

*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 № 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 «Авансед Солопняз»

Установочный тираж 7000 экз.

Индекс журнала 72767

*по каталогу агентства РОСПЕЧАТЬ
«ГАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ»*

Том 14

3-2008

(Март)

*При перепечатке ссылка
на журнал обязательна*

© Издательство «Ньюдиамед»

*При оформлении обложки
использована работа А. Дюрера*

Формат 60x90/8

Печ. листов 11,5. 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, 2008

**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 подрисовочные 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 приставленным 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**

УДК 616.12. – 008.1

ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНЕЙ, СВЯЗАННЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

О.А. Кисляк, Н.В. Малышева, Н.Н. Чиркова

Российский государственный медицинский университет, Москва

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, фактор риска, атеросклероз, пожилой возраст

Key words: aged, cardiovascular disease in adult life, hypertension, risk factor

Сердечно-сосудистые заболевания являются самой частой причиной смерти в индустриально развитых странах. К ним относятся: коронарная болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, внезапная смерть), цереброваскулярные болезни (транзиторная ишемическая атака и инсульт) и заболевания периферических артерий (перемежающаяся хромота и гангрена конечностей). Наиболее значимыми формами сердечно-сосудистой патологии с позиции заболеваемости и смертности являются коронарная болезнь сердца и инсульт, так как именно с ними связано более 70% всех летальных исходов сердечно-сосудистого генеза. К 2020 г. коронарная болезнь сердца и инсульт станут главной причиной смерти и инвалидности во всем мире. Именно поэтому борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их причинами является основной задачей кардиологии XXI в. Решающее влияние на прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности могут оказать не только внедрение в практику современной медицины высокоэффективных технологий, лечебных методик и новых медикаментозных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, но, прежде всего, профилактические мероприятия в виде как первичной, так и вторичной профилактики, направленные на ликвидацию непосредственных причин патологических процессов в артериях.

Как известно, морфологическим субстратом коронарной болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний являются атеросклероз и атеротромбоз. Современные представления о патофизиологии атеросклероза привели к пониманию главенствующей роли целого ряда факторов в формировании атеросклеротического процесса в артериях и возникновении атеротромбоза. Сформулирована концепция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, которая, с одной стороны, базируется на данных фундаментальных исследований атеросклероза как патологического состояния, а с другой, является следствием заключений по итогам проспективных популяционных исследований, в первую очередь Фремингемского в 60-е годы прошлого столетия, и некоторых других, прежде всего исследования MRFIT. Именно данные этих исследований показали, что наличие тех или иных биохимических или физиологических характеристик у определенных представителей популяции, а также особенности образа жизни, наследственности и др. позволяют определить у них риск сердечно-сосудистых заболеваний и отдаленный прогноз не только сердечно-сосудистой заболеваемости, но и смертности. На сегодняшний день не вызывает сомнения, что устранение факторов риска играет важнейшую роль

как в первичной, так и во вторичной профилактике болезней сердечно-сосудистой системы.

Что же представляют собой факторы риска? С эпидемиологической точки зрения это характеристика человека или популяции в различные периоды жизни, ассоциированная с повышенным риском болезни в будущем. Таким образом, к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний относятся состояния, при наличии которых повышается вероятность атеросклеротической болезни в любых ее проявлениях в отдаленном периоде. Это могут быть особенности образа жизни (употребление пищи, богатой насыщенными жирами; курение; употребление алкоголя; низкая физическая активность), биохимические и физиологические параметры (повышенное АД; дислипидемия; гипергликемия и сахарный диабет; ожирение; тромбогенные факторы) и индивидуальные характеристики (возраст; пол; семейный и индивидуальный анамнез).

Факторы риска обычно подразделяют на модифицируемые и немодифицируемые.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний:

- Модифицируемые
 - Повышенное АД
 - Курение
 - Дислипидемия
 - Повышение ЛПНП
 - Повышение ТГ
 - Снижение ЛПВП
 - Сахарный диабет
 - Ожирение
 - Диетические факторы
 - Низкая физическая активность
 - Тромбогенные факторы
 - Чрезмерное употребление алкоголя
- Немодифицируемые
 - Индивидуальный анамнез ССЗ
 - Семейный анамнез ССЗ
 - Возраст
 - Пол

Это деление основано на представлении о том, что модифицируемые факторы риска, такие, как курение, можно исключить, или на них можно влиять, и именно они являются объектом воздействия в рамках профилактических мероприятий. Что касается немодифицируемых факторов риска, таких, как возраст или пол, их влияние исключить невозможно, но их можно и нужно учитывать для выделения групп с по-

вышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Значение многих факторов риска, таких, как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, курение, сахарный диабет и др., для определения прогноза сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в настоящее время хорошо известно и подтверждено данными многочисленных проспективных исследований в больших популяционных группах. Известно, что три основных фактора — дислипидемия, курение и артериальная гипертензия — или их сочетание ответственны за более 75% сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире. Значение других факторов риска уточняется, а наши представления о них постепенно расширяются. Так, в последние годы активно изучается связь различных биохимических нарушений и физиологических характеристик с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Появляются новые факторы риска, такие, как гомоцистеин, С-реактивный протеин, липопротеид (а), ингибитор активации плазминогена-1 и др. Поэтому в настоящее время не существует полностью уточненного и окончательного «перечня» факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, хотя главные их представители уже известны. Следует также помнить о том, что эти факторы часто присутствуют у человека в определенных сочетаниях, при этом риск атеросклероза как многофакторного заболевания не суммируется, а приумножается. Хорошо известно, что риск различных проявлений атеросклеротической болезни, таких, как коронарная болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, заболевания периферических артерий, у любого человека возрастает экспоненциально при наличии двух факторов риска и более. Данные 20-летнего наблюдения за лицами, принимавшими участие в исследовании NHANES-I, показали, что при наличии 4 факторов риска риск коронарной болезни сердца увеличивается в 5 раз. Сходные данные были получены во Фремингемском исследовании.

Таким образом, существующая концепция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний позволяет с использованием различных алгоритмов прогноза рисков применять различную стратегию профилактики атеросклероза (популяционную и в группах высокого риска) и стремиться к главной цели, а именно максимально возможному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Немодифицируемые факторы риска

Семейный и индивидуальный анамнез.

Наличие в семейном анамнезе случаев инфаркта миокарда и мозгового инсульта является одним из наиболее важных и определяющих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Национальная образовательная программа по холестерину (NCEP ATP III) дает такое определение семейного анамнеза преждевременно возникающей коронарной болезни сердца, как достоверный инфаркт миокарда или внезапная смерть в возрасте до 55 лет у отца или другого родственника мужского пола (брат, сын) первой линии или у матери и другой родственницы первой линии (сестра, дочь) в возрасте до 65 лет.

Наличие у конкретного человека сердечно-сосудистого заболевания резко повышает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Так, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, риск повторного инфаркта в 5–7 раз выше и в 3–4 раз выше риск инсульта, а у больных с атеросклерозом периферических артерий риск инфаркта в 2–3 раза выше. Поэтому все пациенты с сердечно-сосудистым заболеванием относятся к группе очень высокого риска.

Возраст и пол. Риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается с возрастом почти линейно. У пожилых больных после перенесенного инфаркта миокарда более высокий последующий риск смерти, чем у молодых, и влияние возраста преобладает над всеми другими факторами риска. У мужчин этот риск больше, чем у женщин, почти вплоть до 75-летнего возраста, когда частота сердечно-сосудистых заболеваний выравнивается. До 55 лет их частота среди мужчин в 3–4 раза больше, чем у женщин. После 55-летнего возраста темп увеличения случаев коронарной болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин снижается, а у женщин нарастает. По сравнению с мужчинами у женщин коронарная болезнь сердца возникает в среднем на 10 лет позднее. Инфаркт миокарда и внезапная смерть бывают у женщин чаще в возрасте старше 55 лет, что на 20 лет позднее, чем у мужчин.

Модифицируемые факторы риска

Курение является одним из важнейших модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Считается, что курение — главная причина смерти, которую можно пре-

дотвратить. В многочисленных проспективных исследованиях доказано, что курение повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Так, по сравнению с некурящими у тех, кто курит 20 сигарет в день, риск коронарной болезни сердца в 2–3 раза выше. У курильщиков повышен риск не только коронарной болезни и инфаркта миокарда, но и внезапной смерти, ишемического инсульта, аневризмы аорты и заболевания периферических артерий, т. е. всех атеросклеротических болезней. Причем риск, безусловно, зависит от количества сигарет. Прекращение курения повышает вероятность выживания, смертность у бросивших курить через 3 года после прекращения курения достигает таковой у некурящих. По данным ряда исследований, прекращение курения приводит к снижению риска первичного коронарного события на 65%, а никотинзаместительная терапия позволяет бывшим курильщикам сохранить воздержание от курения.

Чрезмерное употребление алкоголя оказывает отрицательное действие на сердечно-сосудистую систему и другие органы и системы. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, повышается АД, возникают предрасположенность к электрической нестабильности миокарда с проаритмогенным действием, поражение почек, печени, нервной системы, меняется характер питания, что приводит к дефициту витаминов группы В. Алкоголь влияет на психический и социальный статус. Чрезмерное употребление алкоголя ведет к увеличению общей и сердечно-сосудистой смертности, в особенности от инсульта. В то же время умеренное употребление алкоголя, возможно, оказывает протекторное влияние на сердечно-сосудистую систему в сравнении с полным отказом от алкоголя в рамках как первичной, так и вторичной профилактики. По некоторым данным, умеренное употребление алкоголя способствует повышению уровня липопротеидов высокой плотности, а также оказывает разнообразное положительное влияние на фибринолиз и первичный гемостаз. Тем не менее, понятие «умеренное употребление алкоголя» (обычно под ним понимают прием до 30 г алкоголя в день в пересчете на чистый этанол) и понятие «чрезмерное употребление алкоголя» для разных пациентов может быть различным. Так, для женщин, обычно с более низкой массой тела и особенностью печеночного метаболизма, безопасная мера алкоголя, вероятно, должна

быть более низкой. Кроме того, следует учитывать и наличие сопутствующих заболеваний. В связи с этим рекомендация по употреблению алкоголя должна быть строго индивидуальной, а принципиальный подход к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний — это максимально уменьшить употребление алкоголя.

Характер питания оказывает значительное влияние на риск сердечно-сосудистых заболеваний. В основном характер питания способствует развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний через воздействие на другие факторы риска: ожирение, АГ, дислипидемию. В ряде исследований доказано, что употребление пищи, богатой насыщенными жирами и холестерином, связано с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. По данным исследования Oslo Diet Heart Study, диета с низким содержанием жира и холестерина снижает риск повторного инфаркта миокарда на 37% в течение 5 лет и летальность при инфаркте в течение 11-летнего наблюдения на 44%. Мета-анализ исследований разной продолжительности позволяет утверждать, что при длительности исследований более 2 лет риск снижается не менее чем на 24%, в сравнении с 4% его снижения в менее продолжительных исследованиях. ВОЗ рекомендует оптимальный уровень потребления различных компонентов диеты, который можно использовать в различных схемах профилактических мер (таблица).

Малоподвижный образ жизни и низкая физическая активность. Низкая физическая активность — один из самых частых модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Пожилые пациенты, которые и так составляют группу наиболее высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, как правило, ведут малоподвижный образ жизни. По данным

проспективных эпидемиологических исследований, малоподвижный образ жизни связан с повышенным риском смерти от всех причин, повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе коронарной болезни сердца. Мета-анализ 27 исследований показал, что у лиц с малоподвижным образом жизни этот риск в 2 раза выше, чем у физически активных. Даже незначительное изменение образа жизни с умеренной физической нагрузкой в среднем и пожилом возрасте значительно улучшает прогноз в отношении как сердечно-сосудистой, так и общей смертности. Это, вероятно, в основном связано с тем, что физическая активность соотносится с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендуемая в настоящее время минимальная физическая активность составляет 30 мин нагрузки умеренной интенсивности ежедневно, в среднем 150 мин в неделю.

Артериальная гипертония является одним из важнейших факторов риска, и ее наличие в самых разных возрастных группах во многом определяет сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Распространенность артериальной гипертонии достигает 40% в популяции; 9–24% — среди подростков и лиц молодого возраста и 75% — среди пожилых людей. В настоящее время оптимальным давлением считается АД < 120/80 мм рт. ст., давлением АД < 130/85 мм рт. ст., высоким нормальным АД 130–139/85–89 мм рт. ст., а артериальной гипертонией АД > 140/90 мм рт. ст.

Риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с АГ, не вызывает никаких сомнений и подтвержден многочисленными эпидемиологическими исследованиями. Артериальная гипертония приводит к поражению органов-мишеней (гипертрофия миокарда левого желудочка, микроальбуминурия, утолщение комплекса интимедиа различных артерий, нарушение функции почек), возникновению таких заболеваний, как коронарная болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт и др.

В целом чем выше АД, тем выше сердечно-сосудистый риск. Значение имеет повышение как диастолического, так и систолического давления. Однако по последним данным, повышение систолического АД связано с более высоким риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, чем диастолического. Не только систолическое и диастолическое АД связано с

Рекомендации по характеру питания

Компоненты пищи	Рекомендуемое количество
Насыщенные жирные кислоты, % Е	≤10
Полиненасыщенные жирные кислоты, % Е	3–7
Пищевые волокна, г/сут	27–40
Фрукты и овощи, г/сут	1400
Бобовые, орехи, зерновые, г/сут	130
Рыба, г/сут	120
Соль, г/сут	≤6
Холестерин, мг/сут	≤300

высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, связь сердечно-сосудистых заболеваний с пульсовым АД не менее значима.

Особенно значительна роль АГ в пожилом возрасте. По данным многочисленных исследований (Syst-Eur, Syst-China и др.), антигипертензивная терапия пожилых пациентов в возрасте до 80 лет позволяет значительно снизить частоту коронарной болезни сердца, инсульта и других атеросклеротических заболеваний, а наличие изолированной систолической гипертензии, особенно характерной для лиц пожилого возраста, связано с наибольшим риском сердечно-сосудистых событий как летальных, так и нелетальных.

Не вызывает сомнений, что основной целью контроля АД является максимально возможное снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности. Признано, что снижение АД само по себе оказывает благоприятное влияние на прогноз. Так снижение диастолического АД на 5–6 мм рт.ст. снижает риск инсульта на 42%, а риск сердечно-сосудистых событий — на 15%. Мероприятия по снижению АД должны включать немедикаментозные методы и антигипертензивную медикаментозную терапию.

Дислипидемия. Генетические, морфологические и эпидемиологические исследования показали первостепенную роль липидов и липопротеидов в атеросклеротическом поражении артерий и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. Несомненно, и первичная, и вторичная профилактика этих заболеваний невозможна без коррекции дислипидемий. На сегодняшний день имеются убедительные данные многочисленных исследований о безусловном улучшении прогноза и снижении сердечно-сосудистого риска у лиц, получавших гиполипидемическую терапию, в особенности статинами, у которых нормализовался липидный профиль.

Повышение уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. В крупных популяционных исследованиях впервые доказано, что повышение уровня общего холестерина является важным фактором, повышающим риск сердечно-сосудистых заболеваний. Ранние ориентировочные исследования, такие, как Фремингемское и MRFIT, показали, что высокий уровень общего холестерина тесно связан с повышенной частотой ИБС. В последующем обнаружено, что повышение уровня общего холестерина на 10% связано с

увеличением риска коронарной болезни сердца на 38% у мужчин 55–64 лет. В то же время большие различия в летальности от коронарной болезни при одинаковом уровне общего холестерина в различных странах свидетельствуют, что на нее большое влияние оказывают и другие факторы сердечно-сосудистого риска.

Отношение уровня общего холестерина и частоты сердечно-сосудистых заболеваний почти полностью зависит от уровня липопротеидов низкой плотности, основного атерогенного липопротеида. В США Национальная образовательная программа по холестерину (NCEP) в разделе II — «Лечение взрослых больных» — определила риск в зависимости от уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) следующим образом: ЛПНП > 4,1 ммоль/л — высокий риск; ЛПНП от 3,4 до 4,1 ммоль/л — пограничный высокий риск; ЛПНП < 3,4 ммоль/л — желаемый уровень.

Данные клинических исследований показывают пользу снижения липопротеидов низкой плотности при первичной и вторичной профилактике. Если гиполипидемическая терапия статинами снижает средний уровень липопротеидов низкой плотности на 25%, то относительный риск обострения коронарной болезни сердца (несмертельного инфаркта миокарда и смерти от коронарной болезни сердца) уменьшается на 31%. В некоторых исследованиях с использованием серии ангиографий для оценки стеноза коронарных артерий обнаружено, что гиполипидемическая терапия статинами способна задержать прогрессирование или вызвать регресс атеросклеротических изменений в артериях.

Снижение уровня липопротеидов высокой плотности. Уровень этих липопротеидов в сыворотке крови коррелирует обратно пропорционально с частотой сердечно-сосудистых заболеваний. Роль снижения их уровня как независимого и значимого предиктора коронарной болезни сердца показана в серии крупных эпидемиологических исследований. По данным этих исследований, чем ниже уровень липопротеидов высокой плотности, тем выше риск сердечно-сосудистых заболеваний (различия в уровне этих липопротеидов на 0,03 ммоль/л дает различия в риске коронарной болезни сердца на 2–3%). Это относится и к мужчинам, и к женщинам, к пациентам без сердечно-сосудистых заболеваний, и к больным коронарной болезнью сердца. Часто снижение уровня липопротеидов высокой

плотности сочетается с гипертриглицеридемией, ожирением, нарушением толерантности к глюкозе, курением и малоподвижным образом жизни, что отражается на увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Повышение уровня триглицеридов. Значение повышения уровня триглицеридов как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний до последнего времени признавалось не всеми исследователями. Считается, что их желаемый уровень составляет 1,7 ммоль/л. Безусловно, гипертриглицеридемия связана с повышенным риском коронарной болезни сердца. У лиц с наивысшим уровнем триглицеридов относительный риск первого коронарного события в 2 раза превышает таковой у лиц с их низким уровнем. Тем не менее, данные других исследований противоречивы. По данным мета-анализа 17 популяционных исследований, повышение уровня триглицеридов на 1 ммоль/л связано с повышением риска коронарной болезни сердца у мужчин на 32%, у женщин на 76%. Есть данные, что концентрация триглицеридов коррелирует с тяжестью атеросклеротической болезни и степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Другие липидные факторы. В настоящее время получены новые данные о сердечно-сосудистых заболеваниях, и прежде всего о коронарной болезни сердца, имеющие клиническое значение и способные изменить представление о значении некоторых липидов в определении сердечно-сосудистого риска.

Некоторыми исследователями обнаружено, что концентрация аполипопротеида А и аполипопротеида В является лучшим предиктором коронарной болезни сердца, чем уровень общего холестерина или других липопротеидов. Чем больше отношение аполипопротеида А к аполипопротеиду В, тем меньше риск коронарной болезни сердца. Это связано с тем, что аполипопротеид А является главным белковым компонентом липопротеидов высокой плотности, аполипопротеид В — липопротеидов низкой, промежуточной и очень низкой плотности и хиломикрон. Так как хиломикроны в сыворотке крови натошак не определяются, то уровень аполипопротеида В фактически отражает содержание в плазме атерогенных липопротеидов и поэтому является хорошим маркером риска атеросклеротической болезни.

Липопротеид (а) также является независимым фактором риска коронарной болезни сердца. Если повышен уровень и липопротеидов низкой плотности, и липопротеида (а) в сыворотке, риск коронарной болезни сердца возрастает многократно, поэтому считается, что липопротеид (а) имеет наибольшее значение для определения тактики в отношении других модифицируемых факторов риска, особенно липопротеидов низкой плотности. В то же время роль липопротеида (а) значительно более весома. Хотя функция, которую он выполняет, не совсем ясна, предполагается, что в связи с большим сходством между ним и плазминогеном он может подавлять эндогенный фибринолиз, вступая в конкурентные отношения с плазминогеном либо повышая выработку ингибитора активатора плазминогена-1.

Избыточная масса тела, ожирение и метаболический синдром. В настоящее время в индустриально развитых странах наблюдается настоящая «эпидемия ожирения»: оно наблюдается у 20% взрослого населения, а избыточная масса тела у 40–60%. Ожирение можно считать одним из важнейших модифицируемых факторов риска. С одной стороны, ожирение является следствием современного образа жизни с употреблением жирной пищи и низкой физической активностью. С другой, ожирение часто возникает при генетических дефектах в системе *obese* гена, отвечающего за продукцию белка лептина, регулирующего чувство голода, насыщения, количество жировой ткани в организме, а также в системе PPAR-γ и других системах организма, имеющих отношение к углеводному и жировому обмену.

Проспективные эпидемиологические исследования показали, что ожирение является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. По данным Фремингемского исследования, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность возрастают с увеличением массы тела как у мужчин, так и у женщин, причем риск сердечно-сосудистых осложнений начинает повышаться уже при массе тела на уровне верхней границы нормы и прогрессивно возрастает по мере ее увеличения. Важно и то, что ожирение увеличивает риск не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и сахарного диабета типа 2 в несколько раз. Ожирение само по себе предрасполагает к гиперлипидемии, сахарному диабету, артериальной гипертензии, по-

этому у лиц с избыточной массой тела, как правило, имеются несколько факторов риска и особенно неблагоприятный прогноз.

Наиболее часто сердечно-сосудистые заболевания наблюдаются у больных с абдоминальным типом ожирения. Именно при нем имеется клинико-лабораторный симптомокомплекс с нарушением углеводного (инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе), жирового обмена (дислипидемия, повышение уровня общего холестерина, гипертриглицеридемия, снижение уровня липопротеидов высокой плотности), артериальной гипертензией, гипертрофией миокарда левого желудочка, микроальбуминурией, эндотелиальной дисфункцией, повышением уровня фибриногена, ингибитора активатора плазминогена-1. Это сочетание факторов риска получило название «метаболический синдром». В настоящее время критерии метаболического синдрома определяются рекомендацией Международной диабетологической федерации.

Уменьшение массы тела — обязательное условие в профилактических программах, так как позволяет снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому необходимо включать в эти программы меры по снижению массы тела (физические упражнения, диета, в некоторых случаях медикаментозные препараты).

Сахарный диабет. В индустриально развитых странах сахарный диабет встречается у 4–8% лиц в популяции, 90% его составляет диабет типа 2. Во всем мире сахарным диабетом типа 2 болеют более 100 млн человек, и это число растет с каждым годом, что связывают с увеличенным употреблением жирной пищи, распространенностью ожирения, малоподвижным образом жизни, увеличением продолжительности жизни и старением населения. У больных с сахарным диабетом по сравнению с лицами без диабета многократно увеличен риск всех заболеваний, связанных с атеросклерозом, включая коронарную болезнь сердца, инсульт и заболевания периферических артерий. Сердечно-сосудистый риск при диабете отчасти зависит от прямых эффектов гипергликемии, отчасти он связан с частым сочетанием диабета с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Очень часты при диабете артериальная гипертензия и ожирение. Типичны для диабета и такие нарушения липидного обмена, как повышение уровня общего холестерина, триглицери-

дов, липопротеидов низкой плотности в сыворотке, снижение уровня липопротеидов высокой плотности. Микроальбуминурия, характерная для диабета, является маркером не только диабетической нефропатии, но и независимым фактором, увеличивающим риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Даже в начальной стадии и в преддиабетических ситуациях наличие нарушения толерантности к глюкозе, абдоминального ожирения, гиперинсулинемии, отражающее инсулинорезистентность, приводит к драматическому увеличению риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Абсолютный и относительный риск летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин с сахарным диабетом в 3 раза больше, чем у лиц без диабета.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при диабете должна включать меры не только по снижению уровня гликемии, но и по активному устранению всех факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ожирение, дислипидемия). Важность такого подхода к пациентам с диабетом подтверждена в исследованиях UKPDS и ADVANCE: жесткий контроль АД по своему влиянию на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность превосходит результаты жесткого контроля глюкозы в крови.

Гомоцистеин. В последние годы появились многочисленные данные о гомоцистеине как независимом модифицируемом факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний. Гомоцистеин — это аминокислота, содержащая сульфгидрильную группу, которая является продуктом метаболизма метионина и цистеина. В норме содержание общего гомоцистеина в плазме крови натоцка составляет 5–15 мкмоль/л. Гипергомоцистеинемия умеренной степени диагностируют при повышении концентрации до 15–30 мкмоль/л, повышенной в средней степени — 30–100 мкмоль/л, значительно повышенной — более 100 мкмоль/л.

В большинстве проспективных исследований в последние 10 лет обнаружена связь уровня гомоцистеина в плазме крови с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. При каждом повышении уровня общего гомоцистеина на 5 мкмоль/л риск ИБС возрастает в 1,6 раза у мужчин и в 1,8 — у женщин. В исследовании Physician Health Study уровень гомоцистеина был исследован у 14 916 мужчин без атеросклероза, которых затем наблюдали в

среднем 5 лет. У мужчин с уровнем гомоцистеина, превышавшим верхнюю границу нормы на 12%, выявлено 3-кратное увеличение риска инфаркта миокарда по сравнению с таковым у мужчин с более низким содержанием гомоцистеина.

Неблагоприятная роль гомоцистеина в развитии сердечно-сосудистой патологии, возможно, обусловлена его влиянием на тромбогенез, хотя существуют доказательства влияния гипергомоцистеинемии на атеросклеротический процесс в артериях.

Тромбогенные факторы. Важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых событий играет состояние первичного и вторичного гемостаза, противосвертывающей системы и фибринолитической активности. Это связано с тем, что такие тяжелые осложнения атеросклеротических заболеваний, как инфаркт миокарда и инсульт, напрямую связаны с тромбообразованием.

Первые эпидемиологические исследования, доказавшие влияние тромбогенных факторов на риск сердечно-сосудистых заболеваний, касались содержания фибриногена. В Фремингемском и некоторых других исследованиях показана прямая связь между уровнем фибриногена и сердечно-сосудистым риском. Относительный риск сердечно-сосудистых событий в 1,8 раза выше у лиц с наивысшим в популяции уровнем фибриногена по сравнению с лицами с наименьшим его уровнем.

Из других тромбогенных факторов повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний следует назвать фактор VII (проконвертин), задействованный во внешнем механизме свертывания; фактор Виллебранда, способствующий, с одной стороны, адгезии тромбоцитов к эндотелию сосудов при повреждении сосудистой стенки путем связывания с гликопротеидом IIb/IX тромбоцитов, а с другой, усиливающий активность фактора VIII (антигемофильного глобулина) — по сути, центрального звена внутреннего механизма свертываемости. Большое значение имеет также агрегационная способность тромбоцитов, которая зависит от таких причин, как продукция тромбоксана А₂, экспрессия рецепторов гликопротеида IIb/IIIa тромбоцитов и др.

Существенное влияние на сердечно-сосудистый риск оказывает состояние фибринолиза, которое зависит от баланса активаторов плазминогена, прежде всего тканевого, и ингибиторов активаторов плазминогена, важнейшим из

которых является ингибитор активатора плазминогена-1. Еще одним фактором повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний является D-димер, пептид, высвобождающийся при воздействии плазмينا на фибрин и характеризующий активность фибринолиза.

Профилактические мероприятия по снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний в отношении тромбогенных факторов в основном сводятся к использованию аспирина, уменьшающего продукцию тромбоксана А₂, в низких дозах в системе вторичной профилактики, а также клопидогреля, тормозящего АДФ-агрегацию тромбоцитов, и в некоторых ситуациях — не прямых антикоагулянтов.

Маркеры воспаления. Атеросклеротическое поражение сосудов и формирование самой атеросклеротической бляшки происходит при активном участии воспалительных реакций. Несомненна роль воспаления и в дестабилизации атеросклеротической бляшки, что, как известно, связано с атеротромбозом и осложненным течением сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы проведены исследования, целью которых стало изучение значения различных маркеров воспаления для прогноза сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. К таким маркерам относятся цитокины: интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, CD154 (лиганд CD40), молекула сосудистой и клеточной адгезии-1, Р-селектин и др. Все они, так или иначе, участвуют в различных стадиях атеросклеротического процесса. Например, ФНО- α , МСКА-1, интерлейкин-1 задействованы на ранних этапах формирования атеросклеротической бляшки, когда возникает повреждение эндотелия и внедрение в него клеток воспаления. В свою очередь, интерлейкин-1 и ФНО- α приводят к экспрессии интерлейкина-6, который играет ведущую роль в стимуляции продукции белков острой фазы воспаления.

В настоящее время наибольшее предсказывающее значение в отношении ССЗ имеют С-реактивный белок, интерлейкин-6, молекула сосудистой и клеточной адгезии (МСКА)-1 и ФНО- α . Каждый из этих маркеров воспаления может быть определен количественно в плазме крови.

Специальных методов коррекции воспаления при атеросклерозе как способа первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний не существует. В то же время, по

данным ряда исследований, аспирин в низких дозах способен снижать уровень С-реактивного белка и сердечно-сосудистый риск. По данным исследования CARE, аналогичное действие на маркеры воспаления оказывают статины.

Оценка глобального сердечно-сосудистого риска. В патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний играют роль многочисленные факторы, и поэтому при отпределении риска сердечно-сосудистой заболеваемости и (или) смертности требуется учитывать все имеющиеся у пациента факторы риска. В настоящее время используются различные системы определения этого риска. Их использование необходимо для определения целей лечения. Эти системы, безусловно, нельзя считать совершенными. В них учитываются далеко не все известные в настоящее время факторы риска. Акцент делается на уровень АД, общего холестерина в сыворотке, курение, возраст и пол, а такие важные факторы риска, как семейный анамнез, ожирение, избыточная масса тела и др., не учитываются. Считается, что лица, уже имеющие сердечно-сосудистые заболевания, находятся в группе высокого риска (10-летняя вероятность развития у них сердечно-сосудистого события >20%). Для тех же, у кого пока еще нет каких-либо проявлений атеросклеротической болезни, требуется определение глобального риска с учетом синергичного влияния различных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, которое позволяет вычислить их индивидуальный риск, прежде всего коронарной болезни сердца, в последующие 10 лет.

Наиболее современной является Европейская система SCORE, принятая в 2003 г. Европейским кардиологическим обществом. Результаты использования ее были доложены на Европейском кардиологическом конгрессе в 2005 г. Она создана на основе данных 12 европейских исследований, включающих 250 000 пациентов, 3 млн человеколет наблюдений и регистрации 7000 летальных сердечно-сосудистых событий, и такие факторы риска, как возраст, пол, уровень общего холестерина, систолическое АД и курение. Данная система более прогрессивна, она лишена некоторых недостатков других систем. Во-первых, она может быть использована для определения сердечно-сосудистого риска, а

не только риска коронарной болезни сердца, что расширяет возможности ее применения. Кроме того, в ней впервые сделана попытка учитывать региональные особенности по различным таблицам вычисления риска для разных регионов Европы высокого и низкого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертония и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 4: 11-15.
2. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации ВНОК (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение. М.; 2004. 19.
3. Руководство по артериальной гипертонии. Под редакцией академика Е.И. Чазова, профессора И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика; 2005. 734.
4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: MEDIA MEDICA, 2004. 163.
5. Чиркова Н.Н., Кисляк О.А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Лечебное дело 2006; 2: 48-53.
6. Barker D., Gluckman P., Godfrey K.M. et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet 1993; 341: 938-941.
7. Clarke R., Daly L., Robinson K. et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. New Engl. J. Med. 1991; 324: 114-155.
8. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report. NIH Publication. 1998; 98-4083; 228.
9. The Expert Panel. The Third Report of the National Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. Circulation 2002; 106: 3143-3421.
10. MacMahon S. Alcohol consumption and hypertension. Hypertension. 1987; 19: 121-122.
11. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. Acta Diabetol. 2005; 42:17-S25.
12. Neaton J.D., Wentworth D. for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316099 white men. Arch. Intern. Med. 1992; 152: 56-64.
13. Rocchini A.P. Obesity Hypertension. Amer. J. Hypertens. 2002; 15: 50-52.
14. Score Risk Chart based on SCORE data of high/low CVD risk regions based on total cholesterol. Europ. Heart J. 2003; 24: 987-1003.
15. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Implications of the systolic hypertension in the elderly program. Hypertens. 1993; 21: 335-343.

Поступила 15.01.2008 г.

УДК 616.12 – 008.318:616.127 – 005.8:616.4

АРИТМИЯ СЕРДЦА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 И ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Е.И. Панова

Нижегородская государственная медицинская академия

Обследованы 164 пожилых пациента с острым инфарктом миокарда, 96 из них с сахарным диабетом типа 2, 68 – без диабета. Исследование показало, что при наличии диабета аритмия сердца чаще осложняет инфаркт миокарда в подостром периоде. Она чаще наблюдается у пациентов старше 65 лет, при большой давности диабета, пониженном показателе гликозилированного гемоглобина, повышенном уровне иммунореактивного инсулина и С-пептида, диабетической нефропатии и др. Гипогликемические реакции можно считать одним из факторов, провоцирующих аритмию сердца.

Ключевые слова: аритмия сердца, инфаркт миокарда, сахарный диабет типа 2, пожилой возраст
Key words: myocardial infarction, type 2 diabetes, hypertension, ventricular arrhythmias

Сахарный диабет типа 2 (далее – диабет) является в настоящее время медико-социальной проблемой ввиду распространенности, роста заболеваемости, тяжести течения и прогноза. Сочетание микро- и макрососудистых осложнений при нем приводит к ранней инвалидизации и летальному исходу [3]. Диабет и атеросклероз представляют собой интегративно связанные заболевания с нарушенным липидным и углеводным обменом, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и сниженным содержанием липопротеидов высокой плотности. Именно в нарушенном метаболизме при сахарном диабете заложено сочетание таких факторов риска, как гиперлипидотеидемия, артериальная гипертензия, склонность к гиперкоагуляции.

Особую тяжесть представляет проблема инфаркта миокарда у больных диабетом [9], привлекая внимание многих исследователей [1,2,5, 11–13]. Несмотря на современную тенденцию «омоложения» диабета, он чаще встречается у больных зрелого и пожилого возраста, что утяжеляет его течение, прогноз, затрудняет подход к лечению [2].

Кардиальная патология при диабете нередко проявляется в виде различной аритмии сердца [3,4,6,7]. Достаточно давно известны случаи внезапной смерти у лиц с диабетом, связанные с ургентной аритмией, зачастую обусловленной дисбалансом вегетативной нервной системы, коррелирующим с продолжительностью интервала QT ЭКГ [10]. В то же время отмечена связь аритмии, в частности желудочковой тахи-

кардии, с повышенным (более 8%) уровнем гликозилированного гемоглобина независимо от продолжительности интервала QT [8]. Опасность аритмии, в частности, фибрилляции предсердий, при диабете связывают с артериальной гипертонией и инсулинорезистентностью [14].

Аритмии являются частым осложнением при инфаркте миокарда. Задача настоящего исследования заключалась в сравнении частоты аритмий у пожилых больных в подостром периоде инфаркта при наличии и отсутствии диабета и определении некоторых аритмогенных факторов у них.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 164 больных с инфарктом миокарда, основную группу (I группа) составили 96 пациентов с диабетом, контрольную – II группу – 68 человек без диабета. Диагноз диабета ставили в соответствии с диагностическими критериями Комитета экспертов ВОЗ (1999).

Помимо стандартного клинического обследования всем больным проводился комплекс лабораторно-инструментальных методов исследования: регистрация ЭКГ в покое, ЭхоКГ в одно- и двухмерном режиме, определение глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина (HbA1c), глюкозурии, микроальбуминурии, протеинурии, липидограммы, симпатической активности по данным β -адренорецепции клеточных мембран (β -АРМ) эритроцитов. Иммунореактивный инсулин и С-пептид у 43 больных основной группы исследовали радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов фирмы «Immunotech» (Чехия).

Все больные были разделены на 4 класса тяжести инфаркта миокарда в соответствии с рекомендациями Л.Ф. Николаевой, Д.М. Аронова (1998) для дифференцированных программ реабилитации с учетом таких параметров, как глубина и обширность инфаркта миокарда, степень недостаточности кровообращения, наличие осложнений в остром периоде инфаркта и артериальной гипертонии (АГ).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Данные представлены в виде Mean \pm SD, количественные данные с неправильным распределением – в виде Me (медиана); верхний и нижний квартиль. Использовались также критерии Фишера, χ -квадрат, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, критерии Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных составил $68,7 \pm 7,3$ и $64,2 \pm 8,1$ года, в I группе преобладали женщины (62,1%) в основном со среднетяжелым диабетом, во II – мужчины (69,1%). Аритмия была распространенным осложнением подострого периода инфаркта миокарда в обеих группах, более частым при диабете – соответственно 42,1 и 30,4%, $p = 0,0041$, в основном в виде политопной экстрасистолии и фибрилляции предсердий (среди больных I группы – 51,4 и 37,4%, II – 46,1 и 24,9%). Частота аритмии сердца, а также факторы, коррелирующие с ней, представлены в табл. 1.

В обеих группах больных наблюдалась корреляция аритмий с тяжестью инфаркта миокарда

Таблица 1

Частота аритмий и коррелирующие с ними факторы у пациентов обеих групп

Показатель	I группа	II группа
Частота аритмии сердца, %	42,1	30,4, $p = 0,0041$
Факторы, коррелирующие с аритмией:		
тяжесть инфаркта	$r = 0,4, p = 0,00092$	$r = 0,3, p = 0,009$
возраст больных	$r = 0,4, p = 0,045$	–
стадия сердечной недостаточности кровообращения	$r = 0,43, p = 0,000...$	$r = 0,3, p = 0,019$
ранняя постинфарктная стенокардия	$r = 0,3, p = 0,014$	–
Показатели ЭхоКГ:		
– фракция выброса	$r = -0,31, p = 0,01$	–
– размер левого предсердия	$r = 0,4, p = 0,000...$	–
– конечный систолический размер левого желудочка	–	$r = 0,3, p = 0,04$

да и с выраженностью недостаточности кровообращения, несколько более сильная у больных I группы. Аритмия при диабете коррелировала с возрастом, ранней постинфарктной стенокардией, которая у этих больных достоверно чаще осложняла течение подострого периода ИМ — 62,1 и 30,9%, $p = 0,046$, свидетельствуя о резком снижении коронарного резерва, тяжести атеросклероза. Аритмия коррелировала также с некоторыми показателями функционального состояния миокарда по данным ЭхоКГ (табл. 1).

Нарушение систолической функции левого желудочка было более тяжелым у больных с диабетом, фракция выброса составляла 40,0 (36,6–44,0) и 47,0 (40,0–55,0), $p = 0,003$, размер левого предсердия — 42,3 (36,6–44) и 39,6 (37,3–40) мм, $p = 0,03$. Таким образом, миокардиальная дисфункция была более тяжелой у больных диабетом с большей частотой аритмий. Большая частота ангинозных приступов при диабете, свидетельствующая о выраженном многососудистом поражении коронарного русла, коррелировала с наличием аритмии (табл. 2).

Больные с нарушением ритма сердца были несколько старше, и диабет у них был достоверно более длительным. Отмечалась связь аритмии с возрастом больных ($r = 0,4$, $p = 0,045$).

Все больные находились в состоянии хронической декомпенсации диабета, однако в I группе показатели гликозилированного гемоглобина (HbA1c), среднесуточной гликемии были достоверно ниже при относительно повышенных цифрах иммунореактивного инсулина и С-пеп-

тида. У 17,2% больных с аритмией отдельные показатели глюкозы крови в течение суток не превышали 3,5 ммоль/л, не исключая вероятности гипогликемических состояний, клинически проявившихся у 6,3% больных. Вариабельность гликемии натошак была несколько выше у больных с аритмией сердца.

Наличие аритмии обратно коррелировало с HbA1c, $r = -0,3$, $p = 0,02$, уровнем креатинина сыворотки, $r = 0,4$, $p = 0,03$, симпатической активностью по данным β -АРМ, $r = -0,5$, $p = 0,013$.

Данные исследования позволяют говорить о влиянии метаболических факторов на возникновение аритмий при диабете, в частности, гипогликемии, которая усугубляет тканевую гипоксию, сопровождается активацией симпатической нервной системы, увеличивает электрическую нестабильность миокарда.

Учитывая частую диабетическую нефропатию, в основном на стадии протеинурии, более высокие показатели креатинина в крови у больных с аритмией, логично думать о влиянии нефропатии как фактора, провоцирующего и усугубляющего гипогликемию у этих больных. Диабетическая нефропатия утяжеляла течение инфаркта миокарда, коррелируя с его тяжестью ($r = 0,3$, $p = 0,004$).

С целью уточнения связи аритмий с уровнем HbA1c больные I группы были распределены на 3 подгруппы: А — с HbA1c < 7,0%, В — 7–8,5% и С — >8,5% (табл. 3).

Наиболее часто (82,3%) аритмия регистрировалась в подгруппе А, сильно коррелируя с

Таблица 2

Клинические и метаболические показатели у больных обеих групп

Показатель	I группа	II группа	p
Возраст больных, годы	68,7 ± 7,4	64,2 ± 6,9	—
Давность диабета, года	10,8 ± 7,7	6,0 ± 3,5	0,05
HbA1c, %	7,1 (5,25–7,9)	8,0 (7,9–9,2)	0,023
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	5,9 (4,8–6,2)	11,2(9,4–13,2)	0,029
Вариабельность гликемии натошак, ммоль/л	4,9 (3,2–5,5)	3,5(2,7–4,0)	—
Диабетическая нефропатия, %	34,5	17,9	0,016
Креатинин сыворотки, ммоль/л	0,099 (0,086–0,11)	0,087 (0,066–0,099)	0,041
ИРИ, мкМЕ/мл	18,9 (15,6–21,)	15,1 (13,7–16,3)	—
С-пептид, нмоль/л	194,3 (188,9–201,1)	128,9 (117,3–132,4)	0,006

Примечание. HbA1c — гликозилированный гемоглобин. ИРИ — иммунореактивный инсулин.

Частота аритмии сердца и адренергическая активность при различных показателях гликозилированного гемоглобина

Показатель	HbA1c, %			p
	Подгруппа А < 7, n = 28	Подгруппа В 7–8,5, n = 37	Подгруппа С > 8,5, n = 31	
Частота аритмии сердца, %	82,3	16,7	39,1	0,0123
β-АРМ, ед.	52,3 (45,1–60,8)	32,7 (24,0–64,1)	42,8 (32,6–48,5)	0,07

Примечание. β-АРМ – адренергическая активность.

тяжестью сердечной недостаточности ($r = 0,86$, $p = 0,00019$), уровнем HbA1c ($r = -0,72$, $p = 0,0053$), состоянием симпатической активности ($r = 0,79$, $p = 0,0008$). β-Адренорецепция мембран была максимальной в подгруппе А, что подтверждает предположение о повышенной адренергии у этих больных, в ряде случаев обусловленной гипогликемией. В подгруппе С аритмия коррелировала с конечным систолическим размером левого желудочка ($r = 0,56$, $p = 0,026$) и гиперхолестеринемией, $r = 0,61$, $p = 0,026$. При уровне HbA1c 7–8,5% частота аритмии была минимальной.

Таким образом, наибольшая частота аритмии у больных диабетом в подостром периоде инфаркта миокарда была при относительно сниженных цифрах гликозилированного Hb, что, помимо тяжести миокардиальной дисфункции, более выраженной у больных с аритмией, может быть обусловлено метаболическими нарушениями, в частности, гипогликемией, в том числе латентной, с активацией симпатоадреналовой системы. В ряде случаев риск гипогликемии усугубляется диабетической нефропатией, особенно с хронической почечной недостаточностью, которую мы наблюдали у 13,1% больных. Известно, что при этом у больных нарушается инактивация инсулина как экзо-, так и эндогенного, чем и объясняется риск гипогликемических атак.

Более выраженная вариабельность гликемии натошак у больных с аритмией рассматривается в настоящее время как возможный предиктор сердечно-сосудистой смертности пожилых больных диабетом [13].

Таким образом, аритмия, наряду с диабетической нефропатией и снижением фракции выброса, – частое и прогностически неблагоприятное

ятное осложнение инфаркта миокарда в подостром периоде у пожилых больных диабетом. Основными аритмогенными факторами являются гемодинамические расстройства (сердечная недостаточность, миокардиальная дисфункция по данным ЭхоКГ), выраженность коронарной недостаточности с рецидивами стенокардии, а также метаболические нарушения.

Относительно пониженные показатели гликозилированного Hb у пожилых больных с тяжелой сосудистой патологией являются неблагоприятным фактором с частым возникновением аритмии вследствие риска гипогликемии, особенно при выраженной диабетической нефропатии. Гиперсимпатикотония, частая у этих больных, создает предпосылки для электрической нестабильности миокарда, усугубляя риск аритмий. Выраженная декомпенсация диабета с уровнем HbA1c > 8,5% также относительно часто сопровождается аритмией, ассоциируясь как с тяжестью миокардиальной дисфункции, так и с метаболическими нарушениями (гиперлипидемия). При HbA1c 7–8,5% частота аритмии и симпатическая активность минимальны. Отклонение от этих пределов сопровождается, с одной стороны, риском гипогликемии, с другой – тяжелым метаболическим нарушением, возможно, с повреждающим действием гипергликемии и выраженной гиперлипидемии.

ВЫВОДЫ

1. При наличии сахарного диабета типа 2 у пожилых больных аритмия сердца, по данным ЭКГ покоя, достоверно чаще осложняет течение инфаркта миокарда в подостром периоде (42,1 и 30,4%, $p = 0,0041$), коррелируя с миокардиальной и коронарной недостаточностью и возрастом больных.

2. Аритмия при инфаркте миокарда и диабете чаще наблюдалась у пациентов старше 65 лет, при большей давности диабета, относительно пониженных цифрах гликозилированного Hb (<7%), повышенных показателях иммунореактивного инсулина и С-пептида, наличии диабетической нефропатии, что не исключает риска гипогликемических реакций, которые можно рассматривать как один из провоцирующих аритмию факторов.

3. Выявлена U-образная зависимость частоты аритмии сердца и уровня гликозилированного Hb: наименее частой она была при его содержании в пределах 7–8,5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панова Е.И., Стронгин Л.Г., Круглова Н.Е. Сб.: Актуальные проблемы эндокринологии. Н. Новгород. 2006: 56-62.
2. Панова Е.И., Круглова Н.Е., Стронгин Л.Г. Нижегородский медицинский журн. 2006; 3: 6-8.
3. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. М.: Медицина; 2002. 415.
4. Терешко С.Н., Голубев А.В. Кардиология 2003; 11: 106-10.
5. Терещенко С.Н., Джагани Н.А., Голубев А.В. Consilium medicum 2005; 5 (7): 364-68.
6. Шапсегова О.А. Аритмии сердца и показатели электрической нестабильности миокарда у больных с синдромом хронической сердечной недостаточности и сахарным диабетом. Автореф. дис.... канд. мед.наук. Нальчик; 2005.
7. Bell D.S. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease. Diabetes Care 1995; 18: 708-714.
8. Chen-Scarabelli C., Scarabelli T.M. Suboptimal glycaemic control, independently of QT interval duration, is associated with increased risk of ventricular arrhythmias in a high risk population. Pacing Clin Electrophysiol. 2006; 29 (1): 9-14.
9. Donnan P.T., Boyle D.I., Broomhall J. et al. Prognosis of following first acute myocardial infarction in type 2 diabetes: a comparative population study. Diabet Med. 2002; 19 (6): 448-455.
10. Kahn L., Sisson J., Vivik A. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987; 64 (4): 751-754.
11. Kalianov K.N. Diabetes mellitus and myocardial infarction-new answers and questions. Vnutr Boles. 1999; 31 (4): 29-34.
12. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C. et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction-results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes Registry). Circulation 2000; 102 (9): 1014-1019.
13. Muggeo M., Zoppini G. Сахарный диабет 2 типа в пожилом возрасте: наблюдения из клинической практики. Медикография 2004; 1 (26): 47-57.
14. Ostgren C.J., Merlo J., Rastam L., Lindblad U. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community. Diabetes Obes Metab 2004; 6 (5): 367-374.

Поступила 22.05.2007

ВНИМАНИЕ!!!

Новая книга!

СТАНДАРТИЗАЦИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ.
Лекции

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

ОБРАТИМОСТЬ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

М.И. Шуникова, А.Л. Хохлов, А.Ю. Соснин

Ярославская государственная медицинская академия,
МУЗ КБ № 2 г. Ярославль

Обследовано 75 пациентов с АГ I–II степени в возрасте 22–66 лет. Они были разделены на две группы по возрасту: 1-я группа (32 пациента) – мужчины старше 60 лет, женщины старше 55 лет, 2-я (43 пациента) – более молодые. Все пациенты получали терапию гипотензивными препаратами основных групп. В ходе исследования выявлены статистически значимые отличия в структурно-функциональном состоянии сердца, крупных и мелких сосудов у пациентов обеих групп. Гипотензивная терапия у больных молодого возраста приводит к более выраженному обратному развитию поражения органов-мишеней. Адекватное снижение АД у пожилых пациентов способствует замедлению ремоделирования сердца и сосудов.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка, диастолическая функция, комплекс интима-медиа, суточный ритм

Key words: hypertension, left ventricular hypertrophy, diastolic cardiac function, intima-media thickness, blood pressure rhythm

Сегодня в мире происходит демографическая революция. Население земного шара неуклонно стареет. В России лица старше трудоспособного возраста (мужчины старше 60 лет, женщины старше 55 лет), по данным Росстата на начало 2007 г., составляют 20,6%.

Заболеваемость пожилых людей в 2 раза, а в старческом возрасте в 6 раз выше, чем у более молодых [5].

Болезнями системы кровообращения страдает около 20% населения страны (19,4 тыс. на 100 тыс. населения) [2,8]. Артериальная гипертония (АГ) – распространенное заболевание, приводящее к серьезным сердечно-сосудистым осложнениям, в первую очередь инфаркту миокарда и мозговому инсульту. По данным рандо-

мизированных исследований, антигипертензивная терапия снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пожилых с систолической и изолированной систолической АГ [7].

Ряд анатомических, гемодинамических и гуморальных изменений, нарастающих с возрастом, играет важную роль в развитии АГ у пожилых больных. Старение сопровождается морфофункциональными изменениями в ренин-ангиотензиновой, симпатической системе, сосудах, сердце и почках. В рекомендациях ОНК VII категории «Поражение органов-мишеней» и «Ассоциированные клинические состояния» объединены в одну рубрику «Поражение органов-мишеней». Это изменение усиливает значение

органных поражений, рассматриваемых ранее как вариант субклинического поражения [9]. В последнее время исследования по сравнительной эффективности различных антигипертензивных программ оценивают динамику поражения органов-мишеней, как предикторов оценки прогноза заболевания — так называемые суррогатные конечные точки. Таковыми могут быть гипертрофия левого желудочка, толщина комплекса интима-медиа сонных артерий, эндотелиальная дисфункция, вариабельность суточного АД, скорость клубочковой фильтрации и др. [4]. Так, согласно Фремингемскому исследованию, при регрессе гипертрофии левого желудочка смертность от сердечно-сосудистых заболеваний уменьшается на 25% [11].

Целью нашего исследования было оценить динамику ремоделирования в сердце и сосудах у лиц старше трудоспособного возраста по сравнению с более молодыми на фоне антигипертензивной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 75 пациентов с АГ I–II стадии, I–II степени в возрасте 22–66 лет. Не включались в исследование пациенты с ХСН II ФК и более по NYHA, инфарктом миокарда в анамнезе, нарушением мозгового кровообращения менее чем за 6 мес. до начала исследования, симптоматической артериальной гипертонией, выраженной почечной недостаточностью, декомпенсацией функции щитовидной железы и любым нарушением ритма сердца, требующим медикаментозной терапии, АВ-блокадой II и III степени, брадикардией 50 ударов в минуту и менее, синоатриальной блокадой, синдромом слабости синусового узла.

Больные были разделены на две группы по возрасту: 1-я группа (32 пациента) — лица старше трудоспособного возраста (мужчины старше 60 лет, женщины старше 55 лет), 2-я группа (43 пациен-

та) — молодые (табл. 1 и 2). Все пациенты получали гипотензивные препараты основных групп. Включали в исследование после предварительного «отмывочного» периода, равного 5 периодам полувыведения ранее применяемых гипотензивных препаратов. Гемодинамические показатели оценивали по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов, магистральных артерий головы и шеи, сосудов почек, эхокардиографии. Сократительную способность миокарда левого желудочка анализировали, определяя фракцию выброса левого желудочка с помощью двухмерной ЭхоКГ (модифицированный метод Симпсона). Состояние диастолической функции левого желудочка сердца оценивали, определяя трансмитральный диастолический поток.

Статистическую обработку данных исследования проводили с использованием пакета программ Statistika 6.0 и Биостатистика в Windows XP. Оценивали характер распределения по W-критерию Шапиро–Уилка. Для сравнения групп проводился ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису. Достоверность изменений в группах оценивали с помощью критерия Вилкоксона при несоответствии выборки нормальному распределению. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Статистически обработанные данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — средняя арифметическая, σ — стандартное отклонение по выборке.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно группы не отличались друг от друга по среднему уровню АД и частоты сердечных сокращений днем и ночью (см. табл. 2). Однако у лиц 1-й группы была повышена вариабельность систолического АД днем и увеличено пульсовое АД, в то время как у пациентов 2-й группы эти показатели в среднем находились в пределах нормальных значений. Антигипертензивная терапия в старшей (1-й) группе статистически значимо снизила вариабельность систолического

Таблица 1

Характеристика больных

Показатели	Все, n = 75	1-я группа, n = 32	2-я группа, n = 43
Возраст общий	52,81 ± 7,69	59,0 ± 3,68	48,21 ± 6,58
Женщины: средний возраст, годы	53,9 ± 5,61	58,38 ± 3,18	49,41 ± 3,5
%, n	77,33 (58)	90,63 (29)	67,44 (29)
Мужчины: средний возраст, годы	49,12 ± 11,95	65 ± 3	45,71 ± 10,19
%, n	22,67 (17)	9,37 (3)	32,56 (14)
Длительность заболевания, годы	9,68 ± 8,38	9,53 ± 8,05	9,79 ± 8,71

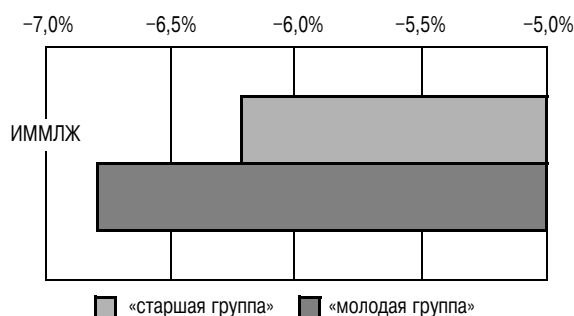


Рис. 1. Регресс ремоделирования сердца (индекса массы миокарда левого желудочка).

и диастолического АД днем, привела к нормализации пульсового АД.

Одним из критериев эффективности антигипертензивной терапии является влияние ее на прогноз заболевания. Для оценки сердечно-сосудистого риска необходимо определять морфофункциональное состояние сердца и сосудов. В нашем исследовании между группами исходно не было статистически значимых различий по структурно-функциональной характеристике

миокарда. По систолической функции группы тоже были сопоставимы. В старшей группе исходно имели место статистически значимые отличия от молодых в выраженности диастолической дисфункции: соотношение пиков Е/А трансмитрального кровотока было соответственно $0,84 \pm 0,225$ и $1,06 \pm 0,359$ ($p = 0,006$). Через 6 мес лечения мы наблюдали сопоставимый по выраженности регресс гипертрофии левого желудочка (рис. 1.), но были различия по влиянию на систолодиастолическую функцию сердца. В группе молодых пациентов был получен более значимый положительный эффект. Фракция выброса в этой группе увеличилась на 3,2% ($p = 0,025$), в то время как в 1-й группе ее прирост составил 1,5% ($p = 0,549$). Более выраженное позитивное влияние на диастолическую функцию левого желудочка также наблюдалось во 2-й группе «молодых» пациентов: время изоволюмического расслабления снизилось на фоне антигипертензивной терапии на 10,7% ($p = 0,004$), в 1-й группе – на 6,9%, статистически не значимо ($p = 0,152$).

Таблица 2

Динамика артериального давления у больных обеих групп

Показатели	p	2-я группа		1-я группа	
		среднее	Δ, %	среднее	Δ, %
САД день	0,193	143,6 ± 12,56	-5,16**	148,1 ± 16,88	-10,5***
	0,104	136,2 ± 8,91		132,5 ± 10,55	
ДАД день	0,128	91,9 ± 7,93	-5,25***	89,4 ± 9,75	-9,77***
	<0,0001	87,1 ± 6,65		80,66 ± 6,95	
Вар САД день	0,003	12,9 ± 3,29	+1,83	15,81 ± 4,17	-9,71*
	0,096	13,2 ± 3,90		14,27 ± 3,45	
Вар ДАД день	0,060	9,8 ± 2,44	+9,36	10,9 ± 2,63	-7,37*
	0,684	10,8 ± 3,54		10,1 ± 2,70	
ЧСС	0,117	79,4 ± 9,29	-5,26*	75,8 ± 8,86	-6,13***
	0,039	75,2 ± 14,84		71,1 ± 8,54	
САД ночь	0,240	123,2 ± 12,87	-5,13	126,8 ± 13,20	-6,9***
	0,855	116 ± 20,89		118,0 ± 11,65	
ДАД ночь	0,204	74,9 ± 9,21	-4,51	72,7 ± 6,63	-5,74**
	0,008	71,5 ± 13,01		68,6 ± 7,51	
Вар САД ночь	0,076	10,6 ± 3,62	-4,19	12,1 ± 3,93	-6,45
	0,397	10,2 ± 3,42		11,3 ± 3,68	
Вар ДАД ночь	0,653	8,3 ± 2,20	-1,77	8,2 ± 2,98	+2,83
	0,637	8,2 ± 2,77		8,5 ± 2,28	
ЧСС	0,822	64,8 ± 7,28	-4,9	64,0 ± 8,04	-4,72***
	0,263	61,6 ± 12,75		61,0 ± 6,91	
ПАД	0,002	50,0 ± 11,58	-2,69	57,6 ± 8,94	-10,83***
	0,143	48,6 ± 8,09		51,3 ± 6,47	

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. САД и ДАД – систолическое и диастолическое АД. Вар – вариабельность. ПАД – пульсовое АД. ЧСС – частота сердечных сокращений.

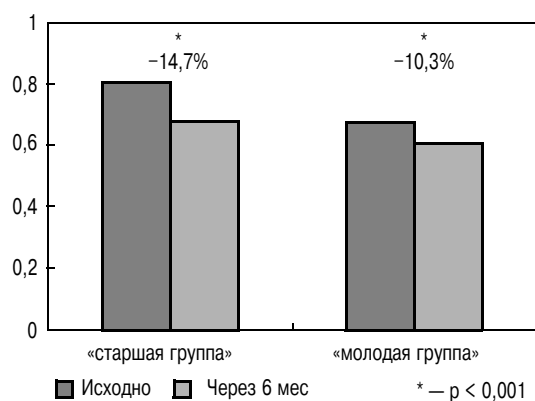


Рис. 2. Динамика толщины комплекса интима-медиа.

При дуплексном сканировании брахиоцефальных сосудов измерялась толщина комплекса интима-медиа в месте бифуркации общей сонной артерии. По этому показателю группы также отличались между собой. Толщина его в 1-й группе была значимо больше, чем во 2-й. В обеих группах была положительная динамика ремоделирования сосудов (рис. 2).

Прогноз АГ зависит от функционального состояния почек. В основе повреждающего действия АГ на почки лежат внутривисцеральная ги-

пертензия и гиперфльтрация, связанные с передачей системного давления на клубочковый аппарат почки [6]. Гипертоническая нефропатия в свою очередь ведет к нарушению контроля за АГ. В нашем исследовании выявлены статистически значимые различия в группах по показателям периферического сопротивления кровотоку в почках во всех его отделах как исходно, так и через 6 мес ($p < 0,01$). В «старшей» группе этот показатель был выше. Гипотензивная терапия оказывала положительное влияние на почечный кровоток именно в этой группе (рис. 3).

Таким образом, гипотензивная терапия у лиц старше трудоспособного возраста снижает повышенное пульсовое АД и вариабельность систолического АД, что является ценным эффектом, так как повышенная вариабельность артериального давления повышает риск поражения органов-мишеней и положительно коррелирует с массой миокарда и аномальным структурно-функциональным состоянием левого желудочка, уровнем креатинина в крови, тяжестью ретинопатии и в целом увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений на 60–70% [3].

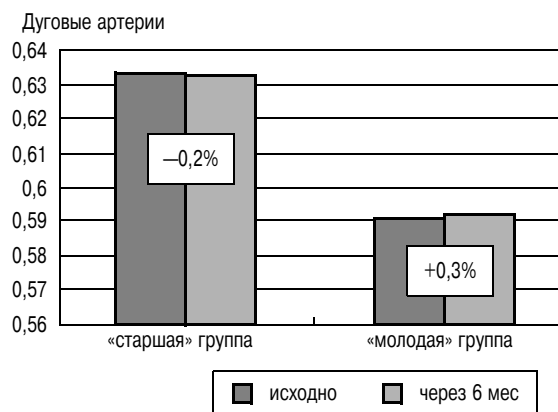
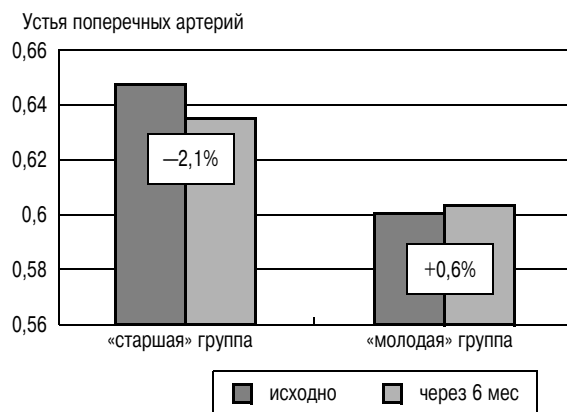
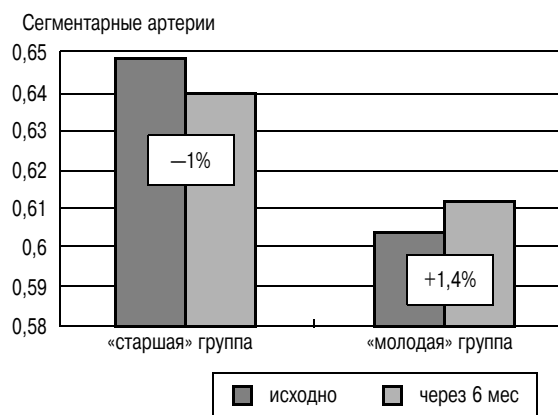
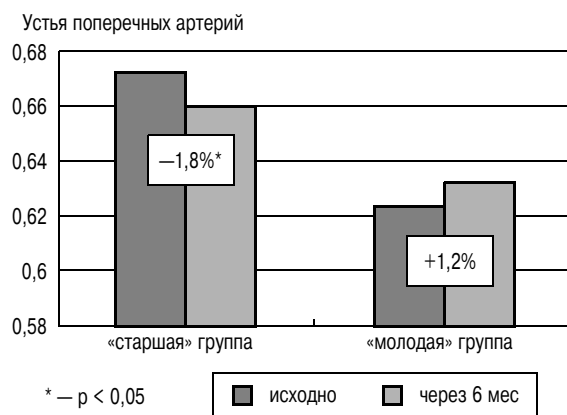


Рис. 3. Оценка почечной гемодинамики.

На фоне гипотензивной терапии у больных АГ молодого возраста гипертрофия миокарда лучше поддается обратному развитию, чем у лиц старшей возрастной группы. Значительно более выражена в этой группе нормализация систоло-диастолической функции левого желудочка. Это может объясняться развитием с возрастом миокардиофиброза [1]. Структура стенки сосудов с возрастом также подвергается перестройке. По данным проспективных исследований, увеличение толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий ассоциируется с поражением коронарных и церебральных сосудов, а также с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [10,12]. Так, на фоне гипотензивной терапии толщина этого комплекса снижается в обеих группах, но у более пожилых пациентов она остается все-таки статистически значимо большей, чем во 2-й группе. Отсюда можно сделать вывод о необходимости более раннего начала гипотензивной терапии, еще до развития ремоделирования в сердце и сосудах.

У больных 1-й группы наблюдаются более выраженные изменения почечного кровотока. Гипотензивная терапия этих пациентов приводила к улучшению показателей сосудистого сопротивления, что еще раз свидетельствует, что адекватный контроль АД способен замедлить прогрессирование нефроангиосклероза.

ВЫВОДЫ

Пациенты с артериальной гипертонией старшей возрастной группы имеют статистически значимые различия с более молодыми по выраженности диастолической дисфункции, вариабельности систолического АД и пульсовому АД, структурно-функциональному состоянию сосудов и почечной гемодинамике.

- Терапия артериальной гипертонии, начатая в молодом возрасте, способствует более выраженному обратному развитию ремоделирования сердца и сосудов, улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка.
- Адекватное снижение АД у пожилых пациентов с артериальной гипертонией способ-

ствует замедлению ремоделирования сердца и сосудов, снижая суммарный показатель риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшая прогноз болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алехин М.Н., Седов В.П. Факторы, влияющие на диастолическую функцию левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Тер. арх. 1996; 9: 23-26.
2. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Руководство по амбулаторно-поликлинической кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 398.
3. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М.; 1997.
4. Леонова М.В. Современный взгляд на конечные точки для оценки антигипертензивной терапии, Качественная клиническая практика 2002; 4: 18-22
5. Милотина Г.Н. Пожилой больной: Список лит. Нац. б-ка Респ. Карелия. Центр информ.-библи. поддержки здравоохранения. Петрозаводск; 2003. 25.
6. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС. Артериальная гипертония у лиц старших возрастных групп. Монография. М.: Медицинское информационное агентство, 2002. 448.
7. Российские рекомендации (второй пересмотр) «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии». Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение. М.; 2004.
8. Стародубов В.И., Хальфин Р.А., Баранов А.А. и др. «Врачам стационарных лечебно-профилактических учреждений». Информационные материалы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 64.
9. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-2572.
10. Crouse J.R., Raichlen J.S., Riley W.A. et al. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis: The METEOR Trial. JAMA 2007; 297: 1344-1353.
11. Kannel W.B., Wilson P.W.F., Zhang T.J. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. The interaction between hypertension, glucose intolerance, and CHD (coronary heart disease). Amer. Heart J. Suppl., 1991, 121 (4, 2), 1268-73.
12. Simon A., Garipey J., Chironi G. et al. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment on cardiovascular risk. J. Hipertens 2002; 20: 159-69.

Поступила 05.12.2008

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОВ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ БОЛЕЗНИ

А.Л. Хохлов, Е.В. Лейнова

*Ярославская государственная медицинская академия,
НУЗ Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО РЖД
Городское эндокринологическое отделение*

У пациентов различного возраста с тиреотоксикозом исследовано состояние сердечно-сосудистой системы. Установлено, что на тяжесть сердечно-сосудистых изменений, их обратимость и прогноз в большей мере влияет давность тиреотоксикоза. Пожилой возраст при этом имеет меньшее значение.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, пожилой пациент, сердечно-сосудистая система

Key words: thyrotoxicosis, elderly patient, cardiovascular system

Тиреотоксикоз встречается в 0,3–3,19% случаев [2,9,10]. Распространенность субклинического гипертиреоза в йоддефицитных областях может достигать 7,8% [2].

Гиперфункция щитовидной железы в пожилом возрасте может проявляться иначе, чем у молодых. Признаки, симптомы не столь отчетливы, менее специфичны; иногда сами пациенты не могут объяснить свои жалобы, а врачи — заподозрить тиреотоксикоз. Особенности тиреотоксикоза у пожилых пациентов являются потеря удовольствия от еды, тошнота, резкое снижение массы тела, нестабильность физиологических отправления (то запор, то понос), депрессия. Можно заподозрить онкопатологию, а о тиреотоксикозе даже не задуматься [12,13]. Тиреотоксикоз может проявиться ухудшением течения артериальной гипертензии (АГ) или «эффектом ускользания» от обычной терапии ИБС, нарушений сердечного ритма. Насторожить врача в отношении тиреотоксикоза могут такие клинические признаки, как заболевания щитовидной железы у членов семьи, давнее уве-

личение размеров железы, фибрилляция предсердий, остеопения, застойная сердечная недостаточность (необъяснимая другими причинами), применение амиодарона, йода (в любой форме), лития, предыдущие исследования с рентгеноконтрастными средствами [9,13]. При первичном обращении любого пожилого пациента к врачу можно рекомендовать определение тиреоидного гормона тироксина (T_4) и тиреотропного гормона гипофиза, а также их контроль один раз в 2–3 года. Показатели функции щитовидной железы у лиц среднего возраста столь же информативны и в отношении пожилых больных. Секреция тироксина (T_4) щитовидной железой с возрастом уменьшается, но замедляется его метаболизм и клиренс, поэтому концентрация T_4 в крови при старении не меняется. С возрастом уровень тиреотропного гормона тоже несколько снижается, но его средний уровень укладывается в границы нормы для более молодых, не препятствуя диагностике тиреотоксикоза.

Изменения сердечно-сосудистой системы остаются одними из самых частых и самых главных при данной патологии в отношении продолжительности жизни и риска фатальных осложнений (нарушений мозгового кровообращения, тромбоэмболий, хронической сердечной недостаточности). Поражение миокарда при избытке тиреоидных гормонов с его дисфункцией называется тиреотоксической кардиомиопатией. До сих пор отсутствуют статистические данные ее распространенности (ЕО5.9 по МКБ-10). Ее развитие связывают с пожилым возрастом [1,4].

В патогенезе сердечно-сосудистых нарушений при данной патологии имеет место увеличение β -адренорецепторов в предсердиях, синусно-предсердном узле, ускорение спонтанной диастолической релаксации в клетках этого узла вследствие нарушений энергетических процессов и изменения работы калий-натриевого насоса, усиление сократимости миокарда за счет повышения количества VI-миозина с высокой АТФазной активностью [4,7,14]. Сцинтиграфия миокарда с хлоридом таллия-201 у больных с тиреотоксикозом указывала на диффузные или мелкоочаговые изменения метаболической активности кардиомиоцитов, описываемых при дистрофии миокарда [5]. Для тиреотоксикоза характерны ускорение кровотока, увеличение минутного объема крови, ударного объема, снижение образования оксида азота (NO) эндотелием сосудистой стенки [4,6]. Таким образом, для тиреотоксикоза характерны дистрофия, со временем дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией левого желудочка, а затем и с его дисфункцией.

Цель работы: оценить изменения сердечно-сосудистой системы, возможность их обратного развития в зависимости от тяжести тиреотоксикоза, его длительности и возраста пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 25 пациентов (13 мужчин, 12 женщин) в возрасте 57–72 года (средний возраст $65 \pm 2,1$ года) (I группа). Контрольную (II) группу составили 25 пациентов в возрасте 45–53 лет (средний возраст $49 \pm 2,1$ года).

Анализировались амбулаторные карты (наличие сопутствующей сердечной патологии, длительность тиреотоксикоза), оценивались клинические характеристики (жалобы, анамнез, данные физи-

кального обследования пациентов), всем выполнялось УЗИ щитовидной железы, сердца с доплеро-ским картированием; определение трийодтиронина (T_3), свободного T_4 , тиреотропного гормона гипофиза в сыворотке крови иммуноферментным методом. Проводилось суточное мониторирование АД, ЭКГ. Все пациенты получали стандартную терапию тиреотоксикоза: тиреостатики (мерказолил, или тирозол, 30 мг/сут), кардиоселективные β -блокаторы (конкор 2,5–10 мг/сут, эгилок 25–100 мг/сут), ингибиторы АПФ (блокаторы A_1 -рецепторов при непереносимости ингибиторов), диуретики, антикоагулянты.

Сопоставлялись две группы пациентов с одинаковым уровнем тиреоидных гормонов в начале исследования и через год наблюдения. Клинически пациенты также мало отличались, но в I группе они были более старшего возраста (табл. 1).

В табл. 2 параметры сердечной деятельности до и после 12 мес наблюдения у пожилых пациентов, сопоставимых по возрасту, тяжести тиреотоксикоза, но отличающихся по длительности болезни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление показателей сердечной деятельности у пациентов разного возраста показало, что у более молодых (см. табл. 1) чаще

Таблица 1
Клинико-лабораторные показатели у пациентов в начале наблюдения и через год

Параметры	II группа	I группа
Св. T_3 исх., пмоль/мл	$6,7 \pm 0,6$	$6,8 \pm 0,7$
Через 12 мес	$2,8 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,3$
Св. T_4 исх., пмоль/мл	$42,1 \pm 1,1$	$41,6 \pm 1,2$
Через 12 мес	$13,0 \pm 0,8$	$12,9 \pm 0,9$
ТТГ исх., мкМЕ/мл	$0,2 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,01$
Через 12 мес	$1,3 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,3$
СТ, НЭС исх., n, %	14 (56)	12 (48)
Через 12 мес	3 (12)	4 (16)
МА исх	11 (44)	13 (52)
Через 12 мес	7 (28)	9 (36)
ХСН исх	20 (90,9)	23 (92)
Через 12 мес	8 (32)	12 (48)
I ФК исх	18 (72)	19 (76)
I ФК через 12 мес	7 (28)	11 (44)
II ФК исх	2 (8)	4 (16)
II ФК через 12 мес	1 (4)	1 (4)
III ФК исх	—	—
III ФК через 12 мес	—	—

Примечание. В табл. 1, 2: МА – мерцательная аритмия, СТ – синусовая тахикардия, НЭС – наджелудочковая экстрасистолия, $p < 0,05$.

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели у пациентов в зависимости от продолжительности некомпенсированного тиреотоксикоза

Показатели	I группа Длительность менее 2 лет	II группа Длительность более 2 лет
Св.Т ₃ исх., пмоль/мл	6,9 ± 0,6	6,8 ± 0,7
Через 12 мес	2,7 ± 0,3	2,6 ± 0,3
Св. Т ₄ исх., пмоль/мл	42,1 ± 0,9	41,7 ± 0,7
Через 12 мес	12,9 ± 0,8	12,7 ± 0,8
ТТГ исх., мкМЕ/мл	0,19 ± 0,01	0,2 ± 0,01
Через 12 мес	2,3 ± 0,1	2,1 ± 0,2
СТ, НЭС исх., п, %	16 (72,8)	8 (36,4)
Через 12 мес	9 (40,9)	6 (27,3)
МА исх.	6 (27,3)	14 (63,6)
Через 12 мес	3 (13,6)	12 (54,5)
ХСН исх.	17 (77,3)	21 (95,5)
ХСН через 12 мес	8 (36,4)	16 (72,7)
I ФК исх.	10 (45,5)	7 (31,8)
I ФК через 12 мес	6 (27,3)	10 (45,5)
II ФК исх.	7 (31,7)	13 (59,1)
II ФК через 12 мес	2 (9,1)	6 (27,3)
III ФК исх.	—	1 (4,5)
III ФК через 12 мес	—	—

Примечание. p < 0,01.

встречаются синусовая тахикардия, наджелудочковая экстрасистолия (56, и 48% у пациентов более старшего возраста). Мерцательная аритмия, напротив, чаще встречается у пожилых (52, и 44% у более молодых). Хроническая сердечная недостаточность часта в обеих группах (II группа – 90,9%, I группа – 92%); чаще отмечается ХСН I ФК (72 и 76%). Через 12 мес наблюдения ХСН сохранилась в II группе у 32% больных, во I группе – у 48%; уменьшилось и число больных с ХСН I ФК (II группа – 28%, I группа – 44%).

При сопоставлении показателей сердечной деятельности у пациентов пожилого возраста с разной длительностью тиреотоксикоза (табл. 2), установлено, что мерцательная аритмия чаще встречается во II группе (длительность >2 лет) – 63,6 и 27,3% в I группе. Хроническая сердечная недостаточность встречается чаще во II группе (95,5%), чем в I группе (77,3%); преобладает ХСН II ФК (59,1% – II группа, 31,8% – I группа) и у 4,5% больных II группы была ХСН III ФК. Через 12 мес наблюдения у 54,5% сохранилась мерцательная аритмия. Хроническая сердечная недостаточность отмечена у 72,7% пациентов.

ВЫВОДЫ

В процессе исследования установлено, что на тяжесть сердечно-сосудистых изменений, их обратимость и прогноз влияет в большей степени длительность некомпенсированного тиреотоксикоза. Пожилой возраст тоже оказывает влияние на изменения сердечно-сосудистых параметров, но в меньшей степени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Кониева М.Ю., Лукьянова И.В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе. *Consilium medicum*. 2003; 05 (11).
2. Быстрова Т.В., Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М. Состояние сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе. *Consilium medicum*. 2006; 1(3).
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998.
4. Килинский Е.Л., Славина Л.С. Поражение сердца при эндокринных заболеваниях. М.: Медицина; 1972.
5. Котова Г.А., Лившиц Г.Я. О поражении миокарда при гипер- и гипотиреозе. *Проблемы эндокринологии* 1992; 1.
6. Шустов С.Б., Киццын В.П. Особенности суточного распределения нарушений ритма у больных с эндокринными кардиомиопатиями. *Consilium medicum*. 2006; 1 (3).
7. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. *Thyroid*. 2007 Jul; 17 (7): 625-30.
8. Fazio S., Palmieri E.A., Lombardi G., Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res*. 2004; 59: 31-50.
9. Laurberg P., Pedersen K.M., Vestergaard H., Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goiter in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J. Inter. Med*.1991; 229: 415-420.
10. Parle J.V., Franklyn J.A., Cross K.W. et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentration in the elderly in the United Kingdom. *Clin. Endocrinol*. 1991; 34: 77-83.
11. Parle J.V., Maisonneuve P., Sheppard M.C. et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin: a 10-year cohort study. *Lancet*. 2001; 358: 861-865.
12. Poelman E.T., McAuliffe T.L., Van Houten D.R., Danforth E. Influence of age and endurance training on metabolic rate and hormones in healthy men. *Amer. J. Physiol*. 1990; 259: E 66-77
13. Sawin C.T., Chopra D., Fzizi F., et al. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA*. 1979; 242: 247-250.
14. Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A. et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *New Engl. J. Med*. 1994; 331: 1249-1252.

Поступила 05.12.2007

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

М.Е. Можейко, М.В. Потанина, Н.В. Сударева,
Н.Е. Семенова, А.В. Попова

*Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн –
Международный центр «Здоровое долголетие»,
Областной кардиологический центр по профилактике и лечению
артериальной гипертензии*

Обследовано 39 женщин пожилого возраста в период постменопаузы с артериальной гипертензией I–II степени и проявлениями климактерического синдрома. Им проводилось лечение гипотензивными средствами и гомеопатическим препаратом климактоплан. Их совместное применение сопровождалось положительной динамикой АД и уменьшением проявлений климактерического синдрома.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, климактерический синдром, гипотензивная терапия, климактоплан
Key words: hypertension, postmenopausal women, cardiovascular disease

В настоящее время отчетливо прослеживается тенденция к увеличению продолжительности жизни населения, что предполагает значительное увеличение в популяции доли пожилых людей. По данным ВОЗ, к 2030 г. в мире будет 1,2 млрд женщин в возрасте 50 лет и старше, и возрастающее число этих женщин будет жить несколько десятилетий после менопаузы. В России возрастная группа 40–69 лет представлена 26 млн женщин (Сметник В.П., 1995).

С увеличением продолжительности жизни повышается частота заболеваний и состояний, связанных в том числе и с прекращением выработки эстрогенов [1]. Утрата гормональной активности у женщин старших возрастных групп обуславливает нарушения липидного спектра крови (повышение уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглице-

ридов) [5,8], прогрессирование «приливно» синдрома, изменения в сосудах (снижение продукции простаглицлина, повышение уровня эндотелина, уменьшение эндотелийзависимой вазодилатации) [2,9]. В настоящее время эластические свойства магистральных артерий оценивают следующими показателями: растяжимость, жесткость, податливость, эластичность [4]. Жесткость и растяжимость стенки артерий, а также скорость пульсовой волны рассматривают в качестве независимых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Артериальная гипертензия относится к поздним обменным заболеваниям климактерия и является одной из составляющих так называемого постменопаузального метаболического синдрома [3]. В это понятие объединяются также андронное ожирение, инсулинорезистентность, сахарный

диабет типа 2 и постменопаузный остеопороз. Их сочетание у женщин в постменопаузном периоде позволяет отнести этих пациенток в группу высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Симптомы менопаузы могут оказывать отрицательное влияние на качество повседневной жизни женщин. В связи с прекращением продукции эстрогенов и прогестерона в яичниках женщины в этот период жизни у нее возникают симптомы, все многообразие которых объединяется в 3 симптомокомплекса:

– нейровегетативный: колебания АД, головная боль, сердцебиение, потливость, сухость кожи, приливы, нарушения сна,

– метаболический: ожирение, изменение функции щитовидной железы, сахарный диабет, дисгормональная гиперплазия щитовидной железы, жажда, атрофия гениталий,

– психоэмоциональный: утомляемость, снижение работоспособности, рассеянность, снижение памяти, раздражительность, плаксивость, нарушение аппетита, преобладающее депрессивное настроение, снижение полового влечения [7,10].

Гормонотерапия оправдана при умеренных и тяжелых симптомах менопаузы, таких, как приливы, ночная потливость, сухость влагалища, а также для профилактики остеопороза. Заместительная гормонотерапия может улучшать качество жизни женщин, однако необходимо учитывать риск тромбоза и других осложнений, который значительно варьирует в зависимости от возраста пациенток [3]. Важно учитывать возможность побочных эффектов гормональных препаратов у женщин с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности – с артериальной гипертонией. Основная задача терапии климактерического синдрома без заместительной гормонотерапии – достижение терапевтического и профилактического эффекта без онкологического риска и побочных реакций. Одним из альтернативных методов является использование гомеопатических препаратов, в частности, климактоплана (Сметник В.П., Карелина С.Н., 2001) [6]. В состав препарата входят 5 компонентов, которые оказывают аддитивное влияние на проявления климактерического синдрома.

Цель исследования: оценить динамику показателей суточного мониторирования АД, пока-

зателей жесткости сосудистой стенки и динамику климактерических симптомов у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузном периоде на фоне комбинированной антигипертензивной и гомеопатической терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В открытое исследование были включены 39 женщин (средний возраст $62,34 \pm 1,03$ года) с артериальной гипертонией I и II степени в период постменопаузы. Длительность АГ составляла более 10 лет. До включения в исследование всем пациенткам была подобрана гипотензивная терапия (β -блокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики, монотерапия или комбинированная) с достижением целевого АД $<140/90$ мм рт. ст. После стабилизации АД всем больным выполнялись его суточное мониторирование (диагностическая система «Валента», Россия) и исследование магистральных сосудов (артериограф «TensioClinic», Венгрия). С целью объективизации стабильности состояния на фоне гипотензивной терапии и без изменения доз гипотензивных препаратов через 2 недели повторяли суточное мониторирование АД и исследование магистральных сосудов. После повторного обследования всем пациенткам дополнительно назначался климактоплан 3 таблетки в сутки. В последующем женщин вызывали через 4, 8 и 12 недель для клинического обследования и анкетирования. Через 12 недель терапии гипотензивными препаратами с климактопланом всем пациенткам повторялись суточное мониторирование АД и исследование магистральных сосудов.

При анализе данных суточного мониторирования АД вычислялись стандартные показатели динамики и вариабельности АД. Жесткость сосудистой стенки оценивали по индексу аугментации и скорости пульсовой волны. Полученные данные оценивали по следующим критериям: индекс аугментации $<30\%$ – оптимальный, $30\% \leq \text{ИА} \leq 10\%$ – нормальный, $10\% \leq \text{ИА} \leq 10\%$ – повышенный, $\text{ИА} > 10\%$ – патологический; скорость пульсовой волны (СПВ): $<7\text{ м/с}$ – оптимальная, $7 \text{ м/с} \leq \text{СПВ} \leq 9,7 \text{ м/с}$ – нормальная; $10 \text{ м/с} \leq \text{СПВ} \leq 12 \text{ м/с}$ – повышенная, $\text{СПВ} > 12 \text{ м/с}$ – патологическая.

Наличие и выраженность симптомов климактерического синдрома определяли на основании анкеты, которую пациентки заполняли при каждом визите.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным анкетирования в процессе исследования у всех женщин-участниц отмечался регресс климактерических симптомов. Уже через 8 недель наблюдения зарегистрирована до-

Динамика климактерических симптомов на фоне терапии, %

Симптомы	Исходно	Через 8 недель	р	Через 12 недель	р
Сердцебиение	92,31	15,38	$p < 0,0001$	2,56	$p < 0,0001$
Жалобы со стороны сердца	4,00	1,05	$p < 0,0001$	1,00	$p < 0,0001$
Трудность засыпания	100,0	41,03	$p < 0,0001$	28,21	$p < 0,0001$
Физическое, душевное истощение	69,23	2,56	$p < 0,0001$	2,56	$p < 0,0001$
Приливы жара	4,08	2,46	$p < 0,0001$	1,77	$p < 0,0001$
Нервозность, раздражительность	3,10	1,05	$p < 0,0001$	0,95	$p < 0,0001$
Депрессивное состояние	3,41	1,13	$p < 0,0001$	1,03	$p < 0,0001$
Нарушение либидо	1,74	1,23	$p < 0,0001$	0,92	$p < 0,0001$
Снижение сексуальных потребностей	58,97	23,08	$p < 0,0001$	2,56	$p < 0,0001$
Сухость влагалища	1,03	0,90	Нд	0,87	$p < 0,05$
Снижение работоспособности	2,72	1,08	$p < 0,0001$	0,95	$p < 0,0001$

Примечание. р – по сравнению с исходным количеством.

стоверная положительная динамика по большинству жалоб пациенток (табл. 1). К 12-й неделе лечения все меньше женщин страдали от климактерических проявлений.

Таблица 2

Показатели суточного мониторирования АД

Показатели	Исходно	Через 2 недели	р
Суточная ЧСС, уд/мин:			
средняя	69,72	66,89	$< 0,01$
максимальная	126,82	120,18	$< 0,01$
САД сут.	129,64	127,54	Нд
ДАД сут.	79,95	77,07	Нд
САД день	132,68	129,93	Нд
ДАД день	81,34	80,53	Нд
САД ночь	120,78	118,34	Нд
ДАД ночь	70,24	69,35	Нд

Примечание. В табл. 2, 3 нд – недостоверно. ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

Таблица 3

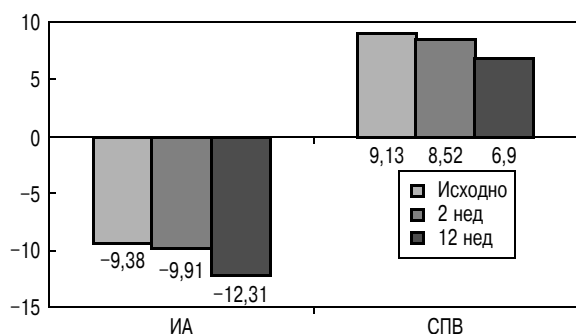
Показатели суточного мониторирования ЭКГ и АД на фоне терапии

Показатели	Исходно	Через 12 недель	р
Суточная ЧСС, уд/мин:			
средняя	66,89	65,20	Нд
максимальная	120,18	111,69	$< 0,001$
САД сут.	127,54	122,03	$< 0,0001$
ДАД сут.	77,07	69,16	$< 0,0001$
САД день	129,93	126,28	$< 0,001$
ДАД день	80,53	74,18	$< 0,001$
САД ночь	118,34	111,5	$< 0,0001$
ДАД ночь	69,35	60,79	$< 0,0001$

На протяжении исследования не зарегистрировано ни одного нежелательного явления.

По данным суточного мониторирования АД, проведенного после стабилизации АД и спустя 2 недели, основные параметры статистически не различались (табл. 2), хотя отмечалась незначительная тенденция к их уменьшению. Небольшое, но достоверное уменьшение средней и максимальной частоты сердечных сокращений, возможно, было связано с устранением вегетососудистых нарушений на фоне приема β -блокаторов.

Уже через 2 недели лечения по данным мониторирования АД отмечалось достоверное снижение среднесуточной и максимальной суточной частоты сердечных сокращений, а к концу наблюдения эти показатели уменьшились на 6,5 и 12% соответственно (см. табл. 2). Отмечалась положительная динамика показателей систолического и диастолического АД к 12-й неделе лечения: снижение среднего суточного систолического АД достигало 5,9% ($p < 0,0001$), а среднего суточного диастолического АД – 13,5% ($p < 0,0001$) (табл. 3). Среднее дневное систолическое АД снизилось к концу исследования на 4,8% ($p < 0,001$), а среднее ночное – на 7,7% ($p < 0,0001$), среднее дневное диастолическое АД уменьшилась на 8,8% ($p < 0,001$), среднее ночное – на 13,5% ($p < 0,0001$) по сравнению с исходными данными (см. табл. 3). Вышеописанные изменения, вероятно, были связаны с позитивным влиянием климактоплана на нейровегетативные проявления, что, по нашему мнению,



Динамика индекса аугментации (ИА) и скорости пульсовой волны (СПВ) в процессе лечения.

привело к уменьшению вариабельности АД и частоты сердечных сокращений (см. табл. 3).

В начале наблюдения, через 2 и 12 недель всем пациенткам исследовали магистральные сосуды методом артериографии. Представленные данные демонстрируют отчетливую тенденцию к снижению показателей жесткости сосудистой стенки – индекса аугментации и скорости распространения пульсовой волны (рисунок). Динамика этих показателей свидетельствовала, что на фоне комбинированной антигипертензивной и гомеопатической терапии улучшились упругоэластические свойства магистральных артерий.

ВЫВОДЫ

Климактоплан в лечении у женщин с АГ способствовал улучшению качества жизни пациенток, уменьшая проявления климактерического синдрома.

Совместное применение гипотензивных препаратов и климактоплана сопровождалось позитивной динамикой АД и показателей эластических свойств магистральных артерий.

Прием климактоплана не вызывал никаких побочных явлений.

Артериальная гипертензия – одна из наиболее значимых проблем постменопаузального периода у женщин. Наряду с проявлениями климак-

терического синдрома она существенно ухудшает качество жизни пациенток. Климактоплана в схеме терапии, снимая выраженность психоэмоциональных и нейровегетативных симптомов, существенно улучшает общее состояние женщин. Учитывая многолетний опыт применения препарата в развитых странах мира, данные клинических исследований, подтверждающих его эффективность и безопасность, препарат можно рекомендовать как в качестве монотерапии, так и в комплексной терапии климактерического синдрома у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балан В.Е., Елисева Н.А. Эпидемиология климактерических расстройств у женщин Москвы. *Акушерство и гинекология* 1995; 3: 49-50.
2. Быстрова М.М., Бритов А.Н., Горбунов В.М., Лебедев А.В., Елисева И.А., Сметник В.П., Сластен И.П. ЗГТ у женщин с артериальной гипертензией в пери- и постменопаузе: гемодинамические эффекты. *Тер. арх.* 2001; 73 (10): 33-38.
3. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 1998. 768с.
4. Недогада С.В., Чаляби Т.А., Марченко И.В., Брель У.А., Заремба Д.В., Кретов М.А. Изменение скорости пульсовой волны при артериальной гипертензии. *Кафедра терапии и семейной медицины ФУВ ВолГМУ. Вестник ВолГМУ.* 2005; 3 (15): 48-51.
5. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система. *Тер. арх.* 1999; 71 (10): 61-65.
6. Сметник В.П., Карелина С.Н. Селективные эстроген-рецепторные модуляторы. *Руководство по климактерию.* М.: МИА; 2001. 618-624.
7. Avis N.E., Brambilla D., McKiway S.M., Vass K.A. Longitudinal analysis of the association between menopause and depression. *Results from Massachusetts Womens Health Study. Ann-Epidemiol.* 1994, May; 4 (3): 214-220.
8. Losordo D.W. Estrogen receptors and cardiovascular disease. In: Messeril F.U. ed. *Hypertension in postmenopausal women.* New York: Marsel Dekker Inc.; 1996; 13-42.
9. Stimpel M., Zanchetti A., Walter de Gruyter. *Hypertension after Menopause.* Berlin-New York, 1997.
10. Warnecke G., Banzhaf A. *Syndroms. Der Kassenarzt,* 1987; Bd. 27: 30-34.

Поступила 05.12.2007

«ШКОЛА ДЛЯ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ» У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Е.Г. Лилеева, А.Л. Хохлов

*Научно-практический центр клинической фармакологии
Ярославской государственной медицинской академии*

Обследованы 62 пожилых пациента (возраст 60–75 лет) с артериальной гипертонией I–III степени, обратившихся в службу скорой медицинской помощи по поводу гипертонического криза. 36 из них прошли обучение в Школе здоровья.

Ключевые слова: артериальная гипертония, клиничко-экономическая эффективность, пожилой возраст
Key words: arterial hypertension, aged, effectiveness

Актуальность проблемы артериальной гипертонии (АГ) определяется ее высокой популяционной частотой, влиянием на состояние здоровья, работоспособность и продолжительность жизни населения [5,12]. Распространенность АГ составляет 15–25%, а у лиц старше 65 лет она превышает 50% [6]. Повышенное артериальное давление (АД), особенно систолическое, связано с увеличенным риском ИБС, инсульта, сердечной и почечной недостаточности. Общая смертность пациентов с АГ повышается в 2–5 раз, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – в 2–3 раза [7]. Неэффективно леченная АГ становится основной причиной гипертонических кризов у лиц пожилого и старческого возраста, которые во многом определяют исход болезни [4]. Одной из причин такого положения является отсутствие мотивации у пациентов к постоянному лечению, что связано с недостаточной информацией о своем недуге, отсутствием навыка самоконтроля, элементарных знаний о приеме лекарственных препаратов в сочетании с неудовлетворительным амбулаторным наблюдением пациентов [2,9].

Известно, что участие в образовательной программе улучшает знание пациентов о болезни, способствует сотрудничеству с врачом и приверженности к медикаментозному и немедикаментозному лечению. Все это является основой самоконтроля и улучшения качества жизни [8,10]. Особая важность обучения больных с АГ продиктована тем, что едва ли не у 50% из них повышение артериального давления происходит бессимптомно. С другой стороны, значительная часть больных лечиться предпочитает симптоматически, «снямая» приступ приемом препаратов и затем возвращаясь к обычному образу жизни. Таким образом, вопрос о том, будет ли больной самостоятельно измерять артериальное давление и регулярно принимать лекарственные средства (а это, как правило, 3–4 препарата ежедневно), несмотря на кажущееся хорошее самочувствие, зависит от того, насколько человек понимает смысл лечения [11,12]. К сожалению, врач на амбулаторном приеме, да и в стационаре, зачастую не располагает достаточным временем для подробной беседы о факторах риска, методах немедикаментозной профи-

лактики и лечения, что весьма важно для этих больных. Достичь эффективного контроля АД возможно только при активном и осознанном участии пациентов в процессе лечения. Различные методы терапевтического обучения позволяют повысить приверженность к гипотензивной терапии пациентов любого возраста [3]. Современный метод терапевтического обучения – Школа здоровья для больных АД. Телефонная поддержка пациентов увеличивает их информированность о заболевании и факторах риска артериальной гипертензии [8].

Применение обучающих программ имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение, способствует лучшей социальной адаптации пациентов с хронической патологией, уменьшает прямые и косвенные траты на лечение [2]. После обучения в школе расход на медицинское обслуживание (стационарная помощь, вызов скорой медицинской помощи) сокращается в 5–7 раз [9]. Внедрение Школы для пациентов с АД в реальную практику позволит получить значительный медицинский и социально-экономический эффект [1].

Цель исследования: оценить клиничко-экономическую эффективность индивидуальной школы пациента для больных с АД пожилого и старческого возраста на основании комплексного фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 62 пациента, обратившиеся по поводу АД, гипертонический криз на станцию скорой медицинской помощи г. Ярославля. Критерии включения в исследование: больные с АД I–III степени, риск 1–4, обратившиеся по поводу гипертонического криза (осложненного или неосложненного), в возрасте 60–75 лет на станцию скорой медицинской помощи г. Ярославля. Критерии исключения: возраст <60 лет и >75 лет, симптоматическая АД, дисциркуляторная энцефалопатия II–III стадии, отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Всем больным проводилось общеклиническое обследование, ЭКГ-исследование, суточное мониторирование АД, оценка качества жизни больных по 100-миллиметровой шкале и шкале SF-36, патронаж больных на дому и ведение индивидуального дневника пациента. Обучение проводилось индивидуально на базе Центральной подстанции скорой медицинской помощи г. Ярославля. Для занятий была выделена отдельная штатная единица: врач-

кардиолог. Вся программа обучения была рассчитана на 6 занятий по 2 академических часа. Занятия проходили один раз в месяц, телефонная поддержка проводилась пациентам 1 раз в неделю. Во время разговора контролировали правильность и регулярность исполнения врачебных назначений, регулярное измерение АД, соблюдение диеты, режима аэробной физической нагрузки, отказ от курения и алкоголя. Во время исследования горячая линия функционировала с 9 до 21 часа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На Центральной подстанции было проанализировано 62 карты вызовов больных с установленным диагнозом «артериальная гипертензия» в возрасте 60–75 лет. Из них к мужчинам было сделано 24 (38%) вызова, к женщинам – 38 (62%). Средний возраст пациентов составил $66,12 \pm 2,3$ года. У 58% (36 больных) имелась II группа инвалидности, у 5% (3 больных) – I группа. Средняя длительность АД $17,52 \pm 2,4$ года. У 8 (13%) больных была АД I степени, у 29 (47%) – II и у 25 (30%) – III степени тяжести согласно классификации ВНОК (2004 г.) 97% пациентов сообщили о наличии у них факторов риска, у 63% из них было более одного фактора риска. Наиболее частые – возраст, ожирение, дислипидемия, стресс и малоподвижный образ жизни (табл. 1).

У 82% (51 пациент) АД ассоциировалась с другими заболеваниями: сахарным диабетом, ИБС и нарушениями ритма сердца, ожирением, цереброваскулярной болезнью, заболеванием почек.

Таблица 1

Факторы риска у больных с АД

Фактор риска	Процент
Возраст:	64
м > 55 лет	
ж > 65 лет	
Наследственность	36
Ожирение	44
Сахарный диабет	12
НТГ	6
Дислипидемия	38
Курение	28
Малоподвижный образ жизни	68
Повышенное потребление соли	54
Стресс	72

При опросе установлено, что 36% (22 пациента) лечились не регулярно, 18% (12 пациентов) лечения не получали совсем. Около 13% пациентов (8 больных) применяли для лечения дешевые и малоэффективные препараты, такие, как адельфан, андипал, клофелин. Остальные пациенты чаще всего использовали ингибиторы АПФ – 46%, β-блокаторы – 16%, антагонисты кальция – 24% и 32% – мочегонные. Около 67% больных применяли сочетания этих препаратов.

Оценена приверженность пациентов к лечению. Низкая приверженность (соблюдение до 30% врачебных рекомендаций) обнаружена у 27% (17 пациентов); средняя (30–80%) – у 49% (30 пациентов); достаточная (более 80%) – у 24% (15 пациентов). Достоверно чаще тесное сотрудничество наблюдалось у женщин ($p < 0,05$). Достоверно чаще приверженность к терапии растет со степенью АГ. По длительности АГ достоверных различий в группах не обнаружено (табл. 2).

Оценивали эффективность внедрения Школы пациента с горячей линией для больных на догоспитальном этапе. Исходные характеристики (по данным клинического, инструментально-лабораторного исследования, психологического тестирования) пациентов были сопоставимы. В течение 6 мес пациенты получали адекватную антигипертензивную терапию. При сравнении I

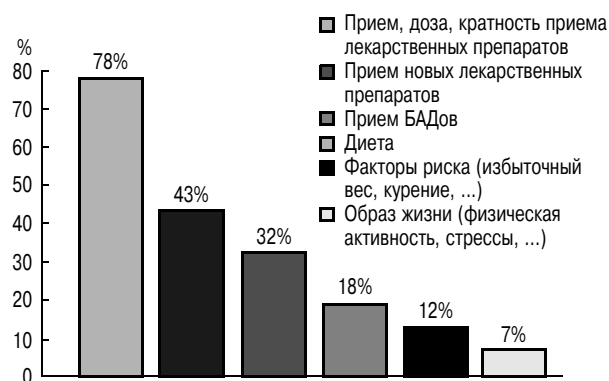


Рис. 1. Повод к обращению по телефону горячей линии.

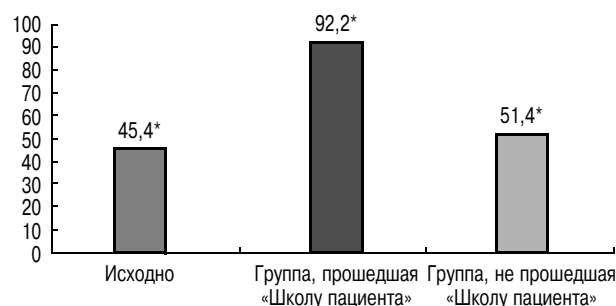


Рис. 2. Динамика знаний больных после окончания Школы.

На рис. 2, 3: * – $p < 0,05$ при сравнении I и II групп через 6 мес.

и II групп (прошедших Школу пациента и не прошедших ее) различий в терапии и установленной суточной дозе гипотензивных препаратов не было. Пациенты обращались по телефону горячей линии в среднем 19,1 раза за 6 мес исследования. Большинство звонков были связаны с вопросами приема препарата, дозы, кратности приема препаратов, применения новых лекарственных препаратов и биологически активных добавок (рис. 1). Реже больные звонили по вопросам диеты, коррекции факторов риска и изменению образа жизни. Время разговора по телефону в среднем составило $12,3 \pm 0,4$ мин. Основное количество звонков (73%) были обоснованы. Отмечена зависимость количества обращений от степени АГ: максимальное число звонков (46 и 37%) поступило от больных с АГ III и II степени.

Все больные заполняли специальные опросники до и после исследования. Уровень знаний в I группе через 6 мес вырос с 45 до 92%, тогда как во II группе он практически не изменился (рис. 2).

Таблица 2

Анализ приверженности больных к лечению

Фактор	Низкая (0–30% врачебных рекомендаций), n = 12	Средняя (30–80%), n = 31	Достаточная (более 80%), n = 20
Больные, %	27	49	24
Пол, n, %:			
женский	3 (8)*	20 (49)	16 (43)*
мужской	9 (38)*	11 (46)	4 (16)*
Длительность АГ, годы:			
<3, n, %	8 (46)	9 (30)	3 (21)
3–10, n, %	3 (19)	11 (37)	7 (46)
>10, n, %	6 (35)	10 (33)	5 (33)
Степень АГ:			
I	4 (50%)**	2 (7%)**	2 (8%)**
II	3 (37%)**	16 (57%)**	10 (38%)**
III	1 (13%)**	10 (36%)**	14 (54%)**

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ расчеты произведены методом χ-квadrата.

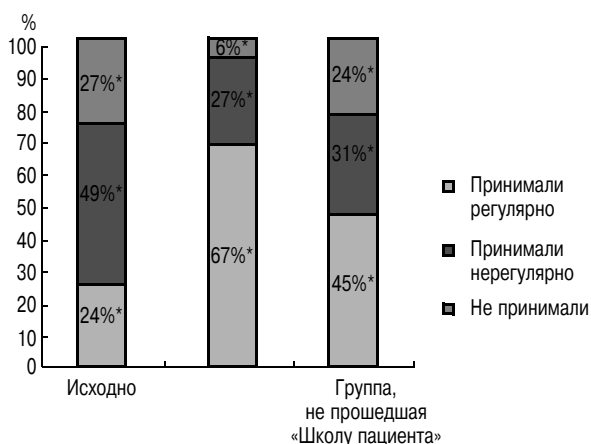


Рис. 3. Изменение доли больных с регулярной терапией после курса обучения в Школе пациента.

Отмечено и значительное увеличение доли больных на регулярной терапии: в I группе эта доля выросла с 24 до 67%, тогда как во II группе – до 45% ($p < 0,05$). В I группе доля больных, не получающих лечения, уменьшилась с 27 до 6%, во II группе практически не изменилась (рис. 3).

Под влиянием Школы пациента увеличился процент больных с регулярным самоконтролем АД: с 48 до 81%.

Показатели суточного мониторирования АД исходно среди пациентов достоверно не отличались, при мониторировании через 6 мес. в I и II группах отмечено стабильное снижение дневного АД как систолического, так и диастолического, но достоверно чаще более низкие цифры АД были в I группе ($p < 0,05$). Достоверно чаще снижение ночного АД наблюдалось лишь в I группе, когда как во II группе показатели АД не изменились ($p < 0,05$).

Среднесуточное снижение частоты сердечных сокращений достоверно чаще наблюдалось во II группе ($p < 0,05$). Снижение среднесуточных значений систолического и диастолического АД в I группе составило $\Delta\text{САД}_{24} = -14,34$ мм рт. ст. ($p < 0,05$); $\Delta\text{ДАД}_{24} = -20,95$ мм рт. ст. ($p < 0,05$); во II группе $\Delta\text{САД}_{24} = -5,45$ мм рт. ст. ($p < 0,05$); $\Delta\text{ДАД}_{24} = -1,02$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Достоверных различий в вариабельности ночных и дневных цифр АД не было (табл. 3).

Таблица 3

Показатели суточного мониторирования АД

Показатели	I группа			II группа		
	Исходно	Через 6 мес	Δ , %	Исходно	Через 6 мес	Δ , %
Суточное АД, мм рт. ст.						
САД	174,4 ± 7,6*	149,4 ± 7,1*^	-14,34*	168,9 ± 7,5*	159,7 ± 7,3*^	-5,45*
ДАД	98,3 ± 5,9*	87,4 ± 5,7*^	-20,95*	97,6 ± 5,9*	96,8 ± 5,8*^	-0,8*
Среднее АД	117,2 ± 6,4*	94,9 ± 5,9*^	-19,03*	109,8 ± 6,3*	102,7 ± 6,0*^	-6,47*
Суточн. ЧСС	88,2 ± 5,7	75,5 ± 5,3	-14,4	87,9 ± 5,6	79,2 ± 5,4	-9,89
Дневное АД, мм рт. ст.						
САД	176,4 ± 7,5*	146,4 ± 7,1*^	-17,01*	173,6 ± 7,5*	161,2 ± 7,4*^	-7,15*
ДАД	99,9 ± 6,0*	87,3 ± 5,7*^	-12,62*	98,7 ± 5,9*	94,8 ± 5,8*^	-3,9*
Среднее						
Дневная ЧСС	112,3 ± 6,3*	95,6 ± 6,0*^	-14,88*	118,3 ± 6,5*	109,7 ± 6,2*^	-7,27*
Вар. АД дн., мм рт. ст.						
САД	16,4 ± 0,74	14,9 ± 0,71	-9,15	15,23 ± 0,72	14,6 ± 0,71	-4,14
ДАД	13,1 ± 0,67	12,1 ± 0,65	-7,64	14,9 ± 0,71	13,8 ± 0,69	-7,39
Ночное АД, мм рт. ст.						
САД	150,4 ± 7,1*	129,2 ± 6,7*^	-14,1*	152,6 ± 7,2	158,3 ± 7,3^	+3,61*
ДАД	88,7 ± 5,7*	71,1 ± 5,1*^	-19,85*	89,9 ± 5,7	90,8 ± 5,6^	+0,99*
Среднее	96,4 ± 5,9*	86,4 ± 5,7*^	-10,63*	97,5 ± 5,9	101,4 ± 5,9^	+3,85*
Ночная ЧСС	74,1 ± 5,3	72,2 ± 5,2^	-2,57	80,5 ± 5,4	64,2 ± 4,9^	-16,3*
Вар. АД ноч., мм рт. ст.						
САД	13,6 ± 0,69	12,1 ± 0,65	-11,03	14,4 ± 0,7	13,9 ± 0,6	-3,48
ДАД	12,1 ± 0,63	10,7 ± 0,62	-11,58	11,2 ± 0,63	10,2 ± 0,61	-8,93
САД, %	44,4 ± 1,07	34,2 ± 0,95	-22,98	42,1 ± 0,99	37,2 ± 0,99	-11,64

Примечание: * $p < 0,05$ – при сравнении показателей I и II группы исходно и через 6 мес; ^ $p < 0,05$, – при сравнении I и II групп через 6 мес. ЧСС – частота сердечных сокращений. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Все больные вели дневник самоконтроля АД. Через 6 мес в I группе 44% больных достигли целевого АД, тогда как во II группе – лишь 14% ($p \leq 0,05$).

Для оценки качества жизни среди пациентов была использована визуально-аналоговая шкала и опросник SF-36. В I группе отмечено значительное улучшение качества жизни по 100-миллиметровой шкале (38,41–78,63) в сравнении со II группой (34,72–47,76) (табл. 4).

При сравнении больных I и II групп отмечено снижение обращений в поликлинику в 3 раза; в службу скорой помощи в 6 раз; числа госпитализаций в 2 раза ($p < 0,05$).

Школа пациента продемонстрировала высокую эффективность в плане повышения информированности больных, увеличения доли больных с постоянной и адекватной терапией, увеличения процента больных с регулярным самоконтролем артериального давления. Оказа-

ние телефонной поддержки пациентам с АГ увеличивает их информированность о болезни и факторах ее риска.

Проведен клинико-экономический анализ эффективности Школы пациента с телефонной поддержкой за 6 мес. Сравнивались I и II группы пациентов. Как видно из табл. 5, затраты на единицу эффективности в I группе в 6 раз ниже, чем во II. Наиболее экономически приемлемым с учетом коэффициента «затраты/эффективность» для снижения обращений в поликлинику является Школа пациента: $CER_{\text{прошедшие}} = 50,95$, $CER_{\text{не прошедшие}} = 97,79$; снижения госпитализаций – $CER_{\text{прошедшие}} = 109,25$, $CER_{\text{не прошедшие}} = 210,25$; снижения обращений в скорую помощь – $CER_{\text{прошедшие}} = 104,33$, $CER_{\text{не прошедшие}} = 200,24$. Наиболее экономически приемлемы с учетом коэффициента «затраты/полезность» по 100-миллиметровой шкале $CUR_{\text{прошедшие}} = 42,01$, $CUR_{\text{не прошедшие}} = 153,97$.

Таким образом, по данным анализа «затраты–эффективность» и «затраты–полезность», у пациентов I группы, где проводилась «школа пациента» с применением «горячей линии», с точки зрения антигипертензивной эффективности и улучшения качества жизни пациентов наиболее предпочтительна эта форма обучения.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частыми факторами риска у лиц пожилого и старческого возраста были ожирение, повышенное потребление соли, дислипидемия, стресс и малоподвижный образ жизни.

2. Частое кризовое течение АГ связано, прежде всего, с отсутствием адекватной антигипертензивной терапии и ответственного самолечения пациентов пожилого и старческого возраста. У 36% больных причиной криза была нерегулярная антигипертензивная терапия, у 18% – отсутствие лечения. Во II группе наблюдения достаточная приверженность к антигипертензивной терапии имела место лишь у 24% больных.

3. Обучение в Школе пациента с АГ с телефонной поддержкой пациентов показало: информированность о факторах риска выросла в 2 раза; ежедневный контроль АД пациентами увеличился в 1,8 раз; достижение целевого АД

Таблица 4

Оценка качества жизни по 100-миллиметровой шкале

Группа	Исходно M ± m	Через 6 мес., M ± m	Δ, %
I, n = 31	38,41 ± 0,97	78,63 ± 0,82*	±52,16%
II, n = 31	34,72 ± 0,95	47,76 ± 1,01*	±27,31%

Примечание. * – $p < 0,05$.

Таблица 5

Коэффициент «стоимость–эффективность», достижение целевого АД, %

Наименование затрат	I группа, n = 31	II группа, n = 31
Госпитализация, руб.	5040	10 080
Амб. обращения, руб.	11 730	32 890
Вызовы СМП, руб.	16 400	95 120
Затраты на АГП, руб.	76 380	72 180
Стоимость болезни, руб.	109 550	210 270
Средние затраты на одного пациента (С), руб.	3534	6783
Эффективность (Ef)*	44%**	14%**
Затраты на единицу эффективности (CER = DC/Ef)	80,3	484,5

Примечание: * – критерий эффективности лечения – достижение целевого АД; ** – $p < 0,05$. СМП – скорая медицинская помощь, АГП – антигипертензивная терапия.

увеличилось в 3,7 раз; экстренная госпитализация в связи с АГ уменьшилась в 2,2 раза, обращение в поликлинику — в 2,6 раза, в службу скорой медицинской помощи — в 6,3 раза.

4. По данным анализа «затраты—эффективность» и «затраты—полезность», для достижения клинического эффекта (достижение целевого АД, снижение обращений в поликлинику, стационар и службу скорой помощи, улучшение качества жизни) экономически целесообразно применение Школы пациента для больных АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М. Клиническая и экономическая эффективность работы школы больного ГБ. *Клин. мед.* 2003; 6: 59-60.
2. Балкаров И.М., Шоничев Д.Г., Козлова В.Г. и соавт. Некоторые подходы к повышению качества лечения пациентов с артериальной гипертонией (опыт «Школы пациента с артериальной гипертонией»). *Тер. арх.* 2000; 1: 47-51.
3. Брюханов А.Н., Лукьяненко П.Т., Петрова А.С. «Школа гипертоника» в поликлинике. *Врач* 1998; 10: 19-20.
4. Голиков А.П. Гипертонические кризы в пожилом и старческом возрасте. *Клин. мед.* 1988; 6: 42-47.
5. Сидоренко Е.А., Преображенский Д.В. Лечение артериальной гипертензии, Медицинский центр Управления делами президента РФ. М., 2005.
6. *Терапевтический справочник Вашингтонского Университета.* Под ред. Nancy R Baird. М., 1995; 99-106.
7. Amery A., Birkenhager W.H. European working party on high blood pressure in the elderly trial. *Amer. J. Med.* 1991; 90 (suppl. SA): 1-64.
8. Contreras E., Casado Martinez J.J., Ramos Pyrez J., Sbenz Soubrier S., Moreno Garcha J.P. Trial of the efficacy of Health education programs on therapeutic compliance in arterial hypertension. *Aten Primaria* 1998; 21 (4): 199-204.
9. Dubiel M., Cwynar M., Januszewicz A., Grodzicki T. Patient's education in arterial hypertension. *Ann Intern. Med.* 2006 Aug 1; 145 (3).
10. Kyngas H., Lahdenpera T. Compliance of patients with hypertension and associated factors. *J. Adv. Nurs* 2005; 29: 832-9.
11. McCormack P.M., Lawlor R., Donegun C., Oneill D., Smith S., Moroney C. et al. Knowledge and attitudes to prescribed drugs in young and elderly patients. *Irish. Med. J.* 1997; 90: 29-30.
12. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J. Hypertension* 2003; 21 (6): 1011-1053.

Поступила 05.12.2008



ВЫШЛА В СВЕТ НОВАЯ КНИГА!

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

3-е издание дополненное, с приложениями

Под редакцией профессора П.А. Воробьева

Издательство НЬЮДИАМЕД

2008 г.

Это издание в 2 раза больше по объему предыдущего

Монография — размышления о качестве медицинской помощи, современном состоянии здравоохранения, рациональных путях его развития. Впервые представлен академический анализ систем лекарственного обеспечения в США, странах Западной и Восточной Европы в сравнение с отечественной системой. Подробно изложена методология фармакоэкономических (клинико-экономических) исследований, моделирования, методов принятия решений. На многочисленных примерах показаны достижения российских экспертов. **Большой раздел посвящен проведению клинико-экономического анализа в медицинской организации, созданию больничного формуляра, стандартов, расчета стоимости медицинских услуг и обоснования тарифов на медицинскую помощь.**

Книга адресована главным врачам, начмедам, клиническим фармакологам, членам формулярных комиссий.

М.: Издательство «Ньюдиамед», 2008 г.: 778 с., ISBN 978-5-88107-065-6, формат 60×90/16, твердый переплет, цена 1200 руб., цена с почтовыми услугами 1400 руб. (цена включает НДС 10%).

Адрес: 115446, Москва, Коломенский проезд, 4, ГРБ № 7, Издательство «Ньюдиамед»

Тел./факс: 8-499-782-31-09, 8-495-609-13-57

E-mail: mtpndm@dol.ru, www.rspor.ru, www.zdravkniga.net, www.zdrav.net

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПОЖИЛЫХ

Л.А. Егорова, А.В. Данилов, Т.В. Рябчикова, Л.М.Семенова

ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия,
НУЗ «Отделенческая больница на ст. Иваново» ОАО РЖД

Система немедикаментозного лечения, включающая пролонгированное обучение, физическую реабилитацию, усовершенствованную программу динамического наблюдения, которая может успешно реализовываться медицинскими сестрами при расширении их обязанностей, дополняющая адекватную медикаментозную терапию, способствует повышению не только клинической эффективности лечения пожилых больных с сердечной недостаточностью, но и качества их жизни, и имеет большое медико-социальное и клиничко-экономическое значение.

Ключевые слова: пожилые пациенты, хроническая сердечная недостаточность, немедикаментозное лечение
Key words: old patients, chronic heart failure, nonmedicine treatment

Последнее время большое внимание уделяется немедикаментозному лечению больных с хронической сердечной недостаточностью [1,2]. Однако для пациентов пожилого и старческого возраста, среди которых она наиболее распространена [3,4], оно разработано недостаточно.

Целью нашего исследования было совершенствование тактики лечения больных пожилого и старческого возраста с этим заболеванием введением системы немедикаментозного лечения и наблюдения с активным участием среднего медицинского персонала, а также оценка ее клинической и клиничко-экономической эффективности.

Для исследования были сформированы две группы больных. В группу вмешательства вошли 137 больных, находившиеся под наблюдением по предложенной системе, в группу сравнения – 50 больных, которые наблюдались в общей лечебной сети.

Средний возраст пациентов составил $72,5 \pm 6,2$ и $71,2 \pm 5,3$ года; в обеих группах пре-

обладали женщины. Достоверных различий по медико-социальным показателям, наличию заболеваний сердечно-сосудистой системы, длительности хронической сердечной недостаточности и другим изучаемым параметрам в группах не отмечалось (табл. 1).

Медикаментозное лечение в группах было адекватным и соответствовало принципам лечения заболевания: больные принимали ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, мочегонные препараты (табл. 2).

Немедикаментозное лечение данных больных использовалось врачами недостаточно. Части пациентов рекомендовались отдельные элементы: диетические ограничения, отказ от вредных привычек, контроль массы тела (табл. 3). Во врачебных рекомендациях не было физической реабилитации.

Предварительное исследование выявило особенности больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью (структурно-функциональные изменения серд-

ца, психологические и поведенческие особенности, низкое качество жизни, а также недостаточное использование врачами немедикаментозных методов лечения) и позволило предложить систему немедикаментозных мероприятий, направленных на решение проблем.

Система включала:

1) школу для пациентов с хронической сердечной недостаточностью с последующим пролонгированным обучением;

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Параметры	Группа вмешательства, n = 137	Группа сравнения, n = 50
Инвалидность I, II группы, %	18,2	17,8
Этиология СН, %:		
ИБС	18,2	14,3
АГ	16,8	17,8
ИБС + АГ	65,0	67,9
Длительность СН, %:		
< 5 лет	72	68
> 5 лет	28	32
ФК СН, %:		
I	23	25
II	41	42
III	35	34
ИМТ, кг/м ²	29,3 ± 5,1	27,1 ± 3,2

Таблица 2

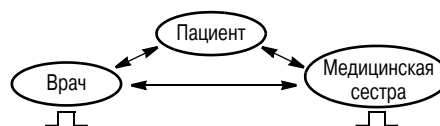
Медикаментозное лечение пациентов

Группа препаратов	Группа вмешательства, n = 137		Группа сравнения, n = 50		p
	абс.	%	абс.	%	
Ингибиторы АПФ	124	90,5	46	92,0	0,702
β-Адреноблокаторы	48	35,0	24	48,0	0,153
Диуретики	98	72,0	34	68,0	0,087

Таблица 3

Немедикаментозное лечение пациентов

Факторы	Назначения врачей, %	Выполнение врачебных назначений больными, %
Ограничение потребления соли	65	42
Ограничение потребления жидкости	65	42
Прекращение курения	40	10
Прекращение употребления алкоголя	42	11
Назначение физической нагрузки	0	0
Контроль массы тела	20	4



- > Клинико-функциональная диагностика
- > Назначение медикаментозного и немедикаментозного лечения
- > Решение вопроса о возможности физической реабилитации
- > Назначение индивидуального двигательного режима физической реабилитации

- > Проведение занятий в Школе больных
- > Оценка освоения навыков самоконтроля заболевания
- > Определение исходной толерантности к физической нагрузке
- > Обучение больных методике физ. нагрузок и способу самоконтроля на фоне выполнения нагрузок
- > Контроль клинических параметров на фоне выполнения нагрузок
- > Изменение этапов и периодов реабилитации в пределах назначенного двигательного режима
- > Динамическое сестринское наблюдение

Рис. 1. Организация системы немедикаментозного лечения больных.

2) усовершенствованную программу физической реабилитации:

- режим ходьбы низкой интенсивности,
- дифференцированный подход к ее выбору на основании клинико-функциональных особенностей больных,
- условия смены периодов двигательного режима,
- сроки контроля и критерии эффективности физической реабилитации;

3) усовершенствованное динамическое наблюдение: этапы наблюдения, методы контроля эффективности лечения, объем работы медицинских сестер.

Для реализации комплекса немедикаментозных мероприятий привлекались медицинские сестры, которые участвовали в обучении больных (для этого была разработана программа обучения медицинских сестер по совершенствованию работы с данной категорией больных); в проведении физической реабилитации (с обучением больных методике занятий) и усовершенствованного динамического наблюдения.

Организация системы немедикаментозного воздействия и мероприятий, которые проводят врач и медицинская сестра, представлена на рис. 1.

Дизайн исследования (рис. 2): в течение года пациентам проводилось обследование каждые 3 мес.

Влияние немедикаментозного лечения оценивали комплексно. Клиническую эффективность изучали с учетом степени выраженности клинических симптомов по шкале оценки кли-

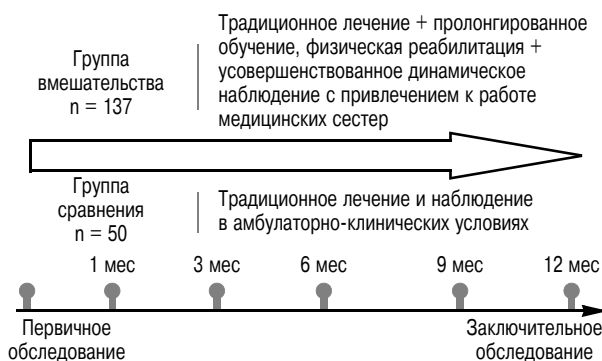
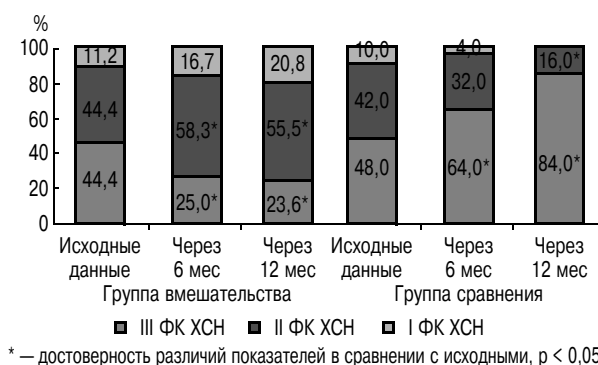


Рис 2. Дизайн исследования.



* — достоверность различий показателей внутри группы,
 # — достоверность различий показателей между группами, $p < 0,05$



* — достоверность различий показателей в сравнении с исходными, $p < 0,05$

Рис. 3. Клиническая эффективность системы немедикаментозного лечения: динамика клинического состояния (ШОКС), изменения структуры функциональных классов СН внизу.

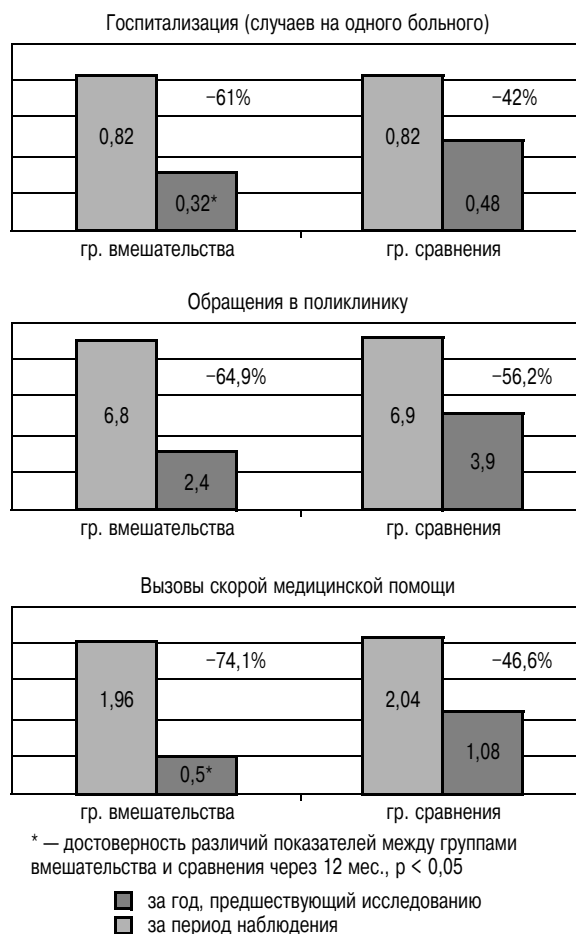
нического состояния (ШОКС) [3,6], изменения толерантности к физической нагрузке, уровня повседневной двигательной активности, частоты госпитализации, обращаемости в поликлинику, вызовов скорой медицинской помощи. Результаты обучения изучали по информированности больных о заболевании, мотивации к улучшению собственного состояния, приверженности лечению. Влияние на качество жизни пациентов исследовали с помощью международных опросников. Клинико-экономическую эффективность оценивали методами клинико-эко-

номического анализа: «стоимость болезни» и «затраты—выгода» [5].

В результате проведения немедикаментозных мероприятий у больных уменьшилась выраженность клинических симптомов. Так, с 6-го месяца наблюдения достоверно улучшился показатель по ШОКС, полученный эффект сохранялся при дальнейшем наблюдении. Произошли положительные изменения и в динамике функциональных классов и физической работоспособности (рис. 3). В группе вмешательства с 6-го месяца наблюдения уменьшилось число больных III ФК СН и увеличилось число пациентов II ФК СН, что позволило уменьшить дозы лекарственных препаратов.

Совершенствование терапии способствовало снижению частоты госпитализаций, уменьшению обращаемости в амбулаторно-поликлинические учреждения, снижению количества вызовов скорой медицинской помощи (рис. 4).

В результате обучения больных достоверно увеличилось число пациентов, информирован-



* — достоверность различий показателей между группами вмешательства и сравнения через 12 мес., $p < 0,05$

■ за год, предшествующий исследованию
 □ за период наблюдения

Рис. 4. Медико-социальная эффективность лечения больных.

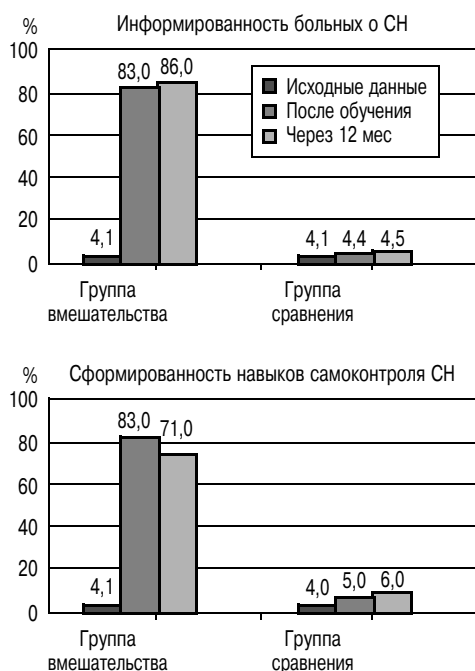


Рис. 5. Результаты обучения больных.

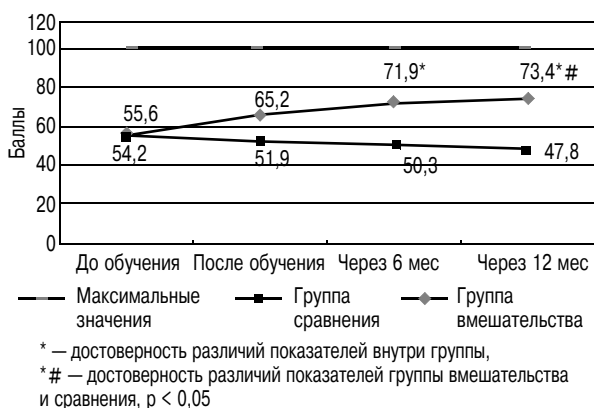


Рис. 6. Динамика мотивации к улучшению собственного состояния больных (процент максимального значения).

ных о заболевании, владеющих способами самоконтроля, как сразу после обучения, так и в течение года, в отличие от группы сравнения (рис. 5).

Уровень мотивации к улучшению собственного состояния у пациентов группы вмешательства, в отличие от группы сравнения, существенно повышался с 6-го месяца наблюдения и сохранялся к 12-му (рис. 6).

Достоверно повысилась и приверженность больных медикаментозному лечению (рис. 7). Сразу после обучения число пациентов, регулярно принимающих препараты, увеличилось до 95%. Через год в группе вмешательства число регулярно лечащихся больных оставалось достаточно высоким — 78%. Различий данного пара-

метра за время наблюдения в группе сравнения не было.

Отмечены преимущества применения предложенной нами системы лечения больных в отношении коррекции качества жизни. С 6-го месяца наблюдения улучшился общий показатель качества жизни у пациентов группы вмешательства (рис. 8). У данных больных наблюдались также существенные положительные изменения в физическом и эмоциональном компонентах качества жизни, причем физическая составляющая изменялась в более ранние сроки и более интенсивно, чем эмоциональная.

Клинико-экономическая эффективность состояла в сокращении «стоимости болезни» в 2,4 раза, в группе сравнения — в 1,7 раза за счет снижения трат на амбулаторную, госпитальную и неотложную помощь.

Общий экономический эффект составил 658,4 руб. на одного больного с хронической сердечной недостаточностью в год.

Повышение результативности вложенных средств, вычисленное с помощью показателя

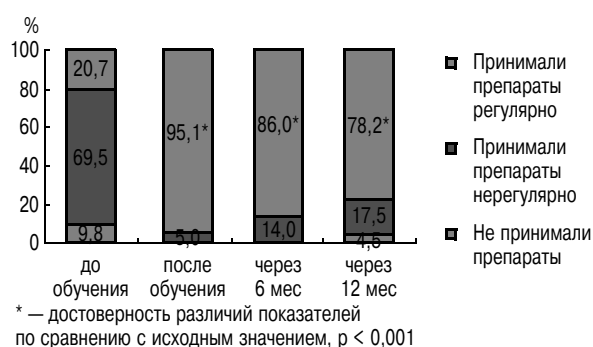


Рис. 7. Динамика приверженности больных к медикаментозному лечению.

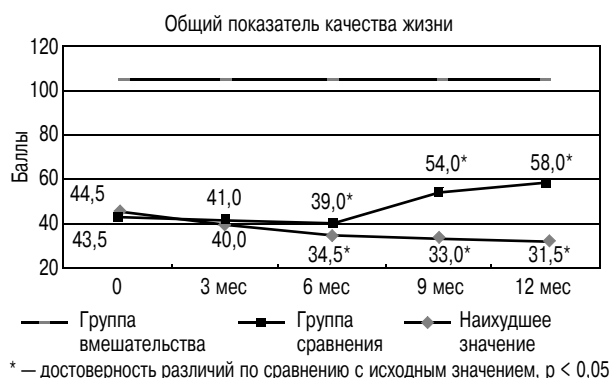


Рис. 8. Оценка влияния немедикаментозного лечения на качество жизни больных ХСН (MLHFQ).

«затраты—выгода»: на каждый вложенный 1 рубль был получен экономический эффект 3,53 руб.

Таким образом, система немедикаментозного лечения, включающая пролонгированное обучение, физическую реабилитацию, усовершенствованную программу динамического наблюдения, которая может успешно реализовываться медицинскими сестрами при расширении их обязанностей, дополняя адекватную медикаментозную терапию, способствует повышению не только клинической эффективности лечения пожилых больных с сердечной недостаточностью, но и качества их жизни, и имеет большое медико-социальное и клиничко-экономическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. Вопросы немедикаментозного лечения пациентов, страдающих сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность 2001; 2 (1): 35-36.
2. Арутюнов Г.П. Физическая реабилитация больных с недостаточностью кровообращения: проблемы и перспективы. Кардиология 2001; 4: 78-82.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика; 2001. 266.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. Сердечная недостаточность 2002; 3 (2): 57-58.
5. Воробьев П.А., Авксентьева А.С., Юрьев А.С., Сура М.В. Клиничко-экономический анализ. М.: Ньюдиамед; 2004. 404.
6. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Сердечная недостаточность 2007; 8(1): 4-41.

Поступила 10.09.2007

Уважаемые господа!

**В 2008 году издательство «Ньюдиамед» начинает выпуск нового журнала
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Журнал будет продолжать линию «Международного журнала медицинской практики», прекратившего издание в 2007 г. (<http://www.mediasphera.ru/journals/practik/>). Эта линия состоит в последовательном продвижении в медицинскую практику научных эпидемиологических подходов. Цель журнала — сделать решение всех вопросов медицинской практики и управления здравоохранением, основанными на доброкачественных научных данных; сделать медицину, основанную на научных доказательствах, реальностью нашей жизни.

В журнале:

- информирование читателей о наиболее важных исследованиях в медицине и общественном здоровье;
- освещение ключевых вопросов методологии медицинских исследований в доступной для врачей форме;
- самые высокие стандарты объективности и независимости информации;
- уделение особого внимания:
 - вопросам общемедицинского значения;
 - информационному обеспечению врачей;
 - информационной поддержке решений;
 - средствам эффективного использования информации в обеспечении деятельности врачей и медицинских организаций.
- освещение проблем, представляющих важность для врачей всех специальностей.

Главным объединяющим фактором будет внимание к качеству исследований, к научной обоснованности предлагаемых решений.

Подписаться на наш журнал вы можете:

1. Через агентство РОСПЕЧАТЬ, каталог «ГАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ» Индекс журнала — 19413.
2. Через редакцию журнала, заполнив бланк-заказ и оплатив указанную сумму (журнал высылается по Вашему адресу в конверте).

Бланк-заказ на подписку журнала на 2008 год в редакции (журнал высылается по Вашему адресу в конверте).

Ваш адрес просим указывать ПЕЧАТНЫМИ буквами.

Ф.И.О. подписчика	Почтовый адрес доставки (индекс обязательно)	1 полугодие		2 полугодие	
		1	2	3	4
Номера журнала					
Цена одного номера в руб.					
		500	500	500	500
ИТОГО (впишите сумму):					

НАШИ РЕКВИЗИТЫ: Банк получатель: АКБ «Стратегия» (ОАО), ИНН 770 224 522 0, БИК 044 579 505, КПП 770 201 001, К/с 301 018 100 000 000 005 05, Р/с 407 028 105 000 000 004 85.

Квитанцию о переводе оплаченной Вами суммы и бланк-заказ высылайте по нашему адресу:

115446, Москва, Коломенский проезд, 4, ГКБ № 7, Издательство «Ньюдиамед».

При необходимости, издательство выставляет счет. Тел./факс: (499) 782-31-09, (495) 609-13-57

E-mail: mtpndm@dol.ru, balch@dol.ru, www.zdravkniga.net, www.zdrav.net, www.rspor.ru.

В платежном поручении и в почтовом переводе обязательно указать:

- в графе «Получатель» — ООО «МТП Ньюдиамед»;
- в графе «Назначение платежа» — адрес доставки,
- стоимость дана с учетом НДС (10%).

ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА У ПОЖИЛЫХ: ФАКТОРЫ РИСКА И ПРИЧИНА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА

В.В. Савилова, В.Т. Долгих, А.И. Кондратьев, А.В. Торопов

*Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск
Омская государственная медицинская академия*

Ретроспективный анализ 201 истории болезни пациентов, поступивших в кардиологическое отделение с диагнозом острого инфаркта миокарда и умерших в различные сроки, и данные патологоанатомического исследования показали, что предиктором неблагоприятного исхода болезни был возраст старше 60 лет у мужчин и 70 лет – у женщин. Среди факторов риска у мужчин преобладали табакокурение и артериальная гипертензия, а у женщин – ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертензия. При первичном остром инфаркте миокарда преобладало обширное поражение левого желудочка, а при повторном – инфаркт миокарда передней локализации. Главной причиной летального исхода при инфаркте миокарда у пожилых была острая левожелудочковая недостаточность в сочетании с кардиогенным шоком, что подтверждалось выраженным атеросклеротическим поражением коронарных сосудов по данным патологоанатомического исследования.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, факторы риска, причины летальности, пожилой возраст
Key words: acute myocardial infarction, risk factors, cause lethality

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания, и в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС) у лиц пожилого возраста, остаются главной причиной смертности в большинстве развитых стран [4–6]. Примерно в 60% случаев ИБС клинически проявляется острым инфарктом миокарда, в 24% – стабильной стенокардией, в остальных 16% случаев – внезапной коронарной смертью [2]. Значительное сужение основных стволов коронарных артерий (свыше 50%) в большинстве случаев (до 90%) внезапной сердечной смерти в настоящее время трактуется не столь однозначно. Во многих случаях находят также и тромбоз коронарных артерий (от 10 до 50%). При внезапной сердечной

смерти характер морфологических изменений миокарда зависит от продолжительности времени от начала приступа до момента смерти. Явные макроскопические изменения, характерные для острого инфаркта миокарда, формируются в течение 18–24 ч. Отдельными гистологическими методами диагностировать его можно, если ишемическое повреждение миокарда продолжалось 8–12 ч.

По данным крупномасштабных исследований, вызванное лечением уменьшение числа ишемических событий не пропорционально степени морфологических изменений в атероматозной бляшке [1]. Известно, что к пусковым механизмам атеротромбоза относятся резкий

подъем АД, табакокурение и спазм коронарных сосудов. При отсутствии реваскуляризирующих вмешательств (системный тромболитис, ангиопластика) острый инфаркт миокарда все еще связан с высокой летальностью: около 15–20% доставленных пациентов умирает в больнице [3].

Целью настоящего исследования было изучение факторов риска и причин летального исхода при остром инфаркте миокарда.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведен ретроспективный анализ историй болезни умерших в 2005–2006 гг. в кардиологическом отделении (с данными вскрытий) Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 (201 пациент). Средний возраст умерших составил $68,7 \pm 5,7$ года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из табл. 1, летальность при остром инфаркте миокарда в кардиологическом отделении в 2005 г. составила 17,69%, в 2006 г. —

17,10%. Летальность в первые сутки составила в 2005 г. 2,2% на 100 поступивших, в 2006 г. — 2,8%.

По данным табл. 1, патоморфоз заключался во все возрастающей доле женщин с тяжелым течением инфаркта миокарда, увеличении возраста умерших, доминировании Q-инфаркта среди мужчин, особенно частой артериальной гипертонии и сахарного диабета типа 2, в том числе их сочетании. Анализируя факторы риска у умерших (табл. 2), следует выделить примерное равенство нарушений липидного обмена как у мужчин, так и женщин, но при явном преобладании табакокурения, меньшей приверженности к лечению и запоздалом обращении к врачу у мужчин, а у женщин — ожирения, худшего наследственного фона, более длительной болезни и большей приверженности к лечению.

Эффективное лечение на амбулаторном этапе не получали более 90% пациентов. Терапия статинами пациентов всех возрастных групп составила 0,4%. Из факторов риска у мужчин

Таблица 1

Патоморфологические данные острого инфаркта миокарда

Показатель	2005 г.		2006 г.	
Число больных, n	104		97	
Пол	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины
Число больных, n, %	44 (42,3)	60 (47,4)	46 (57,7)	51 (52,6)
Средний возраст, годы	$70,6 \pm 2,1$	$66,9 \pm 1,8$	$73,6 \pm 2,4$	$63,7 \pm 3,0$
Первичный инфаркт (I.21), n	24	33	28	34
Передний, n	6	10	6	5
Задний, n	2	7	6	12
Распространенный, n	14	15	16	16
Мелкоочаговый (I.24), n	2	1	0	1
Повторный инфаркт (I.22), n	19	27	15	18
Передний, n	11	13	5	3
Задний, n	2	8	6	9
Распространенный, n	4	4	4	5
Мелкоочаговый (I.24), n	1	2	0	0
Рецдивирующий (I.22), n	1	0	1	1
Наличие фона				
Артериальная гипертония, n	15	19	18	19
Сахарный диабет, n	5	0	5	2
Сочетание СД и АГ, n	12	2	16	4
Анемия, n	11	12	4	6
Заболевания легких, n	6	17	8	18
ОНМК в анамнезе, n	2	4	1	2
ОНМК в остром периоде, n	3	6	1	1
Хирургическая патология, n	8	11	6	6

Примечание. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2

Факторы риска у умерших при остром инфаркте миокарда, с патологоанатомическим исследованием в 2005–2006 гг.

Факторы риска	Женщины	Мужчины
Курение, %	1,2	65
Ожирение, %	68	44
Отягощенная наследственность, %	87	74
Гипер- и дислипидемия, %	78	79
Длительность ИБС более 15 лет, %	72	68
Позднее поступление в стационар (более 24 ч с момента дестабилизации ИБС), %	47	62
Предшествующая терапия статинами, %	0,3	0,1

Таблица 3

Непосредственная причина смерти при остром инфаркте миокарда

Причины	2005 г.	2006 г.
Кардиогенный шок	16	12
Отек легких	21	7
Отек легких в сочетании с шоком	22	35
Первичные аритмии и фибрилляция желудочков	12	13
Разрыв миокарда	16	15
Хроническая недостаточность кровообращения	9	7
Тромбоэмболия легочной артерии	11	9
Синдром полиорганной недостаточности	15	37

преобладали курение, артериальная гипертензия, у женщин – ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертония.

Ведущей причиной смерти среди осложнений инфаркта миокарда был отек легких в сочетании с кардиогенным шоком (табл. 3), что закономерно с учетом увеличения повторного инфаркта миокарда и возраста умерших (78,3% – старше 60 лет). Среди умерших не было ни одного пациента после реваскуляризации миокарда. Как причина смерти при инфаркте миокарда все чаще стал отмечаться синдром полиорганной недостаточности, развивавшийся у пожилых пациентов на искусственную вентиляцию легких на фоне тяжелой сопутствующей патологии (хирургической – в послеоперационном периоде, на фоне сахарного диабета, анемии, тяжелой

патологии бронхолегочной системы, онкопатологии), равный по частоте острой легочной недостаточности.

Важнейшим фактором современного неблагоприятного течения инфаркта миокарда считаем резко возросшее количество разрывов миокарда, особенно у пациентов 70 лет и старше. Нельзя не отметить, что значительно увеличилось число умерших в течение суток пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей соматической патологией (табл. 4).

В основном за счет позднего обращения или очень продолжительной болезни доля умерших в первые сутки поступления в кардиологическое отделение составляет около 50% с преобладанием мужчин. За медицинской помощью при остром инфаркте миокарда в первые сутки чаще обращались женщины; умершие среди всех погибших от острого инфаркта миокарда до суток мужчины составляют 56%, что в определенной мере говорит о меньшей информированности и заботе о собственном здоровье мужского населения.

Среди умерших (табл. 5) до 60 лет преобладали мужчины. В возрасте 70–79 лет умирает примерно одинаковое число мужчин и женщин,

Таблица 4

Досуточная летальность при остром инфаркте миокарда

Досуточная летальность	2005 г.		2006 г.	
	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины
Число, %	16 (43,2)	21 (56,8)	20 (44)	25 (56)

Таблица 5

Возрастной состав умерших пациентов

Возраст, годы	2005 г.		2006 г.	
	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины
До 40, п, %	0	1 (0,96)	0	1 (1)
40–49, п, %	0	5 (4,8)	1 (1,0)	8 (8,3)
50–59, п, %	7 (6,7)	10 (9,7)	3 (3)	7 (7,2)
60–69, п, %	8 (7,8)	14 (13,5)	7 (7,2)	13 (13,4)
70–79, п, %	21 (20,2)	24 (23,2)	22 (21,7)	21 (21,6)
80 и старше, п, %	8 (7,8)	6 (5,7)	13 (13,4)	1 (1)

на этот возраст приходится максимальный процент летальности, в трудоспособном возрасте погибают преимущественно мужчины. В возрастной группе старше 80 лет преобладают женщины: их продолжительность жизни больше, чем у мужчин. Предикторами неблагоприятного исхода при остром инфаркте миокарда является возраст 60 лет и старше среди мужчин и 70 лет и старше среди мужчин и женщин. В сравнении с 2005 г. в 2006 г. умерших в возрасте 80 лет и старше больше на 0,9%, что говорит об увеличении числа пожилых пациентов, старении населения.

По данным патологоанатомического исследования, у 85% умерших было поражение коронарного русла, у 68,8% – выраженное атеросклеротическое поражение аорты, сосудов головного мозга, почек и крупных сосудов нижних конечностей. При первичном инфаркте миокарда преобладало обширное поражение левого желудочка, при повторном – инфаркт миокарда передней локализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятным предиктором неблагоприятного исхода при остром инфаркте миокарда является возраст 60 лет и старше у мужчин и 70 лет и старше у мужчин и женщин. Среди факторов риска у мужчин преобладает табакокурение и артериальная гипертония; у женщин – ожирение, артериальная гипертония и сахарный диабет. Низкая приверженность к лечению пациентов пожилого возраста, отсутствие пролонгированной терапии имеют значение в печальной статистике при инфаркте миокарда. По данным патологоанатомического исследования, у 85%

умерших было поражение коронарного русла, у 68,8% – выраженное атеросклеротическое поражение аорты, сосудов головного мозга, почек и крупных сосудов нижних конечностей. При первичном инфаркте миокарда преобладало обширное поражение левого желудочка, при повторном – инфаркт миокарда передней локализации. Главная причина смерти при инфаркте миокарда у лиц пожилого возраста – острая левожелудочковая недостаточность в сочетании с кардиогенным шоком, что подтверждалось выраженным атеросклеротическим поражением коронарных сосудов по данным патологоанатомического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. Методология реабилитации больных инфарктом миокарда: первый (госпитальный) этап. Сердце 2003; 8 (2): 62-68.
2. Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Сыркин А.Л. и др. Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти. Кардиология 1998; 12: 64-66.
3. Оганов Р.Г. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний как основа профилактики. Кардиология 2004; 5: 12-22.
4. Nicus K.C., Escola M.J., Virtanen V.K. et al. Mortality of patients with acute coronary syndromes still remains high: A follow-up study of 1188 consecutive patients admitted to a university hospital. Ann Med. 2007; 39 (1): 63-71.
5. Okrainec K., Banerjee D.K., Eisenberg M.J. Coronary artery disease in the developing world. Amer. Heart J. 2004; 148 (1): 7-15.
6. Segev A., Strauss B.H., Tan M. et al. Prognostic significance of admission heart in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndrome Registries). Amer. J. Cardiol. 2006; 98 (4): 470-473.

Поступила 30.01.2008

ПРЕРЫВИСТАЯ НОРМОБАРИЧЕСКАЯ ГИПОКСИТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Е.М. Жеребкер*, А.Я. Чижов**

* Больница Пущинского научного центра РАН

** Российский университет дружбы народов

Артериальная гипертензия сопровождается нарушением метаболизма оксида азота (NO). Изменения в системе NO приводят к структурно-функциональным изменениям и снижают сократимость миокарда. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия способствует улучшению сократительной функции и замедлению ремоделирования миокарда, улучшению метаболизма NO у больных с артериальной гипертензией. Этот надежный, эффективный и доступный метод повышения экологофизиологических резервов можно использовать в лечении больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, прерывистая нормобарическая гипокситерапия, метаболизм NO
Key words: arterial hypertension, hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy

Ухудшение экологической обстановки привело к росту числа больных артериальной гипертензией (АГ) [10], неблагоприятные последствия которой обусловлены структурно-функциональными изменениями органов-мишеней в связи с аддитивным действием негативных внешнесредовых и эндоэкологических факторов [13]. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы возникает уже на ранних этапах АГ [7]. Основным проявлением структурно-функциональной дезадаптации сердца в ответ на повышенную гемодинамическую нагрузку и хроническую нейрогуморальную активацию является гипертрофия левого желудочка [15]. Сначала ее развитие предупреждается благодаря основному вазодилататору оксиду азота (NO) за счет гемодинамической разгрузки сердца и сосудов [9]. Морфологические изменения обусловлены длительной активацией симпатической и ренин-альдостероновой систем, продукцией факторов роста и провоспалительных цитокинов, истощением антиоксидантной защиты, пульсовой

выработкой NO, интерстициальным фиброзом [16] и Fas-зависимым апоптозом кардиомиоцитов [8]. Нарушение метаболизма NO ускоряет ремоделирование сердечно-сосудистой системы [2]. В условиях оксидантного стресса, сопровождающего АГ, цитокининдуцированный NO является не вазодилататором, а цитотоксической молекулой, стимулирующей выброс цитокинов, фиброз и апоптоз миокардиоцитов [3]. В таком случае лечение АГ должно включать стабилизацию гемодинамики, улучшение метаболизма NO и влияние на ремоделирование миокарда [5].

Клинических исследований, посвященных корреляции нарушений синтеза NO и развитию гипертрофии левого желудочка, очень мало. Надо отметить, что даже успешная антигипертензивная терапия не всегда приводит к регрессу гипертрофии левого желудочка [20].

Известно, что в основе снижения адаптационных резервов организма лежит угнетение метаболических и энергетических процессов вследствие хронической биоэнергетической гипоксии

[4], которая при АГ выступает в качестве негативного дополнительного внутреннего фактора, усиливающего угнетение экологофизиологических механизмов адаптации [1]. Повышает устойчивость организма к различным патогенным факторам внешней и внутренней среды в результате его тренировки к гипоксии прерывистая нормобарическая гипокситерапия [11] — эффективный немедикаментозный метод лечения и профилактики многих заболеваний, называемый «Горный воздух». Сеанс этой терапии обеспечивает развитие в организме дозированной по глубине и времени гипоксии при дыхании газовой смесью с пониженным содержанием кислорода. Метод отличается от дыхания в условиях гор преимущественно сохранением нормального атмосферного давления и сочетается с традиционными методами медицины. Широкое воздействие этого метода заключается в тренировке организма к недостатку кислорода и включением резервов, заложенных в человека миллионы лет назад, когда в атмосфере Земли содержалось минимальное количество кислорода [12].

Цель работы — определить роль NO в развитии морфофункциональной перестройки миокарда; влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии на метаболизм NO и ремоделирование миокарда.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 20 амбулаторных больных (6 мужчин и 14 женщин) в возрасте 60–80 лет (в среднем $68,3 \pm 1,6$ года), страдающих АГ II степени. Средняя длительность АГ составляла $18,5 \pm 2,1$ года. У 6 больных АГ сочеталась с ИБС, стенокардией напряжения I–II функционального класса; 4 больных за несколько лет до включения в исследование перенесли острый инфаркт миокарда; у 4 больных сопутствующим заболеванием была бронхиальная астма средней тяжести; у 2 — сахарный диабет типа 2, средней тяжести. В исследование не включались больные, перенесшие острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения за последние 1,5 года; страдающие выраженным нарушением сердечного ритма или функций печени и почек, хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации, психическим расстройством, обострением хронической обструктивной болезни легких, алкогольной или лекарственной зависимостью. Больные были разделены на 2 группы по 10 человек. Пациенты 1-й (контрольной) группы получали

только базисную терапию, 10 больным 2-й группы (опытной) в терапию включали курсы прерывистой нормобарической гипокситерапии с помощью гипоксикаторов «Вершина» для использования в домашних условиях. Продолжительность гипоксического воздействия устанавливалась с учетом индивидуальных компенсаторно-приспособительных возможностей, определяемых пробой Штанге, по результатам которой цикл дыхания составил 30 мин [11]. Дыхание проводили в циклично-фракционированном режиме. Структурные и гемодинамические характеристики сердца изучались при помощи эхокардиографии до и через 9 мес после исследования [6]. Количество метаболитов NO (NO_2 , NO_3) определяли в конденсате выдыхаемого воздуха с использованием реактива Грисса на спектрофотометре «Shimadzu» при 520 нм до исследования и 1 раз в 3 мес. в течение периода наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все больные прошли исследование. Ни у одного больного не было отрицательных психоэмоциональных или соматических реакций при проведении гипокситерапии. Эхокардиографические параметры до и после исследования представлены в таблице.

У больных 1-й группы до исследования фиксировали увеличение массы миокарда левого желудочка, толщины задней стенки левого желудочка в диастолу и систолу, размера левого предсердия, толщины межжелудочковой перегородки в диастолу и систолу, размера правого желудочка, переднезаднего размера сердца, уменьшение ударного объема и фракции выброса, характеризующей сократительную функцию миокарда. После исследования фиксировали значительное уменьшение фракции выброса и ударного объема, увеличение конечного систолического и диастолического размера, правого желудочка, дальнейшее увеличение массы миокарда левого желудочка, значительное увеличение левого предсердия, толщины межжелудочковой перегородки в диастолу и систолу, толщины задней стенки левого желудочка в диастолу и в систолу, переднезаднего размера сердца.

У больных 2-й группы до исследования фиксировали уменьшение ударного объема и фракции выброса, увеличение толщины межжелудочковой перегородки в диастолу и систолу, переднезаднего размера сердца, значительное увеличение толщины задней стенки левого желудочка в диастолу и в систолу, массы миокарда левого желудочка. После исследования фикси-

Показатель	2-я группа		1-я группа	
	До	После	До	После
КДР, см	5,13 ± 0,2	4,7 ± 0,18	4,8 ± 0,19	5,4 ± 0,21*
КСР, см	3,99 ± 0,06	3,35 ± 0,08*	3,63 ± 0,14	4,05 ± 0,16
ММЛЖ	159,5 ± 6,4	145,5 ± 5,8	168,5 ± 6,74	200,3 ± 8,01*
УО, мл	42,8 ± 1,7	55,5 ± 2,2	56,1 ± 2,8	44,3 ± 1,77*
ФВ, %	43,2 ± 1,7	55,1 ± 2,3*	52,0 ± 2,1	44,6 ± 1,78
ЛП, см	3,0 ± 0,2	3,0 ± 0,1	3,57 ± 0,03	3,92 ± 0,15*
ТМЖПд, см	1,2 ± 0,14	1,14 ± 0,17	1,23 ± 0,06	1,52 ± 0,06*
ТМЖПс, см	1,6 ± 0,09	1,6 ± 0,07	1,63 ± 0,06	1,88 ± 0,07
ТЗСЛЖд, см	1,3 ± 0,1	1,07 ± 0,1	1,29 ± 0,05	1,4 ± 0,06
ТЗСЛЖс, см	1,6 ± 0,2	1,4 ± 0,3	1,78 ± 0,07	2,0 ± 0,08
ПЖ, см	2,6 ± 0,2	2,6 ± 0,21	2,58 ± 0,1	2,72 ± 0,12
ПРС, см	10,22 ± 0,4	9,15 ± 0,36*	10,24 ± 0,4	11,32 ± 0,45

Примечание. * – значения достоверны. КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса, ЛП – размер левого предсердия, ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТМЖПс – толщина межжелудочковой перегородки в систолу, ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, ТЗСЛЖс – толщина задней стенки левого желудочка в систолу, ПЖ – размер правого желудочка, ПРС – переднезадний размер сердца.

ровали уменьшение конечного диастолического размера, массы миокарда левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки в диастолу, толщины задней стенки левого желудочка в диастолу и в систолу, переднезаднего размера сердца, увеличение до нормы ударного объема и фракции выброса. Размеры левого предсердия и правого желудочка не изменились. Увеличение фракции выброса и уменьшение конечного систолического размера свидетельствует об улучшении систолической функции миокарда [14]. Таким образом, наблюдалась положительная динамика морфометрических и функциональных параметров левого желудочка у больных после гипокситерапии.

Содержание метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха у больных обеих групп до исследования было повышено. У больных 1-й группы – 28,27 ± 0,77 нМ/мл, 2-й – 32,48 ± ± 1,3 нМ/мл; после исследования содержание NO в конденсате выдыхаемого воздуха у больных 1-й группы оставалось повышенным – 30,15 ± 0,83 нМ/мл. Добавление гипокситерапии больным 2-й группы способствовало нормализации содержания NO в конденсате выдыхаемого воздуха: 24,26 ± 0,96 нМ/мл.

Прогрессирование гипертрофии левого желудочка у больных 1-й группы сопровождалось повышенным содержанием в выдыхаемом воздухе метаболитов NO, что можно объяснить напряженностью механизмов вазодилатации и неравномерной выработкой эндогенного NO на фоне общего его дефицита. Повышенное содер-

жание метаболитов NO у больных 1-й (контрольной) группы соотносилось с увеличением массы миокарда левого желудочка, толщины задней стенки левого желудочка и толщины межжелудочковой перегородки, что согласуется с данными литературы [9] и является еще одним доказательством патогенетической значимости нарушений функционального состояния эндотелия в развитии ремоделирования миокарда у пациентов с АГ.

Исходно гипертрофия левого желудочка представляет собой физиологическую реакцию сердца на увеличенную посленагрузку, связанную с повышением общего системного сосудистого сопротивления. По мере прогрессирования гипертрофии возникает эндоэкологическое несоответствие между возрастающей потребностью миокарда в кислороде и ограниченной возможностью доставки его с кровью по коронарным артериям. В условиях гипоксии, оксидантного стресса и искаженного метаболизма NO, основных эндоэкологических кардиодепрессивных факторов лимитируется расслабление миокарда, ускоряется развитие фиброза. Истощение адаптивных резервов проявляется снижением фракции выброса, увеличением конечного систолического и диастолического размера, определяющим функциональный резерв сердца и толерантность к нагрузке [16].

Большинство препаратов не вызывают обратное развитие фиброза [17], поэтому при лечении АГ с гипертрофией левого желудочка необходимо использовать комбинированную терапию, пре-

дусматривающую не только достижение нормальных цифр АД, но и повышение адаптивных возможностей миокарда и сосудов. Включение гипокситерапии в лечение больных 2-й группы способствовало улучшению метаболизма NO. Таким образом, прерывистая нормобарическая гипокситерапия является адекватным клиническим методом с тренирующим действием на сердечно-сосудистую систему.

В некоторых исследованиях доказывается патогенетическая значимость нарушений метаболизма NO в ремоделировании миокарда при АГ [19]. Фоновое количество NO обеспечивает эндотелийзависимую вазодилатацию и снижение общего периферического сосудистого сопротивления, т. е., NO предупреждает гипертрофию за счет гемодинамической разгрузки сердца, снижая тонус артерий. Однако этим участие NO в экологофизиологических механизмах адаптивной вазорелаксации не исчерпывается. Есть данные об антипролиферативном эффекте NO [18]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе индуцируемого избыточным синтезом NO нарушения сократительной способности и ремоделирования миокарда, далеко не ясны. Полученные данные являются еще одним доказательством патогенетической значимости нарушений метаболизма NO в ремоделировании миокарда у больных с АГ.

ВЫВОДЫ

Развитие АГ сопровождается нарушением метаболизма NO. Изменения в системе NO приводят к структурно-функциональным изменениям и снижению сократительной способности миокарда. Курсы прерывистой нормобарической гипокситерапии способствуют улучшению сократительной функции сердца, замедлению ремоделирования миокарда и улучшению метаболизма оксида азота у больных АГ. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия – надежный, эффективный и доступный метод повышения экологофизиологических резервов, может быть использован в лечении больных с артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Полуниин И.Н. Интегративная медицина и экология человека. Москва – Астрахань – Пафос: АГМА; 1998. 450.
2. Бувальцев В.И., Машина С.Ю., Покидышев Д.А. Роль коррекции метаболизма оксида азота в организме при профилактике гипертонического моделирования сердечно-сосудистой системы. РЖ. 2002; 5: 1-10.
3. Гельцер Б.И., Петешова Е.Е., Кочеткова Е.А., Елисева Е.В. Определение метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха как способ оценки NO-реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. Тер. арх. 2003; 10: 91-94.
4. Дауранов И.Г., Ярочкина Н.П., Шорина Е.Н. Коррекция энергообмена как условие оптимизации иммунометаболических процессов при воспалительных заболеваниях. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве. Сборник научных статей. Пушкино; 1996.
5. Джанани Н.А. Кардиопротективные и нефропротективные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. РМЖ 2005; 13 (27): 1858-1862.
6. Джарудлаев Р.З. Эхокардиографические показатели центральной, внутрисердечной и периферической гемодинамики у нормотензивных лиц. РНЖ. От диспансеризации к высоким технологиям. 2006; 122.
7. Евсеева М.Е., Подушинский А.Ю., Подушинская Н.М. Структурно-функциональное ремоделирование сердечно-сосудистой системы на ранних этапах артериальной гипертензии. РНЖ. От диспансеризации к высоким технологиям. 2006; 136.
8. Залеский В.Н., Фильченков А.А. Перспективы патогенетически обоснованного применения модуляторов апоптоза в качестве цитопротекторов. Лечение интоксикаций. 2004; 1: 1-8.
9. Ковалева О.Н., Нижегородцева О.А. Состояние системы оксида азота при формировании гипертензивного сердца. Кардиология 2004; 1: 1-8.
10. Палеев Н.Р., Распопина Н.А., Шуганов Е.Г. Существует ли пульмогенная артериальная гипертензия? Тер. арх. 2002; 9: 78-81.
11. Стрелков Р.Б. Нормобарическая гипокситерапия. М.; 1994. 14.
12. Стрелков Р.Б., Чижов А.Я., Потиевская В.И., Евсеева М.В., Бельх А.Г., Закощиков К.Ф., Зволнинский В.П. Нормобарическая гипокситерапия (метод «Горный воздух»). М.: РУДН; 1994. 95.
13. Шарандак А.П., Кириченко Л.Л., Дворянчикова Т.Ю., Королев А.П., Ежова Е.О., Елкина Г.М., Пильин Е.Т. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии. Роль наследственности и среды. Кардиология 2003; 5: 29-32.
14. Штерман О.А., Терещенко Ю.А. Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка – самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса. Кардиология 2004; 2: 82-86.
15. Dablot V., Devereux R., Kjeldsen S. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
16. Kearney M.T., Fox K.A., Lee A.J. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. J. Amer. Coll. Cardiol. 2002; 40: 1801-1808.
17. Schillai G., Verdecchia P., Porcellati C. Continuous relation between left ventricular mass and risk in essential hypertension. Hypertension 2000; 35: 580-586.
18. Simko R., Simko J. The potential role of nitric oxide in the hypertrophic growth of the left ventricle. Physiol., 2000; 49: 37-49.
19. Simone G., Pasanisi F., Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. Hypertension 2001; 38: 13.
20. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. Drugs. 2002; 62: 265-284.

Поступила 04.02.2008

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП: МОНОТЕРАПИЯ РАМИПРИЛОМ – ОТ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К ПРАКТИКЕ

А.В. Попова, Н.В. Сударева, Е.А. Рябихин, М.Е. Можейко

*Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн,
Областной кардиологический центр по профилактике и лечению
артериальной гипертензии*

Исследован эффект ингибитора АПФ рамиприла у больных пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией I и II степени, ранее не лечившихся гипотензивными препаратами. Монотерапия рамиприлом в течение 3 мес была эффективной у всех пациентов: достоверно снизилось и систолическое, и диастолическое давление. Отмечено улучшение функции эндотелия и снижение жесткости артерий. Побочные явления не наблюдались.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилой возраст, рамиприл, монотерапия
Key words: arterial hypertension, ramipril (amprilan), aged, enzyme inhibition therapy

Актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) определяется ее высокой популяционной частотой, влиянием на состояние здоровья, работоспособность и продолжительность жизни населения. Распространенность АГ составляет 15–25%, а у лиц старше 65 лет она превышает 50% [9,20,21,22]. Выработка тактики лечения АГ является одной из наиболее важных проблем современной кардиологии. Большое количество гипотензивных препаратов различных групп создает определенные трудности при выборе оптимального лекарственного средства для коррекции АД у конкретного пациента. Особенно сложен выбор гипотензивного препарата у пожилых больных в связи с наличием множественной сопутствующей патологии и особенностями фармакокинетики лекарственных препаратов [9,20].

функций, ремоделирование сосудистой стенки с

Старение характеризуется постепенным развитием функциональных и структурных изменений многих органов со снижением приспособительных механизмов регуляции. В сердечно-сосудистой системе происходит возрастная перестройка архитектоники миокарда и сосудистой стенки, что создает условия для формирования патологических состояний [6,12,29].

Структурные изменения сердца и сосудов, нейрогуморальные нарушения, эндотелиальная дисфункция представляют плацдарм для развития заболеваний у лиц пожилого возраста, наиболее часто АГ и атеросклероза [6,12,14].

В свою очередь повреждающее влияние АГ реализуется через изменения структурно-функционального состояния сердца и сосудов, такие, как гипертрофия миокарда левого желудочка, нарушения его диастолической и систолической повышением ее жесткости [3,4].

Увеличение артериальной жесткости считают возможным механизмом запуска и прогрессирования осложнений атеросклероза. В большинстве эпидемиологических исследований для оценки центральных артерий используется скорость пульсовой волны – параметр, интегрирующий в себе структуру артерий и их эластические свойства. В Согласительном документе европейских экспертов по вопросам использования жесткости артерий в диагностическом и лечебном процессе, опубликованном в конце 2006 г., говорится, что определение жесткости артерий имеет преимущество перед классическими факторами риска, так как прямо отражает реально существующее поражение сосудистой стенки. По данным ряда исследований, жесткость артерий и эндотелиальная дисфункция являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистой и общей смертности у больных атеросклерозом, АГ, хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом. А по данным других исследований, при одном уровне АД у больных АГ наиболее часто повышена скорость пульсовой волны, а не толщина комплекса интима-медиа или индекс массы миокарда левого желудочка [8,11,17].

По мнению экспертов Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов (2003), показатели состояния кровеносных сосудов можно использовать в качестве так называемых суррогатных конечных точек в рандомизированных клинических испытаниях при артериальной гипертонии. Более того, ультразвуковое исследование сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа и наличие атеросклеротических бляшек уже вошло в современные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению АГ как метод оценки поражения органов-мишеней, а определение скорости пульсовой волны, отраженной волны (с расчетом индекса отражения) и эндотелиальной дисфункции рассматриваются в качестве перспективных методов [8,17].

Для лечения АГ у лиц пожилого и старческого возраста в настоящее время чаще используют пролонгированные ингибиторы АПФ, которые можно назначать один раз в день. Наибольший интерес вызывают препараты с повышенным сродством к тканевому АПФ, которые теоретически могут иметь преимущества по ор-

ганопротективным свойствам. Одним из них является рамирил.

Рамирил – один из наиболее изученных ингибиторов АПФ. В рандомизированных клинических исследованиях доказана его эффективность в лечении АГ и сердечной недостаточности, а также профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных группы высокого риска, в том числе страдающих сахарным диабетом. Таким образом, спектр показаний к назначению рамирила включает в себя, по сути дела, все наиболее распространенные заболевания сердечно-сосудистой системы и почек [10,20,23,24,32,33].

Одним из основных показаний к применению ингибиторов АПФ остается артериальная гипертония. В 8-недельном исследовании CARE снижение диастолического АД на фоне приема рамирила до 90 мм рт. ст. или, по крайней мере, на 10 мм рт. ст. было достигнуто у 86% ($p < 0,01$) больных, особенно у пожилых (87,2%). Снижение систолического АД до 140 мм рт. ст. или, по крайней мере, на 20 мм рт. ст. наблюдалось у 70,4% ($p < 0,01$) больных с изолированной систолической гипертонией. Таким образом, монотерапия рамирилом привела к нормализации или значительному снижению АД у большинства больных.

В исследовании HOPE изучалась эффективность препарата в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у 9297 пациентов группы высокого риска без скрытой дисфункции левого желудочка или сердечной недостаточности в течение 5 лет [10,32]. Критерием высокого риска служили сосудистые заболевания или сахарный диабет плюс еще по крайней мере один сердечно-сосудистый фактор риска. Терапия рамирилом привела к снижению суммарного риска инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин на 22% ($p < 0,01$). Сходные данные были получены и при анализе отдельных осложнений. Они показали целесообразность назначения рамирила, по сути дела, любому больному с сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом, особенно при наличии дополнительных факторов риска.

Предполагаемым механизмом профилактического эффекта рамирила является его антиатеросклеротическое действие. В рамках HOPE проведено проспективное двойное слепое исследование SECURE, в котором сопоставлено вли-

яние рамиприла и плацебо на толщину интимы-медии сонной артерии с помощью ультразвукового метода [10,24]. Были рандомизированы 732 больных, которые получали рамиприл по 2,5 или 10 мг/сут или плацебо. Средняя длительность наблюдения составила 4,5 года. Терапия рамиприлом в стандартной дозе 10 мг привела к замедлению скорости прогрессирования атеросклероза примерно на 50%. В низкой дозе (2,5 мг) препарат давал менее выраженный эффект.

По данным эпидемиологических исследований, скорость пульсовой волны является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Однако данных о влиянии различных факторов риска и лекарственных препаратов на эластические свойства артерий у лиц старших возрастных групп недостаточно. В связи с этим цель нашего исследования была изучить особенности эластических свойств артериальной стенки у пациентов пожилого возраста с длительной артериальной гипертонией; определить у них эффективность монотерапии рамиприлом и оценить его влияние на показатели артериальной жесткости и функцию эндотелия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были отобраны 25 пациентов в возрасте 70–83 лет (средний возраст $75 \pm 1,9$): 70–79 лет – 19, старше 80 лет – 6; мужчины – 5, женщины – 20; с диагнозом гипертонической болезни в соответствии с Российскими рекомендациями (ВНОК, 2004), длительность АГ 5–20 лет, в среднем $13,6 \pm 1,53$ года. Степень АГ определялась при повторных измерениях АД у пациентов. В исследование включались преимущественно пациенты, ранее не получавшие гипотензивную терапию.

В исследование не включались пациенты со стойким превышением систолического АД ≥ 180 мм рт. ст., диастолического АД ≥ 110 мм рт. ст.; с вторичной гипертонией, тяжелой печеночной, почечной или сердечной недостаточностью, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и регулярным приемом препаратов, способных повлиять на уровень АД; с повышенной чувствительностью к препарату или другим ингибиторам АПФ; с ангионевротическим отеком в анамнезе; с гемодинамически значимыми пороками сердца; тяжелыми желудочковыми нарушениями ритма сердца.

Всем пациентам назначался ингибитор АПФ рамиприл в начальной дозе 5 мг с последующим ин-

дивидуальным ее титрованием до 10 мг. Пациенты, не достигшие целевого АД (140/90 мм рт. ст.), получали комбинированную терапию и из исследования исключались.

В соответствии с протоколом исследования пациенты исходно, через 4, 8 и 12 недель применения амприлана проходили клиническое обследование, измерение АД, исходно и через 12 недель определяли скорость пульсовой волны и индекс аугментации (AIx) артериографией на артериографе TensioClinic, Венгрия; эндотелиальную функцию определяли по эндотелийзависимой вазодилатации по данным дуплексного сканирования плечевой артерии (проведение пробы с реактивной гиперемией) на ультразвуковом сканере Toshiba Aplio, Япония.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ EXCEL, BIOSTAT. Рассчитывались средние значения, стандартное отклонение, медиана. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента. Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. За уровень достоверности принят $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 25 обследованных АГ I степени была у 15 пациентов, II – у 10. До начала исследования среднее систолическое АД составляло $155,2 \pm 3,18$ мм рт. ст., диастолическое АД – $96,5 \pm 0,81$ мм рт. ст.

В конце исследования на фоне терапии отмечалось достоверное снижение систолического и диастолического АД по отношению к исходным данным (рис. 1 и 2).

Целевое АД в конце исследования достигнуто у всех пациентов: при приеме 5 мг амприлана в сутки у 16 человек (64%), 10 мг – у 9 пациентов (36%), что подтверждает эффективность ингибитора АПФ у лиц старших возрастных групп.

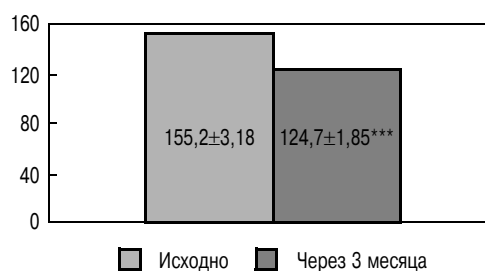


Рис. 1. Динамика систолического артериального давления, мм рт. ст. На рис. 1–5 ** – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$.

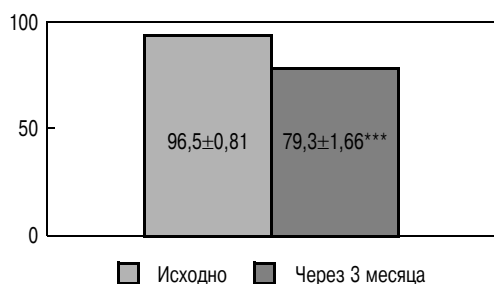


Рис. 2. Динамика диастолического артериального давления, мм рт. ст.

Переносимость терапии как хорошую оценили все 25 пациентов (100%).

С целью дополнительной оценки влияния АГ на состояние сосудистой стенки нами был проведен корреляционный анализ значений АД и показателей эластичности артериальной стенки. Выявлена умеренная положительная корреляция систолического АД и скорости пульсовой волны ($p = 0,03$, $r = 0,45$); умеренная положительная связь систолического АД и АІх ($p = 0,02$, $r = 0,55$). Кроме того, обнаружена умеренная отрицательная корреляция систолического АД и эндотелийзависимой вазодилатации ($p = 0,005$, $r = -0,58$).

В настоящее время наиболее часто для описания неинвазивных исследований артериальной ригидности используются скорость пульсовой волны в аорте и так называемый индекс аугментации. В клинической практике под скоростью пульсовой волны обычно понимают эту скорость в аорте, поскольку именно здесь уменьшение эластичности сосудистой стенки вызывается атеросклерозом в первую очередь. Скорость пульсовой волны в аорте можно определить по временному интервалу между появлением пульсовой волны в сонной артерии и бедренной, а также исходя из того, что скорость, по определению, измеряется как отношение расстояния между двумя точками ко времени: $v = s/t$.

Индекс аугментации, выраженный в процентах, определяется как разница давления между первым (P1), ранним, пиком, (вызванным сердечной систолой) и вторым (P2), поздним (в результате отражения первой пульсовой волны), систолическим пиком, деленная на пульсовое давление: $AIx(\%) = (P2 - P1)/PP \times 100$. АІх дает информацию прежде всего о сопротивлении периферических сосудов. Чем больше ин-

декс аугментации, выраженный в процентах, тем выше сопротивление артериол. Периферическое сопротивление существенно зависит от состояния эндотелия.

При оценке показателей жесткости артериальной стенки и функции эндотелия полученные значения скорости пульсовой волны в аорте и индекса аугментации были повышены по сравнению с нормальной ($>9,7$ м/с для СПВ и $>10\%$ для АІх), что характерно для гипертонии в старших возрастных группах и объясняется влиянием возраста, артериальной гипертонии. В настоящее время скорость пульсовой волны в аорте рассматривают как один из прогностических признаков риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, причем максимальный риск у пациентов при скорости пульсовой волны в аорте более 13 м/с [9,13].

Значения эндотелийзависимой вазодилатации были менее 10% у 24 пациентов (96%), в 1 случае (4%) наблюдалась вазоконстрикция, и расценивались как снижение эндотелиальной функции, что также связано с инволюционными изменениями сосудистой стенки, влиянием АГ на функцию эндотелия и подтверждается по-

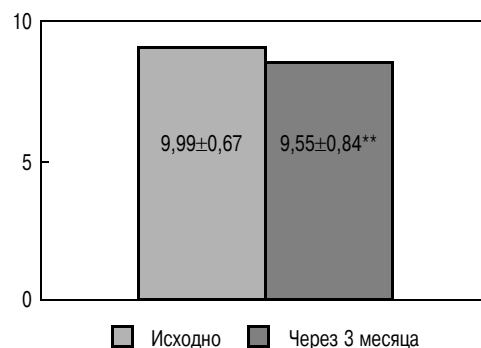


Рис. 3. Динамика скорости пульсовой волны, м/с.

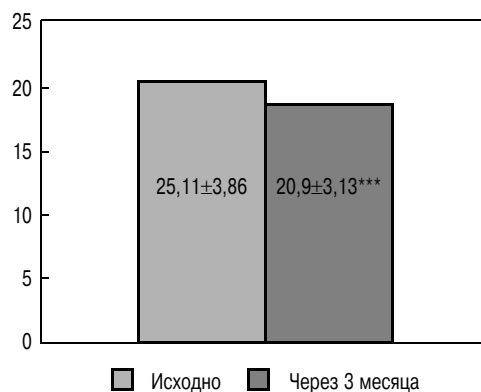


Рис. 4. Динамика индекса аугментации, %.

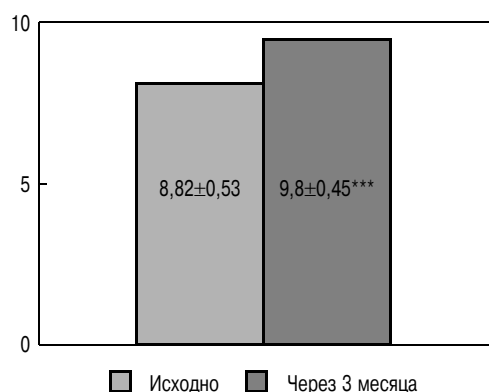


Рис. 5. Динамика эндотелийзависимой вазодилатации, %.

ложительной корреляцией между уровнем АД и показателями скорости пульсовой волны и AIx, отрицательной корреляцией между уровнем систолического АД и эндотелийзависимой вазодилатации (рис. 3, 4, 5).

На фоне 12-недельной терапии рамиприлом все показатели достоверно улучшались, что подтверждает прямой гипотензивный эффект ингибитора АПФ, а также возможное улучшение функции эндотелия за счет уменьшения вазоконстрикторных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышения вазодилатации.

ВЫВОДЫ

1. Для пациентов пожилого возраста характерны повышенные по сравнению с нормальными значениями скорость пульсовой волны и индекс аугментации, снижение эндотелиальной функции, что согласуется с литературными данными о влиянии возраста на состояние сосудистой стенки.

2. Выявлена тесная корреляция между уровнем систолического АД и показателями эластичности артериальной стенки.

3. У всех пациентов монотерапия ингибитором АПФ рамиприлом оказалась эффективной: у 64% пациентов (16 человек) достигнуто целевое АД при приеме 5 мг препарата, у 36% (9 человек) — 10 мг.

4. Побочные эффекты в ходе исследования не наблюдались ни в одном случае.

5. При 12-недельном лечении данным препаратом достоверно снижается систолическое и диастолическое АД.

6. По данным исследования, отмечается достоверное улучшение эндотелиальной функции и снижение показателей жесткости артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Лекция IV. Кардиология 1996; 5: 86-89.
2. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии. Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. М.; 2006.
3. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. М.: Ньюдиамед; 2006.
4. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. МГМСУ им. Н.А. Семашко.
5. Иванова О.В. Состояние эндотелийзависимой вазорегуляции и некоторые показатели гемостаза у больных с факторами риска и клиническими проявлениями атеросклероза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997. 120.
6. Ковалева О.Н. Артериальная гипертензия у пожилых. Medicus Amicus. 2002; 6.
7. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Милокова О.М. Медикаментозное лечение изолированной систолической гипертензии у пожилых. Русск. медицинск. журн. 1998; 6 (21).
8. Лопатин Ю.М., Семенова Н.В. Фиксированные низкодозовые комбинации антигипертензивных средств — препараты первого выбора для лечения артериальной гипертензии. Клини. фармакол. 2003; 2.
9. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Рыбкина Т.Е., Зыкова А.А., Кузьмичев И.А. Результаты многоцентровых исследований по лечению артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста. Российск. кардиолог. журн. 2000; 2.
10. Моисеев В.С. Эффекты рамиприла в лечении и профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Клини. фармакол. и тер. 2005; 5: 52-58.
11. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Марченко И.В., Брель У.А., Заремба Д.В., Кретов М.А. Изменение скорости пульсовой волны при артериальной гипертензии. Кафедра терапии и семейной медицины ФУВ ВолГМУ. Вестник ВолГМУ. 2005; 3 (15): 48-51.
12. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия. Киев: Морион; 2001. 527.
13. Сторожаков Г.И., Червякова Ю.Б., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Эластические свойства артериальной стенки у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. Клини. геронтол. 2006; 10: 33-37.
14. Чайло П.П. Патофизиология сосудистой стенки при артериальной гипертензии: роль гемодинамических факторов и апоптоза (возрастные особенности). Пробл. старения и долголетия 2002; 3: 221-233.
15. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Paly C. et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardiopro-

- tective evaluation) study. *J. Hypertens.* 1995; 13: 1325-1334.
16. AIRE Study Group. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1999; 342: 821-828.
 17. Blacher J., Guerin A.P., Pannier B.M. et al. *Circulation* 1999; 99: 2434-2439.
 18. Byington R.P., Miller M.E., Herrington D. et al. For the PREVENT Investigators Rationale, design and baseline characteristics of the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvase Trial. *Ann. J. Cardiol.* 1997; 80: 1087-1090.
 19. Determination of the optimal oral dose of perindopril (2, 4 or 8 mg) in combination with indapamide (0.635, 1.25 or 2.5 mg) for 8 weeks in patients with mild to moderate essential hypertension. Randomized double blind, parallel group, placebo controlled study. Expert report. May? 1996.
 20. Kaplan N. от группы Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE). The CARE Study: A postmarketing evaluation of ramipril in 11 000 patients. *Clin. Ther.* 1996; 18 (4): 658-670.
 21. Kjoller-Hansen L., Steffensen R., Grande P. Extended follow-up of patients randomly assigned in the Angiotensin-converting enzyme inhibition post-revascularization study (APRES). *Amer. Heart J.*, 2004; 148: 475-480.
 22. Kjoller-Hansen L., Steffensen R., Grande P. The angiotensin-converting enzyme inhibition post revascularization study (APRES). *JACC.* 2000; 35 (4): 881-889.
 23. Lievre M., Gueret P., Gayet C. et al. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individual Hypertension. 1995; 25: 92-97.
 24. Lonn E., Yusuf S., Dzvik V. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919-925.
 25. Marre M., Lievre M., Chatelier G. et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ.* 2004; 328: 495-499.
 26. Pfeffer M., Greaves S., Arnold M. et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation* 1997; 95: 2643-2651.
 27. Pilote L., Abrahamowicz M., Rodrigues E. et al. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann. Intern. Med.* 2004; 141: 102-112.
 28. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. *Circulation.* 2000; 102: 1503-1510.
 29. Ruggenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renoprotective properties of ACE inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-364.
 30. Ruggenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up. *Lancet* 1998; 352: 1252-1256.
 31. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G. et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *The Lancet.* 2000; 355: 865-872.
 32. The ATLANTIS Study Group. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension. Results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2000; 23: 1823-1829.
 33. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.
 34. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl. J. Med.* 2000; 342: 145-153.
 35. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-59.
 36. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl. J. Med.* 2004; 351: 2058-2068.
 37. Toutouras P., Vlachopoulos C. Pressure – diameter relationship of the human aorta: a new method of determination by the application of a special ultrasonic dimension catheter. *Circulation* 1995; 92: 2210-2219.
 38. Wienbergen H., Schiole R., Gitt A. et al. Impact of ramipril versus other angiotensin-converting enzyme inhibitors on outcome of unselected patients with ST -elevation myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.* 2002; 90: 1045-1048.
 39. Wright J., Bakria O., Green T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progress of hypertensive kidney disease. Results from the AASK Trial. *JAMA.* 2002; 288: 2421-2431.

Поступила 06.12.2007

ЛЕКЦИЯ

УДК 616.12 – 008.1:618.173 – 02:618.1 – 089.87

**СИСТЕМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КЛИМАКТЕРИИ.
ПОСТМЕНОПАУЗНЫЙ СИНДРОМ:
ДЕФИЦИТ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D**

С.Б. Маличенко, В.А. Волкова, К.К. Халидова

Москва

Ключевые слова: климактерий, системные изменения, постменопаузный синдром, дефицит кальция и витамина D
Key words: climacteric, menopause, deficit calcium, deficit vitamin D

**Дефицит эстрогенов
и сердечно-сосудистый риск**

В странах Восточной Европы и в России, по данным мировой статистики здравоохранения, смертность от ИБС – самая высокая в Европе. Для 50-летней женщины риск заболеть ИБС равен 46%, а риск смерти от ИБС – 31%. Вероятность преждевременной смерти от ИБС у женщин старше 50 лет в 10 раз выше, чем от рака молочной железы, перелома шейки бедра, и в 20 раз – чем от рака эндометрия. Характерно, что у женщин сердечно-сосудистые заболевания характеризуются широким диапазоном клинических проявлений, что зачастую влечет за собой отсрочку в оказании медицинской помощи, более редкое использование ангиопластики и аортокоронарного шунтирования. Следует как можно раньше определять у женщин независимые факторы риска атеросклероза – курение, ограниченную физическую активность, депрессию, низкий социально-экономический статус, а также факторы риска, обусловленные снижением уровня эстрогенов, – гиперлипидемию, эндотелиальную дисфункцию, артериальную гипертензию, избыточную массу тела. У пациентов старше 65 лет артериальная гипертензия встречается в 3 раза чаще среди женщин, чем среди мужчин. Гиперлипидемия появляется у женщин в основном после 55 лет, а комбинация снижен-

ного уровня холестерина липопротеидов высокой плотности с гипертриглицеридемией повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний в 10 раз. Наличие сахарного диабета у женщин увеличивает смертность от ИБС по сравнению с мужчинами с диабетом. Коморбидная депрессия, которая у женщин встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин, также оказывает существенное влияние на развитие и прогрессирование ИБС. Социально-экономический статус оказывает существенное влияние на образ жизни больного, выздоровление при различных заболеваниях, в том числе при хирургических вмешательствах, очевидна его значимость как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин – вдов и одиночек в старших возрастных группах.

Факт развития ИБС у женщин преимущественно в периоде менопаузы был положен в основу гипотезы о протективной роли эндогенных овариальных гормонов по отношению к коронарной болезни сердца. Изучение физиологических эффектов половых гормонов было начато почти 100 лет назад W. Bayliss и E. Starling. Интерес к этой проблеме никогда не иссякал. Многочисленные публикации последних лет посвящены влиянию препаратов эстрогенов на вазодилатирующую функцию эндотелия периферических и коронарных артерий, липидный

профиль, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, ожирение; накоплено достаточно данных о регуляторной функции половых гормонов и их рецепторов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Почти 50 лет назад Framingham Heart Study показало, что овариэктомия приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. Новые данные свидетельствуют, что гистерэктомия также повышает этот риск. Тем не менее, по данным известных исследований HERS и WHI, заместительная гормональная терапия не уменьшает риск коронарной болезни у женщин в постменопаузе, поставив под сомнение ключевую роль дефицита эстрогенов в развитии ИБС в период менопаузы. Однако последующий анализ данных показал, что эффект терапии зависит от возраста женщины и от длительности постменопаузы. При заместительной гормональной терапии в ранней постменопаузе (не позднее чем через 10 лет после последней менструации) риск заболеваний сердца и сосудов составил 0,89, в то время как при более поздней терапии он увеличивается до 1,22–1,71.

Кардиопротекторный эффект эстрогенов

По современным представлениям, основные механизмы действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему условно можно разделить на 3 основные группы: а) влияние на обмен липидов и липопротеидов; б) непосредственное влияние на сосудистую стенку и активность вазоактивных веществ; в) регуляция гемодинамических показателей во всех сосудистых регионах, повышение чувствительности к эндогенному инсулину и др. Механизмы гиполипидемического действия эстрогенов связаны с ускорением распада липопротеидов низкой плотности и стимуляцией образования рецепторов к этому типу липопротеидов, понижением активности печеночной липазы и обусловленным этим синтезом антиатерогенных липопротеидов высокой плотности. В крупных рандомизированных исследованиях (PEPI, HERS, WHI) убедительно продемонстрировано антилипидемическое действие эстрогенов. Авторы одного из исследований (PEPI) подсчитали, что само по себе повышение уровня липопротеидов высокой плотности, достигнутое при применении эстрогенов и их комбинации с прогестинами, позволяет снизить

риск коронарной болезни сердца на 20–25%. Влиянием на липидный обмен не исчерпывается весь спектр сосудистой активности этих гормонов. Значительный интерес представляют доказанные прямые сосудистые эффекты эстрогенов и их влияние на гемодинамику в различных сосудистых регионах, которые связаны, в частности, с биогенными веществами, образующимися в эндотелии, кальцийзависимыми процессами. По данным исследований, эстрогены увеличивают активность кальцийзависимой синтазы оксида азота (NO) в клетках эндотелия и значительно повышают образование NO. Известно, что NO, наряду с влиянием на тонус сосудистой мускулатуры, замедляет развитие атероматоза, ингибируя пролиферацию гладкомышечных клеток и одновременно стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток. Эстрогены являются активными антиоксидантами, подавляя перекисное окисление липопротеидов низкой плотности, окисленные формы которых ингибируют NO. Таким образом, эстрогены не только могут вызывать антиатерогенный эффект за счет влияния на липидный обмен, но и, кроме того, защищать гладкую мускулатуру сосудов, повышая образование NO или пролонгируя период его полувыведения с последующим проявлением антиатерогенных свойств. У эстрогенов установлены свойства антагонистов кальция, при этом они вызывают сходные релаксирующие эффекты в отношении сокращений, связанных с активацией как рецепторзависимых, так и потенциалзависимых кальциевых каналов. Доказано, что эстрогены способны ингибировать сокращения эпикардальных коронарных артерий за счет ингибирования притока Ca^{++} без изменения чувствительности к нему сократительных элементов.

Приведенные выше данные не исчерпывают сердечно-сосудистых эффектов эстрогенов. Женские половые гормоны стимулируют образование простаглицлина, связанное с повышением транскрипции генов ферментов простаглицлинсинтазы и циклооксигеназы, тем самым подавляя вазоконстрикторные реакции на эндотелин-I и уменьшая прессорный эффект ангиотензина-II.

Таким образом, данные многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о наличии у эстрогенов отчетливых вазоактивных свойств. Вызываемая эти-

ми гормонами дилатация сосудов разных сосудистых областей и прежде всего сосудов сердца и мозга играет, по современным представлениям, существенную роль в регуляции сосудистого тонуса, что в комплексе с присущими им гиполлипидемическими свойствами способствует снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Анализ экспериментальных и клинических исследований показал, что эстрогены обладают рядом кардиопротективных свойств, которые не сводятся только к воздействию на липидный спектр, систему гемостаза и компоненты сосудистой стенки — эндотелий и гладкие миоциты, а обладают свойствами антиоксидантов, антагонистов кальция, блокаторов α_2 -адренергических пресинаптических сосудистых рецепторов и способностью уменьшать инсулинорезистентность. Именно этими свойствами женских половых гормонов можно объяснить развивающиеся в условиях эстрогенного дефицита гемодинамические нарушения в различных сосудистых регионах.

Влияние эстрогенов на минеральный обмен и ремоделирование костной ткани

Сущность любого вида остеопороза заключается в дисбалансе костной резорбции и костеобразования или нарушении ремоделирования костной ткани, которое вызывает изменения как количества, так и качества кости. Основная функция костного ремоделирования, с одной стороны, — поддержание механической прочности кости посредством постепенного замещения старой, утомленной или, как еще говорят, усталой кости новой, механически более прочной, с другой, — это поддержание минерального обмена путем пополнения запасов кальция в кости, т. е. ремоделирование костной ткани является интегральной частью кальциевого обмена.

Влияние эстрогенов на ремоделирование обусловлено регуляцией баланса между остеобластами и остеокластами в основном за счет снижения резорбции костной ткани и вторичного подавления ее образования. Дефицит эстрогенов ведет к нарушению указанного баланса повышением активации новых ремоделирующих костную ткань единиц и ускоренной потерей костной ткани, создавая условия для развития остеопороза.

Ввиду того, что основное количество кальция находится в скелете, костная ткань является депо данного иона и главным органом минерального обмена. Уровень ионизированного кальция и, следовательно, кальция сыворотки крови зависит от взаимодействия процессов всасывания кальция в кишечнике, фильтрации и реабсорбции в почках, депонирования и «вымывания» из костей и контролируется эстрогенами, другими системными гормонами (глюкокортикоидными, соматотропным), кальцийрегулирующими гормонами — паратиреоидным, кальцитриолом и кальцитонином, местными факторами, продуцируемыми костными клетками — простагландинами, остеокластактивирующим фактором, интерлейкинами и др., паракринными факторами — инсулиноподобным фактором роста (ИФР 1, 2) и фактором тромбоцитарного происхождения и роста фибробластов.

Все факторы регуляции обмена кальция участвуют в контроле костного ремоделирования. Самым значимым гормоном, который быстро (минуты) повышает уровень кальция, влияя на все три органа-«мишени», является паратиреоидный гормон, который увеличивает костную резорбцию, абсорбцию кальция в кишечнике и почечную канальцевую реабсорбцию кальция.

Кальцитриол увеличивает абсорбцию кальция в кишечнике и резорбцию костной ткани. Дефицит его обуславливает низкий уровень кальция в сыворотке крови, однако, в отличие от паратиреоидного гормона, кальцитриол действует более медленно (несколько часов или дней). Данный гормон является производным витамина D или «прогормона», который поступает с пищей (холекальциферол) и синтезируется в коже при воздействии ультрафиолетовых лучей из 7-дегидрохолестерола. После гидроксирования в печени он превращается в $25-(\text{OH})\text{D}_3$ (кальцидиол), а после гидроксирования в митохондриях почек (при непосредственном участии 1α -гидроксилазы) — в $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриол). По механизму действия кальцитриол напоминает стероидные гормоны. После синтеза в почках он транспортируется кровью в кишечник, где в клетках слизистой оболочки стимулирует синтез специфического гликопротеида (кальцийсвязывающего белка — кальбиндина D). Кальбиндин D располагается на поверхности клеток и, благодаря

своей высокой способности связывать ионизированный кальций, облегчает его транспорт в клетку. При непосредственном воздействии Ca^{2+} -АТФазы ионизированный кальций из клетки попадает в кровотоки.

При повышении уровня кальция в крови быстро активируется выделение клетками щитовидной железы кальцитонина, пептидного гормона, который уменьшает активность остеокластов, способствует поддержанию кальциевого гомеостаза, предотвращает дальнейшую резорбцию костной ткани.

При дефиците эстрогенов нарушается баланс между уровнем кальция в сыворотке крови, паратиреоидным гормоном, кальцитриолом и кальцитонином, способствуя формированию отрицательного кальциевого баланса, дефициту витамина D, развитию вторичного гиперпаратиреоза. В случае кальциевого дефицита (отрицательного кальциевого баланса) гомеостатические механизмы будут работать в ущерб кости (резорбируя ее) для нормализации уровня кальция в сыворотке крови.

Эстрогениндуцируемый дефицит кальция и витамина D и связанный с ним риск в постменопаузе

Дефицит кальция и витамина D в постменопаузе наблюдается у 70% женщин. На его формирование помимо главной причины — снижения уровня эстрогенов — влияет еще несколько факторов: нарушение функции желудочно-кишечного тракта (снижение секреции лактазы, мальабсорбция и др.), которое значительно уменьшает поступление кальция с пищей, уменьшение инсоляции и снижение синтеза витамина D_3 в коже, снижение двигательной активности (вне зависимости от инсоляции) в результате расстройств координации, ухудшения нервно-мышечного проведения, снижение физической активности (вследствие нарастания недостаточности кровообращения), которое способствует снижению уровня витамина D в плазме крови, что может быть дополнительным фактором риска ИБС наряду со снижением содержания в плазме крови липопротеидов высокой плотности, а также снижение с возрастом синтетической функции почек (дефицит $\text{I}\alpha$ -гидроксилазы), которое способствует уменьшению образования активной формы витамина D.

По данным многих авторов, у женщин уже в ранний период менопаузы отмечается тенденция к отрицательному балансу кальция, который связывают с увеличением потери кальция с мочой на фоне натрийзависимого нарушения почечной реабсорбции кальция и снижением абсорбции кальция в кишечнике. Прием 1 г кальция в вечерние часы у женщин в ранний период менопаузы приводит к подавлению костной резорбции (судя по экстракции пиридинолина и дезоксипиридинолина). Следует подчеркнуть, что у женщин в пред- и постменопаузном периоде отмечаются циркадные колебания костной резорбции с максимальной выраженностью в ранние утренние часы, отражающие циркадные колебания синтеза паратгормона (ПТГ). Известно также, что у женщин в постменопаузе наблюдается не только ПТГ-зависимые, но и ПТГ-независимые дефекты функции почек, обеспечивающей сохранение кальция в организме, которые также поддаются коррекции при приеме адекватного количества кальция.

Дефицит витамина D, как правило, ассоциируется со снижением сывороточной концентрации 25-(OH)D_3 (кальцидиола). По данным исследований, выполненных в 11 странах Европы в рамках программы EuroNut Seneca, снижение уровня кальцидиола (менее 30 ммоль/л) имеет место у 47% женщин старше 60 лет. Обследование большой группы французских женщин пожилого возраста выявило снижение содержания витамина D в 39% случаев, причем гиповитаминоз D ассоциировался с клиническими признаками вторичного гиперпаратиреоза и увеличением уровня маркеров, отражающих ускорение метаболизма костной ткани. В других исследованиях, включавших 2900 пациентов пожилого возраста (средний возраст 62 года) и 1560 пациентов (904 женщины) более молодого возраста (средний возраст 50 лет), включенных в эпидемиологическое исследование SUVAMAX, дефицит витамина D, вызывающий гиперпродукцию паратгормона, был обнаружен соответственно в 57 и 14% случаев.

Изучение истинной распространенности гиповитаминоза D свидетельствует о том, что у пожилых (старше 70 лет) женщин, особенно живущих в домах престарелых, наблюдается прогрессирующее нарастание концентрации паратгормона, коррелирующее с повышением уровня маркеров костной резорбции и риска пе-

релома костей скелета. Например, в нескольких исследованиях показано, что повышение уровня паратгормона имеет место более чем у 50% пожилых инвалидов. Кроме того, отмечена связь между низким потреблением кальция, зависящим от возраста увеличением концентрации паратгормона, недостаточностью витамина D, причем уровень паратгормона снижается при введении адекватного количества витамина D и кальция.

Особый интерес представляют данные о том, что лечение препаратами кальция и витамина D эффективно снижает риск переломов у пожилых людей, живущих в домашних условиях. Следовательно, дефицит кальция и витамина D может иметь место не только у стариков-инвалидов, но и у людей более молодого возраста, ведущих активный образ жизни.

Общие механизмы патологии костной и сердечно-сосудистой системы у женщин

В последние годы внимание клиницистов, исследователей обращено к изучению роли нарушений кальциевого гомеостаза в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, цереброваскулярной недостаточности, дегенеративных заболеваний позвоночника (остеохондроз и спондилез) и суставов (остеоартроз).

W. Browner и соавт. на основании эпидемиологического исследования 9700 женщин в возрасте старше 65 лет обнаружили, что каждое снижение минеральной плотности кости на одно стандартное отклонение от нормы увеличивает риск преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 40% в последующие 2 года. Частота фатального геморрагического или ишемического инсульта увеличивалась на 60% у пожилых женщин при снижении плотности кости. При анализе мультифакторной модели, которая включала известные предикторы сердечно-сосудистой смертности (АГ, сахарный диабет, табакокурение, ожирение, заместительная гормональная терапия), эта связь не теряла силы и достоверности. Примечательно, что снижение минеральной плотности кости ассоциировалось с риском инсульта в большей степени, чем повышение артериального давления. С другой стороны, по данным ряда авторов, адекват-

ный прием кальция ассоциируется с достоверным снижением систолического АД.

Установлено увеличенное отложение кальция в коронарных артериях, по данным компьютерной томографии, у женщин в постменопаузе, у которых снижена плотность костной ткани. У женщин с остеопорозом кальцификация аорты развивается чаще, чем у лиц с нормальной плотностью костной ткани по данным костной денситометрии. У больных с атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей наблюдается снижение минеральной плотности костей пораженных конечностей. Примечательно, что аортальный кальцификат состоит из тех же компонентов, что и нормальная кость, — солей кальция и фосфата, связанных с гидроксилпатитом. В опытах *in vitro* обнаружена гиперэкспрессия костьформирующих факторов, таких, как остеокальцин, или матриксный *Gla* белок, остеопонтин, костный морфогенный белок, коллаген, в атеросклеротической бляшке человека. Все это вместе взятое позволило предположить, что именно дефицит кальция является общим механизмом, определяющим прогрессирование не только остеопороза, но и внескостной кальцификации, в том числе в сосудистой стенке.

Даже при так называемом нормальном старении сердечно-сосудистая система претерпевает значительные изменения, которые связаны с обменом кальция и заключаются в тенденции к повышению АД, в увеличении гипертрофии миокарда левого желудочка, уменьшении эластичности артерий. Все эти патологические процессы объединяют хронически активированные нейрогормональные системы. Сегодня правильнее говорить не о чрезмерной активации, а о дисбалансе разных по направленности своего действия факторов — вазоконстрикторных и антидиуретических, вызывающих пролиферацию клеток и ремоделирование органов. К ним относятся ренин-ангиотензин-альдостероновая система и симпатoadреналовая система, а также эндотелин и вазопрессин. Противостоят им вазодилатирующие, диуретические и антипролиферативные факторы — оксид азота (NO), брадикинин, простаглицлин и др. Механизмы кальцификации сосудов до конца не ясны. Кроме перечисленных выше нейрогормональных систем, предполагается участие, по крайней мере, нескольких медиаторов, регулирующих ремоде-

лирование костной ткани, таких, как эстрогены, паратгормон, витамин D, кальцитонин, ангиотензинпревращающий фермент, окисленные липопротеиды низкой плотности.

При большинстве сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, при АГ, остром инфаркте миокарда, ХСН, нейрогормональный баланс смещен в сторону прессорного звена (ренин-ангиотензин-альдостероновая система и симпатoadреналовая система), что поддерживает прогрессирование болезни. Для успешного разрешения подобной патологической ситуации необходимо восстановить нормальный баланс нейрогормонов. С этой точки зрения действие эстрогенов выглядит оптимальным: они снимают излишнюю нагрузку с прессорного звена, блокируя ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатoadреналовую системы, одновременно усиливая защитное действие брадикинина, простаглицлина и оксида азота. Таким образом, эстрогены правильнее называть не блокаторами, а нейрогормональными модуляторами, восстанавливающими нормальный баланс гормонов.

Паратгормон является мощным гипертензивным фактором, повышающим содержание свободного Ca^{2+} в цитоплазме гладких миоцитов сосудистой стенки за счет влияния на рецептор-зависимые кальциевые каналы плазматической мембраны. Через эти каналы Ca^{2+} начинает входить в клетку из внеклеточной среды по градиенту концентрации. Это приводит к повышению тонуса сосудов мышечного типа и усилению их реакции на вазопрессорные вещества, что проявляется увеличением общего сосудистого сопротивления и реализацией одного из механизмов повышения АД. Увеличение содержания Ca^{2+} в цитоплазме гладких миоцитов способствует и повышению митотической активности, что может способствовать формированию атеросклеротических бляшек в сосудах эластического и смешанного типа.

Паратгормон обладает способностью ингибировать активность ферментов, регулирующих синтез липопротеидов. Примечательно, что у больных хронической почечной недостаточностью наблюдается ускоренное развитие атеросклеротического поражения сосудов, связанное с нарушением метаболизма кальция и гиперпродукцией паратгормона. Активные метаболиты витамина D подавляют экспрессию рецепторов

на миоцитах/макрофагах, участвующих в захвате липопротеидов низкой плотности.

По мнению нескольких авторов, наличие морфогенного белка-1 α в стенке артерий свидетельствует о том, что взаимодействие эндотелия и мезенхимных клеток, приводящее к сосудистой кальцификации, сходно с клеточным взаимодействием, лежащим в основе остеогенеза эмбриональной костной ткани. В этой связи особый интерес представляют данные, что окисленные липопротеиды (как и тромбоцитарный фактор роста – β) стимулируют минерализацию, опосредованную как костными остеобластами, так и остеобластоподобными клетками, изолированными из кальцифицированной сосудистой стенки. Это дало основание предположить, что окисленные липопротеиды не только принимают участие в развитии атеросклероза, но и стимулируют дифференцировку остеобластоподобных клеток в стенке сосудов.

Важнейшим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний является хроническая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, приводит к снижению синтеза NO и повышению тонуса гладкомышечных клеток. Как известно, NO и АПФ в сосудистой стенке вызывают прямо противоположные эффекты. Если NO представляет собой «биологический вазопротектор» (вазодилатирующее и антипролиферативное действие, подавление выработки молекул адгезии и самой адгезии, клеток воспаления и тромбоцитов, блокада синтеза эндотелина), то АПФ делает все «с точностью до наоборот». Последствия такого дисбаланса многогранны и включают активацию сосудистого ремоделирования, воспалительные реакции в сосудистой стенке, облегчают разрыв бляшки с последующим тромбозом и многое другое. Обнаружены высокоспецифичные рецепторы к А-П на остеокластах, стимуляция которых при активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к повышению функциональной активности резорбирующих клеток, ускоренной потере костной ткани.

Таким образом, в настоящее время есть основания признать существование общих медиаторов, участвующих в развитии сердечно-сосу-

дистых заболеваний и потере костной ткани, значение которых в формировании данной патологии можно считать частично доказанным или косвенно свидетельствующим о возможной взаимосвязи.

Роль гипэстрогении в формировании избыточной массы тела и ожирения

Увеличение массы тела и ожирение у женщин часто сопряжено с определенными периодами жизни. По данным исследований, быстрая прибавка массы тела происходит у 60% женщин после наступления менопаузы. Увеличение массы тела в этот период жизни у женщин происходит за счет накопления жировой ткани, перераспределения жира в области передней брюшной стенки и уменьшения массы мышечной ткани. Увеличение массы тела с абдоминальным ожирением возможно объяснить изменением баланса энергии, регуляции жировых клеток, повышенной глюкокортикоидной стимуляцией, влиянием факторов роста, а также относительной гиперандрогенией и др.

Любое увеличение массы тела, связанное с изменением концентрации половых гормонов в том числе, — это результат нарушения баланса между поступающей с пищей энергией и ежедневным ее расходом. Увеличение поступления энергии либо, наоборот, снижение ее расхода приводит к увеличению массы тела за счет накопления жира. Ежедневный расход энергии на две трети состоит из базального метаболизма, по поддержанию температуры тела, ионного градиента через клеточные мембраны, сокращения гладкой мускулатуры для работы сердца и кишечника и других метаболических процессов. Физическая активность составляет примерно 25% в ежедневном расходе энергии. Поскольку базальный метаболизм является огромной частью ежедневного расхода энергии, даже небольшие изменения этого компонента чрезвычайно важны в регуляции массы тела у женщин в климактерии. После наступления менопаузы скорость базального метаболизма замедляется.

Эпидемиологические исследования показали, что после 48 лет у женщин происходит значительное снижение скорости обменных процессов на 4–5% в каждое 10-летие. Снижение скорости базального метаболизма в менопаузе связы-

вают с уменьшением массы метаболически активных тканей, в основном мышечной. Установлено, что после менопаузы масса тканей, не содержащих жир, уменьшается примерно на 3–5 кг. Предполагается также, что в постменопаузе происходит усиление глюкокортикоидной стимуляции, что ведет к увеличению резерва абдоминальных адипоцитов и абдоминальному перераспределению жира, т. е. менопауза рассматривается как своеобразный стресс. Симпатикотония, развивающаяся на фоне дефицита эстрогенов, инициирует каскад патологических процессов с развитием абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и гиперандрогении. Практически все метаболические нарушения после менопаузы взаимосвязаны между собой и еще более усиливают неблагоприятное влияние дефицита эстрогенов и избыточной массы на органы и системы.

Увеличение массы тела в постменопаузе является дополнительным фактором повышения атерогенности сыворотки крови: повышения уровня триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, снижение уровня липопротеидов высокой плотности, увеличение гемостатического потенциала крови. Подобная взаимосвязь наблюдается также в отношении чувствительности инсулиновых рецепторов при сахарном диабете типа 2. В 50% случаев чувствительность к инсулину напрямую связана с ожирением. Поэтому после 50–55 лет заболеваемость сахарным диабетом типа 2 у женщин отмечается в 2 раза чаще, а после 60–65 лет в три раза чаще, чем у мужчин соответствующего возраста.

Роль кальция и витамина D в профилактике и лечении постменопаузного симптомокомплекса

За последние 40 лет доказана патогенетическая обоснованность, клиническая эффективность и экономическая выгода при профилактике и лечении климактерических расстройств препаратами женских половых гормонов — заместительная гормональная терапия, в основе которой лежит принцип возмещения недостатка гормонов в условиях снижения или прекращения их выработки в организме. Она стала одним из наиболее обоснованных принципов коррекции эстрогендефицитных состояний, но существуют препараты других групп, эффективность

которых в комбинации с заместительной гормональной терапией или в качестве монотерапии (при противопоказаниях к заместительной терапии) неоспорима.

Многолетними исследованиями доказана чрезвычайная важность кальция для обеспечения жизнедеятельности человека. Кальций, ионизированный и связанный с другими молекулами, принимает участие в регуляции физиологических процессов, составляющих основу функциональной активности большинства клеток организма. Эти процессы опосредуются селективными кальциевыми каналами — универсальными компонентами биомембран различных клеток. Кальций участвует в регуляции секреции ряда ключевых гормонов, ферментов и белков. Электрическая активность нервной ткани определяется балансом внутриклеточного и внеклеточного кальция, а в ассоциации с тропонином кальций участвует в сокращении и расслаблении скелетной мускулатуры. Именно «скелетный» кальций определяет прочность костей скелета и служит основным резервуаром кальция в организме. Роль кальция и витамина D в регуляции костного обмена, деятельности сердечно-сосудистой и нервной системы огромна.

По данным более 20 рандомизированных контролируемых исследований выявлена тенденция к повышению минеральной плотности кости на фоне дополнительного приема препаратов кальция по сравнению с получавшими плацебо. *Лучшие результаты получены у женщин в период поздней менопаузы по сравнению с женщинами, находившимися в перименопаузе, однако в ряде исследований хорошие результаты регистрировались и в последней группе.* В других исследованиях лучших результатов удалось достичь в группе пациентов с низким потреблением кальция. Влияние кальция на костную массу было более отчетливым в первый год лечения, особенно в участках скелета, где преобладала трабекулярная кость. Дополнительный прием препаратов кальция приводит к значимому снижению уровня циркулирующего паратгормона. На основании данных длительного наблюдения (2–4 года) можно говорить о том, что препараты кальция способны повышать минеральную плотность кости на 0,25% в год, по расчетным данным через

30 лет постменопаузного периода различия в минеральной плотности кости могут составить 7,5% со снижением риска переломов на 50%.

В зависимости от возраста меняется потребность в кальции. В настоящее время в развитых странах мира придерживаются суточного потребления кальция, приведенного в табл. 1.

Достаточное потребление кальция и витамина D — важнейший элемент всех профилактических и лечебных программ при остеопорозе. Поскольку зависимое от витамина D снижение абсорбции кальция в кишечнике относится к числу универсальных факторов патогенеза практически всех форм остеопороза, особенно сенильного и постменопаузного, препараты кальция обычно рекомендуют сочетать с приемом витамина D. Фактически прием кальция (100–1200 мг/сут) и витамина D (400–800 МЕ/сут) показан большинству женщин после менопаузы, а также всем женщинам и мужчинам пожилого и старческого возраста независимо от наличия факторов риска остеопороза и плотности костной ткани (по данным остеоденситометрии). Препараты кальция являются обязательным

Таблица 1
Оптимальные суточные дозы кальция для профилактики остеопороза (Рекомендации Американского национального института здоровья, 1994)

Возраст	Суточная доза кальция, мг
Младенцы:	
до 6 мес.	400
от 6 мес. до года	600
Дети:	
1–5 лет	800
6–10 лет	1200
Подростки и люди молодого возраста (11–24 года)	1200–1500
Мужчины:	
26–65 лет	1000
65 лет и старше	1500
Женщины:	
от 24 лет до менопаузы	1000
беременные и кормящие:	
до 19 лет	1600
старше 19 лет	1200
в постменопаузе:	
без заместительной гормональной терапии	1500
на фоне заместительной гормональной терапии	1000

Таблица 2

Содержание элементарного кальция в препаратах солей кальция

Соль кальция	Содержание кальция, мг, в 1 г соли
Кальция карбонат	400
Кальция хлорид	270
Кальция фосфат двухосновной ангидрид	290
Кальция фосфат двухосновной дигидрид	230
Кальция фосфат трехосновной	400
Кальция глицерофосфат	191
Кальция цитрат	211
Кальция лактат	130
Кальция глюконат	90

компонентом лечения остеопороза специфическими антиостеопоротическими средствами (эстрогены, кальцитонин, бисфосфонаты, фториды и др.). Прием кальция после прекращения терапии антиостеопоротическими препаратами в определенной степени позволяет затормозить реактивное усиление костной резорбции (феномен «рикошета»).

Сопоставление приведенных рекомендаций с реальным содержанием кальция в пищевом рационе среднего жителя умеренного климата позволяет признать, что большинство населения недополучает с продуктами питания до 500 мг кальция ежедневно. Поддержание кальциевого баланса в организме зависит не только от его количества в пище, но и от интенсивности всасывания в кишечнике, на которую, в свою очередь, оказывают влияние многие факторы: функциональное состояние органов желудочно-кишечного тракта, характер соединений кальция в пищевых продуктах, обеспеченность витамином D, соотношение кальция и других минеральных веществ. Усвоению кальция препятствуют продукты с высоким содержанием щавелевой кислоты (шпинат, крыжовник, смородина, ревень).

Содержание элементарного кальция в различных солях варьирует (табл. 2). Наибольшее содержание его в карбонате и трифосфате кальция. Из других простых солей кальция особого внимания заслуживает цитрат, который усваивается независимо от времени приема пищи и состояния желудочно-кишечного тракта. Простые соли кальция недороги и общедоступны. Для полноценного усвоения их необходимо комбинировать с витамином D (из расчета не менее 400 МЕ в сутки) или его активными метаболитами.

В препаратах II поколения сочетание солей кальция (чаще всего карбоната) и витамина D позволяет увеличить биодоступность кальция и повысить эффективность лечения. Однако их использование имеет определенные ограничения при длительной терапии пожилых людей. Препараты III поколения, в которые включены микроэлементы, потенцирующие кальцийсберегающие функции, прежде всего бор, цинк, медь и марганец, расширили возможность их использования в старших возрастных группах.

Представителем III поколения препаратов кальция является кальцеин, каждая таблетка которого содержит 250 мг кальция (в виде кальция цитрата и кальция карбоната), 50 МЕ витамина D, 2 мг цинка, 0,5 мг марганца, 50 мкг бора. Цинк в составе кальцеина обеспечивает активность более 200 ферментов, в том числе и щелочной фосфатазы. Медь участвует в синтезе коллагена и эластина, препятствуя деминерализации костей. Марганец нормализует синтез гликозаминогликанов, необходимых для формирования костной и хрящевой ткани. Бор регулирует активность паратиреоидного гормона, ответственного за обмен кальция, магния, фосфора, способствуя нормализации метаболизма костной ткани независимо от витамина D. Перечисленные микроэлементы в составе препарата позволяют снизить содержание данного витамина, увеличить его безопасность при длительном приеме. Двухлетнее исследование эффективности кальцеина в Институте геронтологии АМН Украины и Украинском научно-медицинском центре проблем остеопороза показало снижение болевого синдрома в области позвоночника, увеличение минеральной плотности костной ткани. Все пациенты хорошо переносили препарат, побочных эффектов не отмечено.

Таким образом, дефицит кальция и витамина D после наступления менопаузы следует рассматривать как весьма распространенное патологическое состояние с предпосылкой для прогрессирования большинства клинических проявлений постменопаузного симптомокомплекса.

Поступила 24.01.08.

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

УДК 616.127 – 005.8: 616.133.33

**ИНФАРКТ МИОКАРДА И ИНСУЛЬТ
У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ:
КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЙ
МЕТАБОЛИЗМ НЕЙТРОФИЛОВ
И АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА**

Н.П. Петрова, А.Е. Кратнов, И.О. Степанов

Ярославская государственная медицинская академия

Ключевые слова: инфаркт миокарда, инсульт, пожилой возраст, метаболизм нейтрофилов, антиоксидантная защита
Key words: stroke, myocardial infarct, antioxidant defense, oxygen-dependent metabolism of neutrophils

В настоящее время в связи с ухудшающимся изменением экологии окружающей среды и эндоэкологии становится все более актуальным изучение свободнорадикального окисления и естественной антиоксидантной защиты, главным образом ее ферментной системы, в патогенезе различных болезней.

Целью нашего исследования было сопоставить кислородзависимый метаболизм нейтрофилов и антиоксидантную защиту у больных с различной формой инсульта и инфарктом миокарда.

В исследование были включены 100 больных с инсультом или ИБС и 20 здоровых доноров без клинически и инструментально подтвержденной ИБС (средний возраст $58,3 \pm 4,3$ года). Контрольная (доноры) и основная группы были однородны по возрасту и полу. Группа больных включала 50 пациентов с ишемическим инсультом (средний возраст $60,8 \pm 7,4$ года) и 20 – с геморрагическим инсультом (средний возраст $60,8 \pm 8,2$ года). В качестве группы сравнения были обследованы 30 больных с инфарктом миокарда (средний возраст $61,5 \pm 11,4$ года), из которых 6 – с инфарктом миокарда без зубца Q

и 24 – с инфарктом миокарда с зубцом Q на ЭКГ. Диагноз инфаркта миокарда подтверждался данными теста на тропонин-Т, диагноз инсульта – данными магнитно-ядерной резонансной томографии. У всех больных с инсультом были проанализированы данные эхокардиографического исследования, проведенного на догоспитальном этапе. В исследование не включались больные язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астмой, со злокачественными новообразованиями и хроническим алкоголизмом. Конечными точками наблюдения за больными с инсультом и ИБС в течение 6 мес считались: рецидив инфаркта миокарда или инсульта, летальный исход.

Нейтрофилы выделяли из гепаринизированной крови, взятой натощак при поступлении больных в стационар, в двойном градиенте плотности фиколла-верографина 1,077 и 1,092 г/мл. Для исследования брали клетки второй интерфазы, 95% которой составляли нейтрофилы. Образование нейтрофилами супероксидного анионрадикала изучали с помощью спонтанного и стимулированного теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ), который проводили

количественным спектрофотометрическим методом по Т.А. Gentle и R.A. Thompson (1990) [19]. В качестве индукторов кислородзависимого метаболизма фагоцитов использовали: взвес 1×10^9 убитых клеток *Staphylococcus aureus* штамма p-209 (активность FcR) и фитогемагглютинин (активность C3R) из бобов фасоли (*Phaseolus vulgaris*). Активность миелопероксидазы в лизате нейтрофилов оценивали количественным спектрофотометрическим методом, активность глутатионредуктазы в лизате нейтрофилов определяли по E. Beutler (1975) спектрофотометрическим методом по степени окисления НАДФН [1]. Конечный результат НСТ-теста, активность миелопероксидазы и глутатионредуктазы рассчитывали на 1×10^6 фагоцитов, исходя из содержания в исследуемой суспензии 5×10^6 клеток. Определение активности каталазы в сыворотке крови основывалось на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [7]. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли по методу A. Digean и В. Mayer в модификации В. Гашковой и соавт. (1978) [3].

Статистическую обработку данных проводили с помощью параметрических и непараметрических методов, используя пакет Statistica 5.5. Данные исследований представлены в виде их средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Сравнение кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и антиоксидантной защиты показало их достоверные различия при ишемическом и геморрагическом инсульте (таблица). У больных с геморрагическим инсультом при поступлении в стационар были достоверно выше показатели ЦИК ($p = 0,001$) и стимулированного фитогемагглютинином НСТ-теста с нейтрофилами ($p = 0,03$). ЦИК-зависимое преимущество нейтрофилов при геморрагическом инсульте сопровождалось более выраженной протеинурией ($0,07 \pm 0,08 > 0,01 \pm 0,03$ г/л; $p = 0,003$) по сравнению с таковой у больных с ишемическим инсультом. Иммунологические данные при инфаркте миокарда были близки к таковым при геморрагическом инсульте — достоверно выше уровень ЦИК ($p = 0,0001$) и показатели сти-

мулированного фитогемагглютинином НСТ-теста ($p = 0,04$) по сравнению с таковыми при ишемическом инсульте. При инфаркте миокарда была ниже и активность каталазы плазмы крови ($p = 0,00004$) и выше активность миелопероксидазы в нейтрофилах ($p = 0,006$), более высокая и по сравнению с показателями при геморрагическом инсульте. Активность глутатионредуктазы в нейтрофилах была наиболее низкой при геморрагическом инсульте. Протеинурия при инфаркте миокарда была выше, чем при ишемическом инсульте, хотя достоверно ниже, чем при геморрагическом инсульте ($0,01 \pm 0,03 < 0,02 \pm 0,03 < 0,07 \pm 0,08$ г/л). Таким образом, ЦИК-зависимое преимущество нейтрофилов, более выраженное при геморрагическом инсульте и инфаркте миокарда, ассоциируется с увеличением протеинурии. Прямая корреляция обнаружена между показателями белка в моче и мочевиной, уровень которой был выше при геморрагическом инсульте и инфаркте миокарда, а также со значением стимулированного лектина НСТ-теста ($r = 0,41$; $p = 0,002$).

Считается доказанным, что маркером распространенного атеротромбоза является альбуминурия, ассоциирующаяся с летальностью от атеротромботических заболеваний независимо от наличия сахарного диабета типа 2, а также риском повторного инсульта [17,18]. Всего за время наблюдения в течение 6 мес после выписки из стационара у обследованных больных зарегистрировано 14 случаев неблагоприятного исхода, 10 — у пациентов с инсультом (3 рецидива инсульта и 7 летальных исходов), 4 — с инфарктом миокарда (2 рецидива инфаркта миокарда и 2 летальных исхода). Неблагоприятный исход у больных с инсультом и инфарктом миокарда из множества биохимических и иммунологических показателей, данных клинического анализа крови был наиболее тесно связан с протеинурией, уровень которой у данных больных при поступлении в стационар был достоверно выше такового в контроле ($0,05 \pm 0,04 > 0,003 \pm 0,008$ г/л; $p = 0,005$), а также с активностью глутатионредуктазы в нейтрофилах.

Поскольку показатели протеинурии у обследованных больных коррелировали с данными НСТ-теста, это свидетельствует об определяющем значении нейтрофилов в развитии нефро-

патии. Доказано, что активированные нейтрофилы играют важную роль в патогенезе заболеваний почек. При хронической почечной недостаточности плохой прогноз предопределяет атрофия канальцев почек, важное участие в развитии которой принимает Fas-опосредованный апоптоз клеток тубулярного эпителия. Одной из причин индукции апоптоза являются свободные радикалы, образуемые активированными нейтрофилами, а также воздействие комплемента [8]. По мнению авторов [12], фиксация iC3b – продукта расщепления комплемента на эндотелиальных клетках – вызывает адгезию нейтрофилов (по аналогии с опсонизацией бактериальных клеток). В присутствии фитогемагглютина в культуре лейкоцитов значительно повышается содержание белка р53, он останавливает клетки в фазе G1 или включает программируемую смерть клеток в ответ на нарушения в ДНК [21]. Важную роль в элиминации молекул межклеточной адгезии (VCAM-1), которые принимают участие в прилипании лейкоцитов к эндотелию и рост уровня которых связан с факторами сердечно-сосудистого риска, в том числе артериальной гипертонией, играют почки [16].

Активация кислородзависимого метаболизма нейтрофилов может быть связана с хронической или рецидивирующей инфекцией, которая выявляется у больных с атеротромбозом сосудов головного мозга и сердца [23,25]. Другим фактором активации метаболической активности нейтрофилов и развития нефропатии может быть хроническая сердечная недостаточность у пациентов с инсультом и ИБС. Считается, что при возрастной гипофункции почек легко возникает почечная недостаточность в стрессовых ситуациях, в том числе при хронической сердечной недостаточности [14]. В исследовании SAVE [20] показано, что у больных с инсультом был старше возраст и более низкая фракция выброса левого желудочка сердца. Сердечная недостаточность в свою очередь сопровождается увеличением образования свободных радикалов, что коррелирует с активацией симпатoadrenalной системы [11]. Под влиянием катехоламинов увеличивается количество циркулирующих нейтрофилов за счет перехода в циркуляцию части пристеночных клеток маргинального пула, а

также усиливается рекрутирование гранулоцитов в легкие, где происходит нарастание продукции ими свободных радикалов [6,13].

В данном исследовании у больных с геморрагическим инсультом до поступления в стационар, в отличие от ишемического инсульта, наблюдались более низкая фракция выброса ($56 \pm 5,3 < 61 \pm 7,5\%$), высокие показатели конечного диастолического ($118 \pm 4,8 > 108 \pm 18$ мл) и конечного систолического объема левого желудочка ($51 \pm 1,4 > 38,6 \pm 5,5$ мл; $p = 0,01$), который является одним из наиболее значимых предикторов летального исхода после перенесенного инфаркта миокарда [15]. Данные изменения при геморрагическом инсульте сопровождались достоверно более низкими показателями суммарной высоты зубцов R ($263,3 \pm 72,5 < 419,7 \pm 87,9$ мм; $p = 0,02$) по данным электрокардиографии при поступлении в стационар, что свидетельствует об уменьшении массы жизнеспособного миокарда. Обратная корреляция у больных с геморрагическим инсультом между показателями конечного систолического объема левого желудочка и белка в моче ($r = -0,41$; $p = 0,03$), а также прямая – с данными стимулированного фитогемагглютинации НСТ-теста с нейтрофилами ($r = 0,46$; $p = 0,04$) подтверждает связь хронической сердечной недостаточности с активацией кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и нефропатией. Таким образом, геморрагический инсульт, в отличие от ишемического, происходит на фоне ЦИК-зависимого преимущества нейтрофилов и нефропатии, которые ассоциируются с хронической сердечной недостаточностью.

Доказательством связи активации метаболизма фагоцитов с развитием инсульта является также применение статинов для их профилактики. Снижение риска инсульта не зависит от гипохолестеринемического действия данных лекарств. Напротив, низкий уровень холестерина может быть фактором риска геморрагического инсульта в связи с тем, что статины снижают димеризацию адгезивных молекул (CD11b/CD18, P-селектин, VCAM-1, ICAM-1) и изопренилирование лейкоцитарных G-белков семейства Ras/Rho, вовлеченных в процесс апоптоза [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб: ИКФ Фолиант, 2000. 77-78.
2. Верещагин Н.В., Сулина З.А., Максимова М.Ю. Кардиология. 2004; 3: 4-8.
3. Гашкова В., Матл И., Кашлик И. Чех. Мед. 1978; 2: 117-122.
4. Затеищников Д.А. Фарматека. 2003; 6: 39-44.
5. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Сердце. 2003; 2, 4: 165-172.
6. Коган А. Врач. 1995; 11: 30-31.
7. Мамонтова Н.С., Белобородова Э.И., Тюкалова Л.И. Клиническая лабораторная диагностика. 1994; 1: 27-28.
8. Перевезенцева Ю.Б. Нефрология. 2001; 4: 17-23.
9. Садовски С. Медикография (метаболизм миокарда и лечение ИБС). 1999; 2: 101-102.
10. Саидов М.З., Пинегин Б.В. Лабораторное дело. 1991; 3: 56-59.
11. Сайфудинов Р.И., Коц Я.И., Тихазе А.К., Ланкин В.З. Кардиология. 1990; 3: 65-68.
12. Саложин К.В., Насонов Е.Л., Беленков Ю.Н. Тер. архив. 1992; 3: 150-157.
13. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. М.: Медицина, 1995.
14. Терещенко С.Н., Демидова И.В. Сердце. 2002; 1, 5: 251-256.
15. Явелов И.С., Деев А.Д., Травина Е.Е., Грацианский Н.А. Кардиология. 1999; 6: 6-13.
16. Bonomini M., Reale M., Santarelli P. Nephron. 1998; 79: 399-407.
17. Coull B.M., Beamer N.B., dark W.M., Wynn M. Stroke. 1998; 29: 285.
18. Darnsgaard E.M., Froland A., Jorgensen O.D., Morgensen C.E. Br. Med. J. 1990; 300: 297-300.
19. Gentle T.A., Thompson R.A. Clinical Immunology A Practical Approach / ed. Gooi H.G., Chapel H. — New York: Oxford University Press, 1990: 57-59.
20. Loh E., Sutton M.ST.J., Wun C.C.C. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 251-257.
21. Mercer W.E., Baserga R. Exp. Cell Res. 1985; 160: 31-46.
22. Rosengren A., Welin L., Tsipogianni A., Wilhelmsen L. Br. Med. J. 1989; 299: 1127-1131.
23. Saikku P. Eur. Heart J. 1993; 14 (Suppl. K): 62-65.
24. Violi F., Criqui M., Longoni A., Castiglioni C. Atherosclerosis. 1996; 120: 25-35.
25. Wimmer M.L.J., Sandmann-Strupp R., Saiiku P., Hab-erl R.L. Stroke. 1996; 27: 2207-2222.

Поступила 10.09.2007



Уважаемые господа!
Со второго полугодия 2008 года Издательство НЬЮДИАМЕД
начинает выпуск нового журнала

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Миссия журнала – объединение усилий клинических фармакологов, специалистов по фармакоэкономике, медицине доказательств и фармакоэпидемиологии для развития системы рационального лекарственного обеспечения в России и дружественных странах, что реализует принципы справедливости и общедоступности медицинской помощи.

Целью создания журнала является обеспечения качества медицинской помощи с использованием формуляров и стандартов на основе современных достижений клинической фармакологии. Журнал является печатным органом МОО «Общество фармакоэкономических исследований» (МОООФИ — RSPOR), Евразийского альянса обществ фармакоэкономических исследований (EVRASPOR), ассоциации клинических фармакологов Санкт Петербурга, Формулярного комитета РАМН.

Основные проблемы и темы журнала: фармакокинетика и фармакодинамика, фармакогенетика, фармакоэкономика и клинико-экономический анализ, фармакоэпидемиология, формулярная система – руководства, перечни, стандартизация и управление качеством лекарственной терапии, медицина доказательств, редкоприменяемые лекарства, негативные перечни лекарств, жизненная важность лекарственных средств, диагностические лекарственные средства, регистрация лекарственных средств, клинические испытания, этика и лекарства, ценообразование и референтные цены, экономика фармации, юридические проблемы фармакотерапии, БАД, безрецептурные препараты и ответственное самолечение, фармакогеронтология, педиатрическая и акушерская фармакология, безопасность лекарственных средств.

Подписаться на наш журнал вы можете:

- 1 Через агентство РОСПЕЧАТЬ, каталог «ГАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ» Индекс журнала — 70182.
- 2 Через редакцию журнала, заполнив бланк-заказ и оплатив указанную сумму (журнал высылается по Вашему адресу в конверте).

Бланк-заказ на подписку журнала на второе полугодие 2008 г в редакции

(журнал высылается по Вашему адресу в конверте).
Ваш адрес просим указывать ПЕЧАТНЫМИ буквами.

Ф.И.О. подписчика	Почтовый адрес доставки (индекс обязательно)	2 полугодие	
		Номера журнала	
		1	2
		Цена одного номера в руб.	
		350	350
		ИТОГО (впишите сумму):	

НАШИ РЕКВИЗИТЫ: Банк получатель: АКБ «Стратегия» (ОАО), ИНН 770 224 522 0, БИК 044 579 505, КПП 770 201 001, К/с 301 018 100 000 000 005 05, Р/с 407 028 105 000 000 004 85.

Квитанцию о переводе оплаченной Вами суммы и бланк-заказ высылайте по нашему адресу:
115446, Москва, Коломенский проезд, 4, ГКБ № 7, Издательство «Ньюдиамед».

При необходимости, издательство выставляет счет. Тел./факс: (499) 782-31-09, (495) 609-13-57
E-mail: mtpndm@dol.ru, balch@dol.ru, www.zdravkniga.net, www.zdrav.net, www.rspor.ru.

В платежном поручении и в почтовом переводе обязательно указать:

- в графе «Получатель» – ООО «МТП Ньюдиамед»;
- в графе «Назначение платежа» – адрес доставки,
- стоимость дана с учетом НДС (10%).

УДК 616.8 – 085.851

ДЕПРЕССИЯ У НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Г.М. Дюкова

Москва

Ключевые слова: депрессия, неврологический больной, пожилой возраст, диагностика, лечение

Key words: vascular depression hypothesis, post-stroke depression depression in neurological, aged, patient in neurological, diagnostics, treatment

По данным С.L. Katona (1994), депрессии у неврологических и соматических больных в пожилом возрасте встречаются в 2 раза чаще, чем у физически здоровых людей того же возраста [12]. Именно в этой категории больных отмечается больший процент нераспознанных и нелеченых депрессий, что связано не только с недостаточной информированностью врачей и пациентов, но и с атипичными проявлениями депрессии.

Известно, что депрессия негативно влияет на течение болезни, в частности:

- ухудшает течение любых органических заболеваний
- замедляет восстановление функций и выздоровление
- обуславливает большие показатели смертности среди пациентов, перенесших инсульт
- ухудшает когнитивные функции
- ограничивает возможности терапии за счет низкой комплаентности депрессивных больных
- длительно существующая депрессия приводит к нарушению нейропластичности, органическим нарушениям головного мозга и патоморфологическим изменениям (соответственно данным ПЭТ, КТ, МРТ) [1].

Увеличение депрессии у неврологических больных пожилого возраста обуславливают как психосоциальные, так и биологические факторы. Среди первых рассматривают: затруднения в профессиональной деятельности, семейные проблемы (утрата партнера, «синдром пустого гнезда», отношения с близкими и др.), материальные проблемы (прожиточный уровень, зависимость от других). Несомненно, значительную роль в развитии депрессии пожилого возраста играют условно «биологические» или соматогенные факторы. К ним относятся:

1. Мультисенсорная недостаточность (снижение зрения и слуха, ортопедические проблемы, постуральная неустойчивость)

2. Возрастное снижение когнитивных функций (нарушения памяти, снижение скорости переработки информации и пр.)

3. Соматические заболевания (онкологические, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, эндокринные и пр.)

4. Ятрогенные воздействия, связанные с необходимостью принимать множество лекарственных препаратов.

5. Изменения гормональных и нейромедиаторных процессов (снижение уровня моноами-

нов, изменение рецепторной чувствительности, снижение уровня половых гормонов)

6. Органические поражения мозга (цереброваскулярные и дегенеративные заболевания мозга).

В качестве причины для развития депрессии могут выступать самые различные факторы. Так, депрессивное расстройство может развиваться независимо от текущего органического поражения центральной нервной системы, в таких случаях часто в анамнезе больных или у родственников можно выявить эпизоды депрессии. Депрессия может развиваться в ответ на стрессовое событие. Среди последних нередко выступают утраты близких, серьезные изменения в жизни, угрозы собственному благополучию или близких и т. д. Наконец депрессивные симптомы могут развиваться как нормальная реакция на существующее хроническое заболевание. Во всех этих случаях депрессивная симптоматика может быть понята исходя из конституциональных особенностей данного пациента (биологическая предрасположенность к депрессии) и (или) характера его реакций на стрессовые события. Кроме вышеописанных факторов, выделяют ситуации, когда развитие депрессии так или иначе можно связать с органическим поражением мозга: это могут быть сосудистые (и) или дегенеративные процессы в мозге (болезнь Альцгеймера, инсульт, сосудистая энцефалопатия, болезнь Паркинсона), метаболические и эндокринные заболевания (гипотиреоз, гиперкортицизм, гиповитаминоз В₁₂ и др.) и ятрогенные воздействия, т. е. депрессия, вызванная применением лекарственных препаратов (β -блокаторов, анальгетиков, гормональных препаратов, антибиотиков и др.) [3,7].

Одним из важнейших факторов депрессии позднего возраста в неврологической практике являются заболевания мозга. Далее представлена частота депрессии при сосудистых и дегенеративных заболеваниях мозга.

- Болезнь Паркинсона 50%
- Синдром паркинсонизма 30–90%
- Сосудистые поражения головного мозга:
постинсультная депрессия 20–50%
сосудистая деменция 30–71%
- Болезнь Альцгеймера 30%.

Диагностика депрессии

Соответственно МКБ-10, выделяют основные признаки депрессии: пониженное или печальное настроение, утрата интересов или чувства удовольствия, а также дополнительные: нарушения сна, чувство вины или низкая самооценка, утомляемость или снижение активности, трудности в сосредоточении, возбуждение или заторможенность движений и речи, расстройства аппетита, суицидальные мысли или действия. Однако, когда речь идет о больных неврологической практики, то чаще врач имеет дело с т. н. атипичной или соматизированной депрессией, где доминируют соматовегетативные и мотивационные расстройства (активность, сон и аппетит), а также тревожные и ипохондрические нарушения. Депрессивные расстройства у неврологических больных пожилого возраста имеют следующие особенности.

Соматизированная симптоматика

Нарушение когнитивных функций

Апатия, абулические проявления

Тревога и ипохондрическая фиксация

Астенические проявления

Болевые синдромы

Мрачное настроение и пессимистические рассуждения

Осуждение настоящего и полное отсутствие интереса к окружающему

Ощущение одиночества, беспомощности, ничемности, обременительности

Молчаливость и глубокое расстройство коммуникативных функций

Более выражена социальная дезадаптация (сниженная семейная и социальная адаптация)

Стабильность состояния

Сосудистые заболевания мозга и депрессия

Обсуждая проблему соотношений депрессии и сосудистых заболеваний головного мозга, можно выделить в ней несколько аспектов: 1) депрессия, возникшая в постинсультном периоде; 2) так называемая сосудистая депрессия; 3) псевдодеменция; 4) депрессия как фактор риска развития цереброваскулярных расстройств.

Постинсультная депрессия. По данным литературы, от 25 до 72% пациентов, перенесших

инсульт, страдают депрессией; в среднем распространенность постинсультной депрессии составляет 40–50%, причем более часто ее наблюдают у женщин [8,9]. Обсуждается характер депрессии, сроки ее появления, длительность и связь с локализацией поражения мозга.

Клинические особенности постинсультной депрессии включают психомоторную заторможенность, ангедонию, трудности концентрации внимания, катастрофические реакции, избыточную эмоциональность, выраженные суточные колебания настроения, астению, нарушения сна и аппетита. Появление депрессии возможно в ранние сроки (первые месяцы) и поздние — первые несколько лет. У пациентов, перенесших инсульт, описано два депрессивных синдрома: большая и «малая» (дистимическая) депрессия [6]. Более длительную депрессию чаще обнаруживают у больных с инсультами в бассейне СМА, чем в сосудах задних отделов мозга. [10]. Противоречивы данные в отношении латерализации поражения, тем не менее накапливаются данные о большей роли левого полушария в развитии постинсультной депрессии. «Стратегические зоны» для развития депрессии — лобные доли и базальные ядра обоих полушарий [1]. Существуют данные о корреляции выраженности депрессии с тяжестью инвалидизации, особенно при ранних сроках её возникновения. Факторами риска постинсультной депрессии считают наличие подкорковой атрофии перед инсультом, семейный или личный анамнез психических расстройств [1].

Сосудистая депрессия. В 1997 г. G.S. Alexopoulos с соавт. предложили термин «васкулярная депрессия» для обозначения депрессии, связанной с цереброваскулярным заболеванием [4]. Эта концепция исходит из представления, что цереброваскулярные заболевания могут быть основным этиологическим фактором развития депрессивных симптомов в пожилом возрасте. Критерии васкулярной депрессии по G.S. Alexopoulos включают:

- Дебют депрессии в позднем возрасте (после 65 лет)
- Клинические или МРТ-признаки диффузного билатерального ишемического поражения подкоркового белого вещества мозга

- Наличие факторов риска хронических цереброваскулярных заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, стеноз сонных артерий, сердечные аритмии, гиперлипидемия).

В качестве причин депрессии предполагаются дисфункция в области стрио-паллидо-таламокортикальных путей и возможное изменение нейротрансмиттерных систем, участвующих в регуляции настроения. Считается, что если ишемическое повреждение мозга приводит к гибели определенного объема нейронов, превышающего некий порог, то это создает предрасположенность к сосудистой депрессии. Эта форма депрессии нередко характеризуется как «депрессия с поздним началом». Нарастание депрессии коррелирует с повреждениями подкоркового белого вещества, а тяжесть обратным образом зависит от объема вещества префронтальной коры. Замечено, что размеры III и боковых желудочков у больных с васкулярной депрессией больше, чем у пациентов с рано начавшейся депрессией. Некоторые исследователи считают сосудистую депрессию одной из самых частых форм депрессии у пожилых [1]. Некоторые особенности клинической картины васкулярной депрессии:

- Не характерно чувство вины, самообвинения
- Характерны апатия, снижение мотиваций и побуждений
- Характерна психомоторная заторможенность
- Превалирование когнитивных нарушений над другими проявлениями депрессии
- Когнитивные нарушения начинаются с расстройства исполнительных функций (планирование, организация, последовательность, абстракция), памяти или скорости переработки информации
- Выражена беспомощность в повседневной жизни
- Совместное начало депрессии и цереброваскулярного заболевания (клиника + МРТ)
- Возможны немые инсульты или транзиторная ишемическая атака
- В роду не характерны аффективные заболевания

Цереброваскулярные заболевания — фактор риска депрессии. Существуют данные, что сама депрессия может служить предпосылкой к сосудистому заболеванию и даже относится к

факторам риска инсульта. У лиц старше 65 лет частота инсульта в 2,3–2,7 раз выше при наличии высокой степени депрессии. Депрессию относят к независимым факторам риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, что депрессия повышает риск развития когнитивных расстройств сосудистого генеза и повторного инсульта, даже после контроля других факторов риска (гипертонической болезни, диабета, гиперлипидемии, ИБС, курения). Перечислены механизмы, посредством которых депрессия может способствовать развитию цереброваскулярного заболевания:

- Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси
- Гиперактивация симпатoadреналовой системы
- Воспалительные изменения сосудистой стенки и гиперкоагуляция.

Так, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, закономерно наблюдаемая при депрессии, приводит к повышению кортизола плазмы крови, что в свою очередь способствует развитию атеросклероза и вызывает гиперактивность симпатoadреналовой системы. Гиперактивность симпатoadреналовой системы обуславливает повышенную секрецию катехоламинов, что вызывает вазоконстрикцию, активацию тромбоцитов и учащение работы сердца [10]. Дисбаланс между симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системой у пациентов с депрессией приводит к развитию сердечных аритмий. Известно, что гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатoadреналовой системы стимулирует процессы коагуляции [14]. Более того, показано, что лечение антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина нормализует реактивность тромбоцитов [13]. Повышенный уровень катехоламинов при депрессии препятствует гипогликемическому действию инсулина, что в свою очередь может приводить к инсулинорезистентности и риску развития диабета типа 2.

Понятие псевдодеменции. Термин «псевдодеменция» применяют к обратимым когнитивным нарушениям у пожилых больных с депрессией. В последнее время псевдодеменцией чаще называют тяжелую форму депрессии, которая имитирует деменцию. Именно с этой

формой псевдодеменции чаще всего сталкивается невролог.

Помимо депрессивного аффекта, в качестве проявлений псевдодеменции описывают также замедленность движений, речи, аспонтанность, длительный латентный период речевых ответов, «приблизительные» ответы типа «Я не знаю», «Я не помню», дезориентацию, сниженное внимание, отвлекаемость, дефицит в запоминании новой информации (хотя дефекты памяти могут быть избирательными), недостаточную способность к обобщениям. При этом больные осознают свои когнитивные затруднения, отсутствуют симптомы афазии, апраксии или агнозии. Иногда обращают внимание на такие особенности клинических проявлений, как одинаковая «дефектность» и долгосрочной и краткосрочной памяти, амнезия часто касается эмоционально значимых событий, несоответствие между предъявляемыми жалобами и сохранностью функций [1].

Псевдодеменция составляет от 2 до 32% среди больных с диагностированной деменцией; чаще всего сообщают о цифрах заболеваемости в пределах 10% [1].

Болезнь Паркинсона и депрессия. По данным разных авторов, частота депрессии при болезни Паркинсона колеблется от 7 до 90%. Метаанализ эпидемиологических исследований по этому вопросу показывает, что в среднем около 40% пациентов с болезнью Паркинсона страдают депрессией [5]. Однако у большинства из них выраженность депрессивной симптоматики бывает легкой или умеренной и соответствует критериям «малой депрессии» или «дистимии». Клиническая картина паркинсонизма и депрессии имеют много общих черт: депрессивный аффект (угнетённое, подавленное, тоскливое настроение), идеаторная заторможенность (снижение психической активности), психомоторная заторможенность (снижение темпа мышления и речи, бедность жестов, мимики, интонаций и поз) [2].

По характеру депрессия при болезни Паркинсона носит черты астенической, апатико-абулической и тревожно-ипохондрической, часто это маскированная депрессия. По типу течения выделяют 2 варианта проявлений депрессивного аффекта: стойкая депрессия и интермиттирующая

чая, т. е. депрессия «off-периода». Основа депрессии — дисфункция (дисбаланс) основных нейромедиаторов: дофамина, норадреналина, ацетилхолина, серотонина, ГАМК и пептидов. Недостаточность дофамина в стрионигральной системе является основным патогенетическим механизмом болезни Паркинсона. При этом она может сопровождаться дефицитом дофамина в мезолимбических и мезокортикальных отделах мозга, что проявляется аффективными и когнитивными нарушениями. Показано, что депрессивный аффект нередко предшествует дебюту паркинсонизма [2]. Возникновение депрессии у больных паркинсонизмом может быть и в качестве психологической реакции на дезадаптирующий физический дефект, либо как параллельный процесс, связанный с биохимическими сдвигами нейромедиаторного баланса моноаминов. Факторами, влияющими на возникновение и течение депрессии при болезни Паркинсона, являются [1]:

- Клинические особенности паркинсонизма (акинезия, флюктуации, правосторонний гемипаркинсонизм, аксиальные симптомы)
- Течение заболевания (темпы прогрессирования)
- Социальные факторы (возможность семейной поддержки, ухода за больным, участие социальных служб)
- Факторы личностной предрасположенности (эпизоды депрессии в анамнезе и их течение, особенности личности)

Все это необходимо учитывать при выборе тактики лечения этой категории больных.

Таким образом:

1. Депрессия часто сопутствует сосудистым и дегенеративным заболеваниям центральной нервной системы.

2. Депрессия у неврологических больных пожилого возраста проявляется характерными особенностями: это преимущественно маскированная депрессия, имеются значимые когнитивные нарушения, преимущественно апатические формы, характерна моторная и идеаторная заторможенность.

3. Депрессия существенно ухудшает течение болезни, восстановление функций, качество жизни и прогноз неврологических пациентов.

Терапия депрессивных расстройств у неврологических больных пожилого возраста

Депрессия — это болезнь, которую всегда необходимо лечить вне зависимости от возраста пациента, сопутствующих заболеваний и причин депрессии. Проблема терапии депрессии у неврологических больных пожилого возраста имеет несколько аспектов:

1. Диагностика депрессии
2. Выбор адекватной терапевтической стратегии и тактики
3. Комплаентность пациента в отношении антидепрессивной терапии
4. Безопасность антидепрессивной терапии для пациента
5. Совместимость с другими препаратами, принимаемыми больным
6. Влияние на когнитивные функции (внимание, память)

Оптимизация медикаментозной терапии основного неврологического заболевания. Первый вопрос, который возникает при ведении подобного больного — насколько адекватна проводимая медикаментозная терапия в отношении основного заболевания. Так, в случае сосудистой депрессии — это вазоактивные, дезагреганты, липотропные и другие препараты, при паркинсонизме — соответствующая терапия препаратами L-DOPA, агонистами дофаминовых рецепторов и пр. Показано, что лечение сосудистой депрессии антидепрессантами в сочетании с вазоактивными препаратами (снижающие уровень холестерина, антиагреганты, антиоксиданты, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты глутаматных рецепторов и др.) приводит к более заметному снижению уровня депрессии, чем терапия антидепрессантами совместно с плацебо. В лечении псевдодеменции («депрессивной псевдодеменции») применение антидепрессантов в сомнительных случаях может помочь правильной диагностике *ex juvantibus*. Когда псевдодеменция сочетается с деменцией, эти препараты позволяют получить лишь частичный эффект.

Психосоциальная реабилитация. Следующий шаг в лечении депрессии, ассоциированной с неврологическими заболеваниями, состоит в уточнении жизненных стрессоров, выявлении

их с целью уменьшения возможного патогенного влияния и улучшения качества жизни. В реабилитационных мероприятиях важное место занимает лечение когнитивных нарушений, поведенческие техники, социальная, в том числе семейная, поддержка, коррекция жизненного стиля, специальные методы психотерапии. Разрабатываются специальные программы по профилактике депрессии у пожилых лиц. У пациентов с болезнью Паркинсона важны рекомендации по режиму двигательной активности, коррекции жизненного стиля. На поздних стадиях рекомендуется привлечение работников социальных служб, при необходимости врачей других специальностей для оказания помощи таким больным. Клиницистами давно отмечено, что эффективная терапия депрессивного состояния у больных паркинсонизмом обычно сопровождается параллельно наступающими положительными сдвигами в моторной сфере независимо от характера используемых средств — антидепрессантов, обычных антипаркинсонических средств, психотерапии или других видов терапии (1).

Медикаментозная терапия антидепрессантами. Выбирая антидепрессивные препараты, невролог должен, прежде всего, учитывать дополнительные риски:

1. Наличие сочетанных неврологических и соматических хронических болезней, что увеличивает риск развития побочных эффектов и усиливает токсичность антидепрессантов

2. Прием большого количества препаратов по поводу хронических заболеваний, что увеличивает риск лекарственных взаимодействий

При назначении антидепрессантов с позиции невролога приоритетное значение имеет минимум побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, а степень клинической эффективности стоит на втором месте.

Поскольку речь идет о пожилых больных с нередко повышенным внутриглазным давлением, атонией кишечника, признаками нейрогенного мочевого пузыря, аденомой простаты, нарушениями сердечной деятельности, явлениями ортостаза и другими расстройствами, то применение антидепрессантов трициклического ряда у них затруднено из-за возможных побочных эффектов. Известно, что типичные побочные эф-

фекты при применении ТЦА — это сухость во рту, повышение внутриглазного давления, увеличение веса, задержки мочи, сонливость, запор, кардиотоксичность (аритмия, тахикардия), постуральная гипотензия, когнитивные расстройства, поведенческая токсичность и др. Новое поколение антидепрессантов лишено этих недостатков. Поэтому сегодня препаратами первого выбора являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Их преимущества:

- Широкий спектр клинической эффективности
- Узкий спектр побочных действий
- Менее токсичны, более безопасны
- Хорошая переносимость
- Возможно применение в амбулаторной практике, у геронтологических больных, при соматической и неврологической отягощенности,
- Отсутствие поведенческой токсичности
- Минимум лекарственных взаимодействий

Препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина все чаще применяются в клинической практике, поскольку лучше переносятся пациентами и им не свойственны холинолитические эффекты, характерные для трициклических антидепрессантов (амитриптилин).

Эта группа состоит из 6 препаратов: флувоксамин (феварин), флуоксетин (прозак), пароксетин (паксил), сертралин (золофт), циталопрам (ципрамил), эсциталопрам (ципралекс). Первым препаратом из этой группы был произведен флувоксамин (феварин), который с 1983 г. стал применяться в клинической практике. Некоторые особенности флувоксамина выгодно отличают его от других препаратов этой группы. Высокая степень селективности в отношении обратного захвата серотонина с минимальным влиянием на обратный захват норадреналина и дофамина, а также слабое сродство к ацетилхолиновым, гистаминовым и серотониновым рецепторам обуславливают минимальные побочные действия. Флувоксамин по сравнению с другими препаратами группы обладает более выраженным противотревожным и седативным свойством, что позволяет его использовать без добавления транквилизаторов и назначать в вечернее время для улучшения засыпания. Он является наиболее сильным агонистом сигма-1 ре-

цепторов. Благодаря высокому аффинитету флувоксамина к сигма-рецепторам, препарат модулирует серотонинергические системы дорсальных ядер шва и глутаматергическую трансмиссию в гиппокампе. Считается, что именно это позволяет положительно влиять на депрессивные расстройства и когнитивные функции. В нескольких исследованиях [11,15] флувоксамин в течение 4 недель достоверно уменьшал выраженность депрессии (по шкале Цунга и Гамильтона) у больных с постинсультной депрессией.

Если у больных преобладают апатия и анергия, целесообразно применять антидепрессанты со стимулирующим действием (например, циталопрам, флуоксетин, сертралин), которые назначают в утренние часы. В тех случаях, когда депрессия сопровождается повышенной тревогой, возбудимостью, инсомнией рационально использовать антидепрессанты с седативным действием (например, флувоксамин, тразодон, пароксетин), которые можно назначать однократно в вечернее время.

Больные пожилого возраста с неврологическими заболеваниями обычно более чувствительны к побочному действию препарата. Поэтому лечение следует начинать с минимальной дозы, а затем постепенно повышать ее до получения эффекта. Если в течение 4–5 недель не отмечается заметного эффекта, то производят смену препарата. Продолжительность лечения антидепрессантом, как правило, должна быть не менее 6 мес, при более коротких курсах часто возникают рецидивы [2].

Типичные побочные эффекты селективных ингибиторов обратного захвата серотонина: тошнота, диарея, потливость, снижение аппетита, тремор, сексуальные нарушения, головокружение, нарушения сна, однако эти побочные эффекты быстро проходят и редко приводят к отмене препарата и отказу от лечения.

Таким образом, использование небольших доз препаратов этой группы (обычно достаточно

1 таблетки в сутки) и минимальные побочные эффекты позволяют применять их для длительных курсов в терапии неврологических больных пожилого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. М.: МИА; 2007. 208.
2. Левин О. С. Психические расстройства при болезни Паркинсона. В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Медпресс-информ. М.; 2002. 125-151.
3. Смулевич А.Б. Депрессия в общей медицинской практике. М.; 2000. 160.
4. Alexopoulos G.S., Meyers B.S., Young R.C. et al. Vascular depression hypothesis. Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54: 915-922.
5. Cummings J.L. Depression in Parkinson's disease. Amer. J. of Psychiatry. 1992; 149: 443-453.
6. Gainotti G., Azzoni A., Marra C. Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression. Brit. J. Psychiatry, 1999; 175: 163-167.
7. Gilliam F.G., Kanner A.M., Sheline Y.I. Eds. Depression and brain dysfunctions. — Taylor and Francis 2006. 298.
8. Hackett M., Yapa C., Parag V., Anderson C. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. Stroke 2005; 36 (6): 1330-1340.
9. Hayee M., Akhtar N., Haque A., Rabbani M. Depression after stroke — analysis of 297 stroke patients. — Bangladesh Med. Res. Coun. Bull. 2001; 27: 96-102.
10. Kanner A.M. Depression in neurological Disorders. 2005. 160.
11. Katayama Y., Usuda K., Nishiyama Y., Katsura K. Post-stroke depression. Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 2003; 40 (2): 127-129.
12. Katona C.L. Depression and physical illness in old age. Depression in old age. 1994. 63-77.
13. Musselman D.L., Marzec U.M., Manatunga A. et al. Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: Preliminary findings. Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 875-882.
14. Musselman D.L., Tomer A., Manatunga A.K. et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. Amer. J. Psychiatry 1996; 153: 1313-1317.
15. Shimodozono M., Kawahira K., Kamishita T., Ogata A., Tohgo S., Tanaka N. Reduction of central poststroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. Int. J. Neurosci. 2002; 112 (10): 1173-1181.

Поступила 04.03.2008

ВЛИЯНИЕ ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ НА ЭНДОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХОЛЕСТЕРИНОВОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Е.М. Жеребкер

Больница Пущинского научного центра

Ключевые слова: прерывистая нормобарическая гипокситерапия, холестерин мембран эритроцитов, антиоксидантная защита

Key words: interrupted normobaric hypoxic therapy, antioxidant protection, enzymes in erythrocytes

Ежегодная летальность больных ИБС по классификации NYHA составляет 35,4% [14]. Около половины — в экономически развитых странах [8]. Частота возникновения острого инфаркта миокарда на территориях максимального техногенного загрязнения в 2 раза выше, чем на территориях относительного экологического благополучия. При изучении механизмов патогенеза и оценки тяжести ИБС перспективным является исследование мембраностабилизирующих механизмов [21]. Биологические мембраны не являются статическими структурами; в условиях патологии меняется состав, микровязкость, подвижность компонентов биомембран [4,32]. Срыв эндоэкологического гомеостаза сопровождается нарушением микроциркуляции и изменениями липидных компонентов мембран клеток на фоне оксидантного стресса [11,12].

Ведущая роль в сохранении структурно-функциональной организации клеточных мембран принадлежит холестерину [16]. Физико-химические свойства клеточных мембран, т. е., плотность, вязкость, проницаемость, гелеобразное или жидкокристаллическое состояние липидной фазы мембран во многом определяются его содержанием. При ИБС, в патогенезе которой холестерин обмен играет важную роль, указанные отклонения проявляются наиболее отчетливо. Об их характере можно судить по

состоянию мембран эритроцитов [33]. Строение мембраны эритроцитов определяет адаптивные возможности по обеспечению кислородом клеток и дает представление об изменениях биомембран клеток органов, включая кардиомиоциты [3,5,24].

ИБС сопровождается тканевой биоэнергетической гипоксией, сохраняющейся даже в периоды медикаментозно достигнутой ремиссии [3] и сопровождающейся усилением процессов перекисного окисления липидов [17], истощением антиоксидантной защиты [13], прежде всего, эритроцитов [31].

Повышение адаптации организма к стрессовой гипоксии — это перспективный метод улучшения терапевтической помощи [5]. Метод прерывистой нормобарической гипокситерапии — способ повышения устойчивости организма к различным патогенным факторам внешней и внутренней среды в результате его предварительной тренировки к гипоксии. Метод прерывистой нормобарической гипокситерапии преимущественно отличается от дыхания в условиях гор сохранением нормального атмосферного давления и сочетается с традиционными методами медицины. Широкое воздействие этого метода связано с включением резервов, заложенных в человека миллионы лет назад, когда в атмосфере Земли содержалось минимальное ко-

личество кислорода [22]. Замечено, что прерывистая нормобарическая гипокситерапия положительно влияет на жировой обмен [23].

Целью работы было оценить влияние курсов процедур прерывистой нормобарической гипокситерапии на состояние антиоксидантной защиты, показатели агрегации и состояние мембран эритроцитов у больных ИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Холестерин эритроцитов определяли по методу гидролиза эфиров холестерина холестеринэстеразой. Для этого 5 мл венозной крови центрифугировали. Слив плазму, взвесь промывали и повторно центрифугировали. 0,5 мл взвеси эритроцитов экспонировали с 5 мл 100% этилового спирта 3 ч и центрифугировали. Добавив к надосадочной жидкости реагент, содержащий холестеринэстеразу, определяли холестерин. Образовавшийся в результате гидролиза холестерин окисляется кислородом воздуха под действием холестериноксидазы с образованием эквивалентных количеств перекиси водорода, окисляющей хромогенные субстраты с образованием окрашенного соединения, пропорционального концентрации холестерина, измерявшегося фотометрически при длине волны 500 нм.

В течение 10 недель обследовано 30 амбулаторных больных ИБС, средний возраст которых составил $62 \pm 8,4$ лет, разделенных на 2 группы. Больные первой (контрольной) группы получали базисную терапию ИБС. Больным второй (опытной) группы дополнительно к традиционной терапии добавили процедуры прерывистой нормобарической гипокситерапии с помощью гипоксикаторов «Вершина» для использования в домашних условиях. Экспозиция гипоксического воздействия устанавливалась с учетом индивидуальных компенсаторно-приспособительных возможностей, определяемых пробой Штанге: 6 циклов дыхания по 5 мин в день [23].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения микроциркуляции, гипоксия, оксидантный стресс, сопровождающие ИБС, негативно влияют на стабильность, текучесть, проницаемость, структурную целостность мембран эритроцитов, влияя на содержание в них липидов [7,9,29]. Традиционная терапия не всегда оказывает позитивное влияние на состояние эритроцитов [15], т. е. в структуре адаптационных реакций их мембран у больных ИБС отмечается большая частота реакции переактивации и меньшая реакции тренировки [1]. Изучение цитоархитектоники и агрегации эритроцитов

дает дополнительную информацию о патогенезе ИБС и эффективности лечения [2]. Потеря вязкоэластических свойств эритроцитов связана с уменьшением содержания в мембране холестерина и сочетается с активацией процессов перекисного окисления липидов. Искажения липидного бислоя приводят к диск-сферической трансформации, которая снижает прохождение в микрососудистом русле из-за отсутствия способности принимать эллипсоидную форму [26,28]. У больных опытной группы содержание холестерина в мембранах эритроцитов составило $0,13 \pm 0,004$ ммоль/л до и $0,36 \pm 0,006$ ммоль/л после лечения. У больных контрольной группы – $0,147 \pm 0,003$ ммоль/л до и $0,15 \pm 0,005$ ммоль/л после лечения.

Снижение содержания холестерина в мембранах эритроцитов до лечения сочеталось с повышением содержания маркеров оксидантного стресса и показателей агрегации эритроцитов, что согласуется с литературой [5]. Результаты представлены в таблице.

Видно, что на момент разделения в группы пациенты по показателям не различались. До лечения у больных обеих групп содержание холестерина в мембранах эритроцитов было снижено. Это сочеталось с повышением содержания в плазме крови ферментов оксидантного стресса: малонового диальдегида, конечного продукта перекисного окисления липидов, каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы. Снижение толерантности плазмы к гепарину, активированного тромбопластинового времени и повышение возможности ретракции кровяного сгустка свидетельствовали об усилении агрегации эритроцитов.

В результате терапии, включающей процедуры прерывистой нормобарической гипокситерапии, у больных опытной группы наблюдалось повышение содержания холестерина в мембранах эритроцитов, достоверное повышение толерантности плазмы к гепарину и активированного тромбопластинового времени, снижение содержания малонового диальдегида и супероксиддисмутазы в плазме крови. У больных контрольной группы биохимические показатели остались без значимых изменений.

Современные представления провокационности оксидантного стресса для атерогенеза [20] стимулируют поиск способов улучшения антиоксидантной защиты на ранних стадиях атеросклероза. Видно, что одно из лечебно-профилактических

Показатель	Контроль		Опыт	
	До	После	До	После
РКС, мг %	55,8 ± 2,2	54,2 ± 2,5	53,6 ± 4,2	50,9 ± 3,7
ТПГ, мин	3,9 ± 0,3	3,9 ± 0,3	3,23 ± 0,29	3,91 ± 0,26*
АЧТВ, с	34,8 ± 1,2	29,3 ± 1,8	29,3 ± 1,5	32,9 ± 1,4
МДА, мкмоль/л	18,4 ± 1,3	16,8 ± 1,1	20,1 ± 0,72	12,7 ± 0,65*
КАТ, мМ/мин/л	56,3 ± 2,3	54,7 ± 2,17	63,8 ± 3,82	52,2 ± 3,9
СОД, Ед/л	10,2 ± 0,4	12,8 ± 0,46	15,56 ± 1,4	8,37 ± 0,92*
ГП, Ед/л	62,1 ± 2,8	65,3 ± 2,6	77,8 ± 2,85	57,8 ± 2,2*
ХС, мм/л	5,7 ± 0,35	5,7 ± 0,33	5,9 ± 0,32	5,74 ± 0,33

Примечание. * – различия достоверны. РКС – ретракция кровяного сгустка, ТПГ – толерантность плазмы к гепарину, АЧТВ – активированное тромбопластиновое время, МДА – малоновый диальдегид, КАТ – каталаза, СОД – супероксиддисмутаза, ГП – глутатионпероксидаза, ХС холестерин.

тических действий терапии, включающей прерывистую нормобарическую гипокситерапию, заключается в повышении антиоксидантной защиты, способствующей сохранению структурной целостности мембран эритроцитов. Динамичный процесс модификации липидного бислоя клеточных мембран в значительной мере определяет адаптацию клетки и, в конечном счете, организма к постоянно меняющимся условиям жизнедеятельности. Нарушение этого сложного и тонко регулируемого процесса может приводить к патологическим отклонениям в работе органов.

Имеются работы, подтверждающие что тонкая регуляция сердечной деятельности в значительной мере осуществляется посредством структурной модификации липидного бислоя клеточной мембраны. Установлена также положительная связь между изменениями компонентов липидной фазы мембран эритроцитов и кардиомиоцитов [5,19].

В условиях гипоксии миокарда увеличение энергетических запросов сердца сопровождается диастолической дисфункцией и увеличением конечного диастолического давления в левом желудочке, что препятствует адекватной гемоперфузии миокарда. Конфликтная дезадаптация ведет к развитию ишемии кардиомиоцитов. Миокард отличается критической зависимостью сократительной функции от поступления энергии, что проявляется усилением гидролиза АТФ, снижением содержания фосфокреатина и неполным восстановлением энергетического метаболизма при реперфузии сердца после его ишемии или перфузионной перегрузки [27,30]. В развитии функциональной и кислородной недостаточности кардиомиоцитов лежит механизм нарушения трансмембранного кальциевого об-

мена с избыточным поступлением его в клетку. Повышение содержания кальция в цитозоле означает усиленное его поступление в матрикс митохондрий. Это является наиболее вероятной причиной подавления митохондриального синтеза АТФ [18].

Холестерин, являясь неотъемлемым компонентом мембран эритроцитов, должен составлять почти половину мембранных липидов и в среднем 25% общего холестерина крови [24]. В условиях оксидантного стресса антиоксидантные системы эритроцитов быстро истощаются, что приводит к нарушению строения мембран, снижению эластических свойств эритроцитов и резистентности липидов мембран к окислению [25,26]. Нарушение строения мембран эритроцитов также сопровождается достоверным увеличением внутриклеточного пула кальция, повышением проницаемости, усилением окисления и гликозилирования компонентов эритроцитарных мембран, повышением потребления АТФ, увеличением микровязкости и адгезии эритроцитарных клеток [10].

Очевидно, что определение холестерина в мембранах эритроцитов больных ИБС может быть использовано для оценки степени дестабилизации клеточных мембран в организме и в качестве дополнительного критерия оценки тяжести заболевания. Данные показывают, что процедуры прерывистой нормобарической гипокситерапии способствуют насыщению холестерина мембран эритроцитов у больных ИБС. Можно предполагать, что позитивные сдвиги в строении мембран эритроцитов совпадают с таковыми у кардиомиоцитов. Мембраностабилизирующий эффект прерывистой нормобарической гипокситерапии сочетается со снижением напряженности оксидантного стресса и агрега-

ции эритроцитов Улучшение холестерина гомеостаза, достигаемое включением в терапию курсов прерывистой нормобарической гипокситерапии, оказывает позитивное влияние на течение и прогноз ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникин В.В., Калинин М.Н., Вороная Ю.Л. Неспецифическая резистентность организма и иммунологическая реактивность у больных ишемической болезнью сердца с нарушениями сердечного ритма. *Клин. мед.* 2003; 2: 48-51.
2. Березин М.В., Козин А.В., Довгало Ю.В., Колосов Б.В., Лутай А.В. Структурно-функциональная характеристика эритроцитов у больных стенокардией. РНЖК. От диспансеризации к высоким технологиям. 2006; 45.
3. Берберашвили Т.М., Сукоян Г.В., Татулашвили Д.Р., Самсонидзе Т.Г. Динамика структурно-конформационных изменений в актине миокарда и эритроцитов при ишемии сердца. Гипоксия, механизмы, адаптация, коррекция. М.; 2005. 13-14.
4. Болдырев А.А. Введение в мембранологию. — М.: Изд-во МГУ; 1990. 208.
5. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Клинические аспекты нарушения холестерина гомеостаза. *Междун. симп. «Молекулярные механизмы регуляции функции клеток» Тюмень; 2005. 137-138.*
6. Владыцкая О.В., Короба Г.С., Татулашвили Д.Р., Хвигтия Н.Г., Джанашия П.Х. Состояние внутриэритроцитарного метаболизма и резистентность холестерина липопротеидов низкой плотности к окислению у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2005, 4, 4, 65.
7. Волков В.С., Трофимов В.В., Цикулин А.Е., Хабр Э.М. О взаимоотношениях между центральной гемодинамикой и микроциркуляцией у больных гипертонической болезнью. *Кровообращение* 1980; 4: 15-19.
8. Габинский Я.Л., Фрейдина Л.И., Оранский И.Е. Экология и острый инфаркт миокарда. РНЖК. От диспансеризации к высоким технологиям. 2006; 79.
9. Галин С.Л. Предупреждение и ограничение витаминами — антиоксидантами нарушений гомеостаза, вызываемых тромбемией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск; 1993. 44.
10. Гамнок В.А., Бондар П.Н., Диккер В.Е., Ромашкин С.В. Гликозилированные протеины. Новосибирск: Наука; 1989. 234.
11. Гусев Е.И. Ишемическая болезнь головного мозга. *Актовая речь*. М.; 1992.
12. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Современные представления о механизмах повреждающего действия острой церебральной ишемии. *Труды всероссийского рабочего совещания неврологов России «Неотложные состояния в неврологии» Орел; 2002. 50-67.*
13. Дурова М.В., Щукин В.А., Ральченко И.В. Состояние тромбоцитарных мембран и гомеостаз у больных с ишемическим инсультом. *Международ. симпозиум «Молекулярные механизмы регуляции функции клетки» Тюмень; 2005. 240-241.*
14. Евдокимова А.Г., Радзевич А.Е., Терещенко О.И., Пичугина Т.А., Коваленко Е.В. Небиволол в лечении больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2004; 2: 15-18.
15. Коричкина Л.Н. Внутрисосудистое ауторозеткообразование и состояние эритроцитов при артериальной гипертензии на фоне лекарственной терапии. РНЖК. От диспансеризации к высоким технологиям. М.; 2006: 189-190.
16. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз. М.: Медицина; 1983. 252.
17. Маслов В.А., Костин А.И. Изменения перекисного окисления липидов у больных с атеросклеротическим поражением коронарных и периферических артерий на фоне применения нормобарической гипокситерапии. *Прерывистая нормобарическая гипокситерапия*. М.; 2005. 55-64.
18. Постнов Ю.В. О роли недостаточности митохондриального энергообразования в развитии первичной гипертензии: нейрогенная составляющая патогенеза гипертензии. *Кардиология* 2004; 6: 52-58.
19. Рыков В.А., Летунова О.Н. Истинная полицитемия, осложненная инфарктом миокарда. *Арх. пат.* 1995; 3: 73-74.
20. Силотина М.В., Усков В.М., Звягинцева А.В., Усков М.В., Усков В.В., Стуров О.А., Медведев М.Ф. Применение этилметилгидроксипиридина в лечении гипертонической болезни у пожилых. *Клин. геронт.; 2006; 9.*
21. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии. *Неврология и психиатрия* 2003; 9: 10-14.
22. Стрелков Р.Б. Нормобарическая гипокситерапия. М.; 1994. 14.
23. Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации. Екатеринбург; 2001. 397.
24. Торховская Т.И., Халилов Э.М., Гороховская Г.Н., Фортинская Е.С., Соболева В.В., Кочетова М.М., Никитина Н.А., Мартынов А.И. Содержание холестерина в эритроцитах при истинной полицитемии: связь с ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2003; 9: 49-51.
25. Трушина Т.П., Пчелинцев В.П., Макарова В.Г., Ребков А.Н. Перекисное окисление липидов у больных ишемической болезнью сердца на фоне лечения малоплотной нормобарической оксигенацией. *Сб. тезисов 10 лет МОКЦ. Жуковский; 1999. 214.*
26. Шабанов В.А., Терехина Е.В., Костров В.А. Изменение реологических свойств крови у больных гипертонической болезнью. *Тер. арх.* 2001; 10: 70-73.
27. Assedat J., Lornet S., Ray A. et al. Energy metabolism of the hypertrophied heart studied by P nuclear magnetic resonance. *Cardioscience* 1992; 3: 233-239.
28. Bessis M. La forme et la deformabilite des erythrocytes normaux et dans certaines anemies hemolytiques congenitales. *Nouv. Rev. Frans. Hematol.* 1977; 18 (1): 75-79.
29. Gorokhovskaya G.N., Martynov A.I., Torkhovskaya T.I. Chngе of serum lipids in patients with: polycythemia vera and concomitant coronary artery disease. *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 2000; 13: 11.
30. Jelicks L.A., Gupta R.K. Intracellular free magnesium and high energy phosphates in the perfused normotensive and spontaneously hypertensive rat heart. A P NMR study. *Amer. J. Hypertens.* 1991; 4: 131-136.
31. Kumerova A., Iecе A., Kesters A. et al. Anaemia ma antioxidant defence of the red blood cells. *Mater. Med. Pol.* 1998; 301: 12-15.
32. Rajeswari P., Natarajan O., Nadler J.L. Glucose induced lipid peroxidation and inactivation of membrane — associated in transport enzymes in erythrocytes in vivo and in vitro. *J. Cell. Physiol.* 1992; (1): 100-109.
33. Tanase T., Murakami N., Nagatsu A., Sakakibara J. Cardiac glycoside-induced elevation of intracellular Na ion concentration in human erythrocytes. *Biol. And Pharmaceut. Bull.* 1993; 16 (4): 431-433.

Поступила 04.02.2008

ТВОРЧЕСКОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ

ОСЕНЬ ИМПЕРАТРИЦ

«Не тот много жил, кто может насчитать больше лет, а тот, кто больше всего чувствовал жизнь» — считал Жан Жак Руссо. Однако качество не хотелось бы считать антагонистом количества. Вот 67 и 70 лет жизни — это много или мало? Геронтология ответит отрицательно, и будет права. А если эти 67 и 70 исчисляются земную жизнь российской императрицы Екатерины II и королевы Англии Елизаветы I? Очередь из желающих поменяться датами заметно возрастет. Впрочем, для XVI века Елизаветы Английской и XVIII русской Минервы Екатерины их возраст, безусловно, считался весьма почтенным. И что еще роднило этих двух великих женщин: они и в своих преклонных годах любили любовь, не только власть.

Золотой елизаветинский век

Именно так называли современники и потомки сорокапятилетнее правление Елизаветы Тюдор. Ей обязана Великобритания своим политическим единством, началом могущества на морях-океанах и значительной части суши, расцветом наук и искусства. Но и сама личность Елизаветы — уникальная страница истории. Дочь Генриха VIII и Анны Болейн, Елизавета родилась в 1533 году через три с половиной месяца после бракосочетания родителей, и в этой связи ее путь к короне был невероятно сложен. Сколько ума, хитрости и терпения потребовалось для достижения цели! Но столько же нужно было и потом.

Заветной ролью Елизаветы был образ королевы-девственницы, обрученной со своим народом; этакой «невесты Англии» и в то же время матери своего народа. Она часто повторяла: «У нас может быть лучший государь, но никогда не будет более любящего» (русское дежа вю «выбирать сердцем»).

Елизавета всю жизнь училась, увлекалась философией, историей, литературой; была поэтессой, музыкантом, прекрасным оратором; в ее арсенале были почти все европейские языки. А еще она была прекрасной охотницей, способной и метко стрелять, и хладнокровно перерезать глотку загнанному зверю, что годилось не только для охоты. Королева-невеста для услады верноподданных проделывала вещи и вовсе фантастические: например, прибежала к обряду

исцеления золотушных, возлагая руки на язвы больных. Иногда помогало. Популярность Елизаветы была такова, что благодарный обеспеченный класс планировал новые жилища в виде инициала «Е», а жизнь в стране была так хороша, что кто-то воскликнул: «Англичане строят так, будто собираются жить вечно, а веселятся, как будто умрут завтра».

Королева, хотя и не забывала о деталях, но мыслила масштабно, она и от папского престола дистанцировалась, и торговые компании организовывала (дружила с Гвинеей тире Московией), и пиратство поощряла — в виду как бы борьбы с католическим испанским престолом. То есть, деятельность была многообразной.

Королева-девственница, которая и надгробие себе заявила при жизни именно в этом амплуа, конечно, таковой не была, хотя число ее фаворитов явно уступало количеству соискателей милостей российской императрицы. Но страсти были те же.

Гениальный ход: Елизавета до преклонных лет поддерживала мирные отношения с католической Европой, используя свое положение зашедшей невесты с неплохим приданым — английским престолом. И только к концу 70-х годов стало ясно, что все это лукавая игра умной женщины. Среди застарелых женихов были замечены: Филипп II испанский, австрийские Габсбурги, принцы дома Валуа, король Швеции и даже наш Иван Грозный. Эта английская Пенелопе так замучила испанского посла своими брачными переговорами, что тот воскликнул:

«В этой женщине, провозгласившей себя монахиней, сидит тысяча чертей!».

Конечно, Елизавета не была монахиней, со своим первым избранником, долгие годы оставшимся невенчанным мужем, она познакомилась в юные «домонаршии» лета в самом невестом месте Лондона — Тауэре. Молодого красавца звали Роберт Дедлей: будущий граф Лейстер, злой демон королевства, интриган и отравитель. Елизавета слепо доверяла своему возлюбленному и готова была на любые уступки и жертвы, кроме единственной — короны.

Время зрелости

Отпраздновав в 1573 году свое сорокалетие, Елизавета приблизилась к опасному рубежу, за которым начиналось время необратимых женских потерь. Королева английская и смолоду не была классически красива, хотя умела убедить мир в обратном. Как всякая женщина, любящая любовь, она занималась своим лицом с не меньшим пылом, чем политикой, искусством и войной, принимая все меры по сохранению молодости с помощью доступных тому времени средств. Веяния моды благоприятствовали: седины были скрыты париком, морщины — высоким туго накрахмаленным воротником. Однако, как справедливо воскликнул Омар Хайям: *«Употребляй всю румяна, притирания. Но старость победит — напрасные старания»*. Тем не менее, гардероб Ее Величества был богатейшим в Европе и насчитывал более тысячи платьев. Хотя что это перед 15-ю тысяч платьев нашей Елизаветы Петровны! Да и Екатерина II изумляла мир туалетами: шлейф ее коронационной мантии вошел в анналы как самый длинный в истории человечества: 70 метров, 7 метров ширины, и несли его 50 пажей. Знай наших!

После сорока Елизавета именным указом запретила продавать свои портреты без особого разрешения. Причина была та, что художники, не видя подлинника, изображали ее с недостатками, «от которых ее бог миловал»...

Королева была удачлива. Ее 55-летие ознаменовалось полным поражением непобедимой армады Испании: грозный флот Филиппа II был уничтожен бурей, и адмиралы Елизаветы лишь с упоением добивали его остатки. Гордясь победой, королева приказала выбить медаль с девизом, приписывающим всю славу и честь ей, **ЖЕНЩИНЕ**, но потом, по совету парламента надпись заменили, возблагодарив за победу Господа.

Но в этом же году Елизавету ждал тяжелый удар — смерть Лейстера. Впрочем, Англия вздохнула с облегчением. «Вдовством» Елизавета не задержалась: слишком пылким было ее немолодое сердце. Следующим, последним и роковым возлюбленным стал граф Эссекс, ему было 22 года, но юноша уже проявил себя и отважным воякой, и решительным поклонником.

Однако «работа» у графа была нелегкой. Елизавета надоедала ему ревностью, играла им, как пешкой, за каждым шагом юного временщика следили тысячи глаз. Елизавета всегда сомневалась в своем любимце, и этим пользовалось окружение, стремясь убрать в его лице преграду к королевским милостям. Страсти кипели нешуточные: пощечина королевы своему возлюбленному чуть было не закончилась трагедией, подобного оскорбления Эссекс не мог простить даже немолодой женщине. Но ему все сходило с рук. Елизавете — 60, пора подумать о преемнике, что во все времена было делом тяжелой государственной надобности. Королева производит своего любимца в члены государственного совета, делая разметку для движения власти в будущем. Что тут началось: доносы, интриги, подметные письма. Но удача пока была благосклонна к юному графу. Он провел славный поход против Испании и заслужил любовь народа и еще большую — Елизаветы. 63-летняя возлюбленная сделала ему поистине королевский дар: собственный перстень-талисман. Не так был дорог подарок, как слова, его сопровождавшие: осужденный или оговоренный Эссекс (Елизавета хорошо знала свой двор) имел право, предъявив этот перстень королеве, получить полное прощение. Елизавета прекрасно знала и своего Эссекса: боготворимый мальчик мог наломать дров. Собственно, ломать их он стал тут же. Гете заметил: «Народы вероломней граций, и любят только молодых». Плебс, действительно, воспылал к юному красавцу-герою, и это вскружило ему голову. Эссекс решил, что Елизавета слишком задержалась на престоле. Да, королеве 68 лет, но она по-прежнему деятельна и вездесуща; однако раздраженный граф не щадит свою возлюбленную, и его слова о женщине, «у которой ум так же одряхлел, как и тело», услужливо доводятся до адресата. Переворот не удался: Эссекс не был политиком, да и ожидаемая народная волна отнюдь не поднялась на его защиту. Граждане Лондона прильнули к своей невесте-матери, чем весьма ее растрогали. Эссекса приговорили к казни.

Уход королевы

Елизавета долго не подписывала приговор, но правосудие все же совершилось. И начался быстрый закат королевы и женщины. Она не могла забыть дорогого графа, была погружена в скорбь и совсем перестала следить за собой, дряхлая с каждым днем. Однако все страдания были впереди.

Уже два года, как обожаемого Эссекса нет в живых, и вот — ей 70 лет, но нет ни успокоения, ни мира, и постоянный вопрос, на который никогда не будет ответа: почему он не просил у нее милости? Ответ будет, и он убьет Елизавету: оказывается, заветный перстень был передан Эссексом, но его утаили враги графа.

«И этот гордый ум сегодня изнемог»: вместе с телесными страданиями, уничтожавшими королеву после рокового известия, появились признаки умственного расстройства. Она не спала и не ложилась в постель, обкладывала подушками пол спальни, приваливаясь то в одном, то в другом углу, не меняла днями одежды и обуви. Единственное, с чем она не расставалась, были мантия и корона: ее она не снимала со своей всклокоченной головы. Последние девять дней Елизавета не принимала ни лекарств, ни еды. С нею пресекалась почти 200-летняя династия Тюдоров, и на троне воцарился Иаков VI, сын Марии Стюарт, казненной королевой из-за боязни потерять престол...

Золотой екатерининский век

Почти два столетия разделяют царствование Елизаветы Английской и Екатерины II, императрицы всея Руси. Кроился-перекраивался мир, воздвигались и рушились храмы, а судьбы двух могущественнейших женщин своего времени оказались вполне сравнимы и даже близки. Ну, хотя бы в том, что обе были Великими. Правда, есть небольшая разница: английский трон был передан по наследству особе королевской крови, русский же достался немке из заходного рода путем дворцового переворота, завершившегося убийством императора-мужа Петра III.

Не будь Екатерина, в девичестве принцесса-бесприданница София Фредерика Августа, столь даровитой и волевой, кончила бы она свои дни в каком-нибудь московском монастыре, как жена Петра Евдокия Лопухина. Но тут — ум, энергия: и российский престол на тридцать с лишним лет попадает в ее заботливые женские руки. Не невеста нации, как Елизавета, но, точно, мать.

Русская императрица не была обширно образована, но ум имела гибкий, язык новой родины учила днем и ночью, много читала, к тому же — редкая интуиция и фантастическое трудолюбие. Ее называли первым интеллектуалом на российском троне, и через три года после коронации присвоили звание Великой. Она все старалась оправдать, и в 60 лет писала одному из друзей: «Работаю, как лошадь, мои 4 секретаря не успевают справляться с делами».

Сделано было много: утомили Польшу, присоединили к Империи Крым, Литву, Белоруссию, подавили пугачевский бунт; впервые были выпущены бумажные деньги, введены внешние займы, проведены многие реформы, в том числе секуляризация церковных земель, основан Эрмитаж и множественное «и т. д.». Только литературные труды Екатерины (она любила писать) составили 12 томов: сказки, пьесы, учебники для внуков...

День был расписан по минутам и с очень раннего утра: вставала императрица в 6 часов, пила крепчайший кофе и работала в течение трех часов. Затем шли с докладами, а в полдень начинался туалет монаршей особы: одевание и парикмахер. При этом тоже обсуждались государственные дела, но только с самыми близкими людьми. В час бывал самый простой обед, затем прогулка, а в 6 вечера журфикс: вино, карты (Екатерина была очень азартна), танцы, шахматы, бильярд, иногда вместо этого всего давался спектакль. 11 часов — время отхода ко сну, итог: 17 часов бытия русской императрицы. «Мне никогда не скучно» — говорила она, да и когда тут скучать. Было еще одно развлечение Екатерины Великой, в котором она сходится с королевой Английской — охота. Однако наша императрица предпочитала забавы не столь кровавые, как травля зверя, а довольствовалась соколиной охотой. Причем, увлекалась ею столь сильно, что организовала специальную обер-егермейстерскую канцелярию на правах коллегии! Со смертью Екатерины соколиная охота навсегда исчезла из царского обихода. Зато сегодня эту моду возродили арабские шейхи, правда, дичь у них слабовата: мыши да суслики.

Было у нашей императрицы качество, которое отмечали все — «веселость». «Надо быть веселой, только это помогает нам все превозмочь и перенести» — находим в одном из ее писем. Это не пустые слова, она всегда была готова посмеяться над самой незамысловатой шуткой, в любой ситуации видеть смешные сто-

роны. Будучи уже сильно в годах, она с удовольствием играла в жмурки!

Екатерина не знала, что такое уныние и усталость, и сила сопротивления обстоятельствам росла в ней соразмерно с трудностью борьбы. В 1791 году, когда шли войны со Швецией и Турцией, да и с Англией вот-вот мог произойти разрыв, она, не теряя присутствия духа, шутила, что скоро придется отвыкать от английских ликеров и привыкать к русским напиткам. *«Смело! Вперед! — вот изречение, которым я руководилась одинаково и в хорошие, и в дурные годы»*. Но все же хладнокровие не было в ее характере, так, в 1790 году — а ей уже за 60 — ввиду морского сражения со шведами, она целые ночи проводила без сна и даже заболела рожей. Но как только узнала о победе, к ней вернулось обычное спокойствие и оживление. Она часто переживала такую горячку ожидания, которую называла почему-то «коликой».

Однажды Екатерина пожаловалась своему доктору на боль в области сердца. На ответ: «от погоды» заявила: *«Нет, от Очакова, который вчера или сегодня берут. У меня часто бывают такие предчувствия»*. Впрочем, Екатерина часто и ошибалась: Очаков взяли только через два месяца.

Мы помним, как Елизавета Английская исцеляла золотушных больных. Екатерина пошла дальше: она одной из первых в России привила себе оспу. По тогдашним понятиям это был поступок героический. Что такое оспа, Екатерина знала не понаслышке: эту болезнь перенес ее муж, император Петр III, и оспа страшно изменила и его лицо, и характер. Надо сказать, что доктора-англичанина, специально призванного для проведения экзекуции, отметили отменно: он получил титул барона, почетное звание лейб-медика двора Ее Величества, чин действительного статского советника и пенсию 500 фунтов стерлингов. Всего-то за одну прививку... Но ведь и императрица получила свою долю восхищения: Вольтер, извещенный о таком важном предмете, писал, что императрица дала привить себе оспу с меньшими церемониями, *«нежели монахиня ставит промывательную клизму»*. Шутка-похвала вполне в духе и Вольтера, и Екатерины. Сама же императрица в ответ на всеобщие «ахи» отвечала: *«Я думаю, что такая храбрость есть у каждого уличного мальчишки в Лондоне»*. В одном из писем 65-летняя Екатерина печалится: *«исполнилось пятьдесят лет с того дня, когда я с матерью приехала*

в Москву... нет в живых и десяти лиц, которые помнили бы об этом моем въезде. Остался только Бегкий, слепой, дряхлый, совсем выживший из ума. Затем графиня Матюшкина, которая, несмотря на свои семьдесят восемь лет, плясала вчера на свадьбе... Наконец, моя старая горничная, которая начинает впадать в детство. Вот несомненные признаки старости, как и самый этот мой рассказ. И, несмотря на это, я до страсти, словно пятилетний ребенок, люблю смотреть, как играют в жмурки и во всякие другие детские игры». И мудрено ли, что с таким живым и непосредственным характером Екатерина столь пылко предавалась и другим удовольствиям, гораздо больше известным потомкам. Она ввела в историю целую плеяду блестящих фаворитов, и свита это сопровождала ее до самой кончины.

«... в лице одном и царствовать, и наслаждаться»

В своих записках Екатерина отмечает: *«Я получила от природы великую чувствительность... я нравилась с первого раза и не употребляла для того никакого искусства и прикрас... Человек не властен в своем сердце; он не может по произволу сжимать его в кулак и потом опять давать свободу»*. Насчет сжатия в кулак — об этом знала только сама императрица, а по поводу свободы сердца судачили и в России, и за рубежом. У ног Екатерины один за другим были «в случае»: Григорий Орлов, Васильчиков, Потемкин, Завадовский, Зорич, Корсаков, Ланской, Ермолов, Мамонов и Зубов. «Донжуанский список» Екатерины, как видим, с лихвой перекрывает елизаветинский, во всяком случае, в видимой части «айсберга».

И по части управления своими фаворитами Екатерина превосходила Елизавету Английскую: все находилось от нее в полной зависимости, даже Григорий Потемкин. Правда, казне любовники царицы обходились очень дорого. Но и среди достойнейших своих фаворитов Екатерина выделяла особенно любезных. Конечно, это был Ланской: «огонь и пламя», как выражалась о нем 53-летняя любовница. Ланской был ровно вдвое моложе, подавал большие надежды своими талантами и умом, но внезапно заболел горячкой и умер. Во время болезни Екатерина не отходила от его постели, не принимала пищи и не раздевалась (вспомним горе Елизаветы). После этой неожиданной смерти она писала

другу: *«Я надеялась, что он будет опорой моей старости (заметим, что в это время вполне здравствует ее единственный сын Павел)... Накануне его смерти я схватила горловую болезнь и жестокую лихорадку... Не могу ни спать, ни есть; чтение нагоняет на меня тоску, а писать я не в силах. Не знаю, что будет со мной»*. И даже спустя год после смерти Ланского Екатерина говорила, что ничто ее не может воодушевить, и даже сочувствие друзей ей в тягость. Впрочем, тоска — тоской, но жизнь сердца не замерла совсем. В своем горе Екатерина была более стойкой, чем Елизавета, и очередной фаворит не замедлил быть.

Время заката

Последнее десятилетие правления императрицы было суровым и для государства, и для нее самой. России приходилось одновременно воевать с Турцией и Швецией, трещали по швам отношения с Англией и Пруссией, ощущался недостаток в толковых полководцах и, главное — тяжелое финансовое положение в стране. Безмерная роскошь двора никак не соответствовала настоящему положению дел, злоупотребления усиливались: *«У нас что город, то и норы, и своевольничает знать»*. Часто императрица казалась утомленной, к тому же возраст брал свое, и однажды она спросила у Потемкина: *«Старее ли я стала, что не могу найти ресурсов, или другая причина нынешним затруднениям?»*. Потемкин нашел, конечно, другую причину, сказав, что границы стали обширнее, а войск недостаточно, дескать, *«у других держав они в куче, а у нас рассыпаны»*. Что тоже было правдой.

Но правдой было и состояние императрицы: она и смолоду не обладала недюжинным здоровьем, было время, предполагали даже чахотку. Однако Екатерина врачей не жаловала, более доверяя разным «алхимикам», не утруждавшим коронованную пациентку лечением, а предлагавшим приятные и вполне бесполезные процедуры типа ванн. Время шло, силы таяли; Екатерина терпеть не могла дни своего рождения: *«Ненавижу этот день: прекрасный подарок он мне приносит! Каждый раз лишний год, без которого я могла бы отлично обойтись»*.

Последней каплей была неудачная попытка выдать любимую внучку, Александру Павловну, за молодого шведского короля Густава IV. Дошло уже до церемонии обручения, когда выясни-

лось, что предполагаемый суженый русской принцессы не дает разрешения на то, чтобы она оставалась в православии. Екатерина дождалась радостного известия и прибытия короля два часа в мантии и с короной на голове, но было сообщено, что переговоры о браке расторгаются. Это почти убило императрицу, у нее оказались признаки легкого паралича. Тем не менее, на следующий день она была весела на балу, и никто не заметил ее состояния.

Вскоре Екатерина, возвращаясь домой, заметила звезду *«ей сопутствовавшую, в виду скатившуюся»* и произнесла: *«Вот вестница смерти моей»*. На возражения окружения ответила: *«Чувствую слабость и приметно опускаюсь»*. И здесь как не вспомнить конец Елизаветы Английской.

В последние дни императрица ходила с трудом, не могла подниматься по лестницам, однако накануне своего последнего дня была весела и приветлива. Утром она пила свой крепчайший кофе, занималась делами, затем потеряла сознание у себя в гардеробной комнате и вскоре скончалась.

Закончить повествование о житии российской императрицы Екатерины II можно, приведя сочиненную ею для себя надгробную надпись: *«Здесь лежит Екатерина Вторая, родившаяся в Штеттине 21 апреля 1729 года. Она прибыла в Россию в 1744 г., чтобы выйти замуж за Петра III. ...В течение 18 лет скуки и уединения она поневоле прочла много книг. Вступив на Российский престол, она желала добра и старалась доставить своим подданным счастье, свободу и собственность. Она легко прощала и не питала ни к кому ненависти. Пощадливая, обходительная, от природы веселонравная, с душою республиканскою и с добрым сердцем, она имела друзей. Работа ей легко давалась, она любила искусства и быть на людях»*. Таково последнее слово российской императрицы.

Двум великим женщинам, десятилетия правившим своими государствами, власть не принесла ни счастья, ни покоя. Они ежедневно должны были защищать свое жизненное пространство, и им это так же не удалось, как не удавалось никому прежде. Екатерина II, единственная из трехсотлетнего рода Романовых, жила так долго — до 67 лет. Власть не располагает к долголетию.

Елена Казеннова

ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИЕ ИНТЕРНЬЮСЫ

1. Розувастатин в лечении систолической сердечной недостаточности у пожилых пациентов

Источник: *Kjekshus J.*, Apetrei E., Barrios V. et al, for the CORONA Group. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. N. Engl. J. Med 2007 Nov 29; 357 (22): 2248-61. Epub 2007 Nov 5.*

* Адрес для корреспонденции: john.kjekshus@medisin.uio.no

Предпосылки

Пациентов с систолической сердечной недостаточностью обычно исключают из клинических испытаний статинов. Острые коронарные осложнения у таких больных нечасты, а применение статинов теоретически кажется рискованным.

Методы

В исследовании участвовали 5011 пациентов в возрасте 60 лет и старше, страдающих ишемической систолической сердечной недостаточностью (функциональный класс II, III или IV по классификации Нью-Йоркской сердечной ассоциации). Участников рандомизировали в группу приема 10 мг розувастатина ежедневно или группу плацебо. Основной исход комплексный: смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт. Дополнительные исходы включали смерть от всех причин, любые коронарные осложнения, случаи госпитализации.

Результаты

По сравнению с группой плацебо в группе розувастатина отмечено снижение концентрации липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови (разность между группами 45,0%, $p < 0,001$) и высокочувствительного С-реактивного белка (разность 37,1%, $p < 0,001$). За время

наблюдения (медиана длительности 32,8 мес) основной исход наступил у 692 пациентов группы розувастатина и 732 пациентов группы плацебо (отношение опасностей, ОО, составило 0,92 при 95% доверительном интервале, ДИ, от 0,83 до 1,02, $p = 0,12$). Не отмечено статистически значимых различий между группами в частоте коронарных исходов или смерти от сердечно-сосудистых причин. В ходе первичного, заранее запланированного анализа в подгруппах выявили, что в группе розувастатина потребность в госпитализациях по поводу сердечно-сосудистых заболеваний была ниже, чем в группе плацебо (2193 и 2564 случая соответственно, $p < 0,001$). В группе розувастатина не отмечено случаев мышечного некролиза или иных неблагоприятных эффектов.

Выводы

Розувастатин не уменьшает частоту наступления основного исхода и смертность от всех причин у пожилых больных с систолической сердечной недостаточностью, хотя уменьшает потребность в госпитализации. Проблем с безопасностью при применении розувастатина не отмечено.

**Регистрация
клинического испытания**

Clinical Trials.gov number, NCT00206310

2. Сосудистые осложнения у здоровых пожилых женщин, получающих пищевые добавки, содержащие кальций: рандомизированное клиническое испытание

Источник: *Bolland M.J., Barber P.A., Doughty R.N., et al.** Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262-6 (E-published 15 January 2008).

*Адрес для корреспонденции: Reid I.R. i.reid@auckland.ac.nz

Цель

Определить влияние пищевых добавок, содержащих кальций (ДСК), на развитие инфаркта миокарда, инсульта и внезапной смерти у изначально здоровых женщин в постменопаузе.

Дизайн

Рандомизированное плацебо-контролируемое испытание

Клиническая база

Городской академический медицинский центр, Новая Зеландия.

Критерии оценки основных исходов

Неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения, развившиеся в течение 5 лет наблюдения: смерть, внезапная смерть, инфаркт миокарда, стенокардия, боли в грудной клетке, связанные с другими причинами, инсульт, транзиторная ишемическая атака. Композитный исход включал в себя инфаркт миокарда, инсульт и внезапную смерть.

Результаты

Инфаркт миокарда чаще развивался в группе ДСК: 45 случаев у 31 женщины по сравнению с 19 случаями у 14 женщин в группе плацебо ($p = 0,01$). Композитный исход также чаще развивался в группе кальция (101 случай у 69 женщин), чем в группе плацебо (54 случая у 42 женщин, $p = 0,008$). После поправки на возраст инфаркт миокарда также чаще развивался в группе кальция (24 случая у 21 женщины), чем в группе плацебо (10 случаев у 10 жен-

щин, относительный риск, ОР, 2,12 при 95% доверительном интервале, ДИ от 1,01 до 4,47). Композитный исход после поправки также чаще развивался в группе кальция (61 случай у 51 женщины), чем в группе плацебо (36 случаев у 35 женщин, ОР 1,47 при 95% ДИ от 0,97 до 2,23). Когда дополнительно проанализировали не вошедшие в отчет об испытании случаи (данные взяты из национальной базы данных госпитализаций в Новой Зеландии), ОР инфаркта миокарда составил 1,49 при 95% ДИ от 0,86 до 2,57, а ОР композитного исхода 1,21 при 95% ДИ от 0,84 до 1,74. Соответствующие отношения частот составили 1,67 при 95% ДИ от 0,98 до 2,87 и 1,43 при 95% ДИ от 1,01 до 2,04 соответственно. Частота событий в группе плацебо составила 16,3 на 1000 человек в год, в группе кальция – 23,3 на 1000 человек в год. Для инсульта (включая не вошедшие в отчет случаи) ОР 1,37 при 95% ДИ от 0,83 до 2,28, отношение частот 1,45 при 95% ДИ от 0,88 до 2,49.

Вывод

Прием ДСК у исходно здоровых женщин в постменопаузном периоде ассоциируется с тенденцией к повышению частоты сердечно-сосудистых осложнений. Этот потенциальный пагубный эффект может свести на нет благоприятное влияние кальция на костную ткань.

Регистрация клинического испытания

Australian Clinical Trials Registry ACTRN
012605000242628.

3. Точность диагностики фибрилляции предсердий по электрокардиограмме в условиях первичной медицинской помощи и программы интерпретации: анализ данных испытания, посвященного скринингу для выявления фибрилляции предсердий у пожилых

Источник: *Mant J., Fitzmaurice D.A. *, Hobbs F.D.R. et al.* Accuracy of diagnosing atrial fibrillation on electrocardiogram by primary care practitioners and interpretative diagnostic software: analysis of data from screening for atrial fibrillation in the elderly (SAFE) trial. *BMJ* 2007; 335: 380 (E-published 29 June 2007).

*Адрес для корреспонденции: d.a.fitzmaurice@bham.ac.uk

Цель

Оценить точность диагностики фибрилляции предсердий (ФП) врачами и медицинскими сестрами общей практики с помощью электрокардиограммы (ЭКГ) и специального диагностического программного обеспечения.

Дизайн

Проспективное сравнение с «золотым стандартом» — оценкой ЭКГ двумя независимыми специалистами.

Клиническая база

49 общих медицинских пунктов в центральной Англии.

Участники

2595 пациентов в возрасте 65 лет и старше, 49 врачей общей практики и 49 медицинских сестер. Пациентов подвергли скринингу ФП в рамках исследования Screening for atrial fibrillation in the elderly (SAFE).

Вмешательство

Все ЭКГ расшифровывали с помощью диагностического программного обеспечения Biolog. Кроме того, случайным образом сформировали выборку ЭКГ, включавшую записи 12 стандартных отведений, основных отведений от конечностей, а также единственного грудного отведения. Эти ЭКГ оценивали врачи и медицинские сестры, независимо друг от друга и не зная об оценке Biolog.

Критерии оценки основных исходов

Чувствительность (ЧВ), специфичность (СП) и прогностическая ценность положительных (ПЦПР) и отрицательных результатов (ПЦОР).

Результаты

Врачи общей практики распознавали 79 из 99 случаев ФП при оценке 12 стандартных отведений (ЧВ 80% при 95% доверительном интервале, ДИ от 71 до 87%) и ошибочно интерпретировали как ФП 114 из 1355 случаев синусового ритма (СП 92% при 95% ДИ от 90 до 93%). Медицинские сестры выявляли случаи ФП примерно также успешно (ЧВ 77% при 95% ДИ от 67 до 85%), однако менее специфично (СП 85% при 95% ДИ от 83 до 87%). При использовании диагностической программы специфичность была значительно выше (99%), однако пропустили 36 из 215 случаев ФП: ЧВ 83%. При комбинировании усилий врача общей практики и программного обеспечения ЧВ составляла 92%, СП 91%. Использование для оценки только отведений от конечностей или единственного грудного отведения несколько снижал специфичность.

Результаты

Многие работники первичного звена здравоохранения не могут с достаточной точностью распознать ФП по ЭКГ, и диагностическое программное обеспечение недостаточно успешно помогает решить эту проблему. Если возникает необходимость диагностики ФП у лиц, живущих в домах престарелых, необходима оценка ЭКГ специально обученными врачами.

4. Тиазолидиндионы и сердечно-сосудистые осложнения у пожилых пациентов с сахарным диабетом

Источник: Lipscombe L.L., Gomes T., Lévesque L.E. et al. Thiazolidinediones and Cardiovascular Outcomes in Older Patients With Diabetes. *JAMA* 2007; 298 (22): 2634-2643.

Предпосылки

Применение тиазолидиндионов (ТЗД) в лечении больных сахарным диабетом (СД) типа 2 ассоциируется с повышенным риском развития застойной сердечной недостаточности (ЗСН) и острого инфаркта миокарда (ОИМ). Однако эта взаимосвязь до сих пор не была адекватно оценена в исследованиях на популяционном уровне.

Цель

Изучить взаимосвязь между ТЗД и ЗСН, ОИМ и смертностью в сравнении с другими пероральными гипогликемическими лекарственными средствами (ЛС).

Дизайн, клиническая база и пациенты

Провели вложенный анализ типа «случай—контроль» в рамках ретроспективного когортного исследования, используя базы данных здравоохранения Онтарио. Включали пациентов с СД в возрасте 66 лет и старше, получавших хотя бы 1 пероральное гипогликемическое ЛС (ПГЛС) в течение 2002–2005 гг. ($n = 159\,026$). Наблюдение за участниками продолжали до 31 марта 2006 г.

Критерии оценки основных исходов

Основной исход включал в себя обращение в отделение неотложной помощи или госпитализацию по причине ЗСН. Дополнительные исходы: обращение в отделение неотложной помощи или госпитализация по причине ОИМ, смерть от

любых причин. Риск наступления этих событий сравнивали у лиц, получавших ТЗД (розиглитазон и пиоглитазон) и другие ПГЛС. Сравнение проводили путем подбора пар, внося поправку на прогностические факторы.

Результаты

За период наблюдения, медиана которого составила 3,8 года, 12 491 пациент (7,9%) был госпитализирован по поводу ЗСН, 12 578 (7,0%) — по поводу ОИМ, 30 265 пациентов (19%) умерли. Монотерапия ТЗД в период наблюдения ассоциировалась со статистически значимым повышением риска ЗСН [78 случаев, скорректированное отношение частот (ОЧ) 1,6 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 1,21 до 2,1, $p < 0,001$], ОИМ (65 случаев, ОЧ 1,4 при 95% ДИ от 1,05 до 1,86, $p = 0,02$) и смерти (102 случая, ОЧ 1,29 при 95% ДИ от 1,02 до 1,62, $p = 0,03$) по сравнению комбинированным применением других ПГЛС (3478 случаев ЗСН, 3695 случаев ОИМ, 5529 смертей). Повышение риска ЗСН, ОИМ и смерти ассоциировалось не с любой терапией ТЗД, а только с розиглитазоном.

Выводы

В популяционном исследовании пожилых пациентов с СД выявлено, что терапия ТЗД, в первую очередь розиглитазоном, ассоциируется с повышенным риском ЗСН, ОИМ и смерти по сравнению с комбинированной терапией другими ПГЛС.

5. Ранние неврологические осложнения после шунтирования коронарных артерий и операций на клапанах сердца у пациентов в возрасте 80 лет и старше

Источник: *Ngaage D.L., Cowen M.E., Griffin S., Guvendik L., Cale A.R.*
Early neurological complications after coronary artery bypass grafting and valve surgery in octogenarians. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008.

Цель

Определить инцидент неврологических осложнений в кардиохирургии, выявить факторы риска и влияние осложнений на исход операции у пациентов в возрасте 80 лет и старше.

Методы

Среди пациентов, подвергнутых шунтированию коронарных артерий на работающем сердце и/или операциям на клапанах сердца в 1998–2006 гг., 383 были в возрасте 80 лет и старше. Неврологические осложнения, преходящие и необратимые, выявляли с помощью компьютерной томографии головы у пациентов, не приходивших в себя сразу после операции.

Результаты

Среди очень пожилых пациентов (медиана возраста 82 года, $n = 383$) по сравнению с более молодыми пациентами (медиана возраста 66 лет, $n = 6408$) было больше женщин (47 и 26% соответственно, $p < 0,0001$). Контролируемая сердечная недостаточность (класс III–IV по классификации Нью-Йоркской сердечной ассоциации) и хронические обструктивные заболевания легких у очень пожилых пациентов были более распространены, чем дооперационный инфаркт миокарда, который доминировал по распространенности в группе более молодых пациентов. Пациенты в возрасте 80 лет и старше имели более высокий операционный риск (медиана оценки по шкале EuroScore 6 по сравнению с 2 в группе более молодых, $p < 0,0001$). Вклад различных оперативных вмешательств в общую картину также различался в зависимости от возраста: коронарное шунтирование составило 45% от всех операций в группе 80 лет и старше по сравнению с 77% в более молодой группе, операции на клапанах – 26 и 10% соответственно, одновременно выполняли шунтирование и операции на клапанах у 23% и 6% пациентов соответственно. Летальность в группе очень пожилых была выше (8,9 и 2,1% соответственно, $p < 0,0001$). Ранние неврологические осложнения развились у 3,9% участников, в основном (3,2%) имели обратимый характер. Прогнос-

тическими факторами риска неврологических осложнений оказались возраст 80 лет и старше [отношение шансов (ОШ) 2,82 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 1,89 до 4,21, $p < 0,0001$], предшествующее нарушение мозгового кровообращения [ОШ 2,23 при 95% ДИ от 1,56 до 3,18, $p < 0,0001$], одновременное выполнение шунтирования и операции на аортальном (ОШ 2,92 при 95% ДИ от 1,6 до 5,33, $p < 0,0001$) или митральном клапане (ОШ 4,77 при 95% ДИ от 2,1 до 10,85, $p < 0,0001$). Среди пациентов в возрасте 80 лет и старше неврологические осложнения развивались чаще ($p < 0,0001$): частота всех неврологических осложнений 12,8% против 3,4% в группе более молодых, обратимых – 11,5% против 2,8%, необратимых 1,3% и 0,6% соответственно. У очень пожилых пациентов развитие неврологических осложнений ассоциировалось с повышенной операционной летальностью (18% по сравнению с 8% среди тех, у кого неврологических осложнений не было, $p = 0,03$), более длительной вентиляцией, долгим нахождением в реанимации и увеличением срока госпитализации. Прогностическими факторами неврологических осложнений у пациентов в возрасте 80 лет и старше были потребность в переливании крови и ее компонентов (ОШ 3,6 при 95% ДИ от 1,56 до 8,32, $p = 0,003$) и сердечная недостаточность III и IV классов (ОШ 7,6 при 95% ДИ от 1,47 до 39,7, $p = 0,02$).

Выводы

Пациенты в возрасте 80 лет и старше при проведении коронарного шунтирования и реконструктивных операций на клапанах сердца или при замене клапанов подвергаются более высокому риску неврологических осложнений, в основном обратимых. Однако это оказывает глубокое влияние на операционную заболеваемость и летальность. Переливание крови и ее компонентов, тесно ассоциирующееся с повышенным риском неврологических осложнений, должно использоваться редко. Этого можно достичь путем тщательного интраоперационного гемостаза и использованием герметиков, когда это необходимо.

6. Статины для вторичной профилактики у пожилых: иерархический Байесов мета-анализ

Источник: *Afilalo J., Duque G., Steele R. et al.* Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients: A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 37-45.

Цель

Исследование было спланировано так, чтобы прояснить, уменьшают ли статины общую смертность у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Предпосылки

Статины все еще недостаточно используются у пожилых пациентов, поскольку отсутствуют последовательные доказательства того, что их применение уменьшает смертность

Метод

Провели поиск в 5 электронных базах данных, в сети Интернет и трудах конференций для идентификации испытаний по интересующей теме. Кроме того, получили неопубликованные ранее данные о подгруппах пожилых участников 4 испытаний и о подгруппе вторичной профилактики исследования PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk, англ., проспективное исследование правастатина у пожилых из групп риска). Критерии включения: рандомизированное распределение в группы статина и плацебо, подтвержденное документально наличие у пациентов ИБС, в испытании более 50 пожилых участни-

ков (65 лет и старше), длительность наблюдения не менее 6 мес. Данные анализировали с помощью иерархической Байесовой модели.

Результаты

Включили 9 испытаний (19 569 участников в возрасте от 65 до 82 лет). Общая смертность от всех причин в группе статинов составила 15,6%, в группе плацебо — 18,7%. Относительный риск (ОР) за 5 лет снизился на 22% [ОР 0,78 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,65 до 0,89]. Кроме того, статины снижали смертность от ИБС на 30% (ОР 0,7 при 95% ДИ от 0,53 до 0,83), заболеваемость нефатальным инфарктом миокарда — на 26% (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,6 до 0,89), инсультом — на 25% (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,56 до 0,94), потребность в реваскуляризации на 30% (ОР 0,7 при 95% ДИ от 0,53 до 0,83). Апостериорная усредненная оценка числа пациентов, которых необходимо лечить для предотвращения 1 смерти, составляет 28 при 95% ДИ от 15 до 56.

Выводы

Статины уменьшают смертность от всех причин у пожилых пациентов, и этот эффект значительно более выражен, чем предполагали ранее.

SUMMARY

E.I. Panova

HEART ARRHYTHMIA AT ELDERLY PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND MYOCARDIAL INFARCTION

Nizhni Novgorod State Medical Academy

164 elderly patients with an acute myocardial infarction were examined, 96 of them had diabetes mellitus type 2, 68 did not have one. Investigation showed that in the presence of diabetes mellitus heart arrhythmia more frequently complicated myocardial infarction in its subacute period. Heart arrhythmia was observed more frequently at patients upwards 65 years, with diabetes mellitus, reduced level of glycated hemoglobin, increased level of immune reactive insulin and C-peptide, diabetic nephropathy etc. Hypoglycemic reaction evidently was one of the arrhythmia-inducing factors.

M.I. Shunikova, A.L. Hohlov, A.J. Sosnin

REVERSIBILITY OF HEART AND BLOOD VESSEL REMODELING AT ELDERLY PATIENTS DURING HYPERTENSIVE THERAPY

*Yaroslavl State Medical Academy
Hospital #2, Yaroslavl*

75 patients with arterial hypertension (I–II degree) 22–66 years old were examined. They were divided into two groups according to their age: first group (32 patients) – men upward 60 years, women upward 55 years, second group (43 patients) – younger than those one in the first group. Statistically significant differences in structure and functional stage of heart, major and minor blood vessels were revealed during investigation. Hypotensive therapy at younger patients leads to more significant involution of target organs lesion. Adequate decrease of arterial blood pressure at elderly patients promotes slowing down of heart and blood vessel remodeling.

A.L. Hohlov, E.V. Leinova

CARDIOVASCULAR DISEASES AND THYROTOXICOSIS: DEPENDENCE OF PATIENT'S AGE AND DURATION OF DISEASE

*Yaroslavl State Medical Academy
Yaroslavl Road Hospital
Municipal Endocrinological Department*

Cardiovascular system state was examined at patients with thyrotoxicosis of different age. It was found that severity, reversibility and prognosis of cardiovascular changing are under the influence of thyrotoxicosis duration.

M.E. Modjeiko, M.V. Potanina, N.V. Sudareva,
N.E. Semenova, A.V. Popova

ARTERIAL HYPERTENSION AND CLIMACTERIC SYNDROME AT WOMEN IN POST MENOPAUSE: PECULIARITIES OF TREATMENT

*Yaroslavl Regional Clinical Hospital
for War Veterans
International Center «Healthy Longevity»
Regional Cardiology Center of Precautions
and Treatment of Arterial Hypertension*

39 elderly women in post menopause, with arterial hypertension (I–II degree) and symptoms of climacteric syndrome were examined. Their treatment included hypotensive medicine and homeopathic drug «Climactopan». Combined usage of these two drugs was accompanied by decrease of arterial blood pressure and reduction of climacteric symptoms.

E.G. Lileeva, A.L. Hohlov

«SCHOOL FOR PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION» FOR ELDERLY AND SENILE PEOPLE: CLINICAL AND ECONOMIC EFFICIENCY

*Scientific and Practical Center of Clinical
Pharmacology at Yaroslavl State Medical
Academy*

62 patients (60–75 years old) with arterial hypertension (I–III degree), who had been applied to ambulance because of hypertension stroke, were examined. 36 of them graduated from School of Health.

L.A. Egorova, A.V. Danilov, T.V. Ryabchikova,
L.M. Semenova

PERFECTION OF HEART FAILURE TREATMENT TACTICS AT ELDERLY PATIENTS

*Ivanovo State Medical Academy,
Ivanovo Road Hospital*

System of non-medical treatment, including prolong education, physical rehabilitation, improved program of dynamic observation, which may be successfully realized by nurses in case of widening their functions and be supplement with adequate medical treatment – contributes to increase both clinical

efficacy of treatment and life quality of elderly patients with heart failure. It goes with important medical, social and clinicoeconomic problems.

V.V. Savilova, V.T. Dolgich, A.I. Kondratiev,
A.V. Toropov

**ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION
AT ELDERLY PATIENTS:
RISK FACTORS AND REASONS
OF FATAL OUTCOME**

*Municipal Ambulance Hospital № 1, Omsk
Omsk State Medical Academy*

Retrospective analysis of 201 case histories of patients, who entered the Cardiological department with diagnosis «Acute myocardial infarction» and died in different terms after hospitalization, including data of postmortem examination revealed that age upward 60 years at men and 70 years at women is a predictor of the unfavorable clinical outcome.

Among risk factors at men is smoking and arterial hypertension, at women – obesity, diabetes mellitus and arterial hypertension. In case of a primary acute myocardial infarction predominate vast lesion of left ventricle was predominant, but in a recurring case – myocardial infarction of front localization. Main reason of lethal outcome at elderly patients with myocardial infarction was acute left ventricle deficiency in combination with cardiogenic shock, and it was confirmed by the results of postmortem examination, which revealed an acute atherosclerotic lesion of coronary vessels at these patients.

E.M. Gerebker, A.Y. Chijov

**FALTERING NORMOBARIC
HYPOXYTHERAPY IN TREATMENT
OF ARTERIAL HYPERTENSION**

*Hospital of Puschinski Scientific Center RAMS
Peoples' Friendship University of Russia*

Arterial hypertension is accompanied by metabolic derangements of nitric oxide (NO). Imbalance of nitric oxide leads to structural and functional changing and reduces myocardial contractility. Faltering normobaric hypoxytherapy contributes to improvement of myocardial contractility and nitric oxide metabolism, and also it reduces remodeling of myocardium. This reliable, effective and available method for increasing ecological and physiological reserves may be used at patient's treatment.

A.V. Popova, N.V. Sudareva, E.A. Ryabichin,
M.E. Modjeiko

**ARTERIAL HYPERTENSION AT ELDERLY
PATIENTS: MONOTHERAPY BY RAMIPRIL –
FROM SCIENTIFIC RESEARCH TO PRACTICE**

*Yaroslavl Regional Clinical Hospital
for War Veterans,
Regional Cardiological Center of Arterial
Hypertension Precautions and Treatment*

Effectiveness of Ramipril was studied at elderly patients with arterial hypertension, who had never received any hypotensive therapy before. Monotherapy by Ramipril for 3 months was effective at all patients: reliable decrease of both systolic and diastolic blood pressure occurred at all patients. Improvement of endothelium function and reduction of arterial rigidity was observed at all patients. There were no any side effects.

ОГЛАВЛЕНИЕ—CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНЕЙ,
СВЯЗАННЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

О.А. Кисляк, Н.В. Малышева, Н.Н. Чиркова 3

EDITORIAL

RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES
IN DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS
DETERMINED DISORDERS

O.A. Kislyac, N.V. Malisheva, N.N. Chirkova 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

АРИТМИЯ СЕРДЦА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 И ИНФАРКТМ
МИОКАРДА

Е.И. Панова 12

ORIGINAL ARTICLES

HEART ARRHYTHMIA AT ELDERLY PATIENTS
WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2
AND MYOCARDIAL INFARCTION

E.I. Panova 12

ОБРАТИМОСТЬ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА
И СОСУДОВ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ
ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

М.И. Шуникова, А.Л. Хохлов, А.Ю. Соснин 17

REVERSIBILITY OF HEART AND BLOOD VESSEL
REMODELING AT ELDERLY PATIENTS DURING
HYPERTENSIVE THERAPY

M.I. Shunikova, A.L. Hohlov, A.J. Sosnin 17

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ
ТИРЕОТОКСИКОЗЕ: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ВОЗРАСТА
ПАЦИЕНТОВ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ БОЛЕЗНИ

А.Л. Хохлов, Е.В. Лейнова 22

CARDIOVASCULAR DISEASES
AND THYROTOXICOSIS: DEPENDENCE
OF PATIENT'S AGE AND DURATION OF DISEASE

A.L. Hohlov, E.V. Leinova 22

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И
КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ЖЕНЩИН
В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

М.Е. Можейко, М.В. Потанина, Н.В. Сударева,
Н.Е. Семенова, А.В. Попова 25

ARTERIAL HYPERTENSION AND CLIMACTERIC
SYNDROME AT WOMEN IN POST MENOPAUSE:
PECULIARITIES OF TREATMENT

M.E. Modjeiko, M.V. Potanina, N.V. Sudareva,
N.E. Semenova, A.V. Popova 25

«ШКОЛА ДЛЯ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТОНИЕЙ» У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО
ВОЗРАСТА: КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Е.Г. Лилеева, А.Л. Хохлов 29

«SCHOOL FOR PATIENTS WITH ARTERIAL
HYPERTENSION» FOR ELDERLY
AND SENILE PEOPLE:
CLINICAL AND ECONOMIC EFFICIENCY

E.G. Lileeva, A.L. Hohlov 29

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПОЖИЛЫХ

Л.А. Егорова, А.В. Данилов, Т.В. Рябчикова,
Л.М. Семенова 35

PERFECTION OF HEART FAILURE TREATMENT
TACTICS AT ELDERLY PATIENTS

L.A. Egorova, A.V. Danilov, T.V. Ryabchikova,
L.M. Semenova 35

ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА У ПОЖИЛЫХ:
ФАКТОРЫ РИСКА И ПРИЧИНА ЛЕТАЛЬНОГО
ИСХОДА

В.В. Савилова, В.Т. Долгих, А.И. Кондратьев,
А.В. Торопов 40

ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AT ELDERLY
PATIENTS: RISK FACTORS AND REASONS
OF FATAL OUTCOME

V.V. Savilova, V.T. Dolgich, A.I. Kondratiev,
A.V. Toropov 40

**ПРЕРЫВИСТАЯ НОРМОБАРИЧЕСКАЯ
ГИПОКСИТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТОНИИ**

Е.М. Жеребкер, А.Я. Чижов 44

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП: МОНОТЕРАПИЯ
РАМИПРИЛОМ – ОТ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
К ПРАКТИКЕ**

А.В. Попова, Н.В. Сударева, Е.А. Рябихин,
М.Е. Можейко. 48

ЛЕКЦИЯ

**СИСТЕМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КЛИМАКТЕРИИ.
ПОСТМЕНОПАУЗНЫЙ СИНДРОМ: ДЕФИЦИТ
КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D**

С.Б. Маличенко, В.А. Волкова, К.К. Халидова 54

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

**ИНФАРКТ МИОКАРДА И ИНСУЛЬТ У ПОЖИЛЫХ
БОЛЬНЫХ: КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЙ
МЕТАБОЛИЗМ НЕЙТРОФИЛОВ
И АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА**

Н.П. Петрова, А.Е. Кратнов, И.О. Степанов 63

СРОЧНО В НОМЕР

**ДЕПРЕССИЯ У НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Г.М. Дюкова 67

**ВЛИЯНИЕ ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ
ГИПОКСИТЕРАПИИ НА ЭНДОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ХОЛЕСТЕРИНОВОГО ГОМЕОСТАЗА
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Е.М. Жеребкер 74

ТВОРЧЕСКОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ

ОСЕНЬ ИМПЕРАТРИЦ

Елена Казеннова 78

ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИЕ ИНТЕРВЬЮСЫ 83

SUMMARY 89

**FALTERING NORMOBARIC HYPOXYTHERAPY
IN TREATMENT OF ARTERIAL
HYPERTENSION**

Е.М. Gerebker, А.У. Chijov 44

**ARTERIAL HYPERTENSION
AT ELDERLY PATIENTS: MONOTHERAPY
BY RAMIPRIL – FROM SCIENTIFIC RESEARCH
TO PRACTICE**

А.У. Popova, N.У. Sudareva, Е.А. Ryabichin,
M.E. Modjeiko. 48

LECTURE

**SYSTEMIC CHANGES IN CLIMACTERIC.
POST MENOPAUSE DEFICIENCY OF CALCIUM
AND VITAMIN D**

S.В. Malichenko, V.А. Volkova, K.K. Halidova 54

LETTER TO THE EDITOR

**MYOCARDIAL INFARCTION AND STROKE
AT ELDERLY PATIENTS: OXYGEN-DEPENDENT
METABOLISM OF NEUTROPHILS
AND ANTIOXIDANT PROTECTION**

N.P. Petrova, А.Е. Kratnov, I.O. Stepanov 63

URGENT ISSUE

**DEPRESSION AT ELDERLY NEUROLOGIC
PATIENTS: DIAGNOSTICS AND TREATMENT**

G.M. Djukova 67

**FALTERING NORMOBARIC
HYPOXYTHERAPY IN TREATMENT
OF ARTERIAL HYPERTENSION**

Е.М. Gerebker, А.У. Chijov 74

CREATIVE LONGEVITY

EMPRESSES AUTUMN

Е. Kazennova 78

INTERNATIONAL GERONTOLOGICAL NEWS . . 83

SUMMARY. 89