнее время основным направлением в создании безопасных препаратов ацетилсалициловой кислоты является ее комбинация с антацидами. Такое сочетание позволяет кислоте всасываться в «физиологических» отделах, начиная с желудка, а антацидный компонент является профилактикой язвообразования. Это происходит за счет снижения протеолитической активности желудочного сока, обволакивающего и цитопротективного действия — усиления секреции бикарбонатов, увеличения гликопротеидов желудочной слизи.

На сегодняшний день в России есть только один комбинированный препарат — кардиомагнил, который представляет собой комбинацию ацетилсалициловой кислоты в дозах 75 мг и 150 мг (таблетки форте) и гидроксида магния. Доза антацида, входящего в состав кардиомагнила, не влияет на всасываемость кислоты, что подтверждено клиническими испытаниями. При наличии аллергии к ацетилсалициловой кислоте может быть рекомендован *клопидогрель 75 мг/сут*.

### Метаболические препараты

Традиционное медикаментозное лечение стенокардии направлено на улучшение доставки кислорода к сердечной мышце и снижению потребности миокарда в кислороде. В происхожде-

нии ишемии миокарда у больных диабетом при главенствующей роли коронарного атеросклероза определенную роль играют специфические для сахарного диабета нарушения метаболизма. В последнее время появились новые препараты, получившие название цитопротекторов. Триметазидин — один из первых препаратов данного класса. Механизм его действия связан с переключением энергообеспечения кардиомиоцита с жирнокислотного на глюкозный путь за счет селективного угнетения митохондриального фермента — длинноцепочечной 3-кето-ацил-КоА-тиолазы. Ингибирование окисления свободных жирных кислот приводит к усилению окислительного фосфорилирования, что выражается в уменьшении внутриклеточного ацидоза, нормализации энергетического обмена в миокарде и улучшении сократительной функции кардиомиоцитов. С учетом упомянутых нарушений метаболизма кардиомиоцитов у больных диабетом использование триметазида в лечении стенокардии у больных с нарушением углеводного обмена подтвердили результаты исследования TRIMPOL-1 и ряда других исследований.

**Хирургическое лечение ИБС.** Сведения, касающиеся влияния сахарного диабета типа 2 на результаты коронарного шунтирования, носят ограниченный характер. Анализ данных позволяет сделать вывод о том, что наличие диабета сопряжено с худшим отдаленным прогнозом у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование. Тем не менее операция значительно улучшает их качество жизни. Результаты исследований не позволяют сделать однозначное заключение о выраженном негативном влиянии сахарного диабета на ранний прогноз. Периоперационная летальность больных гораздо в большей степени зависит от других факторов, таких, как возраст, пол, указание на предшествующую операцию на сердце, фракция выброса левого желудочка, степень стеноза основного ствола левой коронарной артерии, количество основных магистральных коронарных артерий со стенозированием просвета >70%, экстренность операции.

Общепризнанным фактом является то, что наличие сахарного диабета у больных ИБС сопряжено с повышенным риском рестеноза после транслюминальной баллонной ангиопластики

коронарных артерий. Стентирование коронарных артерий и применение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa уменьшает риск рестеноза и серьезных осложнений в последующем после ангиопластики периоде, но даже в этом случае он остается повышенным в сравнении с больными без диабета. Исследования последних лет показали значительное снижение вероятности рестеноза при использовании стентов, содержащих препараты, подавляющие пролиферацию сосудистых клеток. Однако исследований по применению подобных стентов у больных сахарным диабетом не проводилось.

## ВЫВОДЫ

- С целью первичной профилактики ИБС у больного сахарным диабетом применяются лекарственные препараты следующих групп: гипогликемические, антигипертензивные, гиполипидемические и метаболические средства.
- Адекватное лечение гликемии приводит к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и уменьшает риск микрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом.
- Оптимальное лечение артериальной гипертензии способствует значительному уменьшению сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом.
- Гиполипидемическая терапия статинами способна снизить частоту развития сердечно-сосудистых событий на 29% как у больных сахарным диабетом, так и у лиц без этого заболевания.
- Выявление и лечение атеросклероза у больных сахарным диабетом способствует уменьшению заболеваемости и смертности, а также улучшает эффективность первичной профилактики.
- Антиангинальная терапия у больных сахарным диабетом может потребовать некоторых изменений.
- Использование для лечения стенокардии метаболических препаратов, не оказывающих влияние на гемодинамические показатели, особенно благоприятно у больных сахарным диабетом.

Поступила 21.02.2005

УДК 616.12-07:612.67

## ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST У ПОЖИЛЫХ ЛИЦ: НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ

М.Я. Красносельский, Е.В. Кошкина, Е.Я. Парнес, А.Г. Катруха

Москва

*Ключевые слова: острый коронарный синдром, диагностика, тропонин, белок – переносчик жирных кислот, вариабельность сердечного ритма, пожилые*  
*Key words: troponin, coronary artery, decision*

Несмотря на успехи в диагностике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), летальность при этой патологии является высокой. По данным К. Okrainec и соавт., 2004, ежегодно в мире от ИБС погибают более 4,5 млн человек. Среди острых форм ИБС острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (далее – синдром), несмотря на кажущееся благоприятное течение, является серьезным, угрожающим жизни состоянием, так как у 9–13% больных трансформируется в острый крупноочаговый инфаркт миокарда. Кроме того, синдром может привести к застойной сердечной недостаточности и фатальным нарушениям сердечного ритма [1,2,3].

Синдром проявляется ангинозной болью, отличной от стабильной стенокардии: боль возникает при меньшей нагрузке, часто в покое, имеет большие длительность и интенсивность, хуже поддается купированию нитроглицерином. У 33% больных с синдромом развивается типичный ангинозный статус, характерный для крупноочагового инфаркта миокарда [3,4]. У пожилых он часто протекает атипично [5]. По данным многоцентрового исследования (Multicenter Chest Pain Study, 1985), синдром выявлен у 22% больных с острой болью в грудной клетке незагрудинной локализации, у 13% – с болью, напоми-

нающей боль при поражении плевры, и у 7% больных, у которых боль определяется только при пальпации грудной клетки [6]. В исследовании [7] изучались жалобы 297 пациентов с острым коронарным синдромом старше 65 лет. Атипичное его течение наблюдалось у 26% больных, причем самыми частыми симптомами были одышка и общее недомогание.

А.В. Гаврилова [8] показала, что у лиц пожилого возраста синдром в 33% случаев проявляется одышкой, в 14% – болью в правой половине грудной клетки; у 26% больных – аритмией и цереброваскулярными симптомами.

Несмотря на высокую диагностическую значимость, ЭКГ не всегда позволяет выявить признаки синдрома. По данным авторов [9], из 1576 больных с болью в грудной клетке и нормальной ЭКГ у 90 (6%) из них впоследствии был диагностирован острый инфаркт миокарда. G.W. Rouan и соавт. [6] проанализировали результаты исследования Multicenter Chest Pain Study и выявили, что из 918 больных с острым инфарктом миокарда нормальная ЭКГ была у 107 (11,6%).

Распознавание синдром по ЭКГ затруднено также в тех случаях, когда форма QRS изменена: при блокаде ножек пучка Гиса, синдроме WPW, искусственном водителе ритма или руб-

цовых изменениях, после ранее перенесенного инфаркта миокарда, частого у лиц пожилого и престарелого возраста. Более того, в миокарде имеются участки, поражение которых вообще не отражается на стандартной ЭКГ. К таким зонам относятся задняя часть межжелудочковой перегородки, базальные отделы задней и передне-боковой стенки левого желудочка, правый желудочек. Следует также отметить, что изменения ЭКГ часто являются неспецифичными: инверсия зубца Т может присутствовать при пролапсе митрального клапана, миокардите и перикардите, гипертрофической кардиомиопатии, дисгормональной и алкогольной миокардиопатии, при грыже пищеводного отверстия диафрагмы, нарушении мозгового кровообращения и других состояниях [10].

В настоящее время стандартом диагностики синдрома является определение в крови кардиальных тропонинов Т и I [11,12]. Тропонин — белок в составе миофибрилл. В состав тропонина входят 3 субъединицы: Т, I и С. Тропонин С не специфичен для миокарда в отличие от тропонинов Т и I [13]. Содержание тропонина Т и I в крови здоровых людей — 0–0,1 и 0–0,5 нг/мл соответственно. Специфичность тропонина Т при инфаркте миокарда составляет 90–100% и превосходит специфичность изофермента МВ-креатинфосфокиназы [14]. Чувствительность, по данным авторов [5], в первые 2 ч от начала ангинозного приступа около 30–33%, через 4 ч — 50%, после 10 ч — 100%, к концу 7 дня — около 84%. Поэтому, согласно рекомендациям ведущих российских и зарубежных кардиологов, определение тропонинов Т или I необходимо проводить у больных с синдромом при поступлении в стационар и через 12 ч [16,17]. Концентрация тропонинов в крови имеет прогностическую значимость. Так, в исследовании FRISC I обнаружена прямая зависимость риска инфаркта миокарда от уровня тропонина Т: при уровне Т-тропонина в крови менее 0,06 нг/мл частота инфаркта и смерти на протяжении 5 мес составляла 4%, при уровне 0,06–0,18 нг/мл — 11%, а выше 0,18 нг/мл — 14% ( $p < 0,0001$ ) [18]. В связи с этим в классификации нестабильной стенокардии по Braunwald выделяют самую прогностическую неблагоприятную группу больных — III В класс с положительным тропонином, т. е. развитие симптоматики в покое

в течение 48 ч перед обращением с повышением уровня тропонина в крови [19].

Однако, несмотря на высокую прогностическую значимость кардиальных тропонинов, у некоторых больных с высоким риском синдрома уровень тропонинов Т и I нормальный. Так, в исследовании GUSTO IV, изучавшем течение синдрома у 7800 больных, за первые 30 дней наблюдения в подгруппе с отрицательным Т-тропоном умерли 5,3% больных [20]. L. Solinas и соавт., 2003, опубликовали данные крупного мультицентрового проспективного исследования, включавшего 495 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в связи с болью в грудной клетке. После краткого наблюдения 63% пациента с отсутствием тропонина были отпущены домой, а в течение месяца у 2,5% из них случился крупноочаговый инфаркт миокарда [21].

M. Galvani и соавт. [22] показали, что из 69 больных с нестабильной стенокардией и нормальным уровнем тропонина I, который определялся каждые 8 ч на протяжении 3 суток, в течение месяца наблюдения у 4 развился крупноочаговый инфаркт. В исследовании A.F. Manini и соавт. [23] изучался прогноз 157 больных, поступивших в стационар с болью в грудной клетке, у которых после обследования диагноз острого коронарного синдрома был снят. У больных был нормальный уровень тропонина Т и МВ-креатинфосфокиназы крови; для уточнения диагноза всем больным проводили пробу на тредмиле, стресс-эхокардиографию, сцинтиграфию миокарда с таллием, в ряде случаев — коронарографию. Конечные точки включали коронарную смерть, развитие острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, клиническую смерть с успешной реанимацией, экстренную реваскуляризацию. В течение 6 мес конечных точек достигли 14% больных, кардиальная летальность составила 2% [23]. Для сравнения, по данным исследования MONICA, предпринятым ВОЗ, частота острого инфаркта миокарда и смертных случаев от ИБС в возрастной группе и от 35 до 64 лет составляет около 0,26% в год [24].

С другой стороны, в литературе имеются сообщения о том, что не всегда повышенный уровень сердечных тропонинов служит проявлением острого коронарного синдрома. Так, повышенный уровень тропонинов определяется у

больных с хронической почечной недостаточностью [25], с тромбоемболией легочной артерии [26], при сепсисе [27], а также у больных с застойной сердечной недостаточностью [28].

В 2000 г. P. Godon и соавт. опубликовали данные о том, что повышенное содержание тропонина в крови у 20 больных с впоследствии доказанной расслаивающей аневризмой аорты привело к ошибочному заключению о наличии инфаркта миокарда, последующая антикоагулянтная терапия способствовала летальному исходу у 10 больных (50%). Среди больных с расслаивающей аневризмой аорты и отсутствием тропонина в крови, которым не назначали антикоагулянты, умерли 13% пациентов [29].

Учитывая ложноположительные и ложноотрицательные результаты определения кардиальных тропонинов для диагностики острого коронарного синдрома, в настоящее время идет поиск других маркеров некроза миокарда. Так, на мембране кардиомиоцитов находится белок — переносчик жирных кислот; при повреждении мембраны этот белок попадает в кровь. Повышение уровня этого белка выявлено у больных с острым инфарктом уже через 1,5 ч после начала ангинозного приступа. Максимум его концентрации в крови наблюдается через 6 ч, нормализация — через 24 ч [30]. В работе Y. Seino и соавт. [31] изучались маркеры некроза миокарда у 129 больных с подозрением на острый инфаркт миокарда. У 56 больных было выявлено повышение уровня этого белка, из них у 28 впоследствии подтвердился инфаркт. Из 72 больных с нормальным уровнем белка у 3 (4,2%) впоследствии подтвердился инфаркт, у 7 (9,7%) — нестабильная стенокардия. В первые 3 ч от начала болевого синдрома чувствительность белка составила 100%, по сравнению с Т-тропонином — 50% ( $p < 0,05$ ), в первые 6–12 ч — 100 и 60% (соответственно),  $p < 0,05$ , через 12–24 ч — 100 и 100% (соответственно). Авторы делают вывод, что данный белок — более ранний маркер повреждения кардиомиоцитов, чем Т-тропонин. Однако следует обратить внимание на то, что у небольшого числа больных (4,2%) с отрицательными результатами на белок инфаркт впоследствии был подтвержден. Недостатком белка является также относительно короткий период его разрушения в крови — 24 ч, что уменьшает его диагностическую значимость, в частности, в

тех случаях, когда больные поступают в более поздний срок от начала ухудшения состояния.

Дополнительным методом оценки прогноза больных с обсуждаемым синдромом, а также симпатической регуляции сердца является изучение variability сердечного ритма [32]. Во многих исследованиях показано, что она снижена у больных с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда: у них уменьшаются статистические и спектральные показатели variability [33,34,35]. Авторы [36] оценивали взаимосвязь показателей variability и выживаемости 808 больных с острым инфарктом. Больным проводилось суточное мониторирование ЭКГ через  $11 \pm 3$  дня от начала инфаркта. Через 31 мес наблюдения смертность в группе с крайне низкой variability (SDNN  $< 50$  мс) была в 5,3% раза выше, чем в группе с умеренным ее снижением (SDNN от 50 до 100 мс). G.A. Lanza и соавт. [37] наблюдали 239 пациента, перенесших инфаркт миокарда. За период наблюдения — от 6 до 54 мес — умерли 26 больных, причем исходные временные показатели variability у умерших были достоверно ниже, чем у выживших.

Снижение variability сердечного ритма коррелирует с риском желудочковой аритмии, в том числе фатальной у больных с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда [38,39]. В работе T.R. Rodrigues и соавт. [40] показано, что статистические показатели variability у больных с постинфарктным кардиосклерозом и желудочковой тахикардией и фибрилляцией желудочков в анамнезе достоверно ниже, чем у больных с постинфарктным кардиосклерозом без нарушений ритма. Однако снижение этих показателей неспецифично для острого повреждения миокарда и наблюдается при хронической застойной сердечной недостаточности, кардиомиопатии, пороках сердца. Более того, variability снижена у больных с нарушением вегетативной регуляции сердца, в частности, у больных диабетической полинейропатией [41]. Это уменьшает ее ценность в диагностике и прогнозировании синдрома.

Недавно показано, что повышение уровня С-реактивного белка является маркером нестабильного течения ИБС [42]. Однако оно неспецифично для острого коронарного синдрома, особенно у лиц пожилого возраста: этот маркер неспецифического воспаления повышен при

многочисленных заболеваниях, сопровождающихся гиперпродукцией интерлейкина-6.

Учитывая недостаточную диагностическую ценность многих методов в диагностике синдрома, необходимо разработать ее алгоритм у лиц пожилого возраста.

При поступлении больного в стационар с подозрением на острый коронарный синдром, особенно в случаях с нормальной концентрацией кардиальных тропонинов в крови, следует проводить комплексное обследование: определение других высокоспецифичных маркеров (в частности, белка – переносчика жирных кислот), С-реактивного белка и мониторингирование ЭКГ для определения variability сердечного ритма.

Учитывая неспецифичность многих маркеров синдрома (в частности, С-реактивного белка, показателей variability сердечного ритма) представляется правильным при профилактических осмотрах (в амбулаторных условиях), наряду с рутинными исследованиями (ЭКГ, рентгенография грудной клетки и др.) проводить исследование крови на С-реактивный белок и холтеровское мониторингирование ЭКГ для расчета показателей variability с той целью, чтобы при возможной госпитализации в стационар с подозрением на синдром иметь возможность сопоставить данные различных исследований.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что течение синдрома у лиц пожилого возраста часто имеет стертую клинику, его диагностика нередко затруднена, поэтому необходима настойчивость врачей как поликлиник, так и стационаров в отношении острого коронарного синдрома у лиц пожилого возраста.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Steg P.G., Goldberg R.J., Gore J.M. et al. (GRACE Investigators). Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Amer. J. Cardiol.* 2002 Aug; 90 (4): 358-363.
2. Caires G., Pereira D., Freitas A.D. et al. Survival analysis within one year of first acute myocardial infarction: comparison between non-Q and Q wave myocardial infarction. *Rev. Port. Cardiol.* 2000 Dec; 19 (12): 1223-1238.
3. Sheridan P.J., Crossman D.C. Critical review of unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. *Postgrad. Med. J.* 2002; 78: 717-726.

4. Грацианский Н.А. Клинические, ангиографические и гемодинамические характеристики нестабильной стенокардии и некоторых методов ее лечения. Дис. ... д-ра. мед. наук. М.; 1986. 361 с.
5. Recommendation of Task force of European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes with-out persistent ST-segment elevation. *Europ. Heart J.*, 2000; 21: 1406-1432.
6. Rouan G.W., Lee T.H., Cook E.F. et al. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Amer. J. Cardiol.*, 1989 Nov; 64 (18): 1087-1092.
7. Porter J.M., Stephens N.G., Schofield P.M. Missed diagnosis and under treatment of myocardial infarction in patients over 65 years of age. *Materials of the 18-th Congress of Cardiology*, 1996. 2363.
8. Гаврилова А.В. Особенности коррекции тромбоцитарного и сосудистого гемостаза антикоагулянтами и тромболитиками при ОКС у пожилых. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998. 187 с.
9. Karlson B.W., Herlitz J., Wiklund O. et al. Early prediction of acute myocardial infarction from clinical history, examination and electrocardiogram in the emergency room. *Amer. J. Cardiol.*, 1991 Jul; 68 (2): 171-175.
10. Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Кардиология: ключи к диагнозу. 2-ое изд., испр. М.: ВИДАР; 1998. 191-223.
11. Alpert J., Thygesen K. Myocardial Infarction Redefined. *JACC*, 2000; 36: 959-969.
12. Hartman F., Kampmann M., Frey N. et al., Biochemical markers in the diagnosis of coronary artery disease. *Europ. Heart J.*, 1998; 19 (Suppl): 2-7.
13. Coudrey L. The Troponins. *Arch. Int. Med.*, 1998; 158: 1173-1180.
14. Dannely R., Millar-Craig M.W. Cardiac troponin: turgate for the heart. *Lancet* 1998; 351: 537-539.
15. Mair J., Artner-Dworzak E., Lechleitner P., Smidt J. Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin. Chem.*, 1991 Jun; 37 (6): 845-852.
16. Лечение ОКС без стойкого подъема сегмента ST. Российские рекомендации. М.; 2001. 36.
17. Wu A, Apple F., Gilber B. et al. National Academy of Clinical Biochemistry standarts of laboratory practice: recommendation for the use of cardiac marker in coronary artery disease. *Clin. Chem.*, 1999; 45: 1104-1121.
18. Lindahl B., Venge P., Wallentin L. The FRISC experience with troponin T. Use as decision tool and comparison with other prognostic markers. *Europ. Heart J.*, 1998 Nov; 19 (Suppl.): 51-58.
19. Hamm C.W., Braunwald E.A. Classification of Unstable Angina Revisited. *Circulation*, 2000; 102: 118-120.
20. The GUSTO IY-ACS Investigator. Effects of Glycoprotein IIb/IIIa receptors blocer abciximab in patients with acute coronary syndrome without early coronary revascularisation: GYSTO IY-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915-1924.
21. Solinas L., Raucci R., Terrazzino S. et al. Prevalence, clinical characteristics, resource utilization and outcome of patients with acute chest pain in the emergency department. A multicenter, prospective, observational study in north-eastern Italy. *Ital. Heart J.*, 2003 May; 4 (5): 318-324.

22. Galvani M, Ottani F., Ferrini D. et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation*, 1997 Apr; 95 (8): 2053-2059.
23. Manini A.F., Gisoni M.A., van der Vlugt T.M., Schreiber D.H. Adverse cardiac events in emergency department patients with chest pain six months after a negative inpatient evaluation for acute coronary syndrome. *Acad. Emerg. Med.*, 2002 Sep; 9 (9): 896-902.
24. Tolonen H., Keil U., Ferrario M., Evans A. Prevalence, awareness and treatment of hypercholesterolaemia in 32 populations: results from the WHO MONICA Project. *Int. J. Epidemiol.*, 2005; 34 (1): 181-192.
25. Lang K., Schindler S., Folberger C. et al. Discordant result for cardiac troponin in patients with renal failure asymptomatic for ischemic heart disease. *Europ. Heart J.* 1999; 20 (Abst, Suppl.): 396.
26. Goldhaber S.Z. Cardiac biomarkers in pulmonary embolism. *Chest*, 2003 Jun; 123 (6): 1782-1784.
27. Wu T.T., Yuan A., Chen C.Y. et al. Cardiac troponin I levels are a risk factor for mortality and multiple organ failure in noncardiac critically ill patients and have an additive effect to the APACHE II score in outcome prediction. *Shock*, 2004 Aug; 22 (2): 95-101.
28. La Vecchia L., Mezzena G., Zanolla L. et al. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J. Heart Lung Transplant.*, 2000; 19 (7): 644-652.
29. Godon P., Bonnefoy E., Kicorian G. et al. Serum cardiac troponin I increase in acute type a aortic dissection: a new independent predictor of mortality. *JACC*, 2000; 35 (Issue 2, Suppl. A): 276.
30. Alhadi H.A., Fox K.A. Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty-acid-binding protein. *Q. J. Med.*, 2004 Apr; 97 (4): 187-198.
31. Seino Y., Tomita Y., Takano T., Ohbayashi K. (Tokyo Rapid-Test Office Cardiologists (Tokyo-ROC) Study). Office cardiologists cooperative study on whole blood rapid panel tests in patients with suspicious acute myocardial infarction: comparison between heart-type fatty acid-binding protein and troponin T tests. *Circ. J.*, 2004 Feb; 68 (2): 144-148.
32. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. М., 2003. 338 с.
33. Hussain S., Siddique S., Saboor Q.A. Heart rate variability in early phase of acute myocardial infarction and convalescence. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*, 2003 Feb; 13 (2): 67-69.
34. Rodrigues T.R., Miranda R.C., Lichter A.P. et al. Heart rate variability in myocardial infarction with and without malignant arrhythmias: comparison with heart transplant recipients and normal subjects. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1996 Nov; 19 (11, Pt 2): 1857-1862.
35. Попов В.В., Кошца Н.П., Опарин А.П., Вариабельность сердечного ритма у больных, перенесших инфаркт миокарда: клиническое значение, проблемы и перспективы. *Клин. медицина*. 1998; 2: 15-19.
36. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., et al. Decreased HRV and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.*, 1987; 59: 256-262.
37. Lanza G.A., Guido V., Galeazzi M.M. et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.*, 1998; 82 (11): 1323-1328.
38. Hohnloser S.H., Klingenhoben T., Zabel M., Li Y.G. Heart rate variability used as an arrhythmia risk stratifier after myocardial infarction. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1997 Oct; 20 (10 Pt 2): 2594-2601.
39. Perkiomaki J.S., Huikuri H.V., Koistinen J.M. Heart rate variability and dispersion of QT interval in patients with vulnerability to ventricular tachycardia and ventricular fibrillation after previous myocardial infarction. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1997 Nov; 30 (5): 1331-1338.
40. Rodrigues T.R., Miranda R.C., Lichter A.P. et al. Heart rate variability in myocardial infarction with and without malignant arrhythmias: comparison with heart transplant recipients and normal subjects. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1996 Nov; 19 (11, Pt 2): 1857-1862.
41. Pagani M. Heart rate variability and autonomic diabetic neuropathy. *Diabetes Nutr. Metab.*, 2000 Dec; 13 (6): 341-346.
42. Arroyo-Espliguero R., Avanzas P., Cosin-Sales J. et al. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J.*, 2004 Mar; 25 (5): 401-108.

Поступила 22.06.2006



## ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА РАННИХ СТАДИЯХ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

В.М. Провоторов, Е.С. Бурлова

*Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко*

*Ключевые слова: сердечная недостаточность, натрийуретические пептиды, пожилой возраст*  
*Key words: heart failure, natriuretic peptides, aged*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – исход многих сердечно-сосудистых заболеваний [30]. Распространенность ХСН неуклонно увеличивается с возрастом: от 1% у лиц в возрасте 50–59 лет до 10% – в возрасте 80–89 лет, удваиваясь с каждой декадой лет, начиная с 50-летнего возраста. Около 80% больных с ХСН составляют люди старше 75 лет [18].

В настоящее время имеется тенденция старения населения: наблюдается увеличение продолжительности жизни и доли лиц пожилого и старческого возраста в структуре населения [5]. В связи с этим можно предположить дальнейшее увеличение числа пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

С появлением ХСН резко ухудшается качество жизни пациентов [2].

Прогноз при ХСН крайне неблагоприятен, при этом с увеличением возраста он ухудшается. У больных пожилого возраста отмечается высокая летальность, приблизительно в 8 раз превышающая данный показатель для общей популяции того же возраста, причем смертельный исход в течение 3 лет составил почти 30%. Количество случаев внезапной смерти возрастает в 5 раз. У лиц пожилого возраста с ХСН отмечаются самые высокие показатели госпитализации, повторной госпитализации, а также увеличение продолжительности стационарного лечения, что само по себе очевидно влияет на качество жизни [18].

С возрастом организм человека претерпевает ряд изменений, в связи с чем бывает трудно отличить биологические изменения при старении

от патологических процессов. Менее подвижный образ жизни с ограничением физической активности, иногда вследствие дегенеративного поражения суставов, может приводить к повышению массы тела и развитию ожирения. Отмечается и разрастание фиброзной соединительной ткани в миокарде. Уменьшение количества пейсмейкерных клеток синусового узла может приводить к замедлению ритма сердца как в покое, так и при физической нагрузке. Снижается также вариабельность сердечного ритма. С возрастом несколько уменьшается сердечный выброс как в покое, так и при физической нагрузке [6].

Снижается эластичность аорты и отходящих от нее основных ветвей, появляется жесткость всего артериального русла, что сопровождается увеличением скорости пульсовой волны, однако эти изменения не могут быть объяснены только процессами, вызванными атеросклерозом [6]. Повышение артериального давления расценивается как одно из проявлений «нормального» старения. С возрастом вследствие артериальной гипертензии в большей степени повышается постнагрузка, в то время как преднагрузка изменяется незначительно.

В процессе старения и «износа» развиваются фиброз и кальциноз клапанов сердца, что может привести к поражению сердца. Возрастные изменения других органов, например, автономной нервной и эндокринной систем, также могут приводить к поражению сердечно-сосудистой системы [25].

В патогенезе ХСН принимает участие несколько взаимосвязанных нейрогуморальных

систем: симпатoadреналовая система, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, антидиуретический гормон, натрийуретические пептиды.

Симпатoadреналовая система включается одной из первых при нарушении гемодинамики. Ее действие, реализуемое в основном за счет гиперпродукции норадреналина, направлено на поддержание артериального давления при сниженном ударном выбросе. Происходит это за счет перевода функционирования сердца на более интенсивный режим работы, что достигается ценой больших энергетических трат, а также за счет констрикции артериол, что еще больше усугубляет нарушение перфузии. О важности влияния симпатoadреналовой системы на прогноз свидетельствуют данные многоцентрового кооперативного исследования Администрации ветеранов США (V-HeFT II), показавшие, что базальный уровень норадреналина в крови достоверно связан с показателем смертности больных с сердечной недостаточностью [21].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система включается под влиянием ряда факторов: нарушения перфузии почек, снижения в крови концентрации натрия, нарушения чувствительности барорецепторов в афферентных артериолах почек. Активация продукции ренина приводит к избыточному образованию ангиотензина I, который в свою очередь превращается в ангиотензин II. Ангиотензин II способствует констрикции артериол и венул, повышая тем самым пред- и постнагрузку на сердце, стимулирует развитие гипертрофии миокарда и мышечного слоя артериол. Ангиотензин II стимулирует и продукцию альдостерона, который способствует задержке жидкости, повышению экскреции калия и магния, развитию фиброзной ткани в миокарде и снижению эластичности сосудистой стенки [32].

Антидиуретический гормон приводит к задержке жидкости в организме, увеличению объема циркулирующей крови, появлению отеков, увеличению венозного возврата крови к сердцу и прогрессированию его дилатации [14].

Очень важна роль натрийуретических пептидов, посредством которых сердце до определенной степени может как бы само создавать себе условия для наиболее экономичной работы за счет влияния на пред- и постнагрузку.

Предсердный натрийуретический пептид синтезируется миоэндокринными клетками предсердий (отсюда и его название). Вслед за ним был открыт другой, близкий к нему по структу-

ре пептид, вырабатываемый в мозге, и названный мозговым натрийуретическим пептидом. Свое название он получил по той причине, что впервые был выделен из головного мозга морских свинок. Однако, как показали дальнейшие исследования, основным местом образования пептида являются кардиомиоциты предсердий и желудочков сердца [28]. По механизму действия он практически не отличается от предсердного натрийуретического пептида.

Натрийуретические пептиды вызывают вазодилатацию, которая особенно выражена при повышении тонуса сосудов под влиянием ангиотензина II. Кроме того, они повышают проницаемость капилляров, оказывают мощное диуретическое действие и увеличивают экскрецию натрия, уменьшают секрецию альдостерона [23].

Одним из важных признаков ХСН является повышение концентрации натрийуретического пептида в плазме периферической крови. В середине 80-х годов впервые показано увеличение концентрации предсердного натрийуретического пептида при ХСН [19,12]. В 1993 г. обнаружено повышение уровня предсердного и мозгового натрийуретического пептида уже на стадии бессимптомной дисфункции левого желудочка, что является крайне важным для диагностики ранних стадий ХСН [24,29]. Многими исследовательскими группами было показано, что степень увеличения концентраций предсердного и мозгового натрийуретического пептида строго коррелирует с тяжестью ХСН [31].

Помимо диагностической и прогностической роли, определение натрийуретического пептида в плазме крови может быть использовано в качестве мониторинга за проводимой терапией, особенно у больных с тяжелой ХСН [20].

Отсутствие динамики концентрации его в плазме крови или ее повышение, несмотря на достижение клинического улучшения при лечении сердечной декомпенсации, является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении развития быстрой повторной декомпенсации или летального исхода у пациентов с ХСН. В этом случае динамическое определение уровня натрийуретического пептида в плазме крови у таких больных позволяет выделить пациентов повышенного риска, которые нуждаются в более интенсивном наблюдении и дальнейшей оптимизации лечения [23].

С учетом атипизма клинических проявлений ХСН у гериатрических больных большое значение приобретает определение натрийуретичес-

кого пептида, позволяющее диагностировать нарушение как систолической, так и диастолической функции левого желудочка.

В последние годы установлена важная роль эндотелиальных клеток в регуляции сосудистого тонуса, в метаболизме ряда вазоактивных веществ и гуморальных факторов. Сосудистый эндотелий участвует в регуляции тонуса сосудов как в нормальных условиях, так и при патологии, что объясняется его способностью синтезировать и выделять различные сосудорасширяющие и сосудосуживающие вещества. К первым относятся, в частности, эндотелиальный фактор релаксации, фактор гиперполяризации, брадикинин, простагландин, ко вторым — ангиотензин II и эндотелиальный фактор сокращения, или эндотелин. Усиление вазомоторного тонуса, характерное для ХСН, очевидно, является суммарным эффектом взаимодействия этих факторов с другими, системно управляемыми сосудосуживающими влияниями, в частности, с симпатической нервной системой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой [22].

Получены экспериментальные данные, свидетельствующие об участии эндотелина-1 в превращении ангиотензина I в ангиотензин II (Н. Kawaguchi et al., 1990).

Факторы риска нарушают равновесие между вазодилаторными и констрикторными субстанциями, которые синтезируются эндотелием, что обуславливает патологические процессы, играющие важную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний [15].

В среднем уровень общего циркулирующего иммунореактивного эндотелина-1 увеличивается в 2–3 раза при ХСН любой этиологии в зависимости от тяжести ее симптомов и гемодинамических нарушений [17].

Важную роль в ранней диагностике ХСН играет наличие диастолической дисфункции левого желудочка. Примерно у каждого третьего больного с ХСН полностью сохранена систолическая функция его. Вместе с тем, у многих больных этой категории имеются выраженные нарушения диастолической функции левого желудочка, включая замедленное расслабление и (или) увеличенную жесткость, что особенно актуально у лиц пожилого возраста [13].

Диастолическая дисфункция проявляется прежде всего в нарушении расслабления миокарда и диастолического заполнения левого желудочка, которое приводит к выраженному рестриктивному нарушению внутрисердечной

гемодинамики. При этом значительно меньше нарушается сократительная функция миокарда [11,27].

Систолическая функция левого желудочка сохранена или почти сохранена примерно у 30% всех больных с ХСН и у 50% больных в возрасте старше 75 лет. Прогноз у больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка благоприятнее, чем у больных с ХСН и систолической дисфункцией [9].

R. Pernnenkil et al. (1997) установили, что среди больных пожилого возраста с ХСН сохраненная систолическая функция левого желудочка увеличивалась с 22% в возрастной группе 70–74 года до 34,1% в группе 75–84 года и до 49,1% в группе 85 лет и старше. По данным V. Lye и N. Wisniacki (2000), распространенность сохраненной систолической функции левого желудочка составляла 14,5% у больных до 65 лет, 32,6% у больных 66–75 лет и 49,6% у больных старше 75 лет.

Таким образом, синдром ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка достаточно часто наблюдается в клинической практике, особенно у пожилых больных.

Клинические проявления ХСН у лиц пожилого возраста имеют ряд особенностей, что связано с наличием сопутствующей патологии (заболевания дыхательной системы, нарушение функции щитовидной железы, анемии, ожирение, сахарный диабет, заболевания центральной нервной системы, почек, печени и др.). Это приводит как к гипо-, так и к гипердиагностике ХСН. Нельзя не учитывать, что снижение памяти, ухудшение слуха и другие расстройства затрудняют выяснение анамнеза и сведений о продолжительности и тяжести симптомов болезни. Необходим тщательный прямой опрос, в некоторых случаях следует обратиться при выяснении деталей заболевания к расспросу родственников или ухаживающих за пациентом людей. У пожилых больных наблюдаются некритичная самооценка состояния, изменение симптоматики заболевания в результате многолетнего лечения и повышенная чувствительность организма к лекарствам [11].

К гипердиагностике ХСН приводит неправильная трактовка пастозности голеней и отеков стоп, которые у стариков часто связаны с экстракардиальными причинами — увеличением гидрофильности тканей, замедлением кровотока, варикозным расширением вен, уменьшением фильтрационной способности почек и др. [10].

В клинической картине ранней стадии ХСН преобладают неспецифические симптомы: слабость, повышенная утомляемость, одышка и сердцебиение при физической нагрузке (ходьба быстрым шагом, подъем по лестнице). Основные проявления ХСН (отеки, ортопноэ, увеличение печени, цианоз) появляются на более поздней стадии.

Утомляемость и слабость появляются на ранней стадии ХСН, но эти симптомы малоспецифичны, так как могут сопутствовать многим другим заболеваниям (злокачественные опухоли, сахарный диабет, неврологические заболевания, анемия, выраженная детренированность). Появление повышенной утомляемости и слабости при ХСН обусловлено снижением перфузии скелетной мускулатуры.

Одышка при физической нагрузке является относительно ранним симптомом ХСН. Пациент начинает отмечать, что обычная для него нагрузка вызывает учащение дыхания и требует прекращения нагрузки. По мере прогрессирования декомпенсации одышку вызывает все меньшая по интенсивности нагрузка, однако проводить прямую аналогию между выраженностью одышки при нагрузке и тяжестью ХСН нецелесообразно. Важным признаком левожелудочковой недостаточности, свидетельствующем о повышении давления в малом круге кровообращения, является ночной кашель [9].

Тахикардия на ранних стадиях ХСН возникает только при физической нагрузке. При нарастании ХСН тахикардия отмечается и в покое. Она является показателем доминирующей симпатической активности, которая может усиливать коронарную констрикцию, увеличивать потребность миокарда в кислороде, уменьшать время диастолической перфузии, нарушать эндотелиальную функцию и повышать агрегацию тромбоцитов, способствовать выделению факторов роста и вызывать нестабильность атероматозных бляшек (B.G. Brown et al., 1993). Но тахикардия также низкоспецифичный симптом, так как часто наблюдается при других состояниях (тиреотоксикоз, анемия, употребление кофе, прием некоторых медикаментов) [4].

Отеки при ХСН появляются в конце дня, на начальных этапах — в области стоп и лодыжек, по мере нарастания недостаточности они могут распространяться на голени и бедра.

На ранних стадиях ХСН при осмотре пациента клинические симптомы, такие, как отеки, III тон сердца, двусторонние влажные хрипы в

легких, набухшие шейные вены, увеличение печени, могут не определяться. Поэтому следующим необходимым этапом диагностики ХСН на ранних стадиях является инструментальная объективизация наличия (или исключения) болезни с определением ее нозологической причины и одновременно — исключение других состояний, сопровождающихся теми или иными аналогичными симптомами [5].

Исключительно важная роль современных ультразвуковых методов исследования заключается в возможности с их помощью детально визуализировать в реальном масштабе времени движение всех стенок сердца, количественно оценить размер его полостей, общую и регионарную сократимость миокарда, определить временно-скоростные параметры движения клапанов, с высокой точностью рассчитать величины внутримиокардиального напряжения и давления в полостях сердца и крупных сосудах. При наличии ХСН на эхокардиограмме, как правило, отмечаются изменения структуры и функции сердца. Для оценки диастолической функции левого желудочка определяют следующие показатели трансмитрального кровотока: среднюю и максимальную скорость раннего диастолического наполнения, максимальную скорость наполнения левого желудочка в систолу предсердий, отношения этих скоростей, градиент давления между левыми отделами сердца в диастолу и систолу предсердий, скорость—время раннего диастолического наполнения, вклад левого предсердия в наполнение левого желудочка. В качестве показателей диастолической функции его на кривой трансмитрального кровотока оценивают высоту волн А и Е, степень крутизны подъема и спуска волны Е [5].

В зависимости от тяжести диастолических нарушений выделяют следующие типы трансмитрального диастолического спектра: спектр с нарушенным расслаблением левого желудочка, «псевдонормальный» и рестриктивный спектр.

В основе стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) лежит определение методом эхокардиографии (ЭхоКГ) признаков ишемии миокарда и нарушений его сократительной функции, индуцированных различными нагрузочными и фармакологическими пробами. Для определения доклинических стадий ХСН, когда жалобы больного малоинформативны, показано применение нагрузочных проб (ЭхоКГ на фоне велоэргометрии, тредмила). Основным достоинством нагрузочных проб с динамической нагрузкой

является их физиологичность. Но у пожилых больных часто возникают трудности при проведении нагрузочных тестов из-за поражения опорно-двигательного аппарата, детренированности, ожирения. Поэтому больным пожилого возраста чаще проводят фармакологические пробы (добутаминовая, дипиридамоловая). Дипиридамолом перераспределяет кровоток из суженных артерий в интактные. Преимущество ЭхоКГ дипиридамолового теста перед нагрузочной ЭхоКГ состоит в том, что физическая нагрузка вызывает гипервентиляцию, тахикардию, ускоренные движения грудной клетки, значительно ограничивающие акустический доступ для получения качественных изображений сердца [26].

Радионуклидные методы позволяют оценить общую и локальную функции левого желудочка, его диастолическую функцию, а также перфузию при ИБС. Внутривенное введение <sup>201</sup>Tl при физической нагрузке и фармакологических пробах (добутаминовая, дипиридамоловая) позволяет определить зоны не только обратимой ишемии, но и гибернирующего миокарда, жизнеспособность которого может быть восстановлена после васкуляризации [3].

Электрокардиография (ЭКГ) не имеет диагностической ценности при ХСН, однако дает достаточно много дополнительной информации о перегрузке левого и правого предсердий, нарушениях ритма, проводимости, о гипертрофии левого желудочка.

Холтеровское мониторирование ЭКГ также не имеет собственного значения в диагностике ХСН, но позволяет определить пароксизмальные нарушения ритма, вызывающие или отягчающие симптомы ХСН. Суточное мониторирование ЭКГ часто выявляет у больных с ХСН признаки электрической нестабильности миокарда. Нарушение ритма сердца при суточном мониторировании ЭКГ у больных с ХСН диагностируется в 95% случаев. Причем большинство желудочковых аритмий при ХСН бессимптомны. Желудочковые аритмии высоких градаций — одна из важнейших причин внезапной смерти больных с ХСН. Есть основания полагать, что при нарастании клинической тяжести ХСН у больных ИБС уменьшается частота и тяжесть приступов стенокардии, однако увеличивается число безболевых эпизодов ишемии миокарда, что также делает мониторирование ЭКГ необходимым [4].

Рентгенография органов грудной клетки в прямой передней проекции предоставляет важ-

ную информацию и должна рассматриваться как стандартный метод ранней диагностики. Ведущую роль играют изменение положения, формы, величины и характера сокращений камер сердца, по которым удостоверяется тип порока или природа других заболеваний сердца [7]. Ранними признаками повышения давления в легочных венах служат перераспределение кровотока в верхние доли легких и увеличение диаметра сосудов. Рентгенография грудной клетки может помочь в диагностике увеличения левого предсердия при пороках митрального клапана, кальцификации клапанных створок или перикарда, аневризмы левого желудочка или перикардального выпота, который выглядит как увеличение всего сердца [11].

Кроме перечисленных методов исследования достаточно простым и информативным является 6-минутный тест-ходьбы. В итоге врач получает информацию о функциональных возможностях пациента (дистанции 6-минутной ходьбы в метрах). Соответствие показателей 6-минутного теста и ФК ХСН представлены в таблице. Оценивая физические способности больного в процессе наблюдения и лечения, врач получает возможность определить динамику его состояния [8].

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография позволяют с высокой точностью дифференцировать характер внутрисердечных образований в сердце, диагностировать врожденные пороки сердца и сосудов, клапанный стеноз, расслаивающую аневризму аорты, оценивать общую и регионарную сократимость миокарда. Особенно информативны данные методы для уточнения характера поражений перикарда и распространения опухолей сердца [1].

Одно из наиболее важных достоинств магнитно-резонансной томографии — отсутствие проблемы акустического «окна», что в отличие от ультразвуковых методов исследования позволяет визуализировать не только все отделы сердца, но и окружающие его органы и ткани, а

**Соответствие показателей 6-минутного теста и ФК ХСН**

ФК ХСН	Дистанция 6-минутной ходьбы, м
Отсутствует	>551
I	426–550
II	301–425
III	151–300
IV	<150

также выполнить послойные срезы в любом направлении.

Важно диагностировать ХСН на ранней стадии, когда лечение более эффективно и имеется больше возможностей предотвратить неблагоприятные последствия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Флора В.Г., Синицын В.Е. Магнито-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. Кардиология 1996; 4: 15-22.
2. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Хамаганова Л.К. и др. Влияние терапевтического обучения больных с хронической сердечной недостаточностью на качество жизни и потребность в ранних повторных госпитализациях. Сердечная недостаточность 2001; 4: 1-10.
3. Горохова С.Г. Оптимизация диагностики хронической сердечной недостаточности в пожилом возрасте. Клиническая геронтология. 2001; 12: 46-53.
4. Зиц С.В. Диагностика и лечение застойной сердечной недостаточности. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: МЕДпресс; 2000. 128.
5. Казанбиев Н.К., Атаева З.Н., Казанбиев Д.Н. Сердечная недостаточность у лиц старческого возраста. Актуальные вопросы сердечной недостаточности. 1-я конференция общества специалистов по СН. Тезисы докладов. М.; 2000. 49-50.
6. Лазебник Л.Б., Постникова С.Л. Некоторые особенности течения и терапии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. Сердечная недостаточность 2000; 3: 1-9.
7. Линденбратен Л.Д., Наумов Л.Б. Рентгенологические синдромы и диагностика болезней легких (программированное руководство для врачей). - М.: Медицина; 1972. 472.
8. Линчак Р. Хроническая сердечная недостаточность. Мед. газета 2006; 62: 18.
9. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: Новейший справочник. М.: Изд-во Эксмо; 2004. 960.
10. Мелентьев А.С., Гасилин В.С., Гусев Е.И. и др. Герiatricкие аспекты внутренних болезней. М.; 1995. 59-72.
11. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Хроническая сердечная недостаточность. Монография. М.: «Реафарм»; 2001. 344, 41-45.
12. Постнов А.Ю., Постнов И.Ю., Волков В.Н., Батурова К.А. Содержание предсердного натрийуретического фактора в плазме крови больных с недостаточностью кровообращения. Кардиология 1987; 9: 109-110.
13. Рибера-Касадо Дж. М. Старение и сердечно-сосудистая система. Клиническая геронтология. 2000; 11-12: 28-36.
14. Скворцов А.А., Челмакина С.М., Пожарская Н.И., Мареев В.Ю. Модулирование активности системы нейрогормональной регуляции при хронической сердечной недостаточности. Русск. мед. журн. 2000; 8 (2): 87-93.
15. Badilia E., Bartos D., Dorobanlu M. Endotelial dysfunction evolution in hypertensive patients treated with nebivolol versus metoprolol. J. Hypertens. 2004; 22 (Suppl. 2): 327.
16. Bellotti P., Badano L.P., Acquaroni N. et al. Specially-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure. The OSCUH study. Europ. Heart J. 2001; 22: 596-604.
17. Berkenboom G., Crasset V., Giot C. et al. Endothelial function of internal mammary artery in patients with coronary artery disease and in cardiac transplant recipients. Amer. Heart J. 1998; 135: 488-494.
18. Braunwald E. Congestive. Heart failure: a half century perspective. Europ. Heart J. 2000; 21: 94-96.
19. Burnett I.C. Jr., Kao P.C., Hu D.C. et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in human. Science 1986; 231: 1145-1147.
20. Cheng V., Kazanagra R., Garcia A. et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. J. Amer. Coll. Cardiol. 2001; 37: 386-391.
21. Cleand I.G.F., Comburn P.I., Morgan K. Neuroendocrine activity after myocardial infarction - causes and consequences. Heart. 1996; 76: 53-59.
22. Cottone S, Vadala A, Mangano MT. Endothelial factors in essential hypertension with microalbuminuria. Amer. J. Hypertens. 2000; 13: 172-176.
23. Kawai K., Hata K., Takaoka H., Kawai H. Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during  $\beta$ -blocker therapy: a potential of hormone-guided treatment. Amer. Heart J. 2001; 141: 925-932.
24. Lerman A., Gibbons R., Rodeheffer R et al. Circulatory N-terminal ANP as a marker for symptomless LV Dysfunction. Lancet 1993; 341: 1105-1109.
25. Lye M. Heart disease in the elderly. In: f ulian DG, Camm AY, Fox KM, Hall RYC, Poole-Wilson PA, eds. Disease of the Heart, 2nd edition: WB Saunders; 1996. Ch 71: 1417-1429.
26. Maisel A.S., Koon J., Krishnaswamy P. et al. Utility of Rapid B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. Amer. Heart J. 2001; 141: 367-374.
27. Mandinov L., Eberli F.R., Seiler C, Hess O.M. Diastolic heart failure. Cardiovascular. Res. 2000; 45: 813-825.
28. Morrison L.K., Harrison A., Krishnaswamy P. et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. J. Amer. Coll. Cardiol. 2002; 39: 202-209.
29. Motwani I., McAlpine H., Kennedy N., Struthers A. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. Lancet 1993; 341: 1109-1113.
30. Remme W.J. Guidelines for the diagnostic and treatment of chronic heart failure. Task Force for diagnosis and treatment of chronic heart failure. Europ. Heart J. 2001; 22: 1527-1560.
31. Tamura N., Ogawa Y., Chusho H. et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. Proc. Nat. Acad. Sci. 2000; 97: 4239-4244.
32. Tienenburg A.E., van Veldhuisen D.J., Boomsma F. et al. Comparison of plasma neurohormones in congestive heart failure patients with atrial fibrillation versus with sinus rhythm. Amer. J. Cardiol. 1998; 81: 1207-1210.

Поступила 20.10.2006

## АДИПОЦИТОТОКСИКОЗ И ДЕГРАДАЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2

Г.С. Козлов

*Ярославская государственная медицинская академия*

*Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, ожирение, инсулинорезистентность, клеточная мембрана, инсулиновый рецепторный сигнал, адипоцитотоксикоз, апоптоз бета-клеток*  
*KEY WORDS: diabetes 2 type, obesity, insulin resistance, cellular membrane, receptor insulin signaling, adipocyte toxicosis,  $\beta$ -cell death*

Сахарный диабет представляет собой метаболическое (обменное) заболевание, характеризующееся гипергликемией, которая является результатом дефекта секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов [39]. При всей обширности этиопатогенеза диабета (более 50) большинство больных (70–85%), согласно выборочным исследованиям в Европе и России [4,5], относится к диабету типа 2. Инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия с повышением концентрации С-пептида/инсулина в крови натошак, отсутствием аутоантител к островковым антигенам, инсулину, декарбоксилазе глутаминовой кислоты (QD), к тирозиндегидрогеназе (IA-2) – основные критерии, в противоположность диабету типа 1 с иммуноопосредованной деструкцией бета-клеток и абсолютным дефицитом инсулина. Сахарный диабет типа 2 варьирует от выраженной инсулинорезистентности и относительной недостаточности гормона до выраженного дефекта секреции инсулина с инсулинорезистентностью [39]. В целом для больного и клинициста важно понять истоки гипергликемии и эффективно лечить её [4]. Диабет типа 2 часто ассоциирован с высокой генетической предрасположенностью по родственным связям I и II степени (от 70% и выше). Риск развития диабета типа 2 увеличивается с возрастом, при абдоминальном ожирении, снижении физической активности, при наличии артериальной гипертензии, дислипидемии [39]. За последние годы возникла

проблема диабета типа 2 у подростков, которая тесно связана с ростом ожирения среди детей, оно же в 55% является причиной инсулинорезистентности [17,27]. Частое сочетание диабета типа 2 с ожирением (более 80%), АГ и дислипидемией (более 50%) свидетельствует о том, что это не случайное явление и имеет этиопатогенетическую общность.

- Для всех трех ассоциированных заболеваний свойственна высокая генетическая предрасположенность.
- Распространенность диабета типа 2 и АГ нарастает с возрастом и наибольшего уровня достигает к 65-75 годам, периоду биологического старения.
- Инсулинорезистентность оказывается общим патофизиологическим компонентом, связывающим диабет типа 2, АГ и ожирение висцерального типа.
- Адипоциты висцеральной жировой ткани воспринимают специфические гормональные сигналы [44] и сами продуцируют макромолекулы с выраженной биологической активностью, разнонаправленным действием – свободные жирные кислоты, цитокины, адипонектин и др. Адипоциты по сути являются составной частью многофункциональной, диффузной нейроиммуноэндокринной системы, участвующей в регуляции биологических процессов на клеточном (паракринном) и системном уровне.

- Нарушения функционирования клеточных мембран свойственны диабету типа 2, АГ и висцеральному ожирению. Недостаточная эффективность действия инсулина (инсулинорезистентность) обусловлена нарушением передачи сигнала инсулина мембранными полипептидными субстратами рецептора внутрь клетки и последующего транспорта глюкозы в клетки-мишени глюкозотранспортером-4 (ГЛЮТ-4). Инсулинзависимые ткани (мышечная, жировая, печень) нуждаются в более высоком уровне гормона в крови, чтобы обеспечить должный транспорт глюкозы через клеточные мембраны и её утилизацию. Возможные генетические дефекты плазматических мембран с возрастом накапливаются под воздействием неблагоприятных внешних (экологическая среда, питание, физическая активность и др.) и внутренних факторов (продуктов метаболизма). В частности, несбалансированная продукция адипоцитами в избытке одних макромолекул (свободные жирные кислоты, цитокины) и недостаточная — других (адипонектин, пролифератором пероксисом активируемый ядерный рецептор- $\gamma$  — PPAR- $\gamma$ ) способствуют дезорганизации функционирования плазматических мембран клеток-мишеней для инсулина [14,43,46,47]. Процессы дезорганизации клеточных мембран, характерные для диабета типа 2 и свойственные АГ, отличаются по преимущественному набору тканей, ферментных систем, глубине нарушений.

Среди многочисленных взглядов на истоки развития и поддержания эссенциальной АГ наряду с нейроэндокринной теорией [1] сохраняется признание роли мембранных нарушений [8]. В клинике и эксперименте установлено повышение проницаемости клеточных мембран при АГ для натрия ( $\text{Na}^+$ ), обусловленное торможением натрий-калиевого насоса ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы). В результате увеличения количества внутриклеточного натрия и концентрации кальция повышается чувствительность клеток гладких мышц сосудов к симпатическим стимулам [8,9]. Одновременно у пациентов с АГ без ожирения определялось повышение  $\beta$ -адренорецепции клеточных мембран, как при нормальном уровне инсулина в крови, так и при гиперинсулинемии, но у последних оно было несколько выраженнее [9]. Есть сведения о нарушении трансмембранного транспорта  $\text{Na}^+$  у детей с нормальным АД,

чьи родители страдали АГ [8]. Нейроэндокринные и мембранные расстройства с генетической предрасположенностью рассматриваемых болезней тесно переплетаются между собой. Сахарный диабет и АГ сопровождаются активированием тканевой (почечной, эндотелиальной) ренин-ангиотензинной системы [1]. Наряду со многими эффектами ангиотензина II (АП) установлено негативное влияние октапептида на трансмембранный транспорт глюкозы в инсулинзависимых тканях вследствие торможения активированных белков, обеспечивающих транслокацию транспортера глюкозы [31,32]. Артериальная гипертензия, ожирение — частые спутники диабета типа 2 [30] резко повышают риск неблагоприятного исхода сосудистой и сердечной патологии.

Из мозаичных причин, которые поддерживают, усугубляют инсулинорезистентность и неадекватную секрецию инсулина, запускают апоптоз бета-клеток при диабете типа 2 и прогрессирование сосудистой и органной патологии, ведущее положение занимают:

1. Дезорганизация функционирования специфических мембранных белков, инсулиновых рецепторных субстратов (IRS 1 и IRS 2) и липидного бислоя мембран.

2. Избыток массы висцеральной жировой ткани и/или секреции адипоцитами биологически активных веществ (свободные жирные кислоты, фактор некроза опухолей- $\alpha$ —ФНО- $\alpha$ , интерлейкины, лептин) и неадекватная секреция субстратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину (адипонектин, PPAR- $\gamma$ ), вызывает тканевую клеточный токсикоз — адипоцитотоксикоз.

3. Взаимное влияние основных обменных метаболических нарушений: гипергликемии → на липидемию → и на → свободнорадикальное окисление, и наоборот.

4. Дисфункция бета-клеток островков поджелудочной железы с последующей их деградацией, уменьшением клеточной массы вследствие апоптоза, усиленного адипоцитотоксикозом, хронической гипергликемией, липидемией, свободнорадикальным окислением.

Транспорт глюкозы в клетки осуществляется путем облегченной диффузии, белками переносчиками — глюкозотранспортерами (ГЛЮТ-1-5). В инсулинзависимых тканях (мышечная, жировая, печень, бета-клетки) утилизация глюкозы происходит с участием инсулина и ГЛЮТ-4,



ГЛЮТ-2 (бета-клетки, печень), с многоступенчатым процессом фосфорилирования мембранных и внутриклеточных белковых единиц, с некоторой затратой энергии. Эугликемия в организме зависит от скорости высвобождения глюкозы печенью, равной скорости утилизации её мозгом и периферическими тканями. Из инсулинзависимых тканей до 80% глюкозы поглощается мышцами. Инсулин усиливает поступление глюкозы в 20–40 раз. В мышечной ткани (миоциты) присутствует и подобный эритроцитарному ГЛЮТ-1 [20]. Головной мозг, эндотелиальные клетки, мозговой слой почек, эритроциты транспортируют глюкозу без участия инсулина, в этом мы убедились в опытах с эритроцитами, используя радиоактивный фосфор ( $^{32}\text{P}$ ). Специфические инсулиновые комплексы определяются и на мембранах некоторых клеток, которые не классифицируются как инсулинзависимые. В физиологических условиях в инсулинзависимых тканях достаточно всего 10% рецепторов [10] для достижения оптимального биологического действия.

Рецепторные специфические белки плазматических мембран клеток-мишеней для инсулина представлены двумя полипептидными субстратами (субъединицами) IRS-1 и IRS-2, содержащими 179 и 620 аминокислотных остатков, включая тирозиновые и серин/треониновые остатки. Специфическая мембранная субъединица инсулинового рецептора (IRS-2) пронизывает плазматическую мембрану и погружается в цитоплазму. Инсулиновые рецепторные субстраты (IRS) обладают тирозинкиназной и серин/треонинкиназной активностью, стимулирование которых обеспечивает фосфорилирование соответствующих аминокислотных остатков. Фосфорилирование IRS по тирозину усиливает (определяет) передачу сигнала инсулина, а преимущественное фосфорилирование по серин/треонину тормозит продвижение гормонального сигнала.

*Реализация инсулинового сигнала в физиологических условиях:*

1. Инсулин связывается с выступающей частью специфического для инсулина полипептидного субстрата мембраны (IRS-1) клеток мишеней [16]. Имеются отличительные особенности роли IRS-1 и IRS-2 в отдельных тканях: в печени и бета-клетках поджелудочной железы более значима роль IRS-2, а в мышцах — IRS-1 с однотипным механизмом передачи сигнала.

2. Взаимодействие инсулина с рецепторным субстратом (IRS-1) стимулирует действие второго специфического рецепторного субстрата (IRS-2), который обладает протеинкиназной активностью, в результате чего и возрастает реактивность тирозинкиназы и последующее фосфорилирование тирозиновых остатков.

3. Преимущественное фосфорилирование тирозиновых остатков IRS и фосфорилирование околочембранных белков (проонкогена *CBI*, связывающего белка *САР*), которые участвуют в активировании процесса транслокации ГЛЮТ-4 в плазматическую мембрану, является ключевым этапом передачи гормонального сигнала в клетку.

4. Вслед за фосфорилированием тирозиновых остатков IRS и околочембранных белковых единиц включается каскад стимулирования ферментных систем цитоплазмы. С участием протеинкиназ (протеинкиназа *С*), фосфолипазы *С* происходит накопление субстратов в клетке (инозитолтрифосфата, фосфатидилинозитола, диаглицерина).

5. В результате каскада образования серии сигнальных молекул, запущенных инсулином, активируются два основных фермента, которые определяют внутриклеточные эффекты гормона: фосфатидилинозитол-3-киназа (*PI-3-K*), митогенактивируемая протеинкиназа (*MAP-киназа*).

6. Фосфатидилинозитол-3-киназа активирует перемещение ГЛЮТ-4 к наружной поверхности плазматической мембраны, транспорт глюкозы внутрь клетки и её последующий метаболизм; *MAP-киназа* участвует в регулировании процессов клеточного роста [16].

7. Инсулин с участием мембранных рецепторных белков погружается в цитоплазму и подвергается протеолизу в лизосомах клетки. Плазматические рецепторные субстраты вновь встраиваются в мембрану клетки и до деградации успевают проделать несколько циклов взаимодействия с гормоном.

Липидным бислоем плазматических мембран обеспечивается физиологическое функционирование клеточных мембран, специфических рецепторных белков, ферментов, транспортных систем. В поддержании стабильного состояния липидного бислоя, мембранных белков, ферментов существенная роль принадлежит антиоксидантам, присутствующим в мембране ( $\alpha$ -токоферол, убихиноны,  $\alpha$ -липоевая кислота), естественным клеточным ферментам (супероксиддисмутаза,

глутатионпероксидаза). Функцию ловушек свободных радикалов выполняют гидрофильные головки фосфолипидов.

Нарушения эффективности действия инсулина могут возникать на любом этапе передачи сигнала, начиная от связывания гормона с внеклеточной (возвышающейся) частью специфического рецепторного белка IRS до активирования внутриклеточных ферментов, функционирования транспортеров глюкозы [16]. Наиболее уязвимыми являются 2-й и 3-й этапы передачи инсулинового сигнала: активирование тирозинкиназы и фосфорилирование тирозиновых остатков рецепторных белков. Разобщение фосфорилирования тирозиновых остатков IRS тормозит дальнейшую передачу инсулинового сигнала [49]. В физиологических условиях многие факторы оказывают влияние на эффективность действия инсулина. Действие гормона усиливают физическая нагрузка [40], инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1), гормон роста, пируват, глутамат,  $\alpha$ -липовая кислота и другие факторы, опосредуемые рецепторными белками [16]. Чувствительность к инсулину снижается при недостаточности хрома, поступающего в организм [22,26,36].

*Инсулинорезистентность*, недостаточная эффективность действия гормона, часто с компенсаторной секрецией его и гиперинсулинемией, считается ключевым компонентом при ряде патологических состояний. В физиологических условиях нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность проявляются в периоды нейроэндокринной перестройки: половое созревание, беременность, старение, отсутствие физической активности, прием пищи с высоким содержанием жира. Из патологических состояний, при которых инсулинорезистентность обычно сочетается с гиперинсулинемией, дислипидемией, таких, как ожирение андройдного типа, диабет типа 2 [42], метаболический синдром, АГ [15,35] особое внимание привлекает синдром системной липоатрофии [38].

Парадоксально, что при крайних состояниях содержания жировой ткани, при системной липоатрофии и висцеральном ожирении происходят одинаковые метаболические нарушения: инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, дислипидемия по холестерину, повышение уровня в крови свободных жирных кислот, снижение содержания адипонектина. В клинической картине системной липоатрофии отчетливо вы-

ступают симптомы гиперметаболизма: исчезновение жирового депо, чрезмерный аппетит, повышенное потоотделение, непереносимость жары, увеличение дыхательного коэффициента. Все это, вероятно, связано со своеобразной активностью функционирования остаточной жировой ткани, с увеличением отложения липидов и содержания триглицеридов в гипертрофированных мышцах, скоплением жировых капель в поджелудочной железе с её клеточной гиперплазией, увеличением содержания триглицеридов в печени [38]. Дыхательный коэффициент – отношение объема выделившегося углекислого газа к объему кислорода ( $\text{CO}_2/\text{O}_2$ ), поглощенного тканью за определенное время, отражает тканевое дыхание, а его увеличение свидетельствует о повышении расхода энергии над её образованием с участием в этих процессах свободных жирных кислот [38].

Адиipoциты жировой ткани разной локализации неоднородны по функциональным особенностям, что отражается на клинической картине висцерального (андройдного) и ягодично-бедренного ожирения. Адиipoциты висцеральной жировой ткани имеют более высокую иннервацию и кровоснабжение, плотность рецепторов для ряда гормонов.

Исследованиями системы кортиколиберина в жировой ткани, сердце человека было установлено присутствие в жировой ткани двух типов рецепторов кортикотропин-релизинг-гормона (Р-1 и Р-2 КРГ). Экспрессия Р-1 КРГ была выше в подкожной жировой ткани, чем в висцеральной. Экспрессия Р-2 КРГ оказывалась сравнимой с экспрессией его в сердце (органе с максимально известной экспрессией Р-2 КРГ). Именно, экспрессия Р-2 КРГ более высокой была в висцеральной жировой ткани. В изолированных адипоцитах человека кортиколиберин подавлял РНК Р-1 КРГ и Р-2 КРГ. Существующая система кортикотропин-релизинг-гормона в жировой ткани, по мнению авторов, участвует в регулировании энергетического гомеостаза человека, его аппетита [44].

Свободные жирные кислоты наряду с высокой энергетической ценностью выполняют важную пластическую функцию (в построении биологических мембран в составе фосфолипидов, в биосинтезе простагландинов и др.). Жирные кислоты, подобно гормонам щитовидной железы, обладают способностью активировать тканевое дыхание, вызывать разобщение свободного

окисления и фосфорилирования, приводящее к рассеиванию энергии, которая не фиксируется в виде фосфорильной связи молекулы АТФ, а принимает вид тепловой энергии [38]. В физиологических условиях повышенная концентрация свободных жирных кислот подавляет транспорт и утилизацию глюкозы в сердечной мышце. У молодых людей умеренный избыток жира в организме не влияет на чувствительность тканей к инсулину, но приводит к повышенному окислению липидов натошак [41]. Хроническое повышение уровня свободных жирных кислот в плазме влечет за собой патофизиологические последствия – развитие периферической и гепатоцитарной инсулинорезистентности [14]. Внутриклеточные липиды и свободные жирные кислоты в повышенных концентрациях тормозят передачу сигнала инсулина, вызывая снижение инсулинзависимого транспорта глюкозы в мышцах. При хроническом повышении уровня свободных жирных кислот в плазме крови снижается ответная реакция бета-клеток на стимулирующее воздействие глюкозы [47]. У больных с ожирением и диабетом типа 2 в скелетных мышцах повышается содержание триглицеридов, масса жира в них четко коррелирует с инсулинорезистентностью [28]. Снижение инсулинзависимого транспорта глюкозы в мышечных клетках под воздействием свободных жирных кислот объясняют тем, что они активируют каскад серинкиназы с участием протеинкиназы С, других киназ. В результате возрастает фосфорилирование остатков серина в составе IRS-1, на ключевом этапе передачи сигнала инсулина, разобщается фосфорилирование тирозиновых остатков IRS (инсулинового рецепторного субстрата), необходимых для активирования внутриклеточных ферментов, фосфатидилинозитол-3-киназы (PI-3-K) и функционирования ГЛЮТ-4. Обоснован вывод, что любые изменения, вызванные увеличением внутриклеточного содержания липидов (метаболитов жирных кислот) в мышцах, приобретенные или обусловленные врожденными дефектами метаболизма жира в адипоцитах, будут приводить к инсулинорезистентности [42].

Адипоцитокينات – группа цитокинов, растворимых белков, выделяемых не только моноцитами, но и адипоцитами. Фактор некроза опухоли- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 способны оказывать ближнее и дальнее бесконтактное воздействие на клетки или взаимодействовать с плазматическими рецепторами клеток [8]. Среди многочисленных эффектов (регулирование воспалительной и иммунной реакции) адипоцитокينات играют существенную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности [16,23,25], апоптозе бета-клеток [23,43]. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  выделяют и макрофаги, основные эффекты его – индукция выработки ИЛ-1 и ИЛ-6, цитотоксическое, цитостатическое, провоспалительное действие [8]. У больных ожирением, диабетом типа 2 концентрация ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, лептина повышена в плазме, в противоположность адипонектину [16,29]. В инсулинзависимых тканях ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 через опосредованные реакции тормозят передачу сигнала инсулина и активирование ключевых ферментов цитоплазмы – PI-3-K и MAP-киназы, за счет увеличения фосфорилирования сериновых остатков в молекуле мембранного субстрата IRS и соответственно торможения фосфорилирования остатков тирозина. Однако имеются исследования, в которых показано, что ФНО- $\alpha$  не снижает чувствительность миоцитов к инсулину, но поскольку ФНО экспрессируется в адипоцитах, вероятно, и индуцирует в них инсулинорезистентность [13]. Уровень ФНО- $\alpha$  в крови возрастает при сепсисе, для которого характерна и инсулинорезистентность [16]. По-видимому, провоспалительные цитокины причастны к декомпенсации диабета типа 2 при остром и персистирующем инфекционном воспалении.

Адипонектин продуцируется только жировой тканью. У больных ожирением, диабетом типа 2 содержание адипонектина в плазме крови снижено, а у больных диабетом типа 1 даже более высокое, чем у здоровых [19, 29]. У лиц с нормальной массой тела (967 японцев) концентрация адипонектина в плазме отрицательно коррелировала с индексом массы тела, уровнем систолического и диастолического АД, концентрацией глюкозы и инсулина в плазме, общего холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты, выраженностью инсулинорезистентности, но положительно коррелировала с концентрацией холестерина липопротеидов высокой плотности [19]. Повышение массы жировой ткани, висцерального жира – основного депо свободных жирных кислот ведет к снижению уровня адипонектина в плазме и повышению ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, лептина. Снижение адипонектина в крови вызвано снижением экспрессии гена адипонек-

тина в жировой ткани [19,29]. Низкая концентрация адипонектина в крови, низкая экспрессия его в жировой ткани вовлечены в патогенез диабета типа 2. Введение животным адипонектина с экспериментальным сахарным диабетом приводит к повышению чувствительности к инсулину. Полагают, что адипонектин подавляет воспаление и атерогенез. Двухгодичные наблюдения показали, что концентрации адипонектина в сыворотке крови позволяют прогнозировать инсулинорезистентность в будущем, но не изменения липидного профиля [48].

Ядерный рецептор- $\gamma$ , активируемый пролифератором пероксисом (PPAR- $\gamma$ ), на высоком уровне экспрессируется в жировой ткани в виде изоформы –  $\gamma$ -2 и  $\gamma$ -3. Изоформы PPAR- $\gamma$  занимают важное положение в дифференцировке жировых клеток, вызывая экспрессию специфических для них генов и побуждая образование адипоцитов, содержащих липиды [11,25]. Активация PPAR- $\gamma$  может влиять на различные этапы передачи сигнала инсулина в жировой ткани. Изоформы PPAR- $\gamma$  оказывают регуляторное воздействие на экспрессию и синтез макромолекул, которые участвуют в реализации инсулинового сигнала в клетках-мишенях: мембранных субстратов инсулинового рецептора (IRS), фосфатидилинозитол-3-киназы, ГЛЮТ-4 и других белков. На основании проведенных исследований полагают, что имеется метаболический диалог между чувствительностью к инсулину тканей по утилизации глюкозы. Факторы, которые продуцируются жировой тканью и вызывают нарушение поглощения глюкозы адипоцитами, приводят к нарушению чувствительности к инсулину других тканей-мишеней [25]. Отмечена ассоциация PPAR с развитием ожирения и инсулинорезистентности [11]. Наиболее сильнодействующими из известных активаторов PPAR- $\gamma$  оставались синтетические лиганды тиазолидиндионы (ТЗД) и агонисты тирозина [11,25].

Свободнорадикальные процессы при диабете типа 2 остаются в центре исследований механизмов развития, прогрессирования диабета и сердечно-сосудистой патологии [15,33,43,45,46]. Хроническая гипергликемия у больных диабетом типа 2 провоцирует избыточное образование свободных радикалов и снижает антиоксидантную защиту [12,15,46]. Изменения в антиоксидантном статусе проявляются на ранних

стадиях диабета значительным снижением уровня витаминов А и Е в плазме крови, антиоксидантных ферментов каталазы и в меньшей степени супероксиддисмутазы в эритроцитах [33]. В условиях *in vitro* на эндотелиальных клетках коронарных микрососудов изучали влияние глюкозы в физиологических (5,5 ммоль/л) и высоких (22 ммоль/л) концентрациях на активность и концентрацию оксида азота (NO), супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы [46]. Высокие концентрации глюкозы в окружающей среде вызвали повышение активности субстратов с прооксидантным действием и снижением образования глутатиона в эндотелиальных клетках мелких коронарных сосудов. Среди основных механизмов развития диабетической микроангиопатии вследствие хронической гипергликемии: а) усиление метаболизма глюкозы по полиоловому пути, б) повышение конечных продуктов гликирования, в) активности изоформ протеинкиназы С, г) особая роль отводится влиянию гипергликемии на свободнорадикальное окисление, на избыточную продукцию свободных радикалов [45]. Последние вызывают повреждение, перестройку структуры липидов, белков, ДНК, других субстратов клеток и способствуют повреждению мелких сосудов. Риск развития микрососудистых осложнений снижают витамин Е (токоферол), ингибитор протеинкиназы С [45]. Наши исследования перекисного окисления липидов в плазматической мембране эритроцитов свидетельствовали о выраженной интенсификации свободнорадикального окисления мембранных липидов у больных с впервые выявленным диабетом типа 2, интенсивность перекисного окисления липидов мембраны клеток еще более возрастала у пациентов с определенной длительностью диабета. Накопление продуктов перекисного окисления липидов в клеточной мембране сочеталось с деструктивными изменениями в липидном бислое, физических свойств клеток, их пластичности, за счет снижения мембранных фосфолипидов.

Липидный бислой плазматической мембраны у больных диабетом типа 2, как показали наши исследования, претерпевает изменения на ранних стадиях болезни. Бислоем на 80–85% представлен холестерином и фосфолипидами, он создает оптимальную среду функционирования мембранных белков. В тканях органов фосфолипиды сосредоточены в биологических мембра-

нах и участвуют в трансмембранном транспорте субстратов, активации энзимов [2]. В наружном липидном монослое преобладают фосфатидилхолина (наиболее распространенный вид фосфатидов), во внутреннем — фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина.

В нашей клинике были изучены: липидный состав мембраны эритроцитов, переокисление липидов плазматической мембраны, способность эритроцитов к деформации и влияние отдельных видов лечения больных диабетом типа 2 на эти процессы. Ранее нами было установлено, что изменения в плазматической мембране эритроцитов, выявляемые *in vitro*, отражают состояние клеточных мембран других тканей (кардиомиоцитов) в целостном организме. Биохимические исследования осуществлялись в лаборатории кафедры. Иммунореактивный инсулин и С-пептид в сыворотке крови определялись в радиологической лаборатории кафедры лучевой диагностики. Исследования охватывали 149 пациентов с диабетом: 112 больных диабетом типа 2, из них 78 с впервые выявленным, преимущественно женщин (80%) в возрасте 50–60 лет (72%); 37 пациентов были с диабетом типа 1. Группу сравнения составляли 70 трудоспособных лиц с отсутствием генетической предрасположенности к диабету и нормальными показателями углеводного обмена, но близкими по возрасту, полу к подгруппам пациентов с диабетом типа 2. Среди лиц с диабетом типа 2 ожирение было у 88%, отягощенная наследственность — у 66%, артериальная гипертензия — у 49%. Больные диабетом типа 2 определенной давности (6,5 года) поступали в клинику с декомпенсацией диабета (34 пациента) на фоне приема манинила или манинил + метформин (16 и 18 пациентов). У больных этой группы были признаки периферической нейропатии (в 44%), ангиопатии нижних конечностей I–II стадии (в 18%), нефропатии в доклинической стадии (18%).

Липидный состав плазматической мембраны эритроцитов у больных диабетом типа 2 существенно отличался от группы сравнения по содержанию холестерина, общих фосфолипидов и их качественному составу. При впервые выявленном диабете типа 2 установлено снижение в клеточной мембране общих фосфолипидов на 9,7% ( $p < 0,01$ ), увеличение холестерина (мг/г белка) на 14,5% ( $p < 0,001$ ), соответственно было снижено соотношение содержания общие фосфо-

липиды/холестерин ( $2,06 \pm 0,04$  и  $2,71 \pm 0,06$  у лиц контрольной группы,  $p < 0,001$ ), последний показатель так же отличался и в сравнении с лицами без диабета, но с ожирением. Снижение уровня общих фосфолипидов в мембране происходит за счет фосфатидилхолина, сфингомиелина (по относительному количеству в составе общих фосфолипидов и абсолютному количеству их (мг/г белка) клеточной мембраны) на 18–19% ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), снижено было и содержание фосфатидной кислоты ( $p < 0,01$ ). Однако у больных было увеличено относительное и абсолютное содержание лизофосфатидилхолина (мг/г белка до 27%,  $p < 0,05$ ), относительное количество в мембране фосфатидилэтаноламина (на 4,5%,  $p < 0,01$ ) и незначительно — фосфатидилсерина.

У больных с определенной давностью диабета типа 2 состояние липидной структуры плазматической мембраны зависело от компенсации диабета, предшествующей базисной сахароснижающей терапии сульфонилмочевинными препаратами или метформином. В период декомпенсации болезни, с чем поступали больные в клинику, несмотря на прием сахароснижающих препаратов, определялись идентичные изменения в липидном бислое клеточной мембраны, что и у больных с впервые выявленным диабетом типа 2. Они заключались в существенном повышении содержания холестерина ( $p < 0,001$ ), снижении общих фосфолипидов ( $p < 0,05$ ) и соответственно снижении соотношения общие фосфолипиды/холестерин ( $p < 0,001$ ); снижении фосфатидилхолина ( $p < 0,001$ ), фосфатидной кислоты ( $p < 0,001$ ), сфингомиелина ( $p < 0,05$ ), но возрастало содержание лизофосфатидилхолина по сравнению с таковым в контрольной группе. Гиперинсулинемия оказывала заметное негативное влияние на липидный спектр клеточной мембраны только при значительном увеличении базального уровня инсулина в плазме, в 3,5–4 раза выше нормы, что проявлялось снижением фосфатидилхолина в мембране и соотношения фосфолипиды/холестерин ( $2,16 \pm 0,06$  и  $1,90 \pm 0,09$ ,  $p < 0,05$ ). У лиц с ожирением и АГ из группы сравнения без диабета (при ограниченной численности — 25 и 10 человек) отмечалась тенденция к изменению в липидном составе мембраны, сходная с таковой у больных диабетом типа 2, более отчетливая у лиц с АГ.

Перекисное окисление липидов мембраны эритроцитов оценивалось по содержанию его продуктов в экстрактах липидов — диеновых конъюгатов и малонового диальдегида на грамм белка и грамм фосфолипидов, рассчитывался коэффициент деградации мембранных фосфолипидов. Комплексное изучение в различных группах больных с впервые выявленным диабетом типа 2 и диабетом продолжительного течения свидетельствовало о высокой интенсивности перекисного окисления липидов, которая нарастала в период декомпенсации диабета, ухудшала пластические свойства клеток, способность к деформации в связи с нежелательными липидными перестройками в липидном бислое мембраны. У больных с впервые выявленным диабетом содержание в мембранах диеновых конъюгатов в расчете на г/белка и г/фосфолипидов было выше, чем в контрольной группе на 18 и 39% ( $p < 0,001$ ), а малонового диальдегида — на 52 и 50% ( $p < 0,001$ ). У больных диабетом с продолжительным течением, получавших сахароснижающие препараты, но поступивших в клинику с декомпенсацией диабета, накопление продуктов перекисления липидов в мембранах было еще выше: по сравнению с контрольной группой диеновые конъюгаты возрастали на 50 и 74%, малоновый диальдегид даже на 74 и 100% ( $p < 0,001$ ). В период компенсации диабета интенсивность перекисления липидов плазматических мембран снижалась, но не всегда, и положительные результаты зависели от сахароснижающей терапии. Перекисное окисление липидов несколько возрастает после 40 лет.

Увеличение содержания продуктов перекисления липидов: диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в экстрактах липидов эритроцитарных мембран на 20, 30% и выше вызывает деградацию липидного слоя, потерю фосфолипидов, локализованных преимущественно в наружном монослое (фосфатидилхолины), что подтверждается высокой корреляционной зависимостью между общими фосфолипидами и уровнем диенов ( $r = 0,573$ ). Чрезмерная продукция компонентов перекисления липидов мембраны клеток, структурные изменения липидного бислоя негативно влияли на важнейшее свойство эритроцитов — изменять конфигурацию, проходя через узкие пространства, что необходимо для тесного соприкосновения с эндо-

телием микрососудов. Пластичность эритроцитов, способность к деформации у больных диабетом существенно снижена. Между этим свойством эритроцитов и интенсивностью перекисления липидов мембраны установлена корреляционная связь (для диеновых конъюгатов  $r = 0,788$ , для малонового диальдегида  $r = 0,331$ ). Одновременно прослеживалась взаимосвязь между пластичностью эритроцитов и уровнем гликозилированного гемоглобина ( $r = 0,609$ ), проявлялось взаимовлияние между активностью перекисления липидов мембран и уровнем иммунореактивного инсулина, С-пептида в плазме. Представленные материалы свидетельствуют о том, что при диабете типа 2 в плазматических мембранах происходят глубокие деструктивные изменения, касающиеся не только специфических инсулиновых рецепторных белков, но и липидного бислоя.

*Состояние бета-клеток поджелудочной железы* при диабете типа 2 и секреция инсулина ими претерпевает существенные нарушения. На определенном этапе течения диабета преобладающая инсулинорезистентность с гиперинсулиемией постепенно сменяется выраженной недостаточностью секреции инсулина над инсулинорезистентностью [39]. Клиническое течение диабета типа 2, по-видимому, отражает и функционирующую массу бета-клеток, которая может быть увеличенной, нормальной [3,7] или значительно сниженной [43] вследствие усиленного апоптоза островковых клеток, превышающего их репликацию. Однако нарушения физиологической функции бета-клеток происходят в начальном периоде диабета [18]. Бета-клетки островков теряют адекватную реакцию на введение глюкозы, прием углеводов: выпадает первая фаза быстрой секреции инсулина, пиковый уровень инсулина в плазме снижен и отсрочен, постепенно утрачивается свойство секреции инсулина в виде коротких волн. В физиологических условиях масса бета-клеток взрослого человека поддерживается на оптимальном уровне за счет уравновешивания процессов апоптоза и репликации, неогенеза [43]. Продолжительность жизни бета-клеток у взрослого человека, по некоторым оценкам, составляет 60 дней. Во второй половине жизненного цикла скорость апоптоза бета-клеток может превышать их репликацию, неогенез и масса клеток может снижаться [43]. На функционирование

бета-клеток прямое или опосредованное отрицательное влияние оказывают биологически активные макромолекулы, в избытке секретируемые адипоцитами (свободные жирные кислоты, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, лептин), ИЛ-1, окислительный стресс, хроническая гипергликемия, липидемия [14,23,47]. Более того, эти факторы могут запускать процессы, усиливающие апоптоз бета-клеток [43], они же в совокупности причастны и к развитию инсулинорезистентности. Глюкоза является не только важной сигнальной молекулой, стимулирующей секрецию инсулина, она необходимый субстрат, обеспечивающий эффективную продукцию гормона [10]. Вещества, которые угнетают метаболизм глюкозы, гликолиз в островковых клетках, препятствуют секреции инсулина [10]. Транспортером глюкозы в бета-клетках служит GLUT-2. В плазматической мембране бета-клеток функционируют инсулиновые рецепторные субстраты (IRS-1 и IRS-2), которые обеспечивают проведение сигнала внутрь клетки, утилизацию глюкозы.

Обоснована концепция, что специфический полипептидный субстрат IRS-2 плазматической мембраны бета-клеток играет важнейшую роль и в регуляции их роста, и их выживания [43]. Преимущественное фосфорилирование тирозиновых остатков IRS-2 обеспечивает распространение гормонального сигнала, активирование белковых субъединиц, ключевых ферментов цитоплазмы. Фосфатидилинозитол-3-киназа (PI-3-K) ответственна за стимулирование транслокации GLUT-2, транспорт, утилизацию глюкозы, митогенами активируемая протеинкиназа (MAP-киназа) совместно с другими митогенами регулирует синтез субстратов, белков, клеточный рост. Преимущественное фосфорилирование серин/треониновых остатков IRS-2 разобщает фосфорилирование остатков тирозина, тормозит распространение сигнала инсулина ниже и, следовательно, активирование белковых субъединиц, ключевых ферментов цитоплазмы PI-3-киназы и MAP-киназы. Это отражается на экспрессии специфических белковых субстратов плазматической мембраны бета-клеток – IRS, выживании бета-клеток. Снижение экспрессии IRS-2, первоначальное повреждение специфического субстрата, деградация его запускают и усиливают апоптоз инсулинпродуцирующих клеток [43].

Первоначальное воздействие на функционирование IRS, стимулирование серин/треонин протеинкиназы и фосфорилирование соответствующих аминокислотных остатков могут вызывать многие факторы. Однако повреждение, деградация IRS происходит от суммарных, накапливающихся прямых и опосредованных воздействий одновременно ряда факторов, что отражает и стадии клинического течения диабета типа 2 с преобладанием абсолютного дефицита инсулина. Основными совокупными причинами, вызывающими преимущественное фосфорилирование серин/треониновых остатков IRS-2, последующую деградацию их и усиление апоптоза бета-клеток, являются метаболический и окислительный стресс, хроническая гипергликемия и липидемия, некоторые цитокины. Предполагаются различные механизмы возможного повреждения, деградации, снижения количества IRS-2 при диабете типа 2 [43].

1. Цитокины, лептин, в избытке секретируемые адипоцитами у больных диабетом и локально продуцируемые в островках (ИЛ-1, интерферон- $\gamma$ ), могут оказывать влияние на ускорение деградации рецепторного субстрата 2 и апоптоз бета-клеток: а) ИЛ-6, интерферон- $\gamma$ , лептин опосредованно усиливают экспрессию белков супрессоров, которые способны связываться с молекулами IRS-2 и вызывать последующую деградацию субстрата; б) ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1- $\beta$  активируют стрессовые протеинкиназы, изоформы протеинкиназы C, которые способны стимулировать фосфорилирование IRS-2 по серин/треонину.

2. Хроническая гиперлипидемия приводит к аномальной аккумуляции липидов в бета-клетках. Свободные жирные кислоты, внутриклеточный ацетил-CoA могут стимулировать изоформы протеинкиназы C, которая активирует фосфорилирование серин/треониновых остатков IRS-2.

3. Хроническая гипергликемия может вызывать активирование чувствительной к другим нутриентам серин/треониновую протеинкиназу IRS и запускать деградацию субстрата и апоптоз бета-клеток. Хроническое воздействие глюкозы индуцирует локальное образование ИЛ-1- $\beta$  в островках, свободных радикалов. Гипергликемия совместно с липидемией, избытком свободных радикалов оказывают существенное влияние на метаболический стресс в бета-клетках.

4. Метаболический стресс вызывают: избыток свободных радикалов, провоцируемых гликемией и липидемией; повышение концентрации внутриклеточного кальция до цитотоксического уровня; нарушение функционирования эндоплазматической сети, накопление амилоида в клетках и проинсулина в гранулах бета-клеток; индуцирование митохондриального пути апоптоза продуктами липидного обмена (церамидами и др.) и стимулирование стрессовых киназ [43].

Механизмы активирования серин/треониновой протеинкиназы и фосфорилирования аминокислотных остатков IRS-2 для каждого фактора нередко проходят многоступенчатый путь через взаимодействие активируемых сигнальных молекул [43]. Особого внимания заслуживает положение, что факторы и механизмы их действия, влекущие разобщение проведения инсулинового сигнала и снижение экспрессии специфических инсулиновых рецепторных субстратов в плазматической мембране клеток мышечной ткани, печени и бета-клеток островков поджелудочной железы, близки, сходны между собой. Именно эти механизмы причастны к регулированию чувствительности тканей-мишеней к инсулину, развитию инсулинорезистентности и влияют на выживание бета-клеток, их апоптоз. Нарушения баланса между инсулинорезистентностью и компенсаторной реакцией бета-клеточной массы в связи с деградацией специфических мембранных субъединиц — IRS-1 и IRS-2 — ускоряет развитие диабета типа 2, его декомпенсацию.

Глубокие нарушения обмена веществ вследствие инсулинорезистентности и дисфункции инсулинпродуцирующих клеток, усиления их апоптоза при диабете типа 2 неизбежно влекут за собой развитие микроангиопатии и прогрессирование макроангиопатии с последующей полиорганной недостаточностью. Специфичной для диабета причиной микроангиопатии является хроническая гипергликемия с воздействием на макромолекулы окружающей среды, клетки (эндотелий, эритроциты и др.), плазматические мембраны. Прогрессирование макроангиопатии обусловлено дислипидемией (повышение уровня триглицеридов в крови, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, свободных жирных кислот, снижение фосфолипидов, липопротеидов высокой плотности), недостаточ-

ностью адипонектина в сочетании с другими факторами, свойственными атеросклерозу. Жировая ткань, особенно висцерального типа, с ее способностью продукции биологически активных макромолекул, гормоноподобных субстратов разнопланового действия является неотъемлемой частью универсальной нейроиммуноэндокринной системы, обеспечивающей поддержание гомеостатического баланса организма. Гиперпродукция адипоцитами одних сигнальных молекул (свободные жирные кислоты, цитокины, лептин), недостаточная секреция и активация других полипептидов (адипонектин, PPAR- $\gamma$ ) является важнейшей причиной инсулинорезистентности и диабета типа 2, как проявление адипоцитотоксикоза, лептин [49] наряду с инсулином, свободными жирными кислотами участвует в регулировании аппетита, отложении жировых запасов. Повышение индекса массы тела даже в пределах, не соответствующих ожирению, ведет к возрастанию риска диабета типа 2. Такое заключение было получено по данным наблюдения в популяции японцев — 8370 женщин и 16829 мужчин в течение 7,1 и 7,4 года с индексом массы тела 14,9–43,2 кг/м<sup>2</sup> [37]. Диабет был диагностирован у 224 женщин и 869 мужчин в возрасте 30–59–65 лет. В США в конце прошлого века ожирение (индекс массы тела — 30 кг/м<sup>2</sup> и выше) отчетливо ассоциировалось с высоким риском смертности. В последние годы влияние ожирения на смертность снизилось благодаря мерам по улучшению образа жизни, качества медицинского обслуживания, повышения интереса к физической нагрузке [21,40]. Нормализация массы тела, калорийноограниченная диета, даже в пожилом возрасте, замедляет темпы старения, продлевает продолжительность жизни [6]. Известно, что в пожилом возрасте функция клеточных мембран постепенно ухудшается, поэтому возрастает потребность в защите их от продуктов метаболизма, несбалансированных нутриентов, от повреждающего действия избытка свободных радикалов, относительной витаминной недостаточности, эссенциальных жирных кислот. Последние обеспечивают функционирование, текучесть клеточных мембран и активирование PPAR- $\gamma$ .

Известно, что основные пероральные сахароснижающие средства: производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, метформин [24] реализуют свое действие через своеобраз-



ные мембранные механизмы. Заслуживает внимания, что ряд современных сердечно-сосудистых средств могут оказывать некоторое положительное влияние на транспорт и утилизацию глюкозы периферическими тканями [15]. В частности, полагают, что блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины обладают внутриклеточной антиоксидантной активностью и (или) снижают негативное действие других макромолекул на сигнальную систему инсулина [15]. Своевременное выявление и лечение заболеваний, ассоциированных с диабетом типа 2, способствуют снижению темпов развития микро- и макрососудистых осложнений. Тесная взаимосвязь диабета с ожирением, сердечно-сосудистой патологией определяет и многоцелевые принципы лечения, рациональный подбор лечебных средств в зависимости от комплекса клинических проявлений болезни.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. М.; 2001. 86.
- Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врачей. Екатеринбург. Урал. Рабочий; 1994. 384.
- Внутренние болезни в 10 книгах. Ред. Харрисон Т.Р. Книга 9. Сахарный диабет. (Дэниел У. Фостер). М.: Медицина; 1997. 185-227.
- Гетерогенность сахарного диабета. Особенности дебюта заболевания (классификация, диагностика, лечение, возможности профилактики). Пособие для врачей. Под ред. И.И. Дедова. М.; 2001. 23.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М. Универсум Пабли; 2003. 445.
- Информация. Возможности и перспективы увеличения продолжительности жизни. Докл. В.Н. Анисимов. Клин. геронтол. 2005; 7: 72-74.
- Руководство по клинической эндокринологии. Под ред. В.Г. Баранова. Л.: Медицина; 1977. 31-138.
- Руководство по медицине. Ред. Беркоу Р., Флетчер Э. Биология иммунной системы. Артериальная гипертензия. М.: Мир; 1977; 1. 181-193; 275-287.
- Стрюк Р.И., Токмачева И.Г., Левитская З.И. Кардиология 1997; 10: 34-39.
- Эндокринология и метаболизм. Т. 2. Под ред. Фелига Ф., Бакстера Дж. Д., Бродуса А.Е. Эндокринная часть поджелудочной железы: сахарный диабет. Ф. Фелиг. М.; 1985. 7-217.
- Aleman Gabriela, Torres Nimbl, Tovar Armando R. Rev. invest clin. 2004; 56 (3): 351-367.
- Baynes J.W. Perspectives in diabetes. Diabetes. 1991; 40: 405-412.
- Byrne Christopher. Clin. Sci. 2000; 99 (4): 329-330.
- Boden G., Shulman G.J. J. Clin. Invest. 2002; 32 прил.: 14-23.
- Ceriello A., Motz E. Biol. 2004; 24 (5): 816-823.
- Col V. Rev. Assoc. Belge techol lab. 2002; 29 (1): 9-19.
- Daaboul J.J. and Silvor Stein J.H. Minerva peditater. 2004; 56 (3): 255-264.
- Del Prato S. Diabetologia. 2003; 46 (1) Прилож.: M2-M8.
- Diez J.J. Europ. J. of Endocrinology 2003; 14: 293-300.
- Eckel J. Horm. Metab. Res. 1996; 28: 508-511.
- Flegal K.M., Graubard Williamson D.T. J. Amer. Med. Assoc. 2005; 293 (15): 1861-1867.
- Goldstein Barry J., Zhu Li, Hager Richard, Zilbering Assat, Sun Vanjie, Vincent John B.J. Trace Elem. Exp. Med. 2001; 14 (4): 394-404.
- Greenberg A.S., Mc Danied M.L. et al. Europ. J. Clin. Invest. 2002; 32 (прилож. 3): 24-34.
- Gunton Jenny E., Delhanty Patric J.D., Takahashi Shin-Ychiro, Baxter Robert C.J. Clin. Endocrinol. and Metab. 2003; 88 (3): 1323-1332.
- Gurnell M. Clin. Endocrinol. 2003; 59 (3): 267-277.
- Heinitz M. Naturheilverfahr. 2004; 45 (4): 214-219.
- Kaufman F.R. Rev. Endocr. and Metabol Disorders. 2003; 4 (1): 33-42.
- Kelley Davidt, Goodpaster Bret H., Storlien Len. Annual Review of Nutrition. 2002; 22: 325-346.
- Коев Драгамир. Эндокринология. Болг. 2004; 9 (1): 22-32.
- Krauss R.M., Winston M. Circulation. 1998; 98: 1472-1476.
- Malik F.S., Lavie C.J., Mehra M.R. et al. Amer. Heart J. 1997; 134: 514-526.
- Mc Farlance S.I., Banerji M., Sowers J.R. J. Clin. Endocrinol. and Metab. 2001; 86: 713-718.
- Merzonk S. Gen. Physiiol. and Biophys. 2003; 22 (1): 15-17.
- Miyantake N., Takahoshi K., Wada J., Nishikawa H., Morishita A. et all. Diabetes Obesity and Metab. 2004; 6 (5): 332-337.
- Morris A.D., Peteric J.R., Connell J.M.C. J. Hypertens. 1994; 12: 633-642.
- Morris B.W., Samaniago S., Fraser R., Mac. Neil S.J. Trace Elem. Exp. Med. 2000; 13 (4): 389-396.
- Nagava T., Yoshida H., Takahashi H., Kawai M. Diabet. Med. 2005; 22 (8): 1107-1111.
- Oral E.A. Rev. Endocr. and Metab. Disorders. 2003; 4 (1): 61-77.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Diabetes Care. 2002; 25 (Suppl. 1): 5-20.
- Perez-Martin A., Ruynaudt E. and Mercier J. Obesity Rev. 2001; 2 (1): 47-59.
- Perseghin Gianluca, Sifo Paola, Danna Massimo, Battazzati Alberto, Benedini Stefano et al. Amer. J. Physiol. 2002; 283 (3 ч. 1): 556-564.
- Perseghin G., Petersen K., Shulman G.J. Int. J. Obesity. 2003; 27 (прилож. 3): 6-11.
- Rhodes G.J. Science. 2005; 307 (5708): 380-384.
- Seres Janette, Bornestein Stefan R., Seres Peter, Wilenberg Holger S. et al. J. Clin. Endocrinol. and Metab. 2004; 89 (2): 965-970.
- Setter Stephen M., Campbell R., Keith Cahoon, Clifton J. Ann. Pharmacother. 2003; 37 (12): 1858-1866.
- Weingig P., McMaster D., Bayraktutan U. Diabetes. Obesity and Metab. 2004; 6 (6): 432-441.
- Vaney G.C., Corkey B.E. Diabetologia. 2003; 46 (10): 1297-1312.
- Yamamoto Yukihiko, Hirose Hiroshi, Saito Ikuo, Nishikai Kanako, Saruta Takao. J. Clin. Endocrinol. and Metab. 2004; 89 (1): 87-90.
- Zick V. Int. J. Obesity. 2003; 27 (прилож. 3): 56-60.

Поступила 20.09.2006

---

**SUMMARY**

---

E.D. Golovanova, V.A. Milyagin, I.V. Milyagina,  
M.V. Grekova, V. V. Kopteva, T.V. Osipova

**ARTERIAL HYPERTENSION INFLUENCE  
ON AGE-DEPENDENT VESSEL REMODELING  
OF ELASTIC, MUSCLE AND MIXED TYPE**

*Smolensk State Medical Academy, Smolensk*

We have studied speed data during the spread of pulse wave along the vessels of elastic muscle and mixed types mostly. The study was carried out in the groups of 105 arterial hypertension male patients age of 32–98 years old and in 64 patients with normal arterial pressure. The results of our research reached the linear dependence between the age of the patient and muscle and mixed types vessel remodeling, though at the same time aging of elastic vessels was increasing in non-linear manner. Arterial hypertension influences remodeling of all types of vessels in senile age, increasing not only the aging of the vessel wall, but also integral biological age.

V.V. Shprakh, Zh.I. Kapustenskaya

**COMBINED ATHEROSCLEROSIS  
OF CEREBRAL CORONARY  
AND PERIPHERAL, ARTERIES  
IN AGED MALE PATIENTS**

*Irkutsk State Medical Refresher Institute*

We have carried out dynamic observation of 157 dis-circulatory encephalopathy combined with ischemic heart disease and obliterating atherosclerosis of lower extremities aged male patients.

During 5-year term in 64.3% of cases we detect the development of disease clinical symptoms at least of one of these syndromes, besides in more than 50% of patients we detect the decrease of coronary hemodynamics. Comparative analysis of frequency of different risk factors and their

influence on combined atherosclerosis currency allow us to sum up that hyper- $\beta$ -lipoproteidemia is contributing significantly to poor prognosis in these cases, homogenous and heterogenic decreased echo-density of atherosclerotic plaques of head major arteries also, as well as smoking and psychoemotional stress in senile age lead to multiple stenosis and ciliary arrhythmia.

M.S. Surovikina, V.V. Surovikin, E.N. Ananieva,  
E.L. Mandrygina.

**KALLIKREIN-KININ BLOOD SYSTEM –  
FACTOR, DEFINING STANDARDIZED  
TREATMENT EFFICACY  
OF CEREBROVASCULAR ATHEROSCLEROSIS  
IN VARIOUS AGE**

*Moscow Region областной Scientific Research  
Clinical Institute of. M.Ph. Vladimirsky*

*Russian SRI of Gerontology Roszdrav, Moscow*

Herein we present the results of kininogenesis study, compared to lipidogram data, Haemostatic index, endogenic intoxication data in cerebrovascular atherosclerosis patients of 22–86 years old. By the data of three kallikrein forms activity we estimate the standardized therapy on laboratory indexes of atherosclerosis in 5 age groups of patients. We assume, that in members of elder groups (elder then 70 years old) the stability of kallikrein-kinin blood system is low and abilities of drug cure and system adaptation and reconvalescence are significantly lower even after the treatment. Thus, the treatment is not efficient and accompanied with the development of atherosclerotic process progress in brain vessels. The results of our study allow to recommend the addition of kininogenesis stimulating and kinin-saving (APP inhibitors) remedies to the complex of drug treatment for the normalization of biochemical homeostasis for all patients elder then 80 years old.

## ОГЛАВЛЕНИЕ—CONTENTS

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ПУЛЬСОВАЯ ВОЛНА И ПУТИ ВОЗРАСТНОЙ  
ИНВОЛЮЦИИ

Е.Е. Гогин . . . . . 3

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ  
НА ВОЗРАСТЗАВИСИМОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ  
СОСУДОВ ЭЛАСТИЧЕСКОГО, МЫШЕЧНОГО  
И СМЕШАННОГО ТИПАЕ.Д. Голованова, В.А. Милягин, И.В. Милягина,  
М.В. Грекова, В. В. Коптева, Т.В. Осипова . . . . . 10СОЧЕТАННЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ,  
КОРОНАРНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ  
У МУЖЧИН ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

В.В. Шпрах, Ж.И. Капустенская . . . . . 17

КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВАЯ СИСТЕМА КРОВИ —  
ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
СТАНДАРТИЗОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ  
РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТАМ.С. Суровикина, В.В. Суровикин, Е.Н. Ананьева,  
Е.Л. Мандрыгина . . . . . 22СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И ФИБРИНОЛИЗА  
У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И КОМОРБИДНОЙ ДЕПРЕССИЕЙО.А. Шангина, Н.В. Жилина, А.В. Марьина,  
В.И. Костин . . . . . 28

## ЛЕКЦИИ

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ  
У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА:  
ОСОБЕННОСТИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ  
И МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯД.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко,  
И.Д. Вышинская . . . . . 33ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ  
СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМА.И. Мартынов, Г.Н. Гороховская, А.И. Завьялова,  
Э. Пресеchenская, И.Г. Аксенов . . . . . 45

## EDITORIAL

PULSE WAVE AND WAYS  
OF AGE INVOLUTION

E.E. Gogin . . . . . 3

## ORIGINAL ARTICLES

ARTERIAL HYPERTENSION INFLUENCE  
ON AGE-DEPENDENT VESSEL  
REMODELING OF ELASTIC, MUSCLE  
AND MIXED TYPEE.D. Golovanova, V.A. Milyagin, I.V. Milyagina,  
M.V. Grekova, V.V. Kopteva, T.V. Osipova . . . . . 10COMBINED ATHEROSCLEROSIS OF CEREBRAL  
CORONARY AND PERIPHERAL, ARTERIES  
IN AGED MALE PATIENTS

V.V. Shprakh, Zh.I. Kapustenskaya . . . . . 17

KALLIKREIN-KININ BLOOD SYSTEM —  
FACTOR, DEFINING STANDARDIZED  
TREATMENT EFFICACY  
OF CEREBROVASCULAR ATHEROSCLEROSIS  
IN VARIOUS AGESM.S. Surovikina, V.V. Surovikin, E.N. Ananieva,  
E.L. Mandrygina . . . . . 22Q-T<sub>c</sub> INTERVAL DYNAMICS OF ECG DURING  
THE THERAPY OF AGED PATIENTS WITH LOW  
DOSES OF AMITRIPTILIN

O.A. Shangina, V.I. Kostin . . . . . 28

## LECTURES

CHRONIC HEART INSUFFICIENCY  
OF AGED: PATHOPHYSIOLOGY  
AND DRUG TREATMENT  
CHARACTERISTICSD.V. Preobrazhensky, B.A. Sidorenko,  
I.D. Vyshinskaya . . . . . 33ISCHEMIC HEART DISEASE ACCOMPANIED WITH  
DIABETES: PECULIARITIES OF TREATMENTA.I. Martynov, G.N. Gorokhovskaya, A.I. Zavyalova,  
E. Presechenkaya, I.G. Aksenov . . . . . 45

ОБЗОРЫ	REVIEWS
<p>ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST У ПОЖИЛЫХ ЛИЦ: НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ</p> <p>М.Я. Красносельский, Е.В. Кошкина, Е.Я. Парнес, А.Г. Катруха . . . . . 52</p>	<p>ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT THE INCREASE OF ST-SEGMENT – NON-SOLVED PROBLEMS OF DIAGNOSIS IN SENILE AGE</p> <p>M.Ya. Krasnoselsky, E.V. Koshkina, E.Ya. Parnes, A.G. Katrukha. . . . . 52</p>
<p>ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА РАННИХ СТАДИЯХ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА</p> <p>В.М. Провоторов, Е.С. Бурлова . . . . . 57</p>	<p>CHRONIC HEART INSUFFICIENCY EARLY STAGE DIAGNOSIS IN AGED PATIENTS</p> <p>V.M. Provotorov, E.S. Burlova . . . . . 57</p>
<p>АДИПОЦИТОТОКСИКОЗ И ДЕГРАДАЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2</p> <p>Г.С. Козлов . . . . . 63</p>	<p>ADYPOCYTOTOXICITIES AND CELL MEMBRANES DEGRADATION IN TYPE II DIABETES</p> <p>G.S. Kozlov . . . . . 63</p>
<p><b>SUMMARY</b> . . . . . 74</p>	<p><b>SUMMARY</b> . . . . . 74</p>

**ВНИМАНИЕ!!!**

**Новая книга!**

**Б. П. БОГОМОЛОВ.**

*Инфекционные болезни:  
неотложная диагностика, лечение и профилактика*

Издательство НЬЮДИАМЕД, 2007