

МИНИСТЕРСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДЕЛАМ ГРАЖДАНСКОЙ ОБОРОНЫ,
ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ СИТУАЦИЯМ
И ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ
СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ

Федеральное государственное учреждение здравоохранения
«Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
имени А.М. Никифорова»

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА И МОЗГА У УЧАСТНИКОВ
ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ
НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС
В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ**

В.Н. ХИРМАНОВ, О.В. ТИХОМИРОВА

Под редакцией С.С. Алексанина

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2010

УДК 616.831-005-07-08

Хирманов В.Н., Тихомирова О.В., Метаболические и гемодинамические механизмы развития заболеваний сердца и мозга у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде / под ред. С.С. Алексанина. – СПб.: «Политехника-сервис», 2010. – 358 с.

Аннотация:

В монографии изложены современные представления о диагностике и лечении сосудистых заболеваний сердца и мозга у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Дано обобщение результатов многолетних исследований механизмов развития сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии.

Настоящая монография подготовлена в соответствии с Программой совместной деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства на 2006-2010 гг. «Практическое внедрение передовых и новейших медицинских технологий в диагностику и лечение участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС при соматических заболеваниях».

Монография предназначена для широкого круга специалистов – кардиологов, неврологов, терапевтов, специалистов функциональной и лабораторной диагностики.

Рецензенты:

доктор медицинских наук профессор А.А. Новицкий

доктор медицинских наук профессор В.А. Сорокоумов

ISBN

© Хирманов В.Н.,
Тихомирова О.В., 2010
© ФГУЗ ВЦЭРМ
им. А.М. Никифорова
МЧС России, 2010

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	5
Введение. Кардиоцеребральный континуум у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС (<i>Хирманов В.Н.</i>)	6
Раздел I. Эпидемиологическая характеристика болезней системы кровообращения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих в северо-западном регионе России (<i>Астафьев О.М., Макарова Н.В.</i>)	12
Раздел II. Факторы риска и патогенетические механизмы повреждения сосудов, сердца и мозга у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС	25
2.1. Социально-психологический стресс, связанный с участием в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Роль гиперактивности симпатической нервной системы в патогенезе сердечно-сосудистых поражений (<i>Тихомирова О.В., Козырева Л.В., Параничева Л.Н.</i>)	25
2.2. Артериальная гипертензия – причины и следствия (<i>Хирманов В.Н.</i>)	32
2.3. Причины и последствия метаболического синдрома (<i>Решетняк М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н.</i>)	43
2.4. Окислительный стресс как фактор риска развития патологии сосудов сердца и мозга (<i>Зыбина Н.Н.</i>)	57
2.5. Роль повреждений эндотелия, тромбоцитов и нарушений свертывания крови (<i>Вавилова Т.В., Авдушкина Л.А.</i>)	65
Раздел III. Основные клинические формы поражения сосудов, сердца и мозга у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС	73
3.1. Клиническое значение метаболического синдрома (<i>Хирманов В.Н., Решетняк М.В., Фролова М.Ю.</i>)	73
3.2. Синдром обструктивного апноэ сна (<i>Тихомирова О.В.</i>)	106
3.3. Андрогенный дефицит и эректильная дисфункция как проявления сердечно-сосудистого континуума (<i>Хирманов В.Н., Гурчин А.А.</i>)	119
3.4. Диагностика и лечение гипертонической болезни (<i>Хирманов В.Н.</i>)	135
3.5. Гипертонические кризы (<i>Хирманов В.Н.</i>)	148

3.6. Хроническая болевая и безболевая ишемия миокарда. Острый коронарный синдром и инфаркт миокарда (<i>Хирманов В.Н.</i>)	162
3.7. Хроническая сердечная недостаточность (<i>Юшкевич Е.В.</i>)	181
3.8. Дисциркуляторная энцефалопатия (<i>Тихомирова О.В., Маматова Н.Т., Киндяшова В.В.</i>)	207
3.9. Синкопальные синдромы (<i>Киреенков И.С., Мельников Н.П., Чистякова Е. И., Киндяшова В.В., Макарова Н.В., Хирманов В.Н.</i>)	226
3.10. Транзиторные ишемические атаки и инсульты (<i>Тихомирова О.В.</i>)	272
Раздел IV. Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений у ликвидаторов аварии на чернобыльской АЭС (<i>Хирманов В.Н, Сидоров М.Г..</i>)	291
Список литературы	304
Приложение 1	339

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
БСК	болезни системы кровообращения
БЦА	брахиоцефальные артерии
ВН	вегетативная недостаточность
ВСД	вегетососудистая дистония
ГБ	гипертоническая болезнь
ГТТ	глюкозо-толерантный тест
ДЭ	дисциркуляторная энцефалопатия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
КИМ	комплекс интима–медиа
КЭИ	кардиоэмболический инсульт
ЛИ	лакунарный инфаркт
ЛПА	ликвидаторы последствий аварии
МАГ	магистральные артерии головы
МС	метаболический синдром
ОГ	ортостатическая гипотензия
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОПСС	общее периферическое сосудистое сопротивление
ППС	преходящая потеря сознания
ПС	потеря сознания
СВ	сердечный выброс
СОАС	синдром обструктивного апноэ сна
СПОТ	синдром постуральной ортостатической тахикардии
СРБ	С-реактивный белок
СРО	свободнорадикальное окисление
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ФК	функциональный класс
ФНО	фактор некроза опухоли
ФП	фибрилляция предсердий
ХНМК	хроническое нарушение мозгового кровообращения
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦВЗ	цереброваскулярные заболевания
ЧАЭС	Чернобыльская атомная электростанция
ЭЭГ	Электроэнцефалография

ВВЕДЕНИЕ

КАРДИОЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ КОНТИНУУМ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

В.Н. Хирманов

Минуло четверть века с того времени, когда произошла катастрофа на Чернобыльской атомной электростанции. Сегодня мрачный след этих событий (в экологии, экономике, в истории государств, но главное – в судьбах людей, живущих в них) не только не изгладился, но стал отчётливее. Масштабные явления всегда лучше видны на расстоянии и в объективе научного анализа.

Об отдаленных последствиях радиационных катастроф человечество до сих пор знает немного. Одной из наиболее известных закономерностей является волнообразный рост онкологической заболеваемости. Научные данные о неопухолевых последствиях радиоактивного облучения, в частности полученного в малых дозах, накапливаются и анализируются в основном в постчернобыльскую эру. Аварию в Чернобыле нельзя рассматривать как исключительно радиационную, ее вред для здоровья людей, а для участвовавших в ее ликвидации – особенно, значительно шире и включает в себя последствия психосоциального стресса.

Настоящая книга является попыткой обобщить и проанализировать практический опыт и научные факты, накопленные врачами ВЦЭРМ им А.М.Никифорова МЧС России (далее ВЦЭРМ) почти за 2 десятилетия деятельности по оказанию медицинской помощи (профилактика, диагностика, лечение) специфической группе пациентов – участникам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Медицинские последствия для людей, пострадавших от Чернобыльской катастрофы, в том числе и в связи с участием в аварийно-спасательных работах, невозможно рассматривать вне общих медико-биологических закономерностей развития болезней и смерти. Надежной научной платформой для такого анализа может служить современная концепция сердечно-сосудистого континуума.

Латинское слово *continuum* переводится на русский язык как непрерывная связь, последовательность развития событий. Еще несколько десятилетий назад столь типичные и частые заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз, пред-

ставлялись на страницах учебников внутренних болезней, в формулировках диагнозов и, наконец, при выборе способов профилактики и лечения как независимые или сопутствующие друг другу. Впрочем уже к середине прошлого века некоторыми выдающимися клиницистами (в нашей стране, прежде всего, Г.Ф.Лангом и его учеником А.Л.Мясниковым) были замечены взаимосвязь названных состояний, а также некоторые закономерности их прогрессии. В то время это угадывалось, главным образом, при осмыслении клинического опыта.

Потребовались десятилетия и значительные усилия множества работающих в области фундаментальной медицины, клинической эпидемиологии и кардиологии ученых, чтобы к 1991 г. их выдающиеся представители Eugene Braunwald и Victor Dzau смогли сформулировать и в дальнейшем строго обосновать научную концепцию, названную ими «кардиоваскулярный континуум» [191, 326, 327] (рис.1). Эта теория сегодня знакома многим врачам и воспринимается ими как классическая в силу ее стройности и прочности. Отправным пунктом в ней являются факторы риска, связанные или не связанные между собой. Часть из них присутствуют от рождения (генетическая предрасположенность к заболеванию) или начинают свое пагубное воздействие довольно рано (малая физическая активность, семейные привычки к перееданию или курение с юности). По прошествии многих лет формируются первые явные клинические проявления атеросклеротического сужения сосудов (например стенокардия). Внезапная вспышка атеросклероза (возникновение и разрыв бляшки в коронарной артерии, осложненный тромбозом) или гемодинамическое повреждение внутренней выстилки сосуда (в частности при внезапном перепаде артериального давления) приводят к возникновению острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда. Возникает опасность осложнений – наиболее типичны выход из строя значительной зоны миокарда или его разрыв, острая дисфункция митрального клапана, возникновение нарушений ритма и т.д. Позже развивается анатомо-функциональная перестройка сердца (ремоделирование) – кардиомегалия, постепенно прогрессирует хроническая сердечная недостаточность, которая неизбежно приводит к смерти. Вероятно развитие злокачественных аритмий, которые могут привести к внезапной смерти на более ранних этапах.

Подобные закономерности повреждения характерны не только для сердца и его коронарного русла. Другим уязвимым местом в сосудистом русле являются артерии мозга. Они повреждаются в силу тех же факторов риска, что и коронарные артерии, при гипертензии возникает разрастание их толщины (интимомедиального слоя артерий) и некоторое сужение просвета. Дислипидемия (наряду с другими факторами риска) способствует формированию бляшек на поверхности магистральных артерий. Повреждение интимы, изъязвление бляшки приводит к формированию тромботических масс, которые (при незначительной величине и обратимости) могут вызывать транзиторную ишемическую мозговую атаку или (в случае массивной тромботической закупорки) ишемический инсульт (см. рис. 1).



Рис.1. Схематическое представление кардиоваскулярного континуума ([326] с изменениями)

Теория континуума – кардиоваскулярного (впоследствии называемая ее авторами также *кардиоцеребральным* континуумом) уже сыграла важную роль при выработке современных эффективных стратегий профилактики и лечения. Это и не удивительно, если поняты причины и механизмы повреждения, то это помогает при целенаправленном поиске найти средства терапевтического воздействия на них. Успехи в первичной и

вторичной профилактике и лечении сердечно-сосудистых осложнений за счет устранения или ослабления факторов риска полностью доказали правомерность рассматриваемой концепции.

Анализируя последствия для здоровья людей любого значительно отдаленного во времени патогенного воздействия (не только облучения), невозможно не заметить неумолимое, возрастающее влияние возраста. Возраст является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. В самом деле, призванные для ликвидации аварии военкоматом из запаса в 1986–1988 гг. молодые (25–45-летние) и тогда еще вполне здоровые люди сегодня уже достигли 6-го и даже 8-го десятка лет жизни. А это среди прочего означает, что если изначально возможно было отметить отдельные факторы риска (многие курили, у некоторых уже тогда имелась избыточная масса тела или тенденция к артериальной гипертензии, неблагоприятная наследственность и т.д.), то сегодня сказываются последствия этих и многих других, вновь приобретенных рисков для здоровья. В рассматриваемой популяции людей специфичным и существенным фактором явилось радиоактивное облучение (даже если оно было получено в малой дозе) в сочетании с другими повреждающими факторами последствий аварии.

Зарегистрированный к началу нынешнего века уровень распространенности заболеваний сердечно-сосудистой системы среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС в целом в 4 раза превышал показатели контрольной группы той же возрастной категории (Министерство здравоохранения и медицинской промышленности РФ, 1999). За 1987–2003 гг. зарегистрированная заболеваемость выросла более чем в 3 раза, что лишь отчасти связано с постарением данного контингента людей. В настоящее время в среднем на одного ликвидатора приходится 2,3 случая зарегистрированных заболеваний системы кровообращения. Доминируют по распространенности гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь.

В чем причина столь значительного увеличения сердечно-сосудистой заболеваемости у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС? Одним из наиболее известных и убедительных объяснений этому является тот факт, что на показателях здоровья системы кровообращения у ликвидаторов сказался комплекс психо-социальных факторов, связанных с участием в ликвидации последствий аварии:

продолжительный психоэмоциональный стресс, последующие психические и психосоматические дефекты, взаимно отягощающие сопутствующие заболевания, социальные издержки. Действительно, в рассматриваемой популяции людей значительное распространение имеют тревожные и депрессивные расстройства, в значительной мере связанные с фактом участия в ликвидации аварии (особенно если оно имело место в наиболее тяжелом 1986 г.), осознанием опасности и последствий этого. Известно, что тревожные и депрессивные расстройства являются мощным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений.

В то же время накапливаются аргументы в пользу того, что радиоактивное облучение (в том числе и в малых дозах) является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Наиболее убедительным свидетельством этому являются данные, полученные при анализе смертности в 1950 – 2003 гг. когорты людей, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки (в общей сложности более 86,5 тыс. человек) и получивших облучение в дозе до 3 Гр (86 % – менее 0,2 Гр). Был доказан дозо-зависимый прирост вероятности развития инсульта и инфаркта и смертей от них (количество которых составило $\frac{1}{3}$ от числа вызванных радиацией смертельных опухолей), причем наиболее высокие показатели смертности были у лиц, получивших облучение в дозе свыше 1 Гр. При увеличении дозы облучения на 1 Гр вероятность смерти от инсульта возрастала на 9 %, а вероятность заболевания сердца – на 14 % [300] (рис. 2). К подобным выводам о роли малых доз радиации в отношении острых цереброваскулярных и кардиальных осложнений приходят и некоторые отечественные исследователи [242, 334].

Между тем данные, полученные к настоящему времени, в том числе и во ВЦЭРМ, в основном свидетельствуют о том, что пока и общая смертность, и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС не превышают соответствующие (крайне высокие) показатели в общей популяции России. Развитию неблагоприятных исходов обычно предшествует некоторый период клинически явного заболевания. Существование этого резерва времени создает предпосылку для осуществления профилактических мероприятий и, прежде всего, устранения (ослабления) самих сердечно-сосудистых факторов рис-

ка (управление рисками). Если сверх-смертность у ликвидаторов аварии на Чернобыльской аварии удастся предотвратить, то, по-видимому, это происходит благодаря организованной и в нашей стране, и в союзном государстве (Россия и Белоруссия) масштабной и систематической профилактической работе.

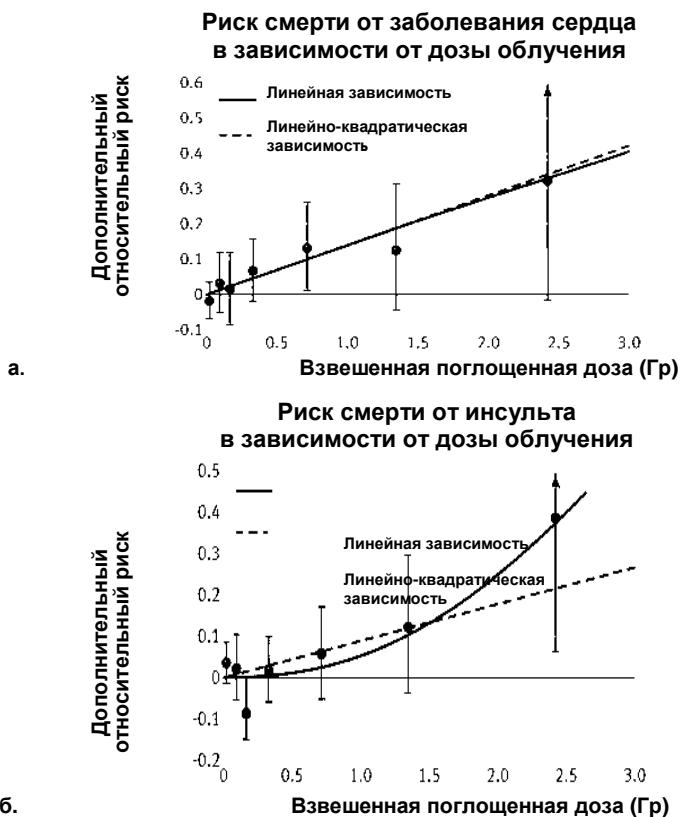


Рис. 2. Зависимость дополнительного относительного риска смерти в результате болезней сердца (А) и мозга (Б) от дозы поглощенной радиации у жителей Хиросимы и Нагасаки, пострадавших при атомной бомбардировке [300].

Затененная зона обозначает 95-процентный доверительный интервал для линейной зависимости, а вертикальная линия – тот же интервал для данной дозы облучения.

РАЗДЕЛ I

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС, ПРОЖИВАЮЩИХ НА СЕВЕРО-ЗАПАДЕ РОССИИ

О.М. Астафьев, Н.В. Макарова

Для разработки эпидемиологической характеристики использована база данных Северо-Западного (СЗ) регионального центра Национального радиационно-эпидемиологического регистра, основные параметры которой представлены в табл. 1.1.

Таблица 1.1

Общая характеристика базы данных

Признак	Количество
Массив наблюдения	11 394 ЛПА
Период наблюдения	1989 — 2009 гг.
География наблюдения	Северо-Западный (СЗ) регион, включающий 5 субъектов Российской Федерации (Санкт-Петербург, Калининградская, Ленинградская, Новгородская и Псковская области)
Количество наблюдений	Более 60 тыс. заболеваний
	4 554 случая инвалидности
	2 428 случаев смерти ЛПА

Для правильного понимания представленных ниже результатов исследования необходимо понимать, что сопоставление уровней распространенности болезней среди ЛПА на ЧАЭС и населения соответствующих территорий невозможно ввиду различных способов выявления заболеваний среди этих групп: пассивное по обращаемости среди населения и активное при диспансеризации у ЛПА на ЧАЭС. В этом случае для поиска причинно-следственных связей особую важность имеет анализ уровня, структуры и динамики показателей общественного здоровья у изучаемых лиц, проживающих на разных территориях

Болезни системы кровообращения (БСК) у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном после аварии периоде по состоянию на начало 2010 г. в

структуре распространенности болезней занимают I место (рис. 1.1). Доля болезней этого класса (25,5 %) в 1,4 раза превышает таковую болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани и в 1,9 раза — болезней органов пищеварения ($p < 0,05-0,001$). Удельные веса болезней остальных классов уступают распространенности БСК среди ЛПА на ЧАЭС в 2,7–4,5 раза.



Рис. 1.1. Структура распространенности заболеваний среди ЛПА на ЧАЭС в 2004–2009 гг. по классам болезней

За период наблюдения (с 1990–1994 до 2005–2009 гг.) распространенность БСК у ЛПА на ЧАЭС выросла в 6 раз, и ее рост характеризовался последовательным, практически равномерным увеличением показателя (рис. 1.2). При этом следует обратить внимание на то, что к концу наблюдения в среднем на каждого ликвидатора приходится более 2,5 болезней этого класса.

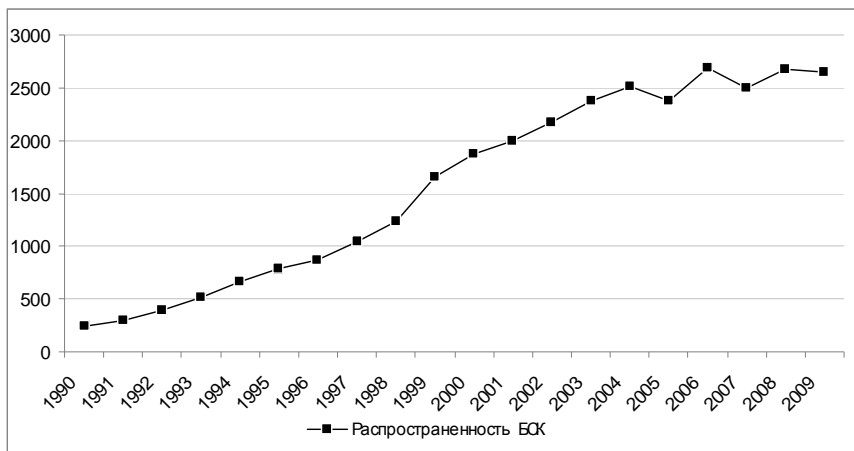


Рис. 1.2. Многолетняя динамика распространенности БСК среди ЛПА на ЧАЭС, проживающих в СЗ регионе России (на 1000 чел.)

При сравнительном анализе многолетней динамики распространенности БСК среди ЛПА на ЧАЭС на каждой территории региона установлено их сходство между собой, но интенсивность процесса заметно различалась (рис. 1.3). Так, самый выраженный рост распространенности БСК за весь период наблюдения выявлен среди ЛПА на ЧАЭС из Новгородской (в 12,4 раза) и Псковской (в 10,5 раза) областей, а наименьший – среди ЛПА на ЧАЭС из Санкт-Петербурга (в 7,4 раза). При этом распространенность БСК среди ЛПА на ЧАЭС из Санкт-Петербурга в последние 6 лет наблюдения оказалась выше таковых на других территориях в 2,0 – 5,4 раза (рис. 1.4). Второе место принадлежит ЛПА на ЧАЭС из Ленинградской области, чей показатель превышает аналогичные показатели остальных территорий в 1,6–2,7 раза. Различия между показателями всех регионов статистически значимы ($p < 0,05–0,001$). Очень важно отметить, что различия уровня распространенности БСК среди ЛПА в зависимости от полученной дозы внешнего облучения оказались несопоставимо меньше: 1,3 раза между полярными по дозе группами (20 сЗв и более и 0–5 сЗв).

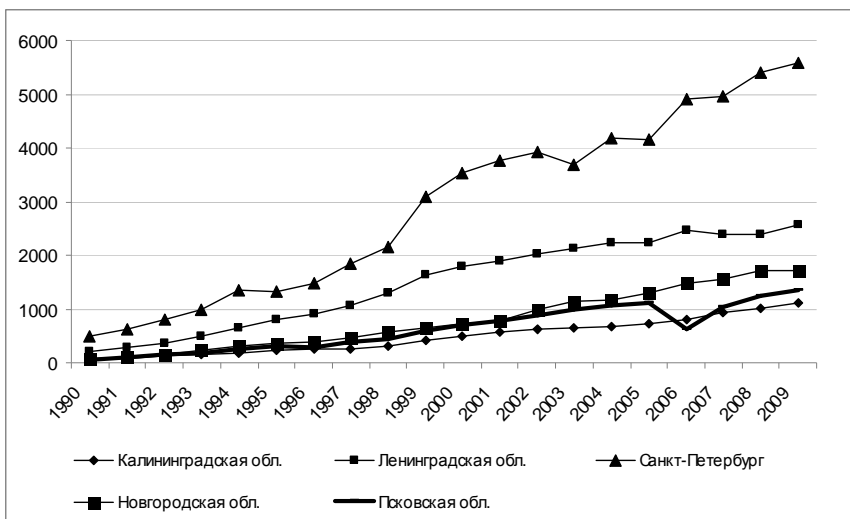


Рис. 1.3. Многолетняя динамика распространенности БСК среди ЛПА на ЧАЭС, проживающих на различных территориях СЗ региона, в 1990–2009 гг. (на 1000 чел.)

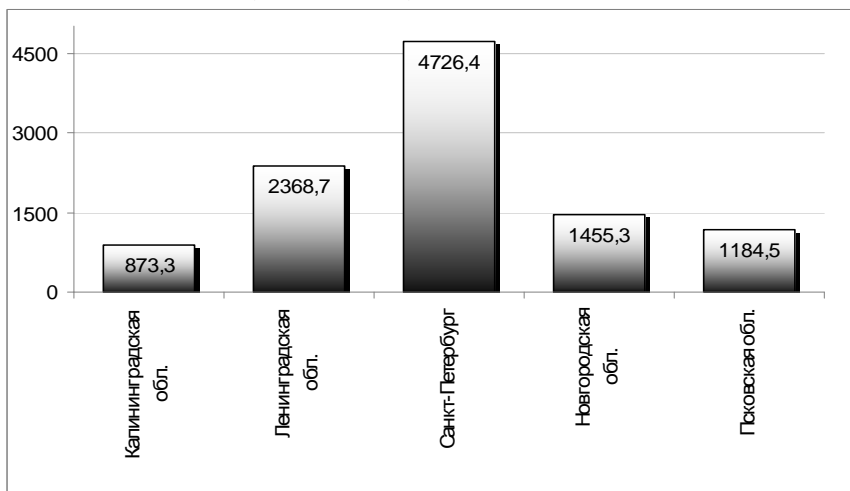


Рис. 1.4. Распространенность БСК среди ЛПА на ЧАЭС, проживающих на различных территориях СЗ региона России (усредненные показатели за 2004–2009 гг., на 1000 чел.)

Необходимо отметить, что соотношение между собой исходных уровней распространенности БСК на территориях региона в первые 3 года наблюдения (1990-1992 гг.) принципиально соответствовало таковому в конце периода наблюдения: уровень распространенности БСК среди ЛПА на ЧАЭС из Санкт-Петербург превышал уровни других территорий в 2,2 – 6,7 раза, второе место принадлежало ЛПА из Ленинградской обл., а показатели ЛПА на остальных территориях заметно уступали и были близкими между собой.

Заболеваемость ЛПА на ЧАЭС болезнями системы кровообращения за весь период наблюдения увеличилась в 1,4 раза, т.е. ее рост оказался в 4,3 раза менее интенсивным, чем распространенность этих заболеваний (рис. 1.5). Очень важно, что, начиная с 1994 г., уровень заболеваемости практически оставался одинаковым на протяжении всех лет наблюдения, за исключением 1999 г., когда имел место заметный ее рост (в 2 раза).

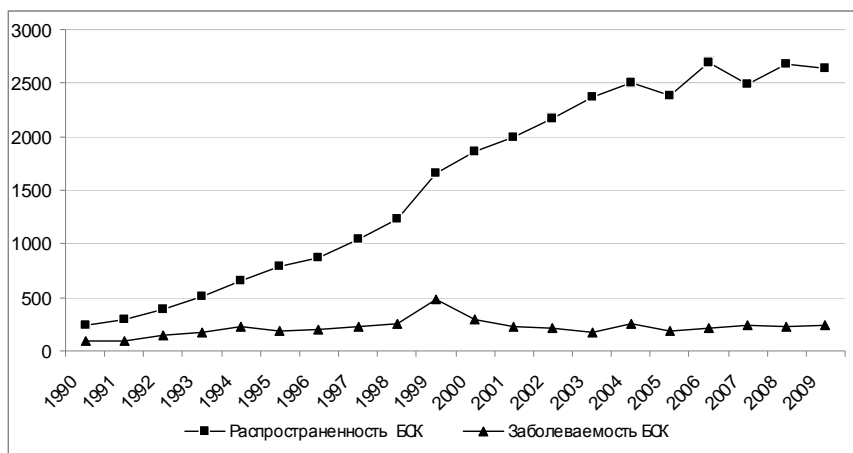


Рис. 1.5. Многолетняя динамика заболеваемости и распространенности БСК среди ЛПА на ЧАЭС из СЗ региона России в 1990 – 2009 гг. (на 1000 чел.)

Практически одинаковый уровень заболеваемости на протяжении всего периода наблюдения указывает на то, что действие причинного фактора, обуславливающего интенсивность процесса возникновения новых заболеваний, остается стабильным и не усиливается с течением времени. В этой ситуации рост распространенности

БСК свидетельствует о накоплении числа ЛПА с этими заболеваниями в изучаемой когорте и характеризует эффективность специализации ЛПА.

Соотношение показателей распространенности и заболеваемости БСК демонстрирует выраженные территориальные различия (табл. 1.2). Так, показатель для всего СЗ региона составил 11,3 с колебаниями от 7,6 до 18,8. Столь выраженные различия, безусловно, свидетельствуют о том, что на уровни заболеваемости и распространенности оказывают выраженное влияние местные причинные факторы, а значит — факторы нерадиационной природы.

В структуре распространенности БСК в отдаленном периоде (2004–2009гг.) ведущие места с одинаковыми показателями занимают болезни, характеризующиеся повышенным давлением (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), а третье место занимает цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), доля которой в 1,8 раза меньше, чем ГБ и ИБС (рис. 1.6). Последующие места занимают болезни вен, артерий и другие болезни сердца.

Таблица 1.2

Соотношение уровней распространенности и заболеваемости БСК ликвидаторов на различных территориях СЗ региона в 2004–2009 гг. (усредненные показатели, на 1000 чел.)

Показатель	Территории					
	Регион в целом	Калининградская обл.	Ленинградская обл.	Санкт-Петербург	Новгородская обл.	Псковская обл.
Распрстрненность	2553,3	873,3	2368,7	4726,4	1455,3	1184,5
Заболеваемость	226,2	97,7	126,3	441,3	170,7	155,5
Распрстрненность /заболеваемость	11,3	8,9	18,8	10,7	8,5	7,6

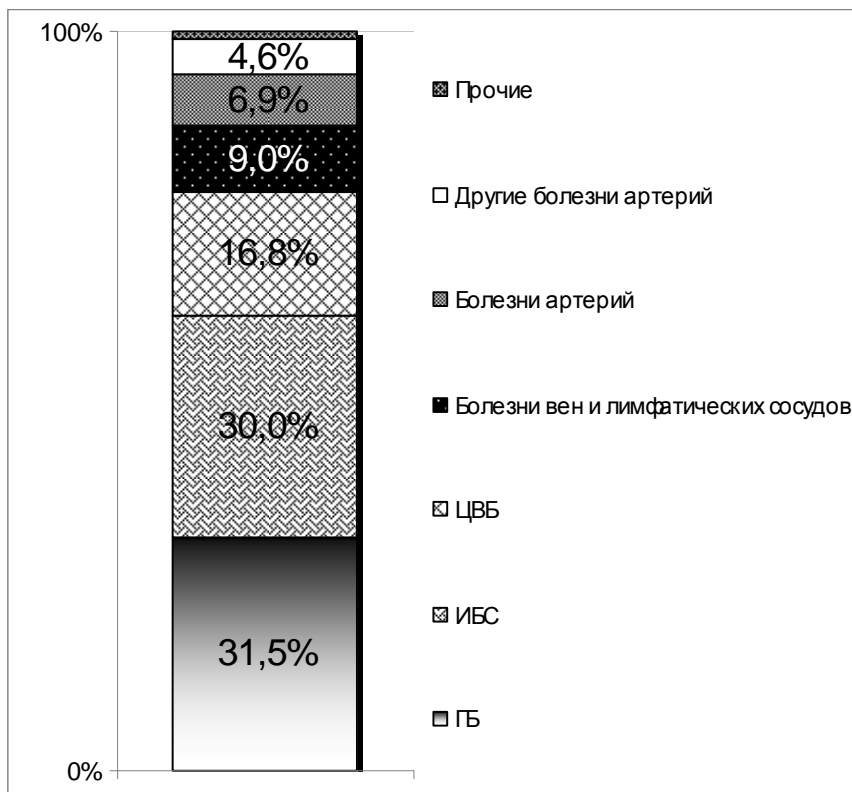


Рис. 1.6. Структура распространенности БСК среди ЛПА на ЧАЭС по группам болезней в 2004–2009 гг.

При анализе распространенности болезней отдельных групп класса БСК установлено, что среди всех пяти территорий региона по трем ведущим группам болезней преобладают ЛПА на ЧАЭС из Санкт-Петербурга. При этом наиболее выраженные различия установлены при ЦВБ, показатель которых у ЛПА на ЧАЭС из Санкт-Петербурга превышал аналогичные показатели других территорий от 3,3 до 6,6 раз; превышение показателей распространенности ИБС составило от 1,8 до 6,3 раза, а ГБ – от 1,4 до 4,0 раз (рис. 1.7).

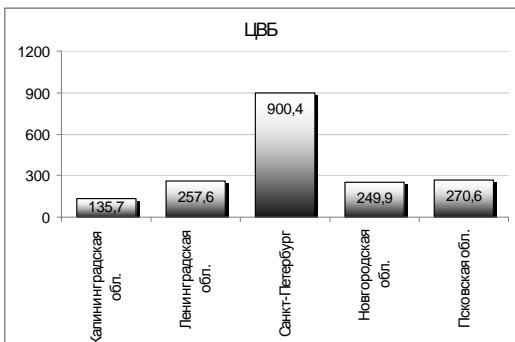
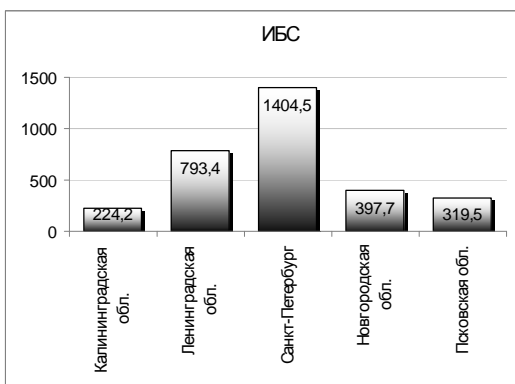
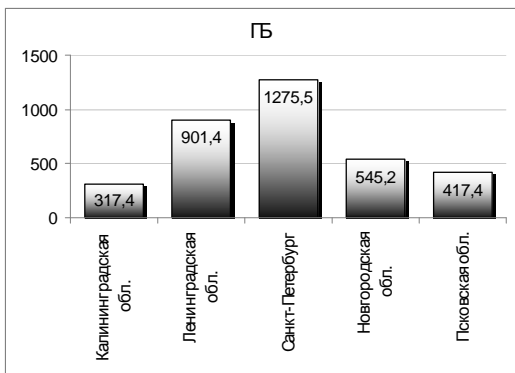


Рис. 1.7. Распространенность болезней ведущих групп БСК среди ЛПА на ЧАЭС, проживающих на различных территориях СЗ региона (усредненные показатели за 2004–2009 гг., на 1000 чел.)

Обращает внимание, что только в Санкт-Петербург распространенность ИБС была выше ($p < 0,01$), чем таковая ГБ; на всех остальных территориях региона распространенность ГБ была выше, чем распространенность ИБС.

Многолетняя динамика распространенности среди ЛПА на ЧАЭС болезней отдельных групп БСК характеризуется последовательным выраженным ростом на изучаемом отрезке времени (рис. 1.8). При этом отмечен наиболее интенсивный рост ЦВБ (в 32,1 раза), распространенность ГБ и ИБС увеличилась в 5,9 и 13,2 раза соответственно, а показатель болезней вен и лимфатических сосудов увеличился в 3,2 раза.

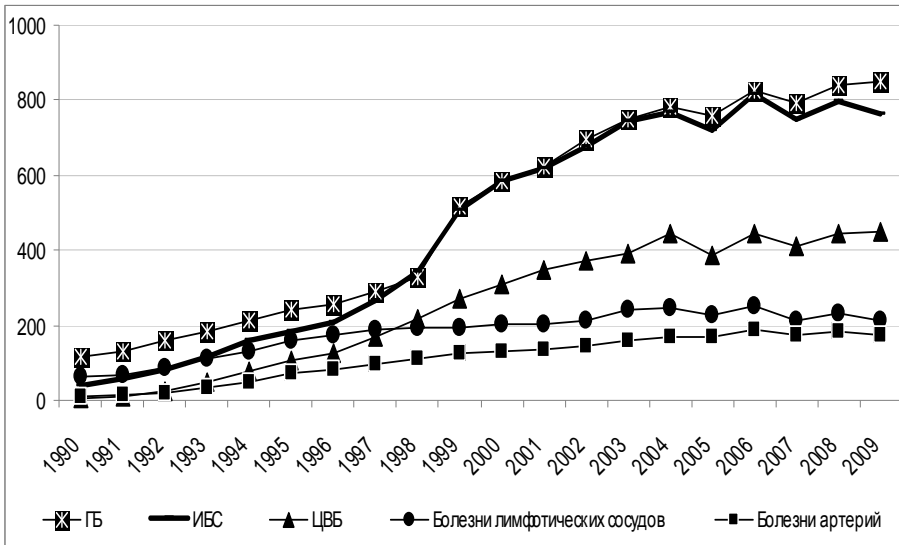


Рис. 1.8. Многолетняя динамика распространенности среди ЛПА болезней ведущих групп БСК в 1990–2009гг. (на 1000 чел.)

В структуре выявленных у ЛПА на ЧАЭС ЦВБ преобладают «Другие ЦВБ», под рубрикой которых подразумевается дисциркуляторная энцефалопатия (церебральный атеросклероз, гипертензивная энцефалопатия и др.), на долю которых приходится 88 % от всех случаев (рис. 1.9; табл. 1.3). Удельный вес идущих на втором месте «Последствий ЦВБ» уступает ведущей группе в 8,8 раза. Остальные группы ЦВБ представлены единичными случаями, и их доля в структуре составляет менее 2,0 %.

Многолетняя динамика распространенности болезней ведущих групп ЦВБ («Другие ЦВБ» и «Последствия ЦВБ») на протяжении анализирующего отрезка времени представлена на рис. 1.10. За 20 лет распространенность «Других ЦВБ» возросла в 32,5 раза, а «Последствий ЦВБ» – в 162,7 раза (сопоставлены усредненные показатели трех первых и трех последних лет наблюдения). Следует отметить, что показатели «Других ЦВБ» начиная с 2002 г. практически стабилизировались, а распространенность «Последствий ЦВБ» продолжает увеличиваться.

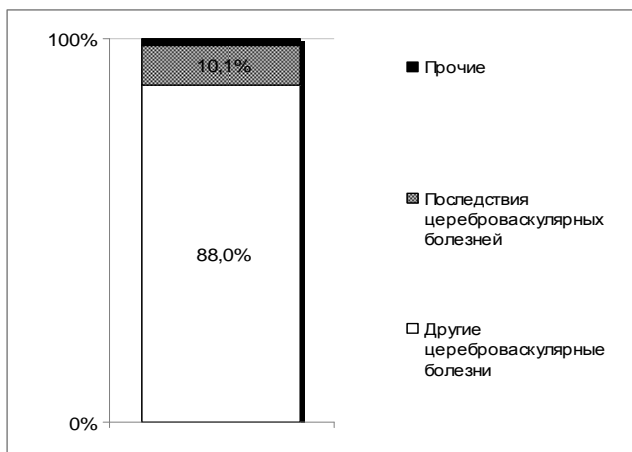


Рис. 1.9. Структура распространенности ЦВБ среди ЛПА на ЧАЭС, проживающих на территории СЗ России за 2004–2009 гг.

Заболеваемость ЦВБ, как и распространенность ЦВБ, сильно варьирует в зависимости от места проживания ЛПА: амплитуда колебаний составила от 40,0 до 55,4 случаев на 1000 чел., индекс

колебаний – от 2,0 до 3,3. При этом наибольшие показатели установлены у ЛПА из Санкт-Петербурга, а наименьшие – у ЛПА из Калининградской обл. (табл. 1.4).

Таблица 1.3
Распространенность ЦВБ среди ЛПА в 2004–2009 гг.

Группа заболеваний	Годы						Всего	
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	абс- число	%
Субарахноидальное кровоизлияние	0	1	0	0	2	2	5	0,0
Внутри мозговое кровоизлияние	4	3	7	10	8	2	34	0,3
Другое нетравматическое внутричерепное кровоизлияние	2	1	1	3	1	1	9	0,1
Инфаркт мозга	0	1	2	1	6	8	18	0,1
Инсульт, не уточненный как кровоизлияние, или инфаркт	25	20	16	14	16	14	105	0,8
Закупорка и стеноз прецеребральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга	2	2	0	2	3	5	20	0,1
Закупорка и стеноз церебральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга	3	3	2	3	4	5	20	0,2
Другие цереброваскулярные болезни	2317	1800	1592	1756	1763	1666	10894	88,0
Поражения сосудов мозга при болезнях, классифицированных в других рубриках	6	5	3	4	8	6	32	0,3
Последствия цереброваскулярных болезней	209	177	192	216	227	227	1248	10,1
Итого	2568	2013	1815	2009	2038	1936	12379	100

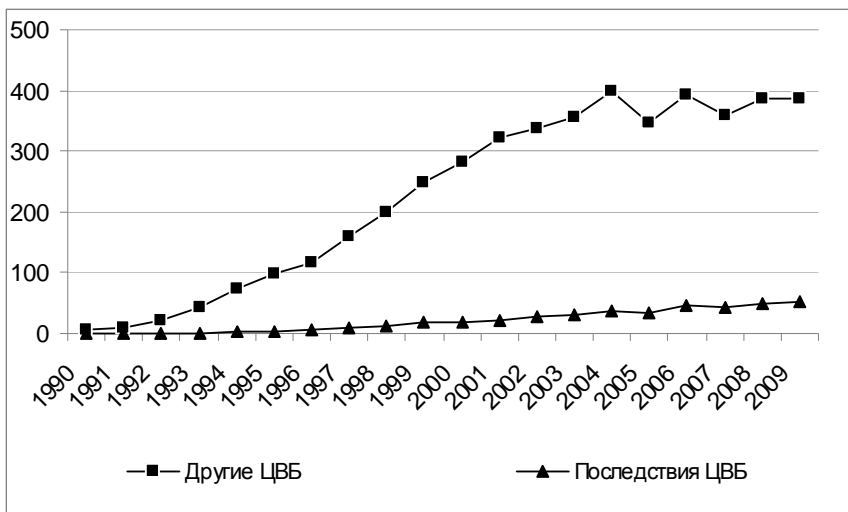


Рис. 1.10. Многолетняя динамика распространенности «Другие ЦВБ» и «Последствий ЦВБ» среди ЛПА из СЗ региона России в 1990–2009 гг. (на 1000 чел.)

Таблица 1.4
Соотношение уровней распространенности и заболеваемости ЦВБ у ЛПА на ЧАЭС на различных территориях региона за 2004–2009 гг. (усредненные показатели, на 1000 чел.)

Показатель	Территории					
	Регион в целом	Калининградская обл.	Ленинградская обл.	Санкт-Петербург	Новгородская обл.	Псковская обл.
Распространенность	429,6	135,7	257,6	900,4	249,9	270,6
Заболеваемость	44,7	23,9	27,3	79,3	35,7	39,3
Распространенность /заболеваемость	9,6	5,7	9,4	11,4	7,0	6,9

Сопоставление уровней заболеваемости и распространенности ЦВБ среди ЛПА региона выявило выраженные различия сопоставляемых территорий. Так, соотношение всех выявленных случаев ЦВБ (распространенность) и вновь выявленных в календарном году случаев ЦВБ (заболеваемость) варьирует от 5,7 до 11,4, т.е. в 2 раза (табл. 1.4). Эпидемиологический анализ инвалидности показал, что стойкая утрата трудоспособности за весь период наблюдения установлена у 42,1 % ЛПА, проживающих в СЗ регионе России. При этом, как и распространенность болезней уровень инвалидности на территориях региона различался до 2,3 раза. Наиболее часто в качестве причин инвалидности выступают БСК, на долю которых приходится 55 % от всех случаев. Но при этом имеются выраженные различия по территориям региона: в Санкт-Петербурге на болезни этого класса приходится более 70 % выходов на инвалидность, а в Калининградской обл. – лишь 32,1 %.

При анализе смертности установлено, что за все годы наблюдения накопленный показатель смертности ЛПА на ЧАЭС из СЗ региона составил 20,3 %, т.е. умер каждый пятый участник ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. При этом на четырех из пяти территорий СЗ региона ведущей причиной смерти стали БСК, на долю которых на этих территориях пришлось от 36,4 до 45,4 % от всех случаев смерти. Исключение составили лишь ЛПА из Калининградской обл., у которых ведущей причиной смерти явились травмы и отравления (39,4 %), а БСК находятся на втором месте – 27,3 %.

Таким образом, проведенный эпидемиологический анализ показал, что спустя 20 лет после участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС у ее участников наибольшую медико-социальную значимость имеют БСК, на долю которых приходится наибольшее число выявленных заболеваний, случаев инвалидности и смерти. В ходе исследования установлено, что на формирование этих заболеваний ведущее влияние оказал не радиационный фактор, а местные причинные факторы нерадиационной природы. Тем не менее, продолжающееся увеличение распространенности БСК среди ЛПА, преобладание в качестве причин инвалидности и смерти болезней этого класса обуславливают необходимость изучения патогенетических механизмов формирования у ЛПА сердечно-сосудистой патологии в период, отдаленный после аварии.

РАЗДЕЛ II
**ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДОВ, СЕРДЦА И МОЗГА У
ЛИКВИДАТОРОВ**

**2.1. СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТРЕСС,
СВЯЗАННЫЙ С УЧАСТИЕМ В ЛИКВИДАЦИИ
ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС. РОЛЬ
ГИПЕРАКТИВНОСТИ СИМПАТИЧЕСКОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПОРАЖЕНИЙ**

О.В. Тихомирова, Л.В. Козырева, Л.Н. Параничева

Радиационная авария явилась сильным стрессогенным фактором вследствие невозможности сенсорного восприятия повреждающего действия излучения на организм и опасений развития возможных отдаленных последствий воздействия ионизирующего излучения. Противоречивые данные об уровнях дозы часто усиливали психологическое напряжение. Следует подчеркнуть, что принятие послеаварийного законодательства, которое закрепило за участниками ликвидации статус «жертвы» с возможностью получения социальных льгот и привилегий, влияние средств информации, поддерживающих убеждение о нанесенном ущербе здоровью, также способствовало росту инвалидизации [53]. Без основания были расширены показания к признанию инвалидности у ликвидаторов (99), что мотивировалось отсутствием точных сведений о дозах у 30-35 % контингента, предположением о неучтенной дозе от внутреннего облучения и наличием различных общесоматических или неврологических заболеваний, которые неправильно связывали с участием в противоаварийных работах [30]. Сравнение данных регистра о частоте и причинах смерти ликвидаторов в течение 25 лет после аварии с данными равновозрастных групп мужского населения подтверждает отсутствие дополнительного риска смертельных исходов от основных нозологических форм среди ликвидаторов [30]. Состояние здоровья ликвидаторов через 20 лет после аварии практически не отличалось или было даже несколько лучше, чем у населения России соответствующего возраста и пола [84]. Вместе с тем очень

большое количество ликвидаторов были признаны инвалидами. Так, по данным Северо-Западного регионального центра Национального радиационно-эпидемиологического регистра за весь период наблюдения стойкая утрата трудоспособности установлена у 42,1 % ликвидаторов, при этом уровень инвалидности отличался на различных территориях региона в 2,3 раза и не зависел от дозы облучения.

В то же время совокупность всех факторов, сопутствующих противоаварийным работам, включая психогенный и физический стресс во время аварийных работ и социально-психологическую напряженность, связанную с получением льгот после окончания работ, повлияли на состояние нервно-психического здоровья ликвидаторов.

Многочисленные исследования по изучению психического состояния участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС свидетельствуют о том, что в отдаленном периоде после аварии у многих участников ее ликвидации обнаруживаются разнообразные нервно-психические расстройства с преобладанием тревожно-депрессивных нарушений. Они вносят значительный вклад в инвалидизацию и социальную дезадаптацию этой когорты населения (78, 83).

Проведенный нами анализ психического состояния участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с диагностированными сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями по результатам методики ММПІ показал, что среди обследованных ликвидаторов дезинтеграция личностного реагирования отмечалась в 85 % случаев. У ликвидаторов в отличие от группы сравнения, сопоставимой по возрасту, полу и тяжести сосудистых заболеваний, преобладающими являлись состояния ипохондрического и депрессивного типов (рис. 2.1.1).

Оценка распространенности тревожно-депрессивных изменений по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии среди ликвидаторов с диагностированной сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологией выявила наличие эмоционально-волевых нарушений в 80 % случаев с преобладанием сочетания признаков тревоги и депрессии (рис. 2.1.2).

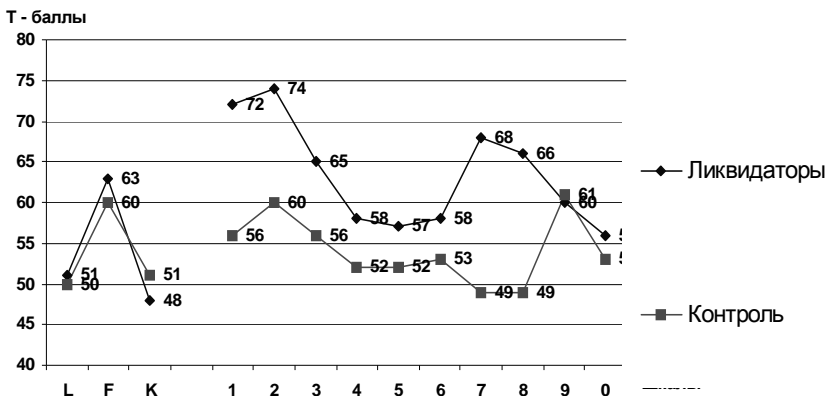


Рис. 2.1.1. Особенности личностного реагирования ликвидаторов и контрольной группы. Личностные профили по методике ММРІ, шкалы: 1 – ипохондрии; 2 – депрессии; 3 – истерии; 4 – психопатии; 5 – мужественности – женственности; 6 – паранойи; 7 – психастении; 8 – шизоидности; 9 – гипомании; 0 – социальной интро-версии.

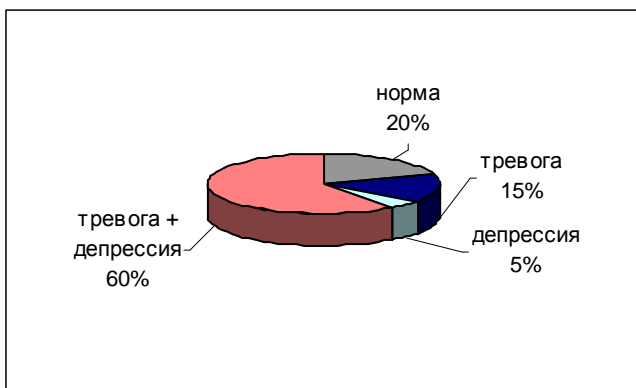


Рис. 2.1.2. Распространенность тревожно-депрессивных расстройств среди ликвидаторов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии в психологическом статусе ликвидаторов резко выраженного эмоцио-

нального напряжения в отличие от обследуемых из группы сравнения.

В целом, психологический статус ликвидаторов отличался выраженной тенденцией к депрессивным переживаниям, фиксированностью обследуемых на своих соматических функциях, попыткой разрешить фрустрацию путем «бегства в болезнь», эмоциональной лабильностью. Данные особенности определяют снижение побудительной активности к деятельности, утрату интересов, ощущение безразличия, раздражительность и тревогу за свое здоровье.

Развитие нервно–психических изменений и сердечно–сосудистых заболеваний связано с вегетативной регуляцией, нарушение которой является индикатором неблагополучия уже на ранних стадиях формирования сердечно–сосудистой патологии. Определение характера вегетативных нарушений представляет несомненный клинический интерес и имеет диагностическое и прогностическое значение [122].

Наиболее перспективным методом объективной оценки функционального состояния вегетативной нервной системы является анализ вариабельности сердечного ритма [9], который позволяет не только качественно, но и количественно оценить дисфункцию ВНС и определить степень напряжения регуляторных систем. Для оценки ВСР записывают участки ЭКГ длительностью по 5 мин в различных состояниях (лежа, стоя, при форсированном дыхании и др.). Автоматизированная обработка полученных сигналов позволяет объективно оценить состояние ВНС.

Наиболее информативным, по современным представлениям, является спектральный анализ ритмограммы, с помощью которого определяется мощность трех частотных диапазонов:

HF (high frequency) – высокочастотные колебания – мощность волн высокой частоты в диапазоне 0,15–0,40 Гц. Мощность в этом диапазоне связана преимущественно с дыханием и отражает вагусный контроль сердечного ритма (колебания парасимпатического отдела вегетативной нервной системы);

LF (low frequency) – низкочастотные колебания – мощность в диапазоне частот 0,04–0,15 Гц имеет смешанное происхождение, однако преимущественное влияние на спектральную мощность в этом диапазоне оказывает симпатико–адреналовая система;

VLF (very low frequency) – очень низкочастотные колебания, диапазон частот от 0,003 до 0,04 Гц. Основное влияние на спектральную мощность в этом диапазоне оказывают церебральные эрготропные структуры и гуморально–метаболические механизмы регуляции сердечного ритма.

На основании спектрального анализа рассчитывают следующие параметры:

TP (Total power) – общая мощность спектра, в диапазоне от 0,003 до 0,40 Гц. Она отражает суммарную активность нейрогуморальных влияний на сердечный ритм ($TP = VLF + LF + HF$);

абсолютные (VLF, LF, HF в $mc^2/Гц$) и относительные (VLF %, LF %, HF % от суммарной мощности) значения каждого частотного диапазона;

LF/HF (коэффициент вагосимпатического взаимодействия) – отношение мощности волн низкой частоты (LF) к мощности волн высокой частоты (HF). Значения коэффициента в диапазоне 0,5 – 2,5 отражают симпатовагальный баланс. Признаком симпатикотонии считают значение коэффициента более 2,5; признаком ваготонии – значения ниже 0,5;

ИЦ (индекс централизации) – показывает отношение активности центрального контура регуляции к автономному. $ИЦ = (VLF + LF) / HF$.

Для оценки реактивности парасимпатических отделов ВНС используют пробу с управляемым дыханием (после записи ЭКГ в покое пациент по команде начинает дышать с частотой 6–8 дыханий в 1 мин в течение 1–3 минут). Активную ортостатическую пробу применяют для определения адекватности процессов адаптации к переходу в вертикальное положение и оценки реактивности парасимпатического и симпатического отделов ВНС, с вычислением коэффициента 30/15 ($K_{30/15} = RR_{max} / RR_{min}$ анализируемой пробы) [65].

Проведенное нами исследование ВСП у ликвидаторов с сердечно–сосудистой и цереброваскулярной патологией через 20 лет после аварии позволило выявить наличие вегетативной дисфункции практически у всех пациентов. Характерным было снижение variability сердечного ритма (SDNN), связанное с усилением симпатической регуляции и значительным напряжением регуляторных систем, о котором также говорили повышение индекса на-

пряжения регуляторных систем (ИН) и снижение триангулярного индекса (ТИ).

При спектральном анализе выявлены признаки симпатовагального дисбаланса с усилением симпатической активности (увеличение LF, % и LF/HF) и напряжением надсегментарных вегетативных центров (рост VLF, % и индекса централизации).

Сопоставление данных анализа variability сердечного ритма от степени ГБ выявило рост симпатикотонии при нарастании степени ГБ (показатель симпатовагального дисбаланса LF/HF составил 2,35 в группе нормотоников, 2,85 – при ГБ I степени и 3,66 – при ГБ II–III степени).

Кроме того, были выявлены значимые различия в группах с наличием и отсутствием атеросклеротического поражения брахиоцефальных и церебральных артерий. При наличии атеросклеротических бляшек показатель HF % был достоверно ниже, а LF/HF, ИЦ – выше. Эти изменения отражают снижение влияния автономного контура регуляции и относительный рост симпатикотонии на фоне снижения вагусных влияний при наличии атеросклероза.

При нарастании степени дисциркуляторной энцефалопатии выявлено значимое снижение коэффициента 30/15 (1,38 при ДЭ I и 1,24 при ДЭ II), что свидетельствует о снижении регулирующих влияний парасимпатической нервной системы при проведении ортостатической пробы и позволяет говорить о снижении адаптационно-приспособительных возможностей организма и функциональных резервов сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, основные изменения ВСП у ликвидаторов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями через 20 лет после аварии заключались в снижении общей мощности спектра, в основном за счет высокочастотных колебаний (HF), с повышением в структуре спектральной мощности удельного веса низких (LF) и очень низких частот (VLF). Сглаживание волновой структуры с преобладанием симпатических влияний (низкие частоты) и увеличение вклада гуморально-метаболических воздействий (очень низкие частоты) характерно для состояния психоэмоционального напряжения и развития соматической патологии. Эти изменения характеризуют наличие вегетативного дисбаланса с относительной симпатикотонией и переход регуляции с рефлекторного вегетативного уровня на более низкий – гуморально-

метаболический. Динамика нарастания вегетативной дисфункции, как правило, проходит стадию увеличения вагосимпатического дисбаланса с развитием симпатикотонии, а затем по мере истощения активности симпатической нервной системы отмечается уменьшение вегетативного дисбаланса с одновременным нарастанием напряженности надсегментарных структур. Эти изменения характеризуют переход от рефлекторного к гуморально-метаболическому типу регуляции сердечной деятельности, который не способен быстро обеспечивать гомеостазис и отражают снижение адаптационного потенциала.

2.2. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – ПРИЧИНЫ И СЛЕДСТВИЯ

В.Н. Хирманов

Артериальная гипертензия неоднородна и многообразна. Иногда она бывает следствием и симптомом определенных заболеваний (симптоматическая гипертензия), но значительно чаще выступает в самостоятельной роли первичной болезни (гипертоническая болезнь, или первичная гипертензия), корни которой, как правило, кроются во множестве факторов риска (генетических и приобретенных). В свою очередь, артериальная гипертензия (все чаще ее называют так, не конкретизируя причины) оказывает болезнетворное воздействие, играя двойную деструктивную роль. С одной стороны, исподволь вызывает хронические повреждения органов-мишеней (гипертрофия миокарда, гипертоническая артериопатия, гипертензивная нефропатия, гипертензивная энцефалопатия и т.д.), с другой стороны – она внезапно «взрывает» мишени (прямо или косвенно вызывая инфаркт миокарда, мозговой инсульт, расслоение аорты и т. п.). И сложности причин, и опасности артериальной гипертензии заслуживают специального рассмотрения.

Причины артериальной гипертензии. Необходимо различать происхождение вторичных артериальных гипертензий и первичного заболевания (гипертонической болезни). Симптоматические формы в общей массе гипертензий составляют всего 3–5 %. Их вызывают нечастые болезни тех органов, которые принимают участие в поддержании нормального артериального давления – почки, эндокринные органы, центральная нервная система, сердце и магистральные артерии (аорта). Тем не менее, целенаправленному поиску этих «причинных» болезней следует придавать серьезное значение, так как они нередко протекают злокачественно и в то же время могут быть радикально устранены вместе с гипертензией. К симптоматическим гипертензиям относят также ятрогенные гипертензии.

Заболевания, вызывающие синдром симптоматической гипертензии:

- Нефрогенные гипертензии.
- Эндокринные гипертензии.
- «Гемодинамические» гипертензии.

- Нейрогенные гипертензии
- Ятрогенные гипертензии.

Нефрогенные симптоматические гипертензии встречаются наиболее часто. Они столь многочисленны и разнообразны, что нуждаются в классификации. Выделяют три группы нефрогенных артериальных гипертензий: преренальные (вызваны обструктивным поражением артерий, питающих почки), ренальные (вызваны болезнями их паренхимы) и постренальные (следствия поражений мочевыводящих путей) (рис. 2.2.1).

Формы нефрогенных гипертензий (в зависимости от уровня поражения почек)

Ренальные причины:

- Гломерулонефриты
- Хронический пиелонефрит
- Интерстициальный нефрит
- Диабетический гломерулосклероз
- Поликистоз почек
- Опухоли почек

Вазоренальные (реноваскулярные):

- Атеросклероз почечных артерий
- Фибромускулярная дисплазия почечных артерий
- Аортоартерит с поражением почечных артерий
- Нефроптоз

Уродинамические:

- Аденома простаты
- Сдавления и обтурации мочевых путей
- Гидронефротическая трансформация
- Рефлюксная нефропатия

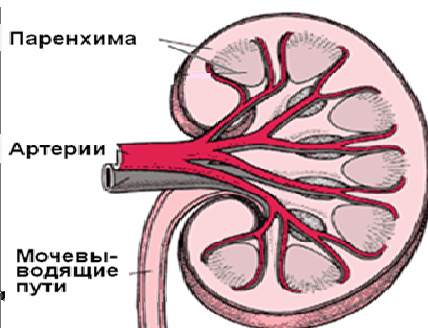


Рис. 2.2.1. Классификация нефрогенных артериальных гипертензий

Эндокринные артериальные гипертензии не являются большой редкостью и вызваны болезнями, при которых наблюдается гиперпродукция гормонов, обладающих гипертензивным действием. Наиболее актуальны гормонально-активные поражения надпочечников – гипертензия может быть вызвана феохромоцитомой (опухолью хромаффинной ткани мозгового вещества надпочечника), альдостеромой (альдостерон-продуцирующей опухолью коры надпочечников), а также кортикостеромой (опухоли коры надпочечника, секретирующие глюкокортикоиды), гипофизарной болезнью Иценко–Кушинга. Гипертензией могут осложняться и другие эндокринопатии.

«Гемодинамические» гипертензии вызваны определенными болезнями сердца, магистральных артерий или протекающей в них

крови, которые непосредственно влияют на основные параметры гемодинамики, предопределяющие уровень артериального давления (табл. 2.2.1).

Таблица 2.2.1

Заболевания, вызывающие «гемодинамические» гипертензии
и их патогенетические механизмы

Причинные заболевания	Ведущие патогенетические механизмы
Атеросклероз, гипоплазия аорты, коарктация аорты, аортит	Снижение эластичности аорты. Снижение чувствительности барорефлексов. Реноваскулярный механизм
Недостаточность клапанов аорты, открытый артериальный проток, брадикардии (атрио-вентрикулярные блокады)	Увеличение ударного объема сердца и общего периферического сопротивления
Полицитемия	Увеличение вязкости крови, общего периферического сопротивления и объема циркулирующей крови

Нейрогенные артериальные гипертензии включают в себя травматические поражения мозга (в том числе и в отдаленном периоде), опухоли и другие объемные внутричерепные образования, некоторые психические расстройства, в частности панические атаки.

Ятрогенные гипертензии обычно вызваны действием лекарств – адрено- и симпатомиметиками (в том числе каплями от насморка), пероральными контрацептивами, стероидными и нестероидными противовоспалительными препаратами, некоторыми лекарствами, снижающими аппетит.

Причины гипертонической болезни. Этиология рассматриваемой болезни сложна. Это относится не только к огромной совокупности заболеваний, но и к конкретным случаям данной болезни.

Генетическая предрасположенность к гипертонической болезни имеется у большинства пациентов. Однако виновен не какой-то определенный ген, а разные сочетания аномалий множества генов, ответственных за регуляцию артериального давления, каждый из которых вносит лишь факультативный (зависимый, в частности, от окружаю-

щей среды и образа жизни человека) и небольшой вклад в развитие болезни (полигенный тип рецессивного наследования). В настоящее время молекулярный генетический анализ при гипертонической болезни не дает ощутимой пользы для клинической практики. Тем не менее, с клинической точки зрения важно, что заболевание артериальной гипертензией хотя бы одного из родителей означает для потомков повышенный риск болезни, которая, скорее всего, проявится относительно рано. Для поддержания здоровья членов таких семей особенно важны элементарные медицинские знания, профилактические навыки (которые, в частности, должны нести «школы здоровья»), привычки здорового питания, занятий физкультурой и спортом, ведения медицинского архива. В их домах должны быть тонометр, медицинские весы.

Состояние нервной системы и высшей нервной деятельности имеет существенное значение в происхождении гипертонической болезни. В классической форме нейрогенная теория болезни была сформулирована Г.Ф. Лангом в середине прошлого века [54], она содержит три основных постулата:

- представление о единой психогенной этиологии болезни: «фактором- инициатором гипертонической болезни и фактором, определяющим ее дальнейшее развитие в первом периоде, является психогенное перенапряжение эмоциями отрицательного характера и психогенная травматизация»; при этом условием развития болезни является конституциональная предрасположенность (понятия «генетика», «генетический» во времена Ланга предавались анафеме»);

- описание начала и механизмов прессорного эффекта: «...мы можем считать, что лежащее в основе гипертонической болезни нарушение функции аппарата, регулирующего кровяное давление, происходит, прежде всего, в коре больших полушарий, а затем в гипоталамических центрах и заключается в состоянии повышенной возбудимости их»;

- указание на непосредственную причину повышения АД: «сокращение мускулатуры артериол осуществляется в нейрогенной стадии болезни в первую очередь путем передачи симпатическими вазоконстрикторными нервами импульсов мускулатуре артериол ...».

В целом, справедливость этой теории спустя десятилетия не вызывает сомнений и получила множество экспериментальных и клинических подтверждений [120], кроме одного. Не выдержало испытания

категорическое утверждение о единстве психогенной этиологии. Сегодня ясно, что психотравмирующие события, психосоциальный стресс относятся к числу факторов риска, но не являются ни единственной, ни облигатной причиной гипертензии. Вместе с тем, именно у участников ликвидации аварии на ЧАЭС они, несомненно, сыграли весьма значимую роль. Важнейшими аргументами в пользу этого является и бурная динамика заболеваемости гипертонической болезнью вслед за участием в ликвидации в 1986–1988 гг., и высокая частота клинически явных психогенных расстройств у ликвидаторов (в основном тревожно-депрессивных расстройств).

Существуют ряд клинических форм артериальной гипертензии, при которых нейрогенные механизмы играют особенно важную роль: артериальная гипертензия, связанная с паническими атаками, а также синдром сонного апноэ, синдром «white-coat» (синдром, возникающий при виде белого халата). Два первых состояния специально охарактеризованы в этой книге. Что же касается white-coat-синдрома, то этот ситуационный психогенный феномен проявляется у предрасположенных к эмоциональной реакции пациентов в момент их обследования (измерения артериального давления) медиком (например врачом) и выражается в значительном отклонении в этот момент артериального давления (обычно в сторону повышения до уровня гипертензии, но иногда – снижения – маскированная гипертензия или гипотензия). Наличие гипертензивного white-coat-синдрома, несмотря на его преходящий характер, нельзя считать вполне доброкачественным [110], так как с ним связано поражение органов-мишеней. Рассматриваемый феномен может искажать оценку уровня артериального давления, вызывать диагностические ошибки и провоцировать неправильное лечение. Он наблюдается и у относительно здоровых людей, и у больных с гипертонической болезнью (при начальных стадиях этого заболевания – примерно в 20 % случаев), и у пациентов со склонностью к гипотензии. Имеется несколько возможностей верификации данного синдрома. Наиболее простым методом является сопоставление данных замеров давления, многократно выполненных пациентом дома, и при повторных визитах в медицинское учреждение. Полезен и анализ данных мониторингования артериального давления [110].

Огромное количество научных аргументов свидетельствует об основополагающей роли гиперактивности симпатической нервной

системы в возникновении и прогрессировании артериальной гипертензии [120]. В то же время этот феномен является одним из компонентов сложного механизма нейрогуморальной регуляции артериального давления (системы ренина, ангиотензина и альдостерона, натрийуретических гормонов, простагландинов, кининов и т.д.). Наряду с симпатoadреналовой гиперактивностью, сегодня очень важен для клинической практики хорошо изученный феномен активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Фундаментальные представления об этом легли в основу современного лечения артериальных гипертензий с применением средств, подавляющих активность симпатической нервной системы (β - и α -адреноблокаторы, симпатолитики с центральным механизмом действия), а также ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, блокаторы синтеза и действия альдостерона).

Артериальная гипертензия и образ жизни. К настоящему времени, кроме хронического психосоциального стресса, убедительно доказано неблагоприятное влияние еще нескольких факторов образа жизни: малая физическая активность, злоупотребление алкоголем, переизбыток пищи. В ряде крупных исследований и при их последующем мета-анализе было установлено, что малоподвижный образ жизни увеличивает риск развития гипертензии, а регулярные динамические физические тренировки в аэробных условиях дают отчетливый, хотя и умеренный гипотензивный эффект [166, 167, 206]. Важно подчеркнуть, что этот профилактический и терапевтический эффект опосредован снижением активности симпатической нервной системы, ренин-ангиотензиновой системы, улучшением ауторегуляторной функции эндотелия, а также уменьшением массы тела. Кроме малой физической активности, ожирение связано также с избыточной калорийностью пищи, предпочтением мясной и жирной пищи перед вегетарианским стилем питания. Каждое из перечисленных обстоятельств сказывается в повышении артериального давления, особенно заметном у немолодых людей. Следует заметить, что эти особенности образа жизни имеют прямое отношение также к происхождению и прогрессированию так называемого сердечно-сосудистого метаболического синдрома.

Гипертоническая болезнь и почки. Фундаментальное значение для понимания взаимоотношений между артериальным давлением, почками, а также составом крови (содержанием в ней натрия) имеют

результаты исследований A.C.Guyton et al., выполненные в 60–70-х годах прошлого века. На основании компьютерного моделирования регуляции кровообращения, исследователями было установлено, что в норме всякому (нормальному) количеству поступающего с пищей натрия соответствует определенный (вполне нормальный) уровень артериального давления и поступления крови в почки. Увеличение поступления соли (натрия) сопровождается накоплением жидкости в организме и приводит к транзиторному повышению артериального давления, увеличению кровоснабжения почек и усиленному выведению натрия. Это, в свою очередь, посредством механизма обратной связи приводит к нормализации давления. Таким образом, почки играют роль баростата – органа, участвующего в поддержании артериального давления. При артериальной гипертензии всегда имеется расстройство такой регуляторной связи, т. е. баланс натрия может поддерживаться при условии повышенного артериального давления. Изначальная дисфункция почек абсолютно необходима для возникновения артериальной гипертензии, ее стабилизации и прогрессирования.

Какова природа первичной дисфункции почек? В 1988 г. Н. Brenner и соавт. впервые высказали предположение о том, что она заключается в уменьшении к моменту рождения человека (вследствие дефектов пренатального развития) массы почек, количества заложенных в них функциональных субъединиц – нефронов, в снижении функционального резерва почек. Это врожденное явление, названное олигонефропатией, а также связь его с гипертонической болезнью (в качестве одного из факторов риска) было в дальнейшем изучено и нашло подтверждение [147, 259]. Вместе с тем, в последние годы сформировалось представление о хронической болезни почек как о довольно распространенном в популяции многофакторном патологическом процессе [274]. В его формировании существенную роль играют и множество приобретенных факторов риска почти идентичных тем, которые вызывают типичное атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы. Хронической болезни почек, т. е. постепенному выходу из строя (атрофии) нефронов, способствуют артериальная гипертензия, курение, ожирение, дислипидемия, сахарный диабет, гипергомоцистеинемия. Наряду с этим имеют значение повреждение ткани почек, алкоголизация, прием некоторых (нефро-токсичных) лекарственных средств, а также атрофия нефронов, свя-

занная с биологическим старением. Существенную роль играет возраст, ибо важна продолжительность экспозиции повреждающего действия любых факторов риска. Повседневная клиническая практика свидетельствует о том, что названные факторы весьма часто сосуществуют. В последние 5 лет среди пациентов кардиологического отделения ВЦЭРМ не наблюдалось ни одного пациента из числа ликвидаторов аварии с числом факторов риска менее трех.

Повреждения почек являются не только причиной нефрогенных гипертензий, но и гипертонической болезни, а она, в свою очередь, усугубляет повреждение почек. Их морфологический анализ показывает, что у всех больных с гипертонической болезнью имеются те или иные сосудистые изменения – от явлений вазоспазма в практически нормальных артериолах до их выраженного гиалиноза и фиброза интимы. Артериальная гипертензия способствует атеросклерозу магистральных артерий почек, что может осложняться ишемией и атероземболическими инфарктами почек. Ишемия вызывает повреждения капилляров клубочков, гиалиноз, сморщивание. Сохранившиеся клубочки компенсаторно гипертрофируются, в них развиваются гипертензия, гиперфльтрация. Это, в свою очередь, сопровождается вначале микроальбуминурией (это относительно ранний признак повреждения почек), затем протеинурией. Формируется нефросклероз. Повреждение – хроническая болезнь почек в условиях гипертензии неуклонно прогрессирует независимо от ее первопричины.

«Мозаичная» концепция генеза артериальной гипертензии. В последние годы стало очевидным, что в происхождении стойкого повышения артериального давления (в том числе и при гипертонической болезни) участвуют множество факторов, влияющих на регуляцию, функции и структуру сердца и сосудов. Впервые этот факт отметил и наглядно охарактеризовал I. Page в 70-е годы прошедшего века. В соответствии с концепцией этого ученого, представляющий интерес и сегодня, гипертензия компенсирует тенденцию к гипоперфузии тканей и зависит от влияния комбинации факторов: нарушений ударного объема сердца, реактивности артерий, их эластичности и величины их просвета, вязкости крови, объема циркулирующей крови, воздействия нервных факторов и химического состав крови (рис. 2.2.2).



Рис. 2.2.2. Схематическое объяснение И. Пейджем мозаики факторов, участвующих в патогенезе артериальной гипертензии.

Практическое значение рассматриваемой теории для современных врачей заключается в необходимости понимать патогенез гипертонической болезни многосложно и детально распознавать совокупность факторов риска и их мишеней, воздействие на которые может приводить либо к прогрессии гипертензии, либо к её коррекции.

Последствия артериальной гипертензии – поражения органов-мишеней при гипертензии. Осложнения, связанные с артериальной гипертензией, представляются не менее сложными, нежели ее причины. Анализируя их, прежде всего, необходимо подчеркнуть, что характер и тяжесть поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии хотя и зависят от выраженности и продолжительности гипертензии, но предопределяются также общностью патогенетических механизмов поражения сердечно-сосудистой системы в целом, отдельных сосудистых бассейнов и самой артериальной гипертензией. В самом деле симпатикотония вызывает и гипертензию, и поражение миокарда, и почечные повреждения и, в целом, неблагоприятно влияет на прогноз жизни. Длительная активация ренин-ангиотензиновой системы сопровождается генерализованным повреждением сосудов, миокарда, почек, мозга, увеличением риска ослож-

нений и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и совокупности иных причин. Метаболический синдром, для которого столь свойственна гипертензия, тоже является универсальным повреждающим механизмом. Прогноз жизни в значительной степени зависит от взаимодействия повреждений органов, например, сердца и почек, сердца и мозга. При этом в роли посредников выступают как гемодинамические, так и нервные, гормональные, метаболические факторы.

Для практического врача умение оценить вторичные повреждения сердца, сосудов, мозга, почек важно и для расшифровки симптомов, и для объяснения картины заболевания, и для оценки прогноза, но особенно – для выбора успешной тактики лечения и вторичной профилактики. Рассматриваемые поражения представляют собой широкий спектр повреждений. Их можно условно подразделить на доклинические изменения (не проявляющиеся клиническими симптомами, а выявляемые только на основании инструментальных или лабораторных методов исследования), относительно ранние клинические поражения (их, особенно при классификации гипертензии, называют также поражениями органов-мишеней) и, наконец, поздние поражения или осложнения (в классификации гипертензии их нередко обозначают термином ассоциированные состояния) (табл. 2.2.2). Особую ценность для первичной профилактики осложнений представляют субклинические и ранние симптомы повреждений, например, микроальбуминурия, увеличение толщины интимомедиального слоя артерий [111].

Однако они немногочисленны и в ряде случаев выявляются или дифференцируются с трудом.

В заключение обзора последствий артериальной гипертензии следует отметить, что она является важнейшим фактором риска, основной причиной смертельных осложнений. Тщательный мета-анализ огромного количества научных факторов свидетельствует о том, что при систолическом артериальном давлении выше 115 мм рт.ст. риск смерти от основных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, мозговой инсульт) в долгосрочной перспективе неуклонно увеличивается на 50 % в пересчете на каждые 20 мм рт.ст. [134]. По данным Всемирной организации здравоохранения (WHO, World health report) повышенное артериальное давление «повинно» в 36 % преждевременных смертей граждан России. Поэтому данный фактор риска заслуживает самого серьезного внимания при первичной и

вторичной профилактики и у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Таблица 2.2.2

Ранние и поздние последствия артериальной гипертензии

Органы-мишени	Субклинические поражения	Ранние клинические поражения органов-мишеней	Поздние поражения и взаимосвязанные осложнения
Аорта	Начальные проявления атероматоза, минимальное диффузное расширение, начальные проявления поражения аортального клапана	Почти отсутствуют. Иногда можно слышать шум по ходу аорты	Стенозирование устьев ветвей аорты. Аневризмы, расслоения аорты, тяжелые пороки аортального клапана
Магистральные артерии	Дисфункция эндотелия. Утолщение интимо-медиального слоя артерий	Изредка проявляют себя сосудистыми шумами при наличии или отсутствии минимальных ишемических симптомов	Острые ишемические синдромы и инфаркты органов (конечностей)
Сердце	Ремоделирование миокарда. Гипертрофия миокарда, минимальная атриомегалия, диастолическая или систолическая дисфункция	Начальные проявления ХСН, доброкачественные нарушения ритма	Прогрессирующие сердечная и коронарная недостаточность. Тяжелые аритмии (особенно типична фибрилляция предсердий)
Мозг	Почти отсутствуют, если не считать типичные даже для начальной артериальной гипертензии общемозговые жалобы (головная боль, слабость, зависящие от величины АД)	Начальные стадии гипертонической энцефалопатии (когнитивной дисфункции)	Транзиторные мозговые ишемические атаки, ишемические и геморрагические инсульты
Почки	Микроальбуминурия. Начальные стадии хронической болезни почек	Начальные стадии хронической болезни почек	Поздние стадии хронической болезни почек

2.3. ПРИЧИНЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

М.В. Решетняк, В.Н. Хирманов, Н.Н. Зыбина

Уже в 20-х годах XX в. было замечено, что ожирению часто сопутствуют нарушения липидного состава крови, углеводного обмена (сахарный диабет 2-го типа, нарушение толерантности к глюкозе), повышенное артериальное давление, а также подагра. Для обозначения этих клинико-метаболических нарушений М. Hanefeld и W. Leonhardt в 1980 г. был предложен термин «метаболический синдром» [226]. Впервые гипотезу о том, что в основе нарушений, объединенных понятием МС, а именно – нарушения толерантности к глюкозе, дислипидемии и гипертензии, лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, выдвинул G. Reaven в 1988 г., а совокупность этих обменных нарушений предложил называть «синдром X» [302]. Позже N. Kaplan указал на этиологическую роль абдоминального ожирения в развитии инсулинорезистентности и, объединив его с тремя основными клиническими последствиями данного метаболического нарушения, предложил термин «смертельный квартет» (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, гипертриглицеридемия), тем самым, подчеркнув повышенный риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при наличии данного синдрома [244].

Впоследствии многими учеными была подтверждена центральная роль инсулинорезистентности в развитии метаболического синдрома, ее взаимосвязь с абдоминальным ожирением и другими метаболическими нарушениями, поэтому вместо термина метаболический синдром иногда используют предложенный S. Haffner в 1992 г. термин «синдром инсулинорезистентности» [298].

В России распространенность метаболического синдрома составляет около 20 % (Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, 2007). Однако среди ЛПА на ЧАЭС, госпитализированных на кардиологическое отделение ВЦЭРМ, распространенность метаболического синдрома достигает 75 %. Это отчасти может быть обусловлено немолодым возрастом ликвидаторов, который в среднем составляет 61 год. В этом возрасте, как правило, уже проявляются типичные факторы риска, среди

которых – гиподинамия, неправильное питание и курение. Эти факторы, наряду с генетической предрасположенностью, а также комплексом специфических факторов воздействия радиационной аварии, способствуют развитию метаболического синдрома.

Существуют различные теории патогенеза метаболического синдрома, ведущей из которых является теория, предложенная G. Reaven [302]. Согласно этой теории, в основе патогенеза метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность, т. е. снижение чувствительности тканей к биологическому действию инсулина. Биологическое действие инсулина заключается в регуляции метаболических реакций (обмен углеводов, жиров и белков) и митогенных процессов (процессов роста, дифференцировки тканей, синтеза ДНК, транскрипции генов). Поэтому современное понятие инсулинорезистентности не сводится к параметрам, характеризующим только метаболизм углеводов, а включает также изменения метаболизма жиров, белков, функции клеток эндотелия, экспрессии генов и др. [118].

Развитию инсулинорезистентности и метаболического синдрома могут способствовать как эндогенные (генетические) факторы, так и экзогенные, или факторы среды, среди которых – избыточное питание, гиподинамия, психоэмоциональные перегрузки и др., поэтому метаболический синдром относится к полиэтиологичным заболеваниям. Но прежде, чем говорить о роли этих факторов, необходимо подробнее остановиться на биологических эффектах инсулина и механизме передачи его сигнала в клетку (трансдукции).

В норме после присоединения инсулина к инсулиновому рецептору происходит аутофосфорилирование этого рецептора при участии тирозинкиназы и последующее его соединение с субстратом инсулинового рецептора 1 или 2 (СИР-1/СИР-2). Это приводит к активации фосфатидилинозитол-3-киназы (ФИ-3-киназа), которая обеспечивает транслокацию транспортера глюкозы GLUT 4 из цитозоля к мембране клетки (рис. 2.3.1).

Этот механизм обеспечивает воздействие инсулина на метаболизм (захват глюкозы, аминокислот; синтез гликогена, белка и жирных кислот, транспорт ионов, подавление липолиза и глюконеогенеза) и митоз (синтез ДНК, подавление апоптоза).

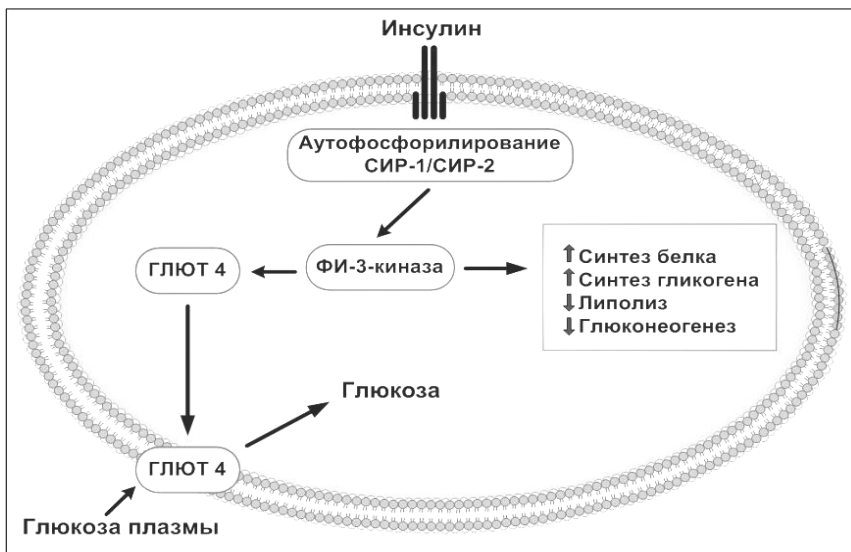


Рис. 2.3.1. Передача сигнала инсулина в клетку. ГЛЮТ 4 – переносчик глюкозы; СИР – субстрат инсулинового рецептора; ФИ-3-киназа – фосфатидилинозитол-3-киназа

У больных с метаболическим синдромом важную роль в развитии инсулинорезистентности могут играть как различные мутации гена инсулинового рецептора, так и генетические дефекты, приводящие к нарушению передачи сигнала на пострецепторном уровне (на уровне субстрата инсулинового рецептора или фосфатидилинозитол-3-киназы). Эти мутации могут передаваться по наследству и иметь значение в развитии инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа у потомков родственников, страдавших этим заболеванием.

Существует гипотеза, согласно которой эти мутации являются эволюционно закрепленным механизмом выживания в неблагоприятных условиях, когда периоды изобилия чередовались с периодами голода. Наличие инсулинорезистентности обеспечивало накопление энергии в виде отложений жира, запасов которого хватало на то, чтобы пережить голод [275]. В условиях современной цивилизации пища постоянно доступна, но этот механизм у генетически предрасположенных лиц продолжает «работать» на накопление энергии, что ведет к развитию метаболического синдрома.

Среди экзогенных факторов первостепенное значение отводится тем, которые участвуют в развитии абдоминального (висцерального, андройдного) ожирения. *Избыточное питание*, в частности, избыточное употребление жиров, которые в 2 раза более калорийны, чем углеводы или белки, ведет к быстрому их накоплению в жировых «депо» в виде триглицеридов и развитию ожирения. *Гиподинамия* (снижение физической активности) влечет за собой снижение мышечной работы. В результате уменьшается потребность в жирах как источниках энергии, соответственно снижается скорость липолиза в мышечной и жировой ткани. В мышцах уменьшается скорость транслокации транспортеров глюкозы к клеточной мембране, что приводит к развитию инсулинорезистентности. *Психоземциональное напряжение* (частые стрессы) ведет к повышению активности симпатической нервной системы, что влечет за собой патологическую вазоконстрикцию, уменьшение объемного кровотока в капиллярах скелетной мускулатуры. Таким образом, снижается поглощение глюкозы тканями, что способствует развитию инсулинорезистентности. Повышение концентрации кортизола в плазме крови на фоне хронического стресса может быть одним из факторов, участвующих в развитии абдоминального ожирения, дислипидемии и инсулинорезистентности [299].

В последние годы важную роль в происхождении метаболического синдрома приобретает *избыточное употребление фруктозы*. За последние три десятилетия употребление в пищу этого углевода резко увеличилось (в 80 раз!) и в настоящее время составляет около 9 % от всех потребляемых калорий в сутки (рис. 2.3.2).

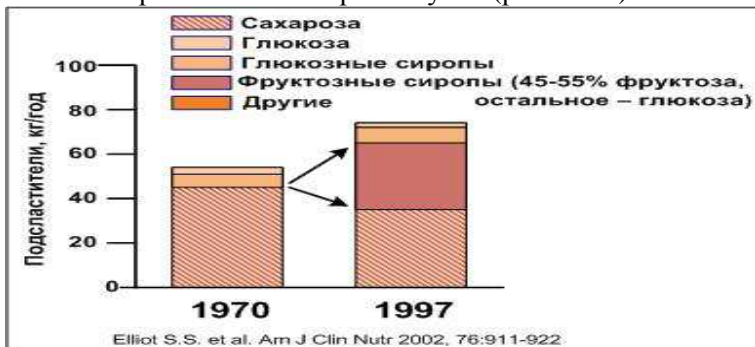


Рис. 2.3.2. Ежегодное употребление углеводов в США (1970-1997 гг.).

Фруктоза входит в состав сахарозы и сиропов с высоким содержанием фруктозы, которые широко используются в кондитерской промышленности, приготовлении напитков, выпечки, сладостей, консервированных фруктов, джемов, мороженого, йогуртов, творожных масс и т. д.

Традиционно употребление фруктозы считалось полезным, особенно для больных с сахарным диабетом, поскольку ее проникновение в клетку осуществляется без участия инсулина. Но оказывается, что избыточное употребление фруктозы может способствовать прогрессированию сахарного диабета и его осложнений, развитию ожирения, гипертонии, гипертриглицеридемии, неалкогольной жировой болезни печени, гиперурикемии [217]. Объяснение данного феномена кроется в особенностях метаболизма фруктозы. Повышенное содержание фруктозы в пище приводит к увеличению активности фруктокиназы – фермента, катализирующего превращение фруктозы во фруктозо-1-фосфат при участии АТФ. Это приводит к быстрому накоплению фруктозо-1-фосфата в печени, истощению «запасов» АТФ и неорганического фосфора и накоплению АМФ. Низкий уровень неорганического фосфора и накопление АМФ стимулируют активность АМФ-дезаминазы, что приводит к усиленному распаду АМФ до мочевой кислоты и развитию гиперурикемии. Образующиеся в процессе метаболизма фруктозы глицеральдегид-3-фосфат и дигидроксиацетонфосфат являются субстратами для синтеза жирных кислот, триглицеридов и глюкозы. В итоге избыточное употребление в пищу фруктозы приводит к повышению концентрации в плазме не только фруктозы, но и мочевой кислоты, глюкозы, неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК), триглицеридов и богатых триглицеридами липопротеинов, что наблюдается при метаболическом синдроме.

У ликвидаторов с метаболическим синдромом, госпитализированных на кардиологическое отделение ВЦЭРМ концентрация фруктозы в плазме крови натошак в среднем составляет $[(0,8 \pm 0,98) \text{ ммоль/л, } n = 35]$, что значительно превышает нормальные показатели (менее $0,03 \text{ ммоль/л}$). При этом у ликвидаторов с метаболическим синдромом, старающихся придерживаться гипоуглеводной диеты, этот показатель в среднем меньше $[(0,39 \pm 0,45) \text{ ммоль/л, } n = 8]$, чем у ликвидаторов, которые не соблюдают диету $[(0,92 \pm 1,07) \text{ ммоль/л, } n = 27]$. Кроме того, у ликви-

даторов с метаболическим синдромом, не придерживающихся диеты, наблюдались более выраженные метаболические нарушения. Эти данные указывают на избыточное употребление фруктозы в пищу ликвидаторами, страдающими метаболическим синдромом, что, по-видимому, способствует усугублению имеющихся метаболических нарушений.

На наличие неблагоприятных метаболических последствий в результате избыточного употребления фруктозы также указывают данные проведенного у 55 ликвидаторов с метаболическим синдромом перорального сахарозотолерантного теста (нагрузка – 150 г сахарозы). Через 120 мин после нагрузки наблюдалось достоверное снижение концентрации в плазме крови неэтерифицированных жирных кислот [до нагрузки – $(0,44 \pm 0,18)$ ммоль/л, после нагрузки – $(0,12 \pm 0,07)$ ммоль/л, $p < 0,001$], достоверное увеличение концентрации в плазме крови мочевой кислоты [до нагрузки – (391 ± 71) мкмоль/л, после нагрузки – (410 ± 72) ммоль/л, $p < 0,001$], глюкозы [до нагрузки – $(6,0 \pm 1,6)$ ммоль/л, после нагрузки – $(7,5 \pm 3,6)$ ммоль/л, $p < 0,001$] и инсулина [до нагрузки – $(9,6 \pm 7,3)$ мМЕ/мл, после нагрузки – $(48,7 \pm 38,5)$ мМЕ/мл, $p < 0,001$]. Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови в данном случае обусловлено избыточным поступлением и активным метаболизмом фруктозы после нагрузки сахарозой (так как в процессе гидролиза в кишечнике сахароза расщепляется на фруктозу и глюкозу). Снижение концентрации неэтерифицированных жирных кислот в плазме крови через 2 часа после приема сахарозы обусловлено повышением в ответ на нагрузку концентрации инсулина, который обладает антилиполитическим эффектом.

Важную роль в патогенезе МС и инсулинорезистентности играют неэтерифицированные жирные кислоты. В крупных эпидемиологических исследованиях последних лет показано, что повышение концентрации этих субстанций в плазме является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, независимым фактором риска гипертензии и внезапной смерти. Повышение концентрации неэтерифицированных жирных кислот в плазме наблюдается при атеросклерозе, остром инфаркте миокарда, сахарном диабете, ожирении, гипертензии и очень часто при метаболическом синдроме.

НЭЖК нарушают передачу сигнала инсулина в клетку, что приводит к развитию инсулинорезистентности, способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, активации процессов воспаления и атерогенеза (рис. 2.3.3).

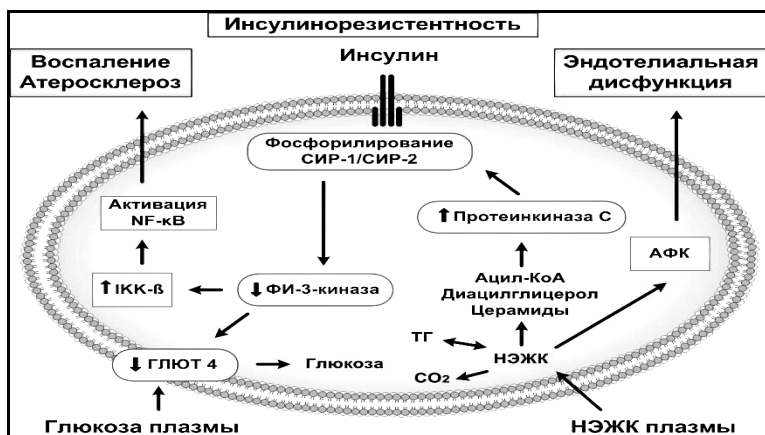


Рис 2.3.3. Неблагоприятные эффекты НЭЖК.

АФК – активные формы кислорода; ГЛЮТ 4 – переносчик глюкозы; НЭЖК – неэтерифицированные жирные кислоты; СИР – субстрат инсулинового рецептора; ТГ – триглицериды; ФИ-3-киназа – фосфатидилинозитол-3-киназа; NF-κB (Nuclear Factor kappa B) – ядерный фактор κB («каппа Б»); ИКК-β (Inhibitor Kappa B Kinase) – киназа ингибитора ядерного фактора κB.

Экспериментальное снижение изначально высоких концентраций неэтерифицированных жирных кислот в плазме приводит к значительному уменьшению их неблагоприятных эффектов: повышается чувствительность тканей к действию инсулина, улучшаются гликемические показатели.

У ликвидаторов с метаболическим синдромом, госпитализированных на кардиологическое отделение ВЦЭРМ в 2007–2009 гг., была обнаружена достоверная взаимосвязь между содержанием в плазме крови НЭЖК и окружностью талии ($p < 0,05$, $n = 60$), диастолическим артериальным давлением ($p < 0,05$, $n = 107$), концентрацией в плазме крови мочевой кислоты ($p < 0,05$, $n = 175$), глюкозы ($p < 0,001$, $n = 138$), содержанием гликозилированного гемоглобина ($p <$

0,001, n = 167), концентрацией в плазме крови общего холестерина ($p < 0,01$, n = 177), триглицеридов ($p < 0,001$, n = 175), холестерина липопротеинов высокой плотности ($p < 0,05$, n = 175), холестерина липопротеинов очень низкой плотности ($p < 0,05$, n = 60), микроальбуминурией ($p < 0,05$, n = 170) и фактором Виллебранда ($p < 0,05$, n = 102). Эти данные подтверждают взаимосвязь незатерифицированных жирных кислот с абдоминальным ожирением, а также их роль в патогенезе инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, развитии нарушений углеводного обмена, дислипидемии и эндотелиальной дисфункции у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Абдоминальное (синонимы: центральное, висцеральное, андропное) ожирение является важнейшей причиной инсулинорезистентности. Интраабдоминальные адипоциты (сальника, брыжейки и экстраперитонеального жира) имеют бóльшую плотность β_3 -адренорецепторов, рецепторов к кортикостероидам и катехоламинам и относительно меньшую плотность β_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину по сравнению с адипоцитами подкожной жировой клетчатки. Это определяет высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую – к антилиполитическому действию инсулина. Интенсивный липолиз в интраабдоминальных адипоцитах приводит к высвобождению большого количества незатерифицированных жирных кислот, которые поступают по воротной вене в печень, а затем в системный кровоток. В ответ на это в печени развивается инсулинорезистентность, усиливается синтез триглицеридов и богатых триглицеридами ЛПОНП. Кроме того, в условиях гиперинсулинемии и инсулинорезистентности снижается активность липопротеинлипазы, что приводит к замедлению распада ЛПОНП, соответственно снижению образования ЛПВП. Развивается атерогенная дислипидемия (гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия с высоким уровнем холестерина ЛПНП, ЛПОНП и низким уровнем холестерина ЛПВП). Вследствие печеночной инсулинорезистентности снижается синтез гликогена, активируются гликогенолиз и глюконеогенез (синтез глюкозы *de novo*), что приводит к увеличению продукции глюкозы в печени и развитию или усугублению имеющейся гипергликемии.

Инсулинорезистентность мышечной ткани проявляется, главным образом, в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и ее утилизации в мышечных клетках. В ответ на это в β -клетках

поджелудочной железы увеличивается синтез и секреция инсулина, развивается компенсаторная гиперинсулинемия, что позволяет компенсировать нарушение чувствительности тканей к инсулину и сохранить нормогликемию. По мере прогрессирования инсулинорезистентности нарастает секреция инсулина, но только до тех пор, пока поджелудочная железа сохраняет способность к этому. В дальнейшем секреция инсулина оказывается уже недостаточной для поддержания нормальной толерантности тканей к глюкозе, и развивается нарушение толерантности к глюкозе, а затем и сахарный диабет 2-го типа.

Повышенные концентрации неэтерифицированных жирных кислот в плазме крови при абдоминальном ожирении и метаболическом синдроме вызывают нарушение синтеза оксида азота, что приводит к вазоконстрикции, развитию эндотелиальной дисфункции и повышению артериального давления. На фоне хронической гиперинсулинемии увеличивается концентрация ионов калия и натрия в гладкомышечных клетках артериол, что повышает их чувствительность к вазопрессорам; усиливается реабсорбция ионов натрия и воды в проксимальных и дистальных канальцах нефронов, что приводит к увеличению объема циркулирующей крови. Гиперинсулинемия способствует повышению активности симпатической нервной системы и, как следствие, вазоконстрикции и увеличению минутного объема кровообращения. С другой стороны – активация симпатической нервной системы запускает ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что приводит к повышению гидравлического давления в клубочковом аппарате почек, активации пролиферации гладкомышечных клеток артерий, сужению их просвета и увеличению общего периферического сопротивления сосудов, а также нарушению функции эндотелия за счет стимуляции синтеза эндотелина. Все эти изменения, в конечном счете, приводят к развитию артериальной гипертензии.

В условиях хронической гиперинсулинемии усиливается пролиферация гладкомышечных клеток и фибробластов, увеличиваются активность рецепторов липопротеинов низкой плотности и синтез эндогенного холестерина и коллагена в клетках сосудистой стенки. Все эти процессы обуславливают развитие и прогрессирование атеросклеротического повреждения.

При метаболическом синдроме наблюдается склонность к тромбообразованию и чаще возникают тромботические осложнения. Это обусловлено активацией в условиях гиперинсулинемии синтеза фибриногена печенью и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, который тормозит процессы фибринолиза.

Зачастую у пациентов с метаболическим синдромом, наряду с общепризнанными его компонентами, выявляется такой симптом, как гиперурикемия. Гиперурикемия является, с одной стороны, фактором риска развития подагры и/или нефролитиаза, с другой стороны – результаты проведенных в последние годы многочисленных эпидемиологических исследований указывают на значимую роль гиперурикемии как фактора риска в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний [207, 234, 235, 249, 303, 313, 344]. Повышение концентрации мочевой кислоты в крови приводит к развитию гиперлипидемии, в особенности гипертриглицеридемии, оксидативному стрессу и увеличению адгезии и агрегации тромбоцитов, а также способствует развитию эндотелиальной дисфункции за счет снижения синтеза оксида азота и нарушения пролиферации эндотелия, что со временем приводит к повышению артериального давления и развитию и прогрессированию атеросклероза. Доказана взаимосвязь гиперурикемии и компонентов метаболического синдрома и выдвигается гипотеза о возможной ключевой роли повышенных концентраций мочевой кислоты в патогенезе метаболического синдрома [125].

Среди ликвидаторов, госпитализированных на отделение кардиологии ВЦЭРМ гиперурикемия выявлялась в 30,1 % случаев. Среди ликвидаторов с метаболическим синдромом эта цифра достигала 53,7 %, а средняя концентрация мочевой кислоты в плазме составила (409 ± 84) мкмоль/л ($p < 0,001$, $n = 66$). В результате корреляционного анализа у ликвидаторов с метаболическим синдромом выявлена достоверная взаимосвязь между концентрацией мочевой кислоты в плазме крови и индексом массы тела ($p < 0,001$, $n = 169$), окружностью талии ($p < 0,001$, $n = 169$), концентрацией в плазме инсулина ($p < 0,01$, $n = 115$), С-пептида ($p < 0,05$, $n = 69$), незатерифицированных жирных кислот ($p < 0,05$, $n = 175$), триглицеридов ($p < 0,001$, $n = 180$), холестерина ЛПВП ($p < 0,001$, $n = 180$), холестерина ЛПОНП ($p < 0,05$, $n = 69$), индексом атерогенности ($p < 0,001$, $n = 178$) и содержанием в плазме крови апопротеина В ($p < 0,05$, $n = 64$).

Также выявляется достоверная взаимосвязь между концентрацией мочевой кислоты в плазме крови и концентрацией С-реактивного белка ($p < 0,05$, $n = 178$), показателем перекисного окисления липидов ПОЛсп. ($p < 0,01$, $n = 117$), микроальбуминурией ($p < 0,05$, $n=174$) и концентрацией лептина в плазме крови ($p < 0,001$, $p = 121$). Полученные результаты указывают на наличие взаимосвязи между мочевой кислотой и метаболическим синдромом у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Важное значение при метаболическом синдроме имеют лептин и адипонектин. Эти гормоны, секретируемые жировой тканью, участвуют в поддержании энергетического гомеостаза, модулируют чувствительность тканей к инсулину, а также играют роль в развитии сосудистого воспаления, атеросклероза, артериальной гипертензии и поражения почек [46].

Содержание лептина в плазме крови прямо пропорционально количеству жировой ткани. Лептин снижает экспрессию в гипоталамусе генов белков, стимулирующих прием пищи, и повышает экспрессию генов белков, ингибирующих прием пищи. Таким образом, его биологическая роль заключается в предупреждении развития ожирения в условиях избыточного поступления пищи в организм. Однако при метаболическом синдроме имеет место лептинорезистентность, что проявляется повышением концентрации лептина в плазме крови и усилением аппетита. Это способствует прогрессированию ожирения. При резистентности к лептину активируется перекисное окисление жирных кислот, что может стимулировать развитие липотоксических нарушений: инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса. В условиях гиперлептинемии повышаются активность симпатической нервной системы, сердечный выброс и тонус периферических сосудов, что способствует повышению артериального давления. У ЛПА с метаболическим синдромом наблюдается повышение концентрации лептина в плазме крови [$12,7 \pm 21,3$] нг/мл, $n = 121$], что значительно превышает нормальные показатели, а гиперлептинемия наблюдается в 75 % случаев, что указывает на частое наличие лептинорезистентности у этой категории больных.

Содержание адипонектина в плазме крови, наоборот, обратно пропорционально количеству жировой ткани и степени выраженности инсулинорезистентности. Биологическая роль адипонектина за-

ключается в повышении чувствительности тканей к инсулину за счет активации окисления в них жиров, что приводит к снижению концентрации в плазме крови НЭЖК и снижению внутриклеточного содержания триглицеридов в печени и мышцах. Адипонектин также обладает антиатерогенным (уменьшает экспрессию адгезивных молекул эндотелиальными клетками и скорость образования цитокинов макрофагами) и кардиопротективным действием [182]. При сахарном диабете 2-го типа, ожирении, ишемической болезни сердца наблюдается снижение концентрации адипонектина в плазме крови.

При метаболическом синдроме наблюдается увеличение синтеза в печени провоспалительных белков (С-реактивного белка) и цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6 и др.), которые участвуют в развитии хронического субклинического воспаления [159, 270], играющего важную роль в процессах атерогенеза.

В последнее время к компонентам метаболического синдрома относят также неалкогольную жировую болезнь печени [277]. Выделяют две основные формы неалкогольной жировой болезни печени: стеатоз печени, который характеризуется стабильным течением и благоприятным клиническим исходом, и неалкогольный стегогепатит, который имеет прогрессирующее течение и у 10-20 % больных может привести к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме. Факторами риска прогрессирования неалкогольного стеатоза/стеатогепатита являются сахарный диабет и инсулинорезистентность, висцеральное ожирение, а также возраст более 45 лет и соотношение АСТ и АЛТ более 1,0 [68, 185].

По современным представлениям, в основе этиопатогенеза неалкогольной жировой болезни печени лежит висцеральное ожирение и инсулинорезистентность. Продуцируемые в избыточном количестве висцеральной жировой тканью неэтерифицированные жирные кислоты и фактор некроза опухолей- α , а также низкий уровень секреции адипонектина нарушают сигнал инсулина и способствуют развитию печеночной инсулинорезистентности. Компенсаторная гиперинсулинемия активирует глюконеогенез в печени, а также стимулирует избыточный липогенез в печени (*de novo*), нарушает окисление жирных кислот, снижает выведение из гепатоцитов липопротеинов очень низкой плотности. Все это приводит к избыточному накоплению триглицеридов и других липидов в паренхиме печени.

Адипоцитокнины (фактор некроза опухолей- α , высокие концентрации лептина в плазме и низкий уровень секреции адипонектин), неэтерифицированные жирные кислоты, дисфункция митохондрий, а также сосудистые нарушения способствуют развитию воспаления и фиброза в печени как напрямую (гепатотоксический эффект), так и опосредованно: усиливают образование активных форм кислорода с последующим развитием перекисного окисления липидов и повреждения печени. В исходе – развивается цирроз печени, а в ряде случаев – гепатоцеллюлярная карцинома [88].

Исследования последних двух десятилетий показали, что метаболический синдром представляет собой состояние с чрезвычайно разнообразными клиническими и биохимическими проявлениями. Помимо классических компонентов, с этим синдромом также связан целый ряд других патологических состояний, таких как синдром поликистозных яичников, возрастной гипогонадизм, стеатоз печени, синдром сонного апноэ, микроальбуминурия, нефропатия и др. (Рис. 2.3.4).



Рис. 2.3.4. Основные причины и последствия метаболического синдрома.

ГУ – гиперурикемия; ИР – инсулинорезистентность; НЭЖК – неэтерифицированные жирные кислоты; ХПН – хроническая почечная недостаточность.

Метаболический синдром – это интегральный и универсальный фактор риска, обладающий мощной прогностической силой. Зачастую он начинает формироваться еще в юношеском возрасте, развивается постепенно и длительное время протекает без явной клинической симптоматики. Нередко первой причиной обращения к врачу пациента с этой патологией является развитие заболеваний и их осложнений (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических сосудов, цереброваскулярные заболевания, подагра, эректильная дисфункция и др.), которые, по своей сути, являются следствием метаболического синдрома. Поэтому очень важно диагностировать метаболический синдром на ранних этапах его развития, когда лечебные мероприятия могут способствовать приостановлению прогрессирования, а возможно, и обратному развитию его основных симптомов, а также снижению риска развития будущих болезней и смерти от них.

2.4. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ СОСУДОВ СЕРДЦА И МОЗГА

Н.Н. Зыбина

Современный уровень знаний в области биохимии свободных радикалов формирует представление об их важных физиологических функциях, к которым можно отнести участие в регуляции клеточного метаболизма, тонуса сосудов, индукции транскрипции некоторых генов, синтезе биологически активных веществ, реакциях воспаления и многих других процессах [75]. Основными свободно-радикальными метаболитами, образующимися в организме под влиянием экзогенных или эндогенных факторов, являются активные формы кислорода (АФК), гиперпродукция которых ингибируется системой антиоксидантов. Антиоксидантная система организма представляет собой многоуровневую систему защиты от токсичного действия разнообразных метаболитов свободнорадикальных реакций и включает в себя низкомолекулярные соединения (глутатион, аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, таурин и др.), а также белки и ферменты (альбумин, каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, трансферрин, церулоплазмин). Токсичное действие АФК обусловлено их высокой реакционной способностью, вследствие которой могут происходить окислительная модификация и разрушение структурных и функциональных компонентов клеток - липидов, белков, нуклеиновых кислот и углеводов. В условиях нарушения баланса между образованием свободнорадикальных метаболитов и защитным потенциалом антиоксидантной системы формируется состояние окислительного стресса, составляющего основу механизма повреждения клеточного метаболизма при различных патологических состояниях организма [74].

В связи с тем, что нарушения мозгового и коронарного кровообращения развиваются либо на фоне атеросклеротического, гипертонического и воспалительного повреждения сосудов, либо вследствие изменения сосудистого тонуса, целесообразно будет рассмотреть роль окислительного стресса в механизмах развития именно этих патологических состояний.

Гиперпродукция продуктов свободнорадикальной деструкции липидов (перекисного окисления липидов – ПОЛ) служит причиной

и признаком атеросклеротического процесса. Повышение уровня перекисей липидов и МДА (конечного продукта ПОЛ) в плазме крови больных с атеросклерозом показано в большом количестве работ. Обнаружена линейная корреляция между содержанием МДА, общим количеством липидов и триглицеридов. Содержание общего холестерина в плазме больных атеросклерозом растет линейно с увеличением количества МДА, а количество МДА в стенке артерий линейно растет с ростом содержания МДА в плазме [254]. Экспериментальные исследования указывают на важную роль окислительного стресса в патогенезе ишемического поражения мозга [247], однако наши сведения о взаимосвязи этих процессов у человека ограничены М.С.. Polidori et al. [239] при исследовании гидроперекисей липидов в плазме крови пациентов с кортикальным инсультом и лакунарным инфарктом выяснили, что свободные радикалы вовлечены в реализацию ишемического повреждения мозга и определение липидных перекисей является хорошим прогностическим показателем, так как их количество коррелирует с объемом поражения мозга. Возможно использование данного параметра и в мониторинге терапевтических мероприятий.

Особая роль в увеличении риска атеросклероза принадлежит окисленным липопротеидам [150], которые подвергаются атаке свободными радикалами. Окислительной модификации подвергаются как липиды, так и белки липопротеидных частиц, вследствие чего нарушается их захват макрофагами и клетками периферических тканей. По современным представлениям, именно образование окисленных ЛП является необходимым условием формирования атеросклеротической бляшки. Накопление окисленных ЛП, цитотоксичных для эндотелия, приводит к снижению синтеза простагландинов, обеспечивающих интактность эндотелия, и к разрушению эндотелиальных клеток. Участки поврежденного эндотелия служат местом прикрепления тромбоцитов и их агрегации, в результате чего выделяются факторы, способствующие пролиферации клеток. Таким образом, формируется структурная основа для сужения просвета сосуда, ограничения кровообращения сердца и мозга [55].

Одной из причин гиперреактивности тромбоцитов и склонности эритроцитов к образованию агрегатов может быть активация в них перекисного окисления липидов. При ИБС найдена прямая зависимость между степенью индуцированной агрегации тромбоцитов и

эритроцитов и содержанием в них вторичных продуктов ПОЛ [41]. Обратные связи определены между агрегацией эритроцитов и активностью антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП). То есть, микрореологические свойства крови находятся в зависимости от выраженности «окислительного стресса». В свою очередь, тромбоциты при агрегации выделяют тромбоксан и другие вазоактивные вещества, которые, наряду с вазоконстрикторным действием липидных перекисей и сниженной способностью эндотелия обеспечивать вазодилатацию, могут индуцировать спазм сосудов и способствовать прогрессированию заболевания.

Существенную роль в механизмах развития патологии сосудов играют факторы регуляции сосудистого тонуса, синтез и секрецию которых обеспечивает эндотелий сосудов. Прежде всего, внимание исследователей привлекает участие в этих процессах оксида азота, который синтезируется в клетках эндотелия из L-аргинина в результате реакции катализируемой NO-синтазой и представляет собой одну из форм активных метаболитов кислорода [25]. Продукция NO и его высвобождение потенцируется многими вазоактивными соединениями посредством взаимодействия с рецепторами на поверхности эндотелия.

Развитие эндотелиальной дисфункции при нарушениях кровообращения может быть обусловлено образованием тромбоцит-лейкоцитарных агрегатов и их фиксации на клетках эндотелия. Ключевую роль в этом процессе выполняют активные формы кислорода, вырабатываемые лейкоцитами [293]. Эндотелиальные клетки чувствительны к окислительному стрессу. В частности, перекись водорода увеличивает проницаемость этих клеток и дозозависимо повышает экспрессию фактора роста эндотелия (ЭФР) [160]. В опытах *in vitro* показана окислительная модификация белков клеток эндотелия, вследствие чего наблюдаются быстрое снижение АТФ и гибель клеток [161]. Результаты эксперимента указывают на причинно-следственную связь между окислительной модификацией белков и повреждением эндотелиальных клеток в ответ на воздействие свободных радикалов кислорода.

Существуют экспериментальные доказательства влияния активных форм кислорода (супероксид-анион радикала, перекиси водорода и гидроксильного радикала) на тонус сосудов, причем они

могут вызывать как констрикцию, так и вазодилатацию [264]. Активные формы кислорода, вырабатываемые лейкоцитами периферической крови, и NO, играют важную физиологическую роль в формировании взаимодействия лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелия сосудов, обеспечивая их адгезию, агрегацию, участие в воспалительных процессах. Изучение этих взаимодействий открывает возможности в изучении патогенеза и диагностике заболеваний связанных с нарушениями функционирования сосудов.

Роль АФК при воспалении определяется способностью нейтрофилов при контакте с чужеродным агентом активироваться и генерировать в окружающую среду супероксид-анион радикал и перекись водорода, которые выполняют бактерицидную функцию [308]. Кроме того, лизосомальная миелопероксидаза может окислять галогены, расходуя перекись водорода в гипохлорную кислоту, которая проявляет сильную окислительную способность в отношении биомолекул.

Гиперактивация фагоцитов с последующим усилением продукции АФК может стать причиной повреждения окружающих тканей и изменения вязкости клеточной жидкости. Длительная артериальная гипертензия может вызывать активацию молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) на эндотелиальных клетках и периваскулярное накопление лейкоцитов в ткани мозга, что отражает предрасположенность к нарушению микроциркуляции у больных с хронической ишемической болезнью мозга гипертонического генеза. Адгезированные нейтрофилы способны активировать свободные радикалы, протеазы, токсичные прооксидантные метаболиты, вызывая дальнейшее повреждение перфузируемой ткани. Кроме адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию окислительный стресс на ранних стадиях развития воспалительной реакции опосредует вазоконстрикцию, а в фазе вторичной альтерации за счет активации NO-синтазы – вазодилатацию [74].

С токсичным действием АФК, образовавшихся в результате реакций воспаления связывают развитие многих хронических патологических состояний, в том числе атеросклероз коронарных и церебральных сосудов, развитие дисфункции эндотелия, инфаркт миокарда [74].

При ишемических повреждениях миокарда основной внутриклеточной системой, ограничивающей окислительный стресс, счита-

ется система окисленного-восстановленного глутатиона [129]. Накопление в клетках окисленного глутатиона свидетельствует об интенсивности свободнорадикальных реакций, а восстановленный участвует в регуляции работы кальциевых каналов [218], что может иметь значение и для формирования патологии сосудов мозга. Глутатион является кофактором многих ферментов обмена арахидоновой кислоты, а ферменты глутатионпероксидаза (ГП) и глутатионтрансфераза (ГТ) катализируют ряд превращений метаболитов предшественников простагландинов. Кроме того, роль глутатиона в синтезе нуклеиновых кислот и белка определяет его значение для процессов пролиферации.

Изменения активности ферментов обмена глутатиона характеризуют дисбаланс антиоксидантной системы у больных с сосудистой деменцией, причем была выявлена четкая корреляционная зависимость активности глутатионредуктазы (ГР) от степени интеллектуально-мнестических расстройств (Дубинина Е.Е., 2006). Прогнозирование течения сосудистой деменции может осуществляться по содержанию окисленных белков в плазме крови и активности глутатионредуктазы.

Участие свободнорадикальных метаболитов в развитии гипертонии связывают с их вазоконстрикторным действием. На это указывают данные Н.И. Яремы и соавт. [123] о снижении активности антиоксидантных ферментов у пациентов с гипертонией наиболее выраженное при гипертонических кризах. Один из возможных механизмов участия окислительного стресса в патогенезе гипертонии взаимодействие NO^{\cdot} , обладающего вазодилатирующими свойствами, с АФК. При этом образуются еще более токсичные свободнорадикальные формы с вазоконстрикторным действием. Либо сосудорасширяющий эффект оксида азота существенно снижается в результате взаимодействия с окисленными ЛПНП [74].

Интегральным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний является метаболический синдром, который формируется на основе инсулинорезистентности. Определенный вклад в механизмы развития инсулинорезистентности вносит и окислительный стресс за счет разнообразных биохимических механизмов [74]. Снизить инсулинорезистентность и повлиять на характер сосудистых осложнений можно посредством уменьшения выраженности окислительного

стресса антиоксидантами, о чем свидетельствуют работы Л.В. Недосуговой и соавт. [93] и М.И. Балаболкина и соавт. [24].

В связи с тем, что основной причиной инвалидизации и смертности ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС являются цереброваскулярные и сердечно-сосудистые заболевания, в патогенезе которых заметное место принадлежит окислительному стрессу, нами в программу обследования ЛПА на ЧАЭС с различной сосудистой патологией был включен комплекс исследований по оценке состояния окислительного стресса.

Материалом для исследования служили сыворотка крови, эритроциты, тромбоциты и лейкоциты периферической крови. В сыворотке крови определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП), базальный уровень и уровень после активации двухвалентным железом. В нейтрофилах и мононуклеарах периферической крови, выделенных на фиколл-верографиновом градиенте, определяли уровень генерации активных форм кислорода (АФК) – перекиси водорода и супероксид-анион радикала. В эритроцитах определяли содержание восстановленного и окисленного глутатиона, активность каталазы и супероксиддисмутазы.

У всех обследованных пациентов, независимо от вида сосудистой патологии, было выявлено повышенное содержание продуктов ПОЛ (ТБК-АП) в сыворотке крови и тромбоцитах, а также выраженный дефицит восстановленного глутатиона. Группа ЛПА существенно отличалась от группы здоровых лиц по уровню продукции активных форм кислорода (АФК) – супероксид-анион радикала и перекиси водорода – нейтрофилами и мононуклеарами периферической крови. При этом группа ЛПА с ИБС отличалась более высоким уровнем генерации АФК лейкоцитами. Эти результаты согласуются с данными наших исследований, полученных ранее, в которых показана достоверно большая активация лейкоцитов ЛПА, в большей мере мононуклеаров, по сравнению с пациентами контрольной группы, что в конечном счете обуславливает и большую степень окислительной деструкции белков и липидов клеточных структур. Это обстоятельство имеет очень большое значение в оценке степени развития атерогенных сдвигов. Общепризнанным сегодня считается, что только окисленные в результате реакций свободнорадикального окисления СРО липопротеиды активно поглощаются макрофагами, в результате чего и формируется насыщенная холестерином бляшка. С

этой точки зрения, несмотря на отсутствие различий в липидном обмене между ЛПА и пациентами контрольной группы, можно считать повышенным риск развития атеросклероза у ЛПА.

Достоверных различий по содержанию продуктов ПОЛ (ТБК-АП) и по уровню продукции активных форм кислорода у пациентов с наличием диастолической дисфункции по сравнению с пациентами без диастолической дисфункции не было выявлено. Их содержание было повышено у большинства пациентов обеих групп (от 60 % до 80 %) независимо от функционального состояния миокарда. Анализ состояния антиоксидантной системы показал, что содержание глутатиона и супероксиддисмутазы достоверно в подгруппах обеих групп не различалось. Уровень восстановленного глутатиона в обеих подгруппах ЛПА был ниже нормальных значений, недостоверно более выраженное снижение показателя отмечено в подгруппе с наличием диастолической дисфункции. В этой же подгруппе снижение показателя встречалось у большего количества пациентов (76,6 % по сравнению с 58,3 % без диастолической дисфункции). В нашем исследовании не было отмечено зависимости сдвигов процессов СРО в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности.

Анализ данных в зависимости от степени ДЭ показал различия только в уровне генерации АФК. У пациентов без ДЭ уровень генерации перекиси водорода мононуклеарами составил $19,8 \text{ нмоль}/10^6 \text{ кл. / час.}$, при ДЭ I степени – $28,6 \text{ нмоль}/10^6 \text{ кл. / час.}$, а при ДЭ II степени – $45,6 \text{ нмоль}/10^6 \text{ кл. / час.}$ ($p < 0,05$). При этом, именно в группе пациентов со 2-й степенью ДЭ определялись самые низкие значения восстановленного глутатиона – $1,6 \text{ мкмоль/л}$ (в группе без ДЭ – $1,75$, $p < 0,05$) с возрастанием содержания его окисленной формы. Таким образом, при оценке окислительного стресса не было выявлено существенных различий в уровне продукции свободнорадикальных продуктов у ЛПА с различными сосудистыми заболеваниями. Для всех ЛПА с патологией сосудов была характерна гиперпродукция АФК лейкоцитами и тромбоцитами периферической крови, повышенное содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови и существенно сниженный уровень восстановленного глутатиона. При этом, только генерация АФК зависела от выраженности патологического процесса и больший ее уровень был ассоциирован с большей степенью ДЭ и развитием диастолической дисфункции миокарда.

Изучение корреляционных зависимостей показало достоверную положительную связь уровня молекул адгезии и фактора Виллебранда, наиболее известного маркера повреждения эндотелия сосудов, со спонтанной агрегацией тромбоцитов ($r = 0,44$), с уровнем холестерина ($r = 0,33$), содержанием продуктов ПОЛ в нейтрофилах ($r = 0,45$), продукцией АФК нейтрофилами и мононуклеарами периферической крови ($r = 0,49$ и $r = 0,37$) и отрицательную с уровнем восстановленного глутатиона ($r = - 0,36$).

Эти данные подтверждают предположение, что возрастание атерогенных сдвигов, увеличение функциональной активности тромбоцитов и гиперпродукция АФК лейкоцитами периферической крови у ЛПА с сосудистой патологией служат реальными причинами повреждения эндотелия сосудов, которое, в свою очередь, формирует морфологическую основу уменьшения коронарного и церебрального кровотока и, в конечном итоге, приводит к развитию сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии.

Данные литературы и результаты собственных исследований позволяют рекомендовать использование следующих показателей для оценки процессов СРО и антиоксидантной защиты у ЛПА с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями: генерация АФК и продукты ПОЛ в сыворотке и мононуклеарах, уровень окисленного и восстановленного глутатиона и общую антиоксидантную активности плазмы.

2.5. РОЛЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ, ТРОМБОЦИТОВ И НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Т.В. Вавилова, Л.А. Авдушкина

Гемостатические реакции – физиологический процесс, который обеспечивает защиту организма от чрезмерной кровопотери при травме сосудов, но они же играют существенную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [103]. Сложное взаимодействие сосудистой стенки, тромбоцитов и плазменных факторов формирует защитный прокоагулянтный потенциал, который находится в динамическом равновесии с противосвертывающими и фибринолитическими механизмами. Нарушение такого равновесия лежит в основе патогенеза артериальных и венозных тромбозов, а также – внутрисердечного тромбообразования. Следствием потери баланса являются клинические проявления – острый коронарный синдром, ишемический инсульт или транзиторные ишемические атаки, венозные тромбозы, ТЭЛА [12, 94, 130]. Последствия могут быть менее драматическими, но не менее значимыми при вовлечении гемостатических нарушений в патогенез различных заболеваний, таких как сахарный диабет, атеросклероз, различные васкулиты и т.д.

Проблема эндотелиальной дисфункции интенсивно изучается в последние десятилетия, как с фундаментально-теоретической, так и с клинической точки зрения. Роль эндотелия в поддержании многих гомеостатических реакций организма невозможно переоценить [14, 22, 44]. Эндотелиальная сосудистая выстилка работает по принципу «demand»: в момент повреждения активизируются механизмы, направленные на восстановление целостности сосудистой стенки и предотвращение потери крови. «По умолчанию», то есть в отсутствие повреждения, задействованы антикоагулянтные механизмы.

Многочисленные исследования показали, что эндотелий является мишенью многих заболеваний и вносит существенный вклад в формирование сердечно-сосудистых осложнений, в том числе у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Причин для ее возникновения много: действие радиационного повреждающего фактора в различных дозах, окислительный стресс, социально-психологический стресс в момент ликвидации и в более поздние сроки, активация симпатической нервной системы. Все это привело к постепенному развитию эндотелиальной дисфункции, которая легла в основу формирования

или прогрессирования патологии, тесным образом связанной с данным видом нарушений – атеросклероза, сахарного диабета, метаболического синдрома. Распространенность этих нарушений среди ликвидаторов выше, а клиническое течение тяжелее, чем в целом в популяции [58]. Так, сердечно-сосудистая патология была диагностирована у 58,1 % ликвидаторов в период с 1986 по 1997 год и является одной из основных причин смерти [117].

Нарушения в системе гемостаза, которые накапливаются при атеросклеротическом процессе, ярко проявляются при развитии острых ишемических осложнений – острого инфаркта миокарда (ОИМ), ишемического инсульта, критической ишемии нижних конечностей. Именно тромбоз, присоединившийся к атероматозным поражениям сосудистой стенки, является причиной такой ишемии или полного прекращения кровотока по пораженной артерии. Доказательства, полученные при экспериментальных исследованиях и в клинических наблюдениях, позволили понять место расстройств гемостаза в патогенезе атеросклероза и широко распространить термин атеротромбоз [130]. Тем самым была предопределена диагностическая и фармакологическая тактика, как при хроническом нарушении кровообращения, так и при острой ишемии.

Интересные сведения могут быть получены при исследовании маркера повреждения эндотелия и его дисфункции – фактора Виллебранда (vWF). Определение уровня vWF у больных с различной локализацией атеросклеротического процесса дает важную клиническую информацию как в оценке тяжести, так и для определения активности, то есть в прогнозе заболевания [94]. Так, у пациентов с ОИМ и наличием зубца Q уровень vWF на 20 % выше по сравнению с больными, у которых имеет место ОИМ без зубца Q, а у больных с атеросклерозом нижних конечностей уровень vWF в плазме коррелирует с распространенностью атеросклеротического процесса [91]. Повышение уровня vWF у пациентов, перенесших ОИМ, неблагоприятно и позволяет прогнозировать развитие повторного ОИМ и смерти [149], а при нестабильной стенокардии изменение vWF в течение 48 ч от начала лечения является прогностически неблагоприятным для исхода заболевания [4].

Увеличение уровня vWF ассоциировано также с развитием ишемического инсульта, артериальной гипертензией; при нормализации АД содержание vWF также нормализуется [119].

Таким образом, определение антигена vWF может быть весьма полезно при оценке распространенности атеросклеротического процесса, стратификации риска и прогнозе при нестабильной стенокардии, ОИМ, а также при мониторинге эффективности лечения гипертонии, ИБС.

Проведенные ранее Зыбиной и соавт. исследования показали повышение активности vWF у 23,5 % ликвидаторов с сосудистой патологией уже на стадии начальных проявлений нарушений мозгового кровообращения. Другое важнейшее направление в оценке больного с ССЗ – исследование функционального состояния тромбоцитов. Вопрос выбора оптимальных лабораторных методов до сих пор остается открытым, в первую очередь – в связи со значительным влиянием на состояние тромбоцитов факторов преаналитического этапа [11]. Особое значение такие исследования приобретают при динамичном наблюдении за больным в ходе терапии.

С целью комплексного исследования системы гемостаза у ликвидаторов аварии на ЧАЭС нами были обследованы 80 мужчин в возрасте от 43 до 78 лет [средний возраст ($60,4 \pm 8,6$) года]. Пациенты были условно разделены на 2 группы в соответствии с преобладанием симптоматики в клинической картине: ликвидаторы с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) – 50 человек и ликвидаторы с артериальной гипертензией (АГ) – 30 пациентов. Больные с ДЭ были обследованы в динамике до и после комплексной терапии, которая включала гипотензивные препараты, антиагреганты, антиоксиданты, нейропротекторы, статины.

В качестве группы сравнения (ГС) в исследование были включены 60 здоровых доноров в возрасте от 45 до 70 лет [средний возраст ($51,5 \pm 4,7$) года].

В ходе исследования использовался комплекс методов инструментальной и лабораторной диагностики.

Лабораторные методы диагностики включали в себя следующие виды исследований: скрининговые тесты – определение протромбинового времени с расчетом протромбинового индекса, фибриноген (коагулометр «ACL ELIT Pro» США), активность фактора Виллебранда, антиген t-PA, антиген PAI-1, как маркеры дисфункции эндотелия, фибринопептид А (ELISA «TC technoclone», Австрия) и D – димер (коагулометр «ACL ELIT Pro», США), как показатель активации свертывания. Исследовали спонтанную и индуцированную

агрегацию тромбоцитов с использованием индукторов: АДФ в концентрации 5,0 мкМ и 1,25 мкМ, а также адреналин в концентрации 5,0 мкМ на лазерном агрегометре «BIOLA Ltd» (Москва). Определяли уровень P – селектина методом проточной цитометрии («Cytomics FS 500», США). Кроме этого в интегральную оценку состояния гемостатической функции была включена тромбоэластометрия, которую проводили на приборе «ROTEM» (Германия). Были выполнены тесты: спонтанная коагуляция - Natem , коагуляция по внешнему пути - Eхtem, по внутреннему - Intem и коагуляция без тромбоцитов - Fibtem.

Результаты сравнительного исследования группы ДЭ и АГ со здоровыми лицами приведены в табл. 2.5.1 и 2.5.2.

Таблица 2.5.1

Сравнительная характеристика показателей тромбоцитарной активности у ликвидаторов с дисциркуляторной энцефалопатией и здоровых лиц (Хср. ± σ)

Показатели	Референтный интервал	Здоровые доноры	Ликвидаторы с ДЭ
Спонтанная агрегация	1,0 – 1,5	1,23 ± 0,2	1,59 ± 0,56*
АДФ (5,0 мкМ)	8,1 – 15,0	9,75 ± 3,7	10,4 ± 2,5
АДФ (1,25 мкМ)	2,5 – 9,2	8,9 ± 3,3	7,4 ± 2,9
Адрен. (5,0 мкМ)	6,0 – 12,3	9,2 ± 3,2	9,71 ± 2,3
Мах. время агрегации АДФ 5,0 мкМ, с	30 - 50	32,4 ± 5,6	33,3 ± 6,2
P-селектин, %		7,1 ± 3,3	15,8 ± 7,5*

* – p < 0,01

Таблица 2.5.2

Сравнительная характеристика показателей тромбоцитарной активности у ликвидаторов с артериальной гипертензией и здоровых лиц (Хср. ± σ)

Показатель	Референтный интервал	Здоровые доноры	Ликвидаторы с АГ
Спонтанная агрегация	1,0 - 1,5	1,23 ± 0,2	1,44 ± 0,4*
АДФ (5,0 мкМ)	8,1 - 15,0	9,75 ± 3,7	9,63 ± 2,4
АДФ (1,25 мкМ)	2,5 - 9,2	8,9 ± 3,3	8,0 ± 2,6
Адреналин (5,0 мкМ)	6,0 - 12,3	9,2 ± 3,2	8,3 ± 2,3
Максимум агрегации АДФ 5,0 мкМ, с	30 – 50	32,4 ± 5,6	33 ± 5,5
P-селектин, %		7,1 ± 3,3	14,6 ± 8,7**

* – p < 0,05;

** – p < 0,01

При анализе скрининговых тестов отличия ($p < 0,01$) наметились уже в уровне фибриногена [$(3,72 \pm 0,7)$ г/л и $(4,6 \pm 1,1)$ г/л] и протромбина [$(88 \pm 25,7)$ % и $(110 \pm 20,4)$ %) в обеих группах ликвидаторов по сравнению с группой здоровых доноров. Это согласуется с широко известным фактом увеличения концентрации фибриногена при прогрессировании атеросклеротического процесса и гипертензии, как маркера воспалительной реакции и прогностически неблагоприятного признака.

При сравнении результатов исследования тромбоцитарного звена гемостаза была выявлена гиперактивность тромбоцитов, которая проявилась достоверным увеличением спонтанной агрегации ($p < 0,05$) и уровня Р-селектина ($p < 0,01$) в обеих группах больных по сравнению с группой здоровых доноров.

При оценке показателей, характеризующих функцию эндотелия (РАI, t-РА), у ликвидаторов с ДЭ было выявлено превышение по сравнению с референтным интервалом [$(2,0 - 8,0)$ нг/мл] показателя t-РА в 68 % случаев; среднее значение составило $(12,5 \pm 4,3)$ нг/мл. У ликвидаторов с преобладанием АГ отмечалось уменьшение t-РА [в среднем – $(1,69 \pm 1,57)$ нг/мл] по сравнению с референтными значениями. Результатом такой реакции эндотелия может быть снижение активности фибринолиза и ухудшение клинического течения заболевания.

В отличие от скрининговых тестов существенные изменения были выявлены методом тромбозластометрии. При начальном сравнении двух обследованных групп ликвидаторов достоверной разницы в их состоянии получено не было. Это дало нам основания объединить пациентов в одну группу для сравнения со здоровыми донорами. Результаты сравнения представлены в таблице 2.5.3

Сравнительный анализ показал существенное укорочение времени образования сгустка во всех вариантах исследования при использовании любого индуктора, в присутствии тромбоцитов и без них, то есть повышение протромботического потенциала у ликвидаторов при интегральной оценке свертывания. Кроме этого спонтанное формирование сгустка протекало с увеличением угла альфа, то есть сопровождалось не только сокращением времени образования фибрина, но и ускорением формирования более плотного сгустка в отсутствие внешней активации. Этот феномен не сохранялся при использовании искусственной индукции свертывания по внешнему

или внутреннему пути. При оценке свойств формировавшегося фибрина было выявлено повышение его плотности по сравнению с плазмой здоровых доноров в том случае, когда из процесса не исключались тромбоциты. Этот факт можно расценивать как дополнительное подтверждение высокой тромбоцитарной активности у ликвидаторов.

Таблица 2.5.3

Интегральные показатели состояния гемостаза у ликвидаторов с ССЗ по сравнению со здоровыми донорами по результатам тромбоэластометрии (\bar{X} сп. $\pm \sigma$).

Показатель		Референтный интервал	Здоровые доноры	Ликвидаторы с ССЗ
Nатем	СТ, с	300 – 1000	774 \pm 152	710 \pm 125*
	CFT, с	150 – 700	294 \pm 96	265 \pm 91
	MCF, мм	40 – 65	49,9 \pm 5,6	53,2 \pm 8,1*
	Угол альфа, %	32 – 60	44,1 \pm 9,2	50,8 \pm 8,6**
Eхтем	СТ, с	34 – 159	62,9 \pm 9,1	53,7 \pm 6,5***
	CFT, с	34 – 159	88,4 \pm 25,9	92,6 \pm 25,6
	MCF, мм	50 – 72	60,2 \pm 5,9	67,6 \pm 8,0***
	Угол альфа, %	63 – 83	72,0 \pm 4,5	72,0 \pm 3,3
Iнтем	СТ, с	100 – 240	174,4 \pm 16,6	154,4 \pm 15,4***
	CFT, с	30-110	72,7 \pm 16,9	73,2 \pm 16,9
	MCF, мм	50-72	60,9 \pm 4,2	70,1 \pm 7,7***
	Угол альфа, %	70 – 83	76,3 \pm 2,7	75,8 \pm 2,7
Fивтем	СТ, с	43 – 75	56,9 \pm 8,4	52,9 \pm 5,9*
	MCF, мм	9 – 25	14,9 \pm 3,1	16,1 \pm 7,9

* – $p < 0,05$;

** – $p < 0,01$;

*** – $p < 0,001$

Ни один из результатов тромбоэластометрии у ликвидаторов с ССЗ не выходил за пределы референтных значений, полученных нами ранее в группе здоровых лиц (Авдушкина Л.А., 2009), хотя в ряде случаев превышал средние значения в этой же группе. Это не позво-

ляет использовать данный метод для выявления активации свертывания у конкретного пациента, но дает возможность обсуждать механизмы такой активации и, предположительно, делает тромбоэластometriю доступным инструментом для оценки состояния больных в динамике.

Лабораторная оценка системы гемостаза и состояния эндотелия была проведена также в группе ликвидаторов с ДЭ на фоне комплексной терапии. Применение антиагрегантов вело к снижению индуцированной агрегации тромбоцитов, о чем свидетельствует уменьшение размеров агрегатов тромбоцитов при использовании в качестве индуктора адреналина 5,0 мкМ ($p < 0,01$) и снижение концентрации Р – селектина с ($15,8 \pm 7,5$) % до ($8,6 \pm 5,8$) % ($p < 0,01$). Разница в спонтанной агрегации теряла свою достоверность (табл.2.5.4)

Таблица 2.5.4

Сравнительная характеристика показателей гемостатической функции у ликвидаторов с дисциркуляторной энцефалопатией до и после комплексной терапии ($\bar{X} \pm \sigma$)

Показатели	Здоровые доноры	Ликвидаторы с ДЭ	
		До лечения	После лечения
Спонтанная агрегация	$1,23 \pm 0,2$	$1,59 \pm 0,56^{**}$	$1,7 \pm 0,5\§$
АДФ 5.0 мкМ	$9,75 \pm 3,7$	$10,4 \pm 2,5$	$7,96 \pm 2,3^{**}$
АДФ 1.25 мкМ	$8,9 \pm 3,3$	$7,4 \pm 2,9$	$8,36 \pm 3,3$
Адреналин 5.0 мкМ	$9,2 \pm 3,2$	$9,71 \pm 2,3$	$7,88 \pm 2,84^{*\§\§}$
Мах. время агрегации с АДФ 5.0 мкМ, сек.	$32,4 \pm 5,6$	$33,3 \pm 6,2$	$31,3 \pm 6,2$
Р-селектин, %	$7,1 \pm 3,3$	$15,8 \pm 7,5^{**}$	$8,6 \pm 5,8^{*\§\§}$
WF, Ед/мл		$0,97 \pm 0,68$	$0,99 \pm 0,41$
РАI, нг/мл		$38,6 \pm 15,8$	$39,2 \pm 25$
FPA,		$8,6 \pm 6,2$	$7,3 \pm 4,5$
D-димер, мкг/мл		$0,27 \pm 0,14$	$0,23 \pm 0,15$
t-РА, нг/мл		$12,5 \pm 4,3$	$10,6 \pm 4,7$

*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$ – после лечения по сравнению со здоровыми донорами;

§- $p < 0,05$; §§- $p < 0,01$; §§§- $p < 0,001$ – сравнение показателей до и после лечения.

Изменений средних значений лабораторных показателей, отражающих состояние эндотелия и активацию свертывания, в динамике терапии отмечено не было. Умеренное снижение антигена t-PA не носило достоверный характер ($p = 0,21$).

После проведенной комплексной терапии у ликвидаторов с ДЭ (табл. 2.5.5) наблюдалось достоверное увеличение времени образования сгустка в присутствии тромбоцитов и без тромбоцитов ($p < 0,05$) при активации свертывания; время образования более плотного сгустка удлинялось ($p < 0,05$), а скорость его образования при внешней активации снижалась ($p < 0,05$). Кроме того, время образования более плотного сгустка стало достоверно больше как по сравнению с исходным значением, так и по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$).

Таблица 2.5.5

Интегральные показатели состояния гемостаза у ликвидаторов с ДЭ до и после лечения по данным тромбоэластометрии (Хср. \pm σ)

Показатель		Здоровые доноры	Ликвидаторы с ДЭ до лечения	Ликвидаторы с ДЭ после лечения
Nатем	СТ, с	774 \pm 152	744 \pm 120	734 \pm 137
	CFT, с	294 \pm 96	287 \pm 97	290 \pm 89
	MCF, мм	49,9 \pm 5,6	51 \pm 6,6	50,4 \pm 5,8
	Угол альфа, %	44,1 \pm 9,2	45,5 \pm 9,5	45,0 \pm 8,9
Ехтем	СТ, с	62,9 \pm 9,1	52,4 \pm 6,0	56,5 \pm 9,0**§
	CFT, с	88,4 \pm 25,9	95,8 \pm 27,0	107 \pm 32*§
	Угол альфа, %	72,0 \pm 4,5	95,8 \pm 27	70 \pm 32§
	MCF, мм	60,2 \pm 5,9	59,3 \pm 5,37	57,8 \pm 5,7
Iнтем	СТ, с	174,4 \pm 16,6	150 \pm 13,8	158 \pm 21,6***§
	CFT, с	72,7 \pm 16,9	74,8 \pm 17,0	82,9 \pm 25,7
	MCF, мм	60,9 \pm 4,2	61,0 \pm 4,8	59,8 \pm 6,0
	Угол альфа, %	76,3 \pm 2,7	75,6 \pm 3,1	74,4 \pm 3,8
Fивтем	СТ, с	56,9 \pm 8,4	51,8 \pm 5,9	54,7 \pm 7,4§
	MCF, мм	14,9 \pm 3,1	15,3 \pm 5,7	14,6 \pm 3,6

* – $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – после лечения по сравнению со здоровыми донорами;

§ – $p < 0,05$; §§ – $p < 0,01$; §§§ – $p < 0,001$ – сравнение показателей до и после лечения.

РАЗДЕЛ III

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ, СЕРДЦА И МОЗГА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

3.1. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В.Н. Хирманов, М.В. Решетняк, М.Ю. Фролова

Эксперты ВОЗ охарактеризовали метаболический синдром как «пандемию XXI века». В России, по данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины распространенность метаболического синдрома составляет около 20 %. Однако среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, госпитализированных на кардиологическое отделение ВЦЭРМ, распространенность метаболического синдрома достигает 75 %. Это отчасти может быть обусловлено немолодым возрастом этих пациентов (от 42 до 80 лет), который в среднем составляет 61 год. В этом возрасте, как правило, уже проявляются типичные факторы риска, среди которых – гиподинамия, неправильное питание и курение. Эти факторы, наряду с генетической предрасположенностью, а также комплексом специфических факторов воздействия радиационной аварии, способствуют развитию метаболического синдрома.

Метаболический синдром является интегральным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, что обуславливает его важное клиническое значение. При наличии этого патологического состояния риск развития ишемической болезни сердца увеличивается в 3–4 раза, а риск смерти от нее в 2,5–3 раза, риск смерти от какой-либо причины (общая смертность) – в 2 раза, риск развития сахарного диабета 2 типа увеличивается в 3–6 раз [63, 329] по сравнению с пациентами без метаболических нарушений. Этот факт нашел отражение в рекомендациях ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии 3-й пересмотр [32], где метаболический синдром внесен в систему стратификации сердечно-сосудистого риска наряду с сахарным диабетом.

Метаболический синдром, как правило, возникает значительно раньше будущих болезней в их развернутых клинических проявлениях и является потенциально обратимым состоянием. Своевременное выявление и лечение метаболического синдрома приводит значительному улучшению, а, зачастую, и к полному устранению его симптомов и вызванных им сердечно-сосудистых заболеваний.

Определение метаболического синдрома

Общепринятых диагностических критериев метаболического синдрома не существует в связи с отсутствием единого мнения о его патогенезе. Первые диагностические критерии метаболического синдрома были сформулированы Рабочей группой ВОЗ в 1998 г. [135]. В последующем были предложены альтернативные версии (табл. 3.1.1).

Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК) предлагает использовать следующие критерии для диагностики метаболического синдрома, которые отражены в специальных «рекомендациях экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр (2009 г.)» [34]:

Основной критерий – абдоминальное (центральное) ожирение – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

+ 2 из дополнительных критериев:

- Артериальная гипертония ($AD \geq 130/85$ мм рт. ст.).
- Повышение концентрации в плазме триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л).
- Снижение концентрации в плазме холестерина ЛПВП ($<1,0$ ммоль/л у мужчин; $<1,2$ ммоль/л у женщин).
- Повышение концентрации в плазме холестерина ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л.
- Гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л).
- Нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л).

Таблица 3.1.1

Диагностические критерии метаболического синдрома

ВОЗ (1998)	EGIR (1999)	NCEP/ATP III (2001)	ACE (2003)	IDF (2005)	АНА/NHLBI (2005)
<p>СД/гипергликемия натощак или НТГ или ИР (при гиперинсулинемическом эугликемическом тесте) + 2 или более из след. факторов:</p> <p>Абдоминальное ожирение: ИМТ > 30 и/или индекс талия/бедра < 0,9 (М) < 0,85 (Ж);</p> <p>Дислипидемия: ТГ ≥ 1,7 ммоль/л и/или ХС-ЛПВП < 0,9 ммоль/л (М); < 1,0 ммоль/л (Ж);</p> <p>Арт. гипертензия АД > 140/90 мм рт. ст.;</p> <p>МАУ: экскреция микроальбумина > 20 мкг/мин; Альбумин/креатинин ≥ 30 мг/г</p>	<p>ИР – гиперинсулинемия + 2 или более из след. факторов:</p> <p>Абдоминальное ожирение: ОТ ≥ 94 см (М); ≥ 80 см (Ж);</p> <p>Дислипидемия: ТГ ≥ 2,0 ммоль/л и/или ХС-ЛПВП < 1,0 ммоль/л;</p> <p>Арт. гипертензия АД ≥ 140/90 мм рт. ст. на фоне или без лечения;</p> <p>Глюкоза в плазме натощак ≥ 6,1 ммоль/л</p>	<p>3 или более фактора:</p> <p>Абдоминальное ожирение: ОТ > 102 см (М) > 88 см (Ж); ТГ ≥ 1,7 ммоль/л;</p> <p>ХС-ЛПВП < 1,0 ммоль/л (М) и < 1,3 ммоль/л (Ж)</p> <p>Арт. гипертензия АД ≥ 135/85 мм рт. ст. или ее лечение;</p> <p>Глюкоза в плазме натощак ≥ 6,1 ммоль/л</p>	<p>Наличие 2-х осн. + 1 доп. критерия</p> <p>Основные критерии:</p> <p>ИР или абдоминальное ожирение: ОТ > 102 см (М), > 88 см (Ж);</p> <p>ХС-ЛПВП < 1,0 ммоль/л (М), < 1,3 ммоль/л (Ж);</p> <p>ТГ > 1,7 ммоль/л;</p> <p>Арт. гипертензия АД > 130/85 мм рт. ст.</p> <p>Нарушение толерантности к глюкозе</p> <p>Гиперурикемия</p> <p>Доп. критерии:</p> <p>Гиперкоагуляция; поликистоз яичников; дисфункция эндотелия; МАУ; ИБС</p>	<p>Абдоминальное ожирение (европео-иды ОТ ≥ 94 см у М и ≥ 80 см у Ж) + 2 или > из след. факторов (или лечение по поводу них):</p> <p>ТГ ≥ 1,7 ммоль/л;</p> <p>ХС-ЛПВП < 1,0 ммоль/л (М) и < 1,3 ммоль/л (Ж);</p> <p>Арт. гипертензия АД ≥ 135/85 мм рт. ст.</p> <p>Глюкоза в плазме натощак ≥ 5,6 ммоль/л или диагностированный СД 2 типа, ТТГ при этом желателен, но не обязателен</p>	<p>3 или более фактора (или лечение по поводу них):</p> <p>Абдоминальное ожирение (европео-иды) ОТ ≥ 120 см у М и ≥ 88 см у Ж);</p> <p>ТГ ≥ 1,7 ммоль/л;</p> <p>ХС-ЛПВП < 0,9 ммоль/л (М) и < 1,1 ммоль/л (Ж);</p> <p>Арт. гипертензия АД ≥ 135/85 мм рт. ст.</p> <p>Глюкоза в плазме натощак ≥ 5,6 ммоль/л</p>

Примечание. ACE – Американский колледж эндокринологии; АНА/NHLBI – Американская ассоциация сердца/Национальный институт сердца, легких и крови; EGIR – Европейская группа по изучению инсулинорезистентности; IDF – Международная федерация диабета; NCEP/ATP III – программа США «Лечение дислипидемии у взрослых», III пересмотр; АД – артериальное давление; ВОЗ – всемирная организация здравоохранения; Ж – для женщин; ИМТ – индекс массы тела (Кетле); ИР – инсулинорезистентность; М – для мужчин; МАУ – микроальбуминурия; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ОТ – окружность талии; СД – сахарный диабет; ТГ – триглицериды; ТТГ – тест толерантности к глюкозе; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

Формулировка диагноза

Диагноз «метаболический синдром» в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (ВОЗ, 1998 г.) отсутствует. Это обусловлено тем, что первое определение метаболического синдрома и его диагностические критерии были опубликованы позднее. Рубрифицированы лишь артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь) – код I 10 и ожирение – код E 66.9, может быть двойная кодировка (I 10 и E 66.9). В диагнозе перечисляются все составляющие метаболический синдром.

В «Рекомендациях экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр (2009 г.)» обращено внимание на неуместность использования в диагнозе дополнительных определений метаболического синдрома – *неполный* или *полный*, а также – *компенсированный* и *декомпенсированный*. Если выявляются признаки атеросклероза или сахарного диабета, то ситуацию целесообразно расценивать как метаболический синдром, осложненный развитием атеросклероза или сахарного диабета. Артериальная гипертензия при этом синдроме обычно является следствием абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии и носит вторичный характер, т. е. является симптоматической. Исключением являются случаи, когда гипертоническая болезнь возникла до появления признаков метаболического синдрома.

Диагностика метаболического синдрома

Наличие метаболического синдрома можно предположить уже при сборе анамнеза и осмотре пациента. Первое, на что нужно обратить внимание, – это на абдоминальное (син. висцеральное, центральное) ожирение, для которого характерно отложение жира в области живота и верхнего плечевого пояса (по типу «яблоко»). Необходимо уточнить, как изменялась масса тела за последнее время и в прошлом, характер питания (регулярность, кратность, состав пищи, размер порции), степень физической активности (как на работе, так и в свободное время), сколько часов в день пациент проводит сидя. Обязательно нужно выявить наличие наследственной предрасположенности к ожирению, сахарному диабету, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, вредных привычек (курение и злоупотребление алкоголем). Необходимо обращать внимание на следующие характерные жалобы: частые головные боли, усталость,

раздражительность, слабость, снижение работоспособности, нарушения сна, дискомфорт в области сердца, сухость во рту, жажда, увеличение массы тела, повышенный аппетит.

Выявление ожирения

Для оценки наличия и степени ожирения, а также связанного с ним сердечно-сосудистого риска наиболее часто используется расчет *индекса массы тела по Кетле*: $ИМТ = \frac{\text{масса тела(кг)}}{\text{рост}^2(\text{м})}$ (табл. 3.1.2).

Таблица 3.1.2

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997 г.)

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

У ликвидаторов с метаболическим синдромом, обследованных во ВЦЭРМ в 2007–2009 гг., среднее значение индекса массы тела составило $(30,0 \pm 4,6)$ кг ($n = 171$), превышение нормальных показателей индекса массы тела наблюдалось у 91,1 % ликвидаторов. Избыточная масса тела ($ИМТ = 25–29,9$ кг/м²) выявлена у 35,6 % ликвидаторов, а ожирение ($ИМТ \geq 30,0$ кг/м²) диагностировано у 55,6 % ликвидаторов, причем ожирение I степени – у 40,0 % ($ИМТ = 30–34,9$ кг/м²), ожирение II степени – у 8,9 % ($ИМТ = 35–39,9$ кг/м²), ожирение III степени ($ИМТ > 40,0$ кг/м²) – у 6,7 %.

При метаболическом синдроме наибольшее значение имеет абдоминальный (центральный, висцеральный) тип ожирения, подтвердить наличие которого поможет *измерение окружности талии*, которое проводят в положении стоя, в конце обычного выдоха. Точка измерения находится на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер (не обязательно на уровне пупка). При окружности талии более 94 см у

мужчин и > 80 см у женщин можно утверждать о наличии у пациента абдоминального типа ожирения (International Diabetes Federation, 2005). Измерив дополнительно окружность бедер, можно рассчитать *отношение окружности талии (ОТ, в см), к окружности бедер (ОБ, в см)*. При наличии абдоминального ожирения этот показатель составляет более 1,0 у мужчин и более 0,8 у женщин. Окружность талии рассматривается как самостоятельный признак абдоминального ожирения и косвенно указывает на наличие инсулинорезистентности. Коэффициент ОТ/ОБ обладает меньшей диагностической значимостью.

По данным ВЦЭРМ (2007–2009 гг.), у ликвидаторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями абдоминальное ожирение по результатам измерения окружности талии выявляется в 67,1 % случаев. У пациентов с метаболическим синдромом (абдоминальное ожирение в 100 % случаев) средний показатель окружности талии составляет $(106,5 \pm 10,4)$ см ($n = 168$).

Более точно определить массу абдоминального жира позволяют методы компьютерной и магнитно-резонансной томографии, денситометрия.

Диагностика нарушений липидного обмена

Всем пациентам с метаболическим синдромом необходимо определять концентрации в плазме не только общего холестерина, но и триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, так как изменение именно этих липидных параметров характерно для метаболического синдрома. По данным ВЦЭРМ (2007–2009 гг.) у ликвидаторов с метаболическим синдромом, не принимающих гиполипидемических препаратов, превышение оптимальной концентрации холестерина наблюдается в 69 % случаев и в среднем составляет $(5,7 \pm 0,9)$ ммоль/л. Наиболее часто у ликвидаторов с метаболическим синдромом (в 69 % случаев) встречается снижение концентрации холестерина ЛПВП, выполняющего «защитную» роль в процессах атерогенеза [в среднем концентрация холестерина ЛПВП у ликвидаторов с метаболическим синдромом составляет $(1,06 \pm 0,33)$ ммоль/л, $n = 183$]. Концентрация триглицеридов в плазме крови в среднем составляет $(1,9 \pm 1,7)$ ммоль/л ($n = 183$), гипертриглицеридемия наблюдается в 25 %. Повышение концентрации холестерина ЛПНП выявляется в 37,5 % [среднее значение $(3,8 \pm 0,9)$ ммоль/л, $n = 184$], а холестерина ЛПОНП – в 25 %

случаев [среднее значение $(0,83 \pm 0,52)$ ммоль/л]. Превышение значения индекса атерогенности свыше 3,1 наблюдается в 88 % случаев. Таким образом, подавляющему большинству ликвидаторов с метаболическим синдромом (87,5 %) необходима коррекция дислипидемии.

Диагностика нарушений углеводного обмена

Для диагностики нарушений углеводного обмена используется стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (пероральный тест толерантности к глюкозе). Этот тест позволяет выявить и четко разграничить сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе (рассматривается как преддиабетическое состояние), нарушение гликемии натощак и норму. Диагностическое значение имеют концентрации глюкозы в плазме крови натощак и через 2 ч после перорального приема 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды (табл. 3.1.3).

По данным ВЦЭРМ, нарушения углеводного обмена у ликвидаторов с метаболическим синдромом выявляются в 81,1 % случаев. Из них на долю сахарного диабета 2-го типа приходится почти половина – 43,3 %, нарушение толерантности к глюкозе встречается у 36,7 % ликвидаторов, а нарушенная гликемия натощак – у 20 % ликвидаторов.

Диагностика инсулинорезистентности и гиперинсулинемии

Для выявления и оценки инсулинорезистентности и гиперинсулинемии используются как прямые, так и непрямые методы.

Непрямые методы направлены на оценку эффектов эндогенного инсулина. К ним относятся: пероральный глюкозотолерантный тест, внутривенный глюкозотолерантный тест и различные индексы.

При проведении прямых методов оцениваются эффекты экзогенно введенного инсулина на метаболизм глюкозы. К ним относятся: инсулиновый тест толерантности, эугликемический гиперинсулинемический «клэмп»-тест и инсулиновый супрессивный тест.

Золотым стандартом измерения чувствительности тканей к инсулину является эугликемический гиперинсулинемический «клэмп»-тест, предложенный R.A. DeFronzo в 1979 г. Суть метода заключается в постоянной инфузии инсулина со скоростью 1 МЕ/мин на 1 кг массы тела с одновременными повторными инфузиями глюкозы в дозе, обеспечивающей поддержание ее концентрации в плазме крови на эугликемическом уровне. По достижении равновесного со-

стояния (не ранее чем через 2 ч), когда скорость введения глюкозы становится равной скорости ее потребления организмом, производится расчет коэффициента утилизации (М-индекса), как среднего арифметического из 10-12 дискретных значений скорости инфузии глюкозы, деленного на массу тела обследуемого за 1 мин [мг/кг • мин]. Этот показатель характеризует чувствительность тканей к инсулину. Преимуществом данного метода является возможность точной количественной оценки индекса чувствительности к инсулину в условиях стабильного уровня гликемии. Однако из-за сложности выполнения, инвазивности и необходимости специально обученного персонала и специального оборудования данный метод не подходит для широкого клинического применения.

Таблица 3.1.3

Критерии диагностики сахарного диабета и других видов гипергликемии (ВОЗ, 1999 г.).

Концентрация глюкозы (ммоль/л)			
Условия определения	Цельная кровь		Плазма
	Венозная	Капиллярная	Венозная
<i>Норма</i>			
Натощак	3,3–5,5	3,3–5,5	4,0–6,1
Через 2 ч после ГТТ	< 6,7	< 7,8	< 7,8
<i>Сахарный диабет</i>			
Натощак	≥ 6,1	≥ 6,1	≥ 7,0
Через 2 часа после ГТТ или через 2 часа после приема пищи (постприандиальная гликемия)	≥ 10,0	≥ 11,1	≥ 11,1
Случайное определение гликемии в любое время дня вне зависимости от времени приема пищи	≥ 10,0	≥ 11,1	≥ 11,1
<i>Нарушенная толерантность к глюкозе</i>			
Натощак (если определяется)	< 6,1	< 6,1	< 7,0
Через 2 часа после ГТТ	6,7–10,0	7,8–11,1	7,8–11,1
<i>Нарушенная гликемия натощак</i>			
Натощак	≥ 5,6	≥ 5,6	≥ 6,1
	< 6,1	< 6,1	< 7,0
Через 2 часа (если определяется)	< 6,7	< 7,8	< 7,8

Примечание: ГТТ – глюкозотолерантный тест.

Пероральный глюкозотолерантный тест заключается в измерении концентрации глюкозы и инсулина в плазме натощак и через 30, 60, 90 и 120 мин после приема внутрь пациентом 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды. Оценивается концентрация инсулина натощак и после нагрузки. Увеличение концентрации инсулина в плазме свидетельствует о наличии инсулинорезистентности.

Внутривенный глюкозотолерантный тест, или *инсулин-модифицированный тест толерантности к внутривенно вводимой глюкозе*. Преимуществом данного теста является то, что в отличие от перорального глюкозотолерантного теста абсорбция глюкозы происходит быстрее и не зависит от состояния и функционирования кишечной стенки. Тест проводится не менее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Методика проведения теста: внутривенно струйно в течение 2 мин вводится 40 % раствор глюкозы из расчета 0,3 г/кг массы тела; через 20 мин после введения глюкозы – инсулин короткого действия внутривенно струйно из расчета 0,03 ЕД/кг массы тела. Заборы крови для определения концентрации в плазме глюкозы, инсулина и С-пептида проводятся за 10 и 5 мин до введения глюкозы и на 2-, 4-, 8-, 19-, 22-, 25-, 27-, 30-, 40-, 50-, 70-, 90-й и 180-й минуте после введения глюкозы). Этот тест позволяет воспроизвести нормальную физиологическую модель действия инсулина и позволяет оценить обе фазы секреции инсулина.

Индекс НОМА IR (Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance).

$$\text{НОМА IR} = \frac{\text{инсулин* (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза** (ммоль/л)}}{22,5}$$

В норме этот показатель составляет около 1, при наличии инсулинорезистентности, как правило, превышает 2,5. Используется наиболее часто, так как его легко рассчитать, хорошо коррелирует с клэмп-тестом. У ликвидаторов с метаболическим синдромом расчетный индекс НОМА IR в среднем составил 2,88, однако только у 34 % ликвидаторов значения этого индекса превысили 2,5.

Гликемический индекс Caro.

$$\text{Caro} = \frac{\text{глюкоза** (ммоль/л)}}{\text{инсулин* (мкЕд/мл)}}$$

В норме составляет более 0,33.

Количественный индекс инсулиночувствительности QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index).

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{[\log \text{инсулин}^* (\text{мкЕд/мл}) + \log \text{глюкоза}^{**} (\text{мг/дл})]}$$

В норме – более 0,300. Используется для измерения чувствительности к инсулину.

Индекс FGIR специфичен для определения инсулиночувствительности.

$$\text{FGIR} = \frac{\text{глюкоза}^{**} (\text{мг/дл})}{\text{инсулин}^* (\text{мкЕд/мл})}$$

При наличии инсулинорезистентности значения FGIR-индекса < 7.

* Инсулин = иммунореактивный инсулин натощак; ** глюкоза = глюкоза плазмы натощак

Косвенным признаком инсулинорезистентности можно также считать *базальную концентрацию инсулина в плазме крови (базальная инсулинемия)*: чем этот показатель выше, тем более выражена инсулинорезистентность тканей. У ликвидаторов с метаболическим синдромом среднее значение базальной инсулинемии составляет $(9,9 \pm 7,9)$ ммоль/л ($n = 118$). По данным ВЦЭРМ, *повышение концентрации С-пептида натощак 1,2 ммоль/л и более* у ликвидаторов с метаболическим синдромом наблюдается в 24 % случаев, что также может рассматриваться в качестве критерия инсулинорезистентности (Зимин Ю.В., 1998).

Диагностика артериальной гипертонии

Артериальное давление оценивается общепринятым методом по Короткову либо методом суточного мониторирования. В отличие от метода Короткова суточное мониторирование артериального давления позволяет изучить суточный профиль, вариабельность, степень ночного снижения и утреннего подъема артериального давления, а также выявить феномен «белого халата», что уменьшает риск гипердиагностики. Характерными чертами артериальной гипертензии при метаболическом синдроме являются значительно выражен-

ные суточные нарушения ритма артериального давления, повышенная вариабельность артериального давления и отсутствие его адекватного снижения в ночные часы. По данным ВЦЭРМ (2009 г.) у ликвидаторов с метаболическим синдромом артериальная гипертензия (на основании данных суточного мониторирования артериального давления) встречается практически во всех случаях (95 %), в среднем цифры артериального давления составляют около 150/88 мм рт. ст. (n = 111).

Диагностика других ассоциированных с метаболическим синдромом заболеваний и патологических состояний

Согласно рекомендациям экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (2009 г.), гиперурикемия не относится к основным критериям метаболического синдрома. Однако при этом заболевании гиперурикемия встречается довольно часто, что нашло свое отражение в критериях диагностики метаболического синдрома Американского колледжа эндокринологии (ACE, 2003), где гиперурикемия является одним из основных критериев. Поэтому определение концентрации мочевой кислоты в плазме при метаболическом синдроме с целью выявления гиперурикемии должно проводиться всем пациентам. У ликвидаторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обследованных на отделении кардиологии ВЦЭРМ в 2007–2009 гг., гиперурикемия выявлялась в 30,1 % случаев. Однако при наличии метаболического синдрома частота гиперурикемии достигала 54 %, а концентрация мочевой кислоты в плазме крови натощак в среднем составила (409 ± 84) мкмоль/л ($p < 0,001$, n = 66), в то время как при отсутствии этого синдрома концентрация мочевой кислоты в плазме крови значительно меньше: в среднем (347 ± 74) мкмоль/л (n = 58).

В последние годы важную роль этиологического фактора метаболического синдрома приобретает избыточное употребление фруктозы в пищу, что приводит к многочисленным неблагоприятным метаболическим последствиям: прогрессированию сахарного диабета и его осложнений, развитию ожирения, гипертензии, гипертриглицеридемии, неалкогольной жировой болезни печени, гиперурикемии [217].

Исследование концентрации фруктозы в плазме крови натощак может проводиться для выявления *гиперфруктоземии*, которая свидетельствует об избыточном употреблении этого пищевого ин-

гредиаента. У ликвидаторов с метаболическим синдромом, госпитализированных на кардиологическое отделение ВЦЭРМ, концентрация фруктозы в плазме крови натощак в среднем составляет $(0,8 \pm 0,98)$ ммоль/л ($n = 35$), что значительно превышает нормальные показатели: натощак у здоровых людей концентрация фруктозы в плазме менее 1 мг/дл или 0,03 ммоль/л [107].

Повышение концентрации неэтерифицированных жирных кислот в плазме крови является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии и внезапной смерти. Часто повышение концентрации НЭЖК в плазме крови наблюдается при метаболическом синдроме. *Определение концентрации неэтерифицированных жирных кислот в плазме крови* натощак может использоваться для диагностики метаболического синдрома (в качестве дополнительного критерия), а также для оценки прогноза заболевания. У ликвидаторов с метаболическим синдромом, госпитализированных на кардиологическое отделение ВЦЭРМ в 2007–2009 гг., концентрация НЭЖК в плазме крови в среднем составляла $(0,55 \pm 0,26)$ ммоль/л ($n = 177$). Повышение концентрации НЭЖК в плазме натощак (свыше 0,9 ммоль/л) наблюдалось у 16,9 % ликвидаторов.

При наличии атерогенной дислипидемии дополнительно возможно *определение содержания в плазме крови апопротеина В (или не-ЛПВП холестерина), мелких частиц липопротеинов низкой плотности*, так как для метаболического синдрома характерно повышение этих показателей. У ликвидаторов с метаболическим синдромом средняя концентрация апопротеина В в плазме крови в среднем составляет $(1,09 \pm 0,28)$ г/л (в норме содержание апопротеина В составляет 0,46–1,42 г/л), повышение концентрации апопротеина В в плазме крови у этой категории больных наблюдается лишь в 12,5 % случаев.

Для оценки протромботического статуса целесообразно определить содержание в плазме крови фибринолитических факторов (*ингибитор активатора плазминогена-1*) и факторов свертывания (*фибриноген*). При метаболическом синдроме наблюдается повышение этих показателей.

Для оценки провоспалительного статуса целесообразно определение концентрации в плазме крови *С-реактивного белка, а также воспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опу-*

холи-а). При метаболическом синдроме наблюдается повышение этих показателей. У 50 % ликвидаторов с метаболическим синдромом концентрация С-реактивного белка в плазме крови превышает нормальные показатели для пациентов с наличием кардиальной патологии (менее 2,5 мг/л) и в среднем составляет $(4,3 \pm 5,1)$ мг/л ($n = 181$). Это указывает на высокий сердечно-сосудистый риск и частое наличие хронического субклинического воспаления у данной категории больных.

Исследование *эндотелиальной дисфункции* и выявление *микроальбуминурии* при метаболическом синдроме могут проводиться для уточнения сосудистых нарушений. У ликвидаторов с метаболическим синдромом часто (30 % случаев) выявляется микроальбуминурия (более 15 мг/л). В среднем этот показатель составляет (21 ± 36) мг/л ($n = 177$).

Определение концентрации в плазме крови *лептина* и *адипонектина* используется для оценки регуляции пищевого поведения, течения заболевания и риска развития осложнений. По данным ВЦЭРМ (2008–2009 гг.), у ликвидаторов без метаболического синдрома концентрация лептина в плазме крови в среднем составляет $(2,8 \pm 3,5)$ нг/мл ($n = 39$), что соответствует нормальным значениям (2,0–5,6 нг/мл). Однако у ликвидаторов с метаболическим синдромом концентрация лептина в плазме крови в среднем составляет $(12,7 \pm 21,3)$ нг/мл ($n = 121$), что значительно превышает нормальные показатели. Гиперлептинемия у ликвидаторов с метаболическим синдромом встречается в 75 % случаев, что указывает на частое наличие лептинорезистентности у этой категории больных. Концентрация адипонектина в плазме крови у ликвидаторов с метаболическим синдромом в среднем составляет $(11,5 \pm 9,8)$ мг/мл ($n = 58$), что соответствует нормальным показателям (12–30 мг/л у женщин и 8–30 мг/л у мужчин в плазме крови). Гипоадипонектинемия встречалась нечасто – в 12 % случаев.

Для детальной оценки характера распределения жировой ткани используются методы компьютерной, магнитнорезонансной томографии или денситометрии (программа total body).

Для диагностики неалкогольного стеатоза/стеатогепатита печени необходимо определение уровня печеночных ферментов и ультразвуковое исследование печени.

Для диагностики синдрома поликистозных яичников у женщин используются ультразвуковое исследование органов малого таза и определение концентрации половых гормонов.

Для выявления андрогенного дефицита и возрастного гипогонадизма у мужчин – определение концентрации половых гормонов.

Дифференциальная диагностика

Многие симптомы, характерные для метаболического синдрома, встречаются также при болезни и синдроме Иценко–Кушинга, гипотиреозе и других эндокринных заболеваниях. Отличить эти заболевания можно на основании характерных, специфических для них признаков (связанных с кортизолизмом, альдостеронизмом и т.д.) или необычного (прогрессирующего, иногда кризового и т.д.) течения заболевания. При достаточных на то основаниях используют дополнительные исследования – методы визуализации надпочечников и гипофиза (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), а также измерение концентраций гормонов (соответственно предполагаемому заболеванию – адренокортикотропный гормон, кортизол, альдостерон, катехоламины, тиреотропный гормон), концентрации которых при наличии эндокринной патологии превышают норму в десятки раз и более.

Полученные в ВЦЭРМ в 2007–2010 гг. данные свидетельствуют о высокой (75 %) распространенности метаболического синдрома среди ликвидаторов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Более половины (55,6 %) ликвидаторов с метаболическим синдромом имеют клинически выраженное ожирение. Практически у всех этих пациентов встречается артериальная гипертензия (95 %). Довольно часто выявляется гиперлептинемия (75 %). Большинству из этих пациентов необходима коррекция дислипидемии (87,5 %), дисгликемии (81,1 %) и гиперурикемии (53,7 %). Наиболее характерным для дислипидемии при метаболическом синдроме у ликвидаторов является снижение концентрации холестерина ЛПВП, выполняющего «защитную» роль в атерогенезе. Среди нарушений углеводного обмена чаще встречается сахарный диабет 2-го типа (43,3 %).

Лечение метаболического синдрома

Лечение метаболического синдрома, по своей сути, является профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений и во многом зависит от глубокого понимания врачом природы мета-

бологического синдрома, знания механизмов действия лекарственных препаратов, применяемых для его лечения. Выбор тактики ведения больных с метаболическим синдромом должен зависеть от выраженности и доминирования тех или иных его проявлений и степени сердечно-сосудистого риска. Целью лечения метаболического синдрома является достижение целевых значений его основных компонентов (табл. 3.1.4).

Первостепенное значение в лечении метаболического синдрома отводится устранению дефектов образа жизни: избыточной массы тела, неправильного питания, гиподинамии, курения и злоупотребления алкоголем, психоэмоциональных перегрузок. Зачастую этих мероприятий бывает достаточно для того, чтобы со временем полностью устранить все проявления метаболического синдрома. Однако в ситуации, когда немедикаментозные методы лечения недостаточно эффективны, имеются осложнения метаболического синдрома или же пациент не желает изменить свой образ жизни настолько, насколько это необходимо, целесообразно прибегнуть к медикаментозной терапии. При выборе препарата необходимо учитывать его метаболические эффекты, не назначать препараты, понижающие чувствительность тканей к инсулину, добиваться коррекции ассоциированных метаболических нарушений. При наличии специфических осложнений следует заняться их лечением и вторичной профилактикой.

Таблица 3.1.4

Терапевтические цели и тактика лечения основных компонентов метаболического синдрома [192].

Метаболическое нарушение	Терапевтические цели	Рекомендации
Абдоминальное ожирение	Снижение массы тела на 10 % в течение 1 года, затем последующее ее снижение или поддержание	Ограничение калорий, изменение образа жизни*
Холестерин ЛПНП	Целевые значения: <i>при высоком риске</i> < 2,6 ммоль/л (без гиполлипидемической терапии); < 1,8 ммоль/л (на фоне гиполлипидемической терапии); <i>при умеренно-высоком</i>	При <i>высоком риске</i> необходимо изменить образ жизни* с одновременным приемом гиполлипидемических препаратов (статины) для достижения рекомендуемых целевых значений. При <i>умеренно-высоком риске</i> необходимо изменить образ жизни*; при

Метаболическое нарушение	Терапевтические цели	Рекомендации
	<i>риске</i> < 3,4 ммоль/л (без гиполипидемической терапии), < 2,6 ммоль/л (на фоне гиполипидемической терапии); <i>при умеренном риске</i> < 4,1 ммоль/л	необходимости (если холестерин ЛПНП > 3,4 ммоль/л) – прием гиполипидемических препаратов (статины) для достижения рекомендуемых целевых значений. При <i>умеренном риске</i> необходимо изменить образ жизни*; при необходимости (если холестерин ЛПНП > 4,1 ммоль/л) – гиполипидемическая терапия (статины) для достижения рекомендуемых целевых значений
Гипетриглицеридемия или снижение концентрации холестерина ЛПВП	Нет убедительных данных для постановки цели	Для пациентов с <i>высоким риском</i> – лечение фибратами (предпочтительно фенофибрат) или никотиновой кислотой
Повышение артериального давления	Целевые значения: < 130/85 мм рт. ст.; < 130/80 мм рт. ст. – для пациентов с сахарным диабетом или хроническими заболеваниями почек	Изменение образа жизни* и при необходимости достижения целевых значений АД – антигипертензивная терапия (монотерапия или, при ее неэффективности, комбинированная антигипертензивная терапия)
Повышение концентрации глюкозы в плазме крови натощак	Глюкоза натощак ≤ 5,5 ммоль/л (капиллярная) или ≤ 6,1 ммоль/л (венозная плазма); гликозилированный гемоглобин < 7 % для пациентов с сахарным диабетом	Изменение образа жизни* и, при необходимости достижения целевых значений глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина, гипогликемическая лекарственная терапия
Склонность к тромбозам	Устранение склонности к тромбозам	При <i>высоком риске</i> начать терапию низкими дозами аспирина (при наличии противопоказаний – решить вопрос о назначении клопидогреля). При <i>умеренном риске</i> – решить вопрос о назначении аспирина в низких дозах

Примечание. Высокий риск – это наличие установленного диагноза атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, сахарного диабета или риск развития ИБС в течение 10 лет ≥ 20 %;

Умеренно-высокий риск – это риск развития ИБС в течение 10 лет = 10–20 %;

Умеренный риск – это пациенты с метаболическим синдромом, но риск развития ИБС в течение 10 лет < 10 %.

* Изменение образа жизни включает: снижение массы тела, регулярные физические упражнения, антиатерогенная диета.

Немедикаментозные методы лечения метаболического синдрома

В многочисленных исследованиях было убедительно показано, что снижение массы тела у больных с метаболическим синдромом приводит к достоверному уменьшению кардиоваскулярных рисков: снижается артериальное давление, улучшаются показатели липидного обмена, значительно снижается риск развития сахарного диабета 2-го типа (исследования DPS и т. д.). Поэтому огромная роль в лечении метаболического синдрома принадлежит модификации образа жизни.

Однако многие пациенты не до конца понимают всю опасность своего состояния и необходимость изменения образа жизни, а большинство из них просто не в состоянии самостоятельно заново освоить здоровый образ жизни. Цель врача в данном случае — сформировать у больного устойчивую мотивацию, направленную на длительное выполнение рекомендаций по питанию, физическим нагрузкам, приему лекарственных препаратов. Необходимо обучение больных, лучше, если оно будет осуществляться в рамках школ здорового образа жизни. Такие школы должны создаваться и при диспансерах, в которых наблюдаются ликвидаторы аварии на ЧАЭС.

Двигательная активность и ее лечебные эффекты

По оценкам G. Reaven, примерно у 25 % лиц, ведущих мало-подвижный образ жизни, имеет место инсулинорезистентность тканей. Регулярные физические тренировки способствуют повышению чувствительности тканей к действию инсулина (за счет улучшения кровоснабжения мышц, развитию в них микрососудов, усилению потребления мышцами глюкозы, увеличению числа рецепторов к инсулину), снижению массы тела и нормализации артериального давления. Даже если регулярные тренировки не приводят к снижению массы тела, а увеличить их интенсивность не представляется возможным, то это не должно служить поводом для их прекращения. G.E. Duncan и соавт. [203] было показано, что регулярные физические тренировки, которые не способствовали снижению массы тела, у пациентов с преддиабетом приводят к снижению риска развития сахарного диабета 2-го типа более чем на 50 % (с 11 до 4,8 %).

Ходьба – самый простой, но достаточно эффективный способ повысить физическую активность. За 1 час ходьбы расходуется 400 ккал. Для достижения терапевтического эффекта достаточно ежедневно практиковать 30–40-минутную интенсивную ходьбу на све-

жем воздухе или 3–4 раза в неделю проводить 20–30-минутные пробежки. Кроме того, ежедневная ходьба в течение 20–30 минут на свежем воздухе приводит к снижению уровня систолического/диастолического артериального давления на 5–7/2–3 мм рт. ст. в течение последующих 6–8 ч. Гипотензивный эффект связан с восстановлением в подобных условиях способности артерий к саморегуляции тонуса, в частности, за счет улучшения функции эндотелия.

В качестве конкретного совета пациенту можно порекомендовать, например, ходить пешком до работы и обратно (или часть этого расстояния), совершать прогулки во время обеденного перерыва на работе и перед сном. Выходные дни использовать для выезда за город – в лес (лыжная прогулка, поход за грибами – в зависимости от сезона), на дачу (работа на приусадебном участке). Очень полезны занятия спортивными играми, велосипедные прогулки и плавание. Следует поощрять выполнение упражнений на преодоление сопротивления (т.е. изометрические) 2 раза в неделю. Врач должен не только дать подобные советы, но и проконтролировать их выполнение – поинтересоваться об этом при очередном визите пациента, а также приветствовать позитивные перемены в образе жизни.

Питание при метаболическом синдроме

Правильное питание важно для коррекции всех без исключения компонентов метаболического синдрома. Диета таких больных должна не только обеспечивать снижение массы тела, но и способствовать нормализации имеющихся обменных нарушений и артериального давления. Необходимо ограничение калорийности пищи, которое должно быть приемлемым для длительного (многолетнего и даже пожизненного) применения – не вызывать тяжелое чувство голода, депрессию, снижение работоспособности и самочувствия и не наносить вреда здоровью. Особенно следует подчеркнуть, что голодание и даже отдельные пропуски пищи неприемлемы. Голодание опасно из-за того, что быстрый распад жировой ткани сопровождается нарастанием в крови концентраций неэтерифицированных жирных кислот, что приводит к многочисленными неблагоприятными метаболическими эффектами. Кроме того, компенсаторно снижается скорость основного обмена, поэтому после прекращения голодания больные обычно быстрыми темпами набирают массу тела, так что она вскоре обычно уже превышает исходную.

Оптимальным является снижение калорийности пищи на 500-600 ккал от суточной потребности пациента в калориях с учетом его физической активности. Для расчета суточной потребности пациента в калориях необходимо вычислить показатель базальной потребности в энергии (БПЭ) с использованием уравнения Харриса–Бенедикта:

$$\begin{aligned} \text{мужчины} - \text{БПЭ (ккал)} &= 66,47 + (13,75 \times W) + (5,0 \times H) - (6,77 \times A); \\ \text{БПЭ (кДж)} &= 278 + (57,5 \times W) + (20,92 \times H) - (28,37 \times A); \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{женщины} - \text{БПЭ (ккал)} &= 65,51 + (9,56 \times W) + (1,85 \times H) - (4,67 \times A); \\ \text{БПЭ (кДж)} &= 274,1 + (40,0 \times W) + (7,74 \times H) - (19,68 \times A), \end{aligned}$$

где W – фактическая масса тела (кг); H – рост (см); A – возраст (годы). 1 ккал = 4,184 кДж; 1 кДж = 0,239 ккал

При расчете фактического расхода энергии необходимо учитывать фактор активности. При низкой физической активности БПЭ увеличивается на коэффициент 1,2, при умеренной активности – на 1,4, при высокой активности – на 1,6.

В течение первого года терапии наиболее оптимальным является снижение веса на 7–10 % от исходной массы тела, однако не более чем на 2–4 кг в месяц.

Питание должно быть частым, небольшими порциями (обычно три основных приема пищи и 2–3 промежуточных). Последний прием пищи — не позднее чем за 1,5–2 ч до сна.

При выборе рациона следует пользоваться таблицами пищевой ценности продуктов питания. На долю жиров должно приходиться не более 30 % от общей калорийности, причем $\frac{1}{3}$ – на жиры животного происхождения, $\frac{2}{3}$ – на растительные жиры. Доля углеводов должна составлять около половины, в основном за счет сложных углеводов с низким гликемическим индексом (цельнозерновые продукты, овощи, фрукты, богатые пищевыми волокнами). Оставшиеся 15–20 % суточного рациона должны приходиться на белки. Не менее 1–2 раз в неделю следует употреблять рыбу, а фрукты и овощи – ежедневно (желательно во время каждого приема пищи). Допустимое количество сладких фруктов зависит от степени нарушения углеводного обмена: при наличии сахарного диабета 2-го типа их следует резко ограничить. Также целесообразно снизить употребление поваренной соли до 2–3 г/сут.

Для того, чтобы реально оценить пищевое поведение, выявить и скорректировать дефекты питания пациенту с метаболическим синдромом, следует рекомендовать вести дневник питания. В нем должны быть отражены (1–2 раза в неделю) количество и время приемов пищи за день, размер и состав порций, а также масса тела и окружность талии.

Очень умеренное употребление алкоголя (в основном это относится к красному сухому вину в количестве до 1-2 бокалов в сутки) в тех случаях, когда это не противопоказано (болезни печени, сахарный диабет, высокий риск жизнеопасных нарушений ритма, нестабильная стенокардия, выраженная сердечная недостаточность), может повышать чувствительность тканей к инсулину и позитивно влиять на прогноз сердечно-сосудистых осложнений. Однако употребление алкоголя в больших количествах способствует ухудшению течения метаболического синдрома и связанных с ним заболеваний. Поэтому у пациентов со склонностью к злоупотреблению алкоголем, которые нередко встречаются среди ликвидаторов, разумнее рекомендовать полностью отказаться от его употребления. Рекомендации по изменению образа жизни у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от превалирования того или иного метаболического нарушения суммированы в табл. 3.1.5.

Таблица. 3.1.5

Практические рекомендации по изменению образа жизни у пациентов с метаболическим синдромом [175].

Метаболическое нарушение	Мероприятия по изменению образа жизни	Практические рекомендации
Абдоминальное ожирение	Снижение массы тела	Уменьшение размера порции с целью снижения количества потребляемых калорий
	Увеличение физической активности	Физические нагрузки умеренной интенсивности 30 мин ежедневно
Гипетриглицеридемия	Снижение веса	Уменьшение размера порции с целью снижения количества потребляемых калорий
	Увеличение физической активности	Физические нагрузки умеренной интенсивности 30 мин ежедневно
	Увеличение употребления продуктов с низ-ким гликемическим индексом	Замена рафинированных углеводов (белый хлеб, картофель, макаронные изделия) бобовыми, цельнозерновыми продуктами и мононенасыщенными жирами (орехи, авокадо, оливковое и рапсовое масло)

	Снижение общего количества потребляемых углеводов	Заменить газированные напитки и соки обычной водой, минеральной водой и диетическими напитками.
	Увеличение употребления ω -3 жирных кислот	Употребление рыбы как минимум 1 раз в неделю
	Ограничить употребление алкоголя	Максимум 2 порции алкоголя* в день для мужчин и 1 порция алкоголя* в день для женщин
Низкие концентрации холестерина ЛПВП	Снижение массы тела	Уменьшение размера порции с целью снижения количества потребляемых калорий
	Увеличение физической активности	Физические нагрузки умеренной интенсивности 30 мин ежедневно
	Увеличение потребления мононенасыщенных жиров	Употреблять рыбу, орехи и авокадо. Использовать оливковое или рапсовое масло при приготовлении салатов и другой пищи
	Прекращение курения	Присоединиться к программе отказа от курения
Повышенное артериальное давление	Снижение массы тела	Уменьшение размера порции с целью снижения количества потребляемых калорий
	Увеличение физической активности	Физические нагрузки умеренной интенсивности 30 мин ежедневно
	Уменьшить употребление насыщенных жиров	Отдавать предпочтение молочным продуктам с низкой жирностью и снизить употребление красного мяса, масла и продуктов из цельного молока
	Снизить употребление натрия	Ограничить употребление натрия до 2,4 г в (или 6 г соли) в день за счет использования большего количества приправ в приготовлении пищи; употреблять продукты с низким содержанием натрия; убрать солонку
	Увеличить употребление фруктов	Употреблять более 5 порций фруктов и овощей каждый день
	Увеличить употребление обезжиренных молочных продуктов	Употреблять 3 порции обезжиренных или маложирных молочных продуктов ежедневно
	Ограничить употребление алкоголя	Максимум 2 порции алкоголя* в день для мужчин и 1 порция алкоголя* в день для женщин
Повышенные концентрации глюкозы в плазме крови натощак	Снижение массы тела	Уменьшение размера порции с снижения количества потребляемых калорий
	Увеличение физической активности	Физические нагрузки умеренной интенсивности 30 мин ежедневно
	Снизить общее количество потребляемых углеводов; заменить углеводы мононенасыщенными жирами	Заменить мучные продукты на цельнозерновые (овсяные хлопья, бурый рис, кукуруза и цельная пшеница) и мононенасыщенные жиры (орехи, авокадо, рапсовое и оливковое масло)
	Увеличить употребление пищевых волокон (более 30 г в день)	Добавить бобовые и фрукты, богатые растворимыми волокнами.

* 1 порция алкоголя эквивалентна 20 мл этанола или 40–45 мл водки (коньяка) или 360 мл пива или 150 мл вина

Медикаментозная терапия. Препараты, применяемые для лечения ожирения

Лекарственные препараты, снижающие массу тела, как правило, применяются тогда, когда повышение физической активности и гипокалорийная диета оказались для этого мало- или неэффективными.

В настоящее время для медикаментозного лечения ожирения при метаболическом синдроме в основном применяется препарат периферического действия орлистат или препарат центрального действия сибутрамин.

Благодаря сходству с триглицеридами, *орлистат* при приеме внутрь связывается с панкреатической липазой и обратимо ее ингибирует. В результате нарушается расщепление пищевых жиров и примерно на 30 % уменьшается их всасывание из желудочно-кишечного тракта. Прием орлистата у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом сопровождается значительным снижением массы тела и окружности талии, артериального давления, концентрации в плазме общего холестерина, повышением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности, а также уменьшением концентрации в плазме инсулина натощак и снижением риска развития сахарного диабета 2-го типа. У больных с сахарным диабетом 2-го типа на фоне приема орлистата улучшается компенсация сахарного диабета (исследование XENDOS). Препарат применяется у тех, кто предпочитает жирную пищу, при переизбытке углеводов – неэффективен. Принимают внутрь по 120 мг 3 раза в сутки.

Сибутрамин – селективный ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина, является анорексигенным средством центрального действия. Уменьшает аппетит и снижает количество потребляемой пищи, а также увеличивает термогенез. Снижение массы тела при приеме сибутрамина сопровождается увеличением концентрации в сыворотке крови холестерина липопротеинов высокой плотности и снижением количества триглицеридов (исследование STORM). У больных с сахарным диабетом 2-го типа с ожирением снижается средний уровень гликозилированного гемоглобина. Сибутрамин используется у пациентов с повышенным аппетитом, которым трудно постоянно ограничивать себя в еде. Антидепрессивное действие сибутрамина, механизм действия которого близок к механизму действия антидепрессантов, оказывает дополнительное

благоприятное влияние на пациентов, страдающих ожирением, так как многие из них имеют сниженный фон настроения и склонность к депрессии. Принимают внутрь по 10 мг 1 раз в сутки.

Недавно появился новый препарат «Римонабант» для лекарственной терапии ожирения. Этот препарат является селективным ингибитором эндоканнабиноидных рецепторов (CB₁ типа). На фоне лечения римонабантом снижается аппетит, уменьшается ожирение и окружность талии, снижается артериальное давление, содержание гликозилированного гемоглобина и концентрация триглицеридов в плазме крови, повышается концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности. Также препарат эффективен в отношении лечения зависимости от табакокурения.

Препараты, применяемые для коррекции дисгликемии

На темпы прогрессирования сосудистых заболеваний, риски возникновения их осложнений и преждевременной смертности существенно влияет гипергликемия, особенно постпрандиальная (возникающая после приема пищи). Коррекция инсулинорезистентности, гипергликемии, даже выраженной нерезко, существенно снижает риски сердечно-сосудистых осложнений и смерти (исследования DECODE и UKPDS).

При наличии нарушений углеводного обмена в форме нарушения толерантности к углеводам или гипергликемии натощак, при отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий показано применение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен (главным образом, метформина и акарбозы).

Бигуаниды (метформин) снижают глюконеогенез в печени, тормозят всасывание глюкозы в тонкой кишке, повышают чувствительность тканей к инсулину за счет подавления окисления свободных жирных кислот и снижения их концентрации в плазме, уменьшают выраженность гиперинсулинемии. В настоящее время применяется единственный препарат из этой группы – *метформин*, так как он создает минимальный риск развития лактатацидоза. При применении метформина практически не бывает гипогликемических эпизодов, так как он не оказывает влияния на секрецию инсулина.

На фоне терапии метформином снижаются концентрации в плазме триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности и глюкозы натощак, уменьшается постпрандиальная гипергли-

кемия, уровень артериального давления и масса тела, улучшается функция эндотелия, повышается концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности.

В исследовании USDPP с участием 3234 пациентов с высоким риском развития сахарного диабета 2-го типа было установлено, что прием метформина снижает частоту развития сахарного диабета 2-го типа на 31 %, приводит к обратному развитию симптомов метаболического синдрома на 17 % по сравнению с плацебо. Может назначаться при нарушении толерантности к глюкозе.

К побочным эффектам метформина относятся диарея и другие диспепсические расстройства, а также лактатацидоз. Противопоказаниями к назначению метформина являются гипоксические состояния: коронарная, сердечная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, злоупотребление алкоголем.

Принимают по 500–850 мг 1–3 раза в день под контролем концентрации глюкозы в крови.

Акарбоза (гликобай) – обратимый ингибитор кишечных α -глюкозидаз. Вызывает нарушение ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасывания моносахаридов, что предотвращает развитие постпрандиальной гипергликемии и способствует снижению концентрации инсулина в плазме. Является одним из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и инсулинорезистентность. В многоцентровом рандомизированном исследовании STOP-NIDDM было выявлено, что при приеме акарбозы у больных с нарушением толерантности к глюкозе, метаболическим синдромом и большой опасностью сердечно-сосудистых осложнений относительный риск развития сахарного диабета 2-го типа снизился на 36 %, относительный риск развития новых случаев артериальной гипертензии – на 34 %, инфаркта миокарда – на 91 %, а любого сердечно-сосудистого события на – на 49 % [131]. В Российском исследовании АПРЕЛЬ было продемонстрировано положительное воздействие на основные факторы сердечно-сосудистого риска – избыточную массу тела, постпрандиальную гипергликемию и артериальную гипертензию [115].

Первые 2 нед акарбозу принимают по 50 мг 3 раза в день непосредственно перед или во время еды, затем с учетом переносимости дозу постепенно увеличивают до 100 мг 3 раза в день. Основными побочными эффектами являются метеоризм и диарея, которых, как

правило, удастся избежать при постепенном увеличении дозы. Если расстройства кишечника на фоне приема препарата все-таки появились, необходимо строго соблюдать диету с ограничением углеводов и уменьшить дозу акарбозы. Противопоказаниями к назначению акарбозы являются заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания, язвы, дивертикулы, трещины, стенозы. Акарбозу не следует назначать лицам моложе 18 лет, при беременности и лактации.

По данным ВЦЭРМ (2009 г.), лечение акарбозой в полной дозе (300 мг/сут) у ЛПА, страдающих метаболическим синдромом с нарушениями углеводного обмена – нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом 2-го типа ($n = 33$), уже на 7-й день лечения наблюдается значимое снижение концентрации в плазме натощак мочевой кислоты [до лечения – $(414,5 \pm 85,2)$ мкмоль/л, после лечения – $(388,6 \pm 80,3)$ мкмоль/л, $p < 0,01$], фруктозы [до лечения – $(1,01 \pm 1,27)$ ммоль/л, после лечения – $(0,25 \pm 0,47)$ ммоль/л, $p < 0,05$], а также постпрандиальных концентраций в плазме крови глюкозы [до лечения – $(8,2 \pm 3,9)$ ммоль/л, после лечения – $(8,05 \pm 3,76)$ ммоль/л, $p < 0,001$] и инсулина [до лечения – $(61,3 \pm 42,9)$ мМЕ/мл, после лечения – $(45,4 \pm 35,9)$ мМЕ/мл, $p < 0,05$]. Применение акарбозы (в течение 2 мес) у этой категории больных также благотворно влияет на углеводный (снижение концентрации гликозилированного гемоглобина и уменьшение степени выраженности инсулинорезистентности на основании динамики окружности талии) и пуриновый обмен [достоверное снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови в среднем на 5,8 %: до лечения – $(403,5 \pm 90,3)$ мкмоль/л, после лечения – $(380,1 \pm 79,6)$ мкмоль/л, $p < 0,05$].

Гипоурикемический эффект акарбозы обусловлен влиянием этого препарата на всасывание фруктозы. Фруктоза, если поступает в организм в избыточных количествах, активирует распад аденозинмонофосфата до мочевой кислоты, что способствует развитию гиперурикемии. Прием акарбозы способствует уменьшению всасывания фруктозы (за счет снижения скорости гидролиза сахарозы, состоящей из глюкозы и фруктозы), соответственно уменьшению ее поступления в организм.

При неудовлетворительном эффекте от ранее перечисленных видов лечения, при наличии тяжелого сахарного диабета 2-го типа

имеет смысл назначить *секретогены* (например *препараты сульфонилмочевины*) или *инсулинотерапию*, несмотря на неблагоприятное патогенетическое влияние инсулина при метаболическом синдроме. В этом случае главной целью терапии является контроль постпрандиальной гликемии и достижение компенсации углеводного обмена «любой ценой», что будет способствовать снижению кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.

Гиполипидемическая терапия

Основным классом гиполипидемических препаратов, используемых для коррекции дислипидемии при метаболическом синдроме, являются статины (аторвастатин, симвастатин, правастатин, розувастатин). Преимущество этих препаратов заключается в сочетании выраженной гиполипидемической эффективности со значительным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений при отсутствии негативных влияний или даже некотором позитивном воздействии на другие компоненты метаболического синдрома (умеренное снижение артериального давления, увеличение чувствительности к инсулину, улучшение функции эндотелия, противовоспалительный эффект). Благоприятный клинический эффект статинов подтвержден в целом ряде клинических исследований (LIPID, CARE и т. д.). Эти препараты показаны всем больным с метаболическим синдромом с проявлениями атеросклероза, перенесшими его осложнения (инфаркт миокарда, мозговой инсульт) и/или страдающими сахарным диабетом.

Для решения вопроса о назначении больным с метаболическим синдромом статинов с целью первичной профилактики атеросклероза (т. е. при отсутствии пока его клинических проявлений) необходимо оценить риск сердечно-сосудистых осложнений по системе SCORE. Обычно при риске более 5 % рекомендуется назначение статинов. Однако эту условную границу целесообразно снизить по отношению к ликвидаторам аварии на ЧАЭС, обычно – на 1 %, если же участие в аварийных работах пришлось на 1986 г. – то на 2 %. Это связано с тем, что участие в ликвидации аварии на ЧАЭС может рассматриваться как фактор риска развития заболеваний. При наличии метаболического синдрома в связи с высоким риском возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) необходимо такое же снижение концентрации холестерина ЛПНП, как и больным с уста-

новленным диагнозом ИБС: холестерин ЛПНП < 2,5 ммоль/л (< 100 мг/дл).

Фибраты также обладают выраженным гиполипидемическим действием. Особенно важным их преимуществом по сравнению со статинами является то, что эти лекарства значительно снижают содержание в крови триглицеридов, повышают концентрацию в крови холестерина ЛПВП, могут усиливать действие гипогликемических препаратов. Однако по сравнению со статинами лечение этими препаратами чаще приводит к возникновению побочных эффектов. Кроме того, нет достаточно убедительных данных о благоприятном влиянии фибратов на конечные исходы сердечно-сосудистых заболеваний и отдаленный прогноз у больных с метаболическим синдромом.

Препараты *никотиновой кислоты* оказывают существенное гиполипидемическое действие, по влиянию на липидный состав крови близки к фибратам, но при длительном применении могут снижать толерантность к глюкозе, повышать концентрацию мочевой кислоты в плазме крови, усиливать инсулинорезистентность. Поэтому при метаболическом синдроме используются лишь в особых случаях в дозе не более 2 г/сут при частом контроле концентрации глюкозы в плазме крови.

Секвестранты желчных кислот оказывают довольно умеренное влияние на концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме крови и могут вызывать повышение концентрации в плазме триглицеридов. Поэтому применяются достаточно редко, в основном составе комбинированной терапии, когда необходимо дополнительное снижение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме крови.

Эзетимиб (Эзетрол) – селективный ингибитор абсорбции холестерина. В составе комбинированной терапии со статинами способствует существенному снижению концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме крови.

Также следует помнить, что лечение гиполипидемическими препаратами может привести к возникновению побочных эффектов. В частности, для статинов характерными побочными эффектами являются повышение печеночных ферментов и миопатия; для фибратов – миопатия, диспепсия и формирование камней в желчном пузыре; для секвестрантов желчных кислот – желудочно-кишечные

расстройства, запоры, нарушение всасывания других лекарств; наконец, для препаратов никотиновой кислоты – покраснение лица и верхней половины туловища, головокружение, чувство прилива крови к голове, крапивница, неприятные ощущения онемения, покалывания, жжения, ползания мурашек, развитие гипергликемии, гиперурикемии и расстройств верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а для некоторых препаратов – гепатотоксичность.

Антигипертензивная терапия

Лечение артериальной гипертензии относится к патогенетической терапии, поскольку она может вносить вклад в формирование и прогрессирование метаболического синдрома. Преимуществом должны пользоваться препараты, по крайней мере нейтрально влияющие на обменные процессы, еще лучше, если они будут способствовать снижению инсулинорезистентности, улучшению показателей углеводного, липидного и пуринового обмена, а также обладать органопротективными эффектами (кардио-, нефро-, вазопротекция) с благоприятным воздействием на эндотелиальную функцию, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, фибринолиз, и доказанным влиянием на конечные сердечно-сосудистые точки. Зачастую необходимо использовать комбинированную терапию с воздействием на различные звенья патогенеза артериальной гипертензии, характерные для метаболического синдрома.

Мочегонные препараты при метаболическом синдроме не являются средствами первого выбора для достижения нормализации артериального давления. Тем не менее, в ряде случаев они могут использоваться при данной патологии, так как одним из основных механизмов развития артериальной гипертензии при метаболическом синдроме является гиперволемия, возникающая вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне гиперинсулинемии. Следует помнить о возможности серьезных побочных эффектов этих лекарств – гипокалиемии (она, в свою очередь может снижать чувствительность тканей к инсулину с развитием компенсаторной гиперинсулинемии), нарушениях углеводного, липидного и пуринового обменов.

Для длительной терапии наиболее подходящими являются *тиазидные (гипотиазид)* и *тиазидоподобные диуретики (индапамид, индапамид-ретард)*. Во многих многоцентровых проспективных исследованиях при лечении артериальной гипертензии *тиазидными*

и *тиазидоподобными диуретиками* отмечено более частое развитие сахарного диабета и подагры (исследование INSIGHT и др.) по сравнению с применением других групп антигипертензивных препаратов. Необходимо отметить, что описанные эффекты были дозозависимыми. Поэтому при регулярном приеме доза гипотиозида не должна превышать 25 мг/сут, а желательно – 6,25–12,5 мг/сут, что значительно снижает риск развития неблагоприятных метаболических эффектов (исследование SHEP).

Индапамид, сочетающий в себе свойства диуретика и вазодилатора, в меньшей степени влияет на метаболические факторы риска, что делает его препаратом выбора в данной группе лекарств (исследование NESTOR). Рекомендуемая доза – 1,25–2,5 мг/сут (непродолжительная форма) или 1,5 мг в сутки (ретардированная форма ариффон-ретард).

Небольшие дозы тиазидных мочегонных средства рационально комбинировать с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов к ангиотензину, которые нивелируют некоторые побочные эффекты мочегонных.

Применение *калийсберегающих мочегонных* препаратов ограничено для применения у больных с сахарным диабетом из-за высокого риска развития гиперкалиемии. В настоящее время нет убедительных данных о наличии неблагоприятного метаболического действия калийсберегающих диуретиков, хотя их влияние на углеводный и липидный обмен изучено недостаточно.

Применение *β -адреноблокаторов* для коррекции артериальной гипертензии при метаболическом синдроме рационально в связи с наличием гиперсимпатикотонии при этом состоянии. Однако эти лекарства, особенно неселективного действия, при использовании в больших дозах могут ослаблять секрецию инсулина, вызывать гипергликемию, удлинять гипогликемические состояния, маскировать симптомы гипогликемии, а также неблагоприятно влиять на липидный состав плазмы крови. Поэтому предпочтение следует отдавать высокоселективным β -адреноблокаторам, таким как бисопролол, бетаксол, метопролол сукцинат, небиволол и карведилол, эффективность и безопасность применения которых у пациентов с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа доказана (исследование UKPDS и др.). Последние два препарата, помимо высокой β_1 -селективности, обладают дополнительными преимущест-

вами. Небиволол влияет на продукцию оксида азота, что приводит к снижению общего периферического сопротивления сосудов и улучшению чувствительности периферических тканей к инсулину. Карведилол наряду с блокадой β_1 -адренорецепторов, блокирует также и β_2 - и α -адренорецепторы. Такая комбинация эффектов благоприятна в отношении обменных нарушений, свойственных метаболическому синдрому. Таким образом, у пациентов с метаболическим синдромом необходимо применять высокоселективные β -адреноблокаторы (бетаксолол, бисопролол, небиволол и др.) в составе комбинированной терапии и не использовать высокие дозы.

Антагонисты кальциевых каналов дигидропиридиновые – нифедипин (только в форме препаратов длительного действия) и недигидропиридиновые – верапамил, дилтиазем (тоже в форме ретардированных лекарств) эффективны и безопасны при коррекции артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом (исследования INSIGHT, ALLHAT и др.). На фоне применения этих препаратов наблюдаются снижение инсулинорезистентности, отсутствие отрицательного воздействия на углеводный, липидный и пуриновый обмены, вазопротективное (исследования INSIGHT, ELSA и др.) и нефропротективное действие (доказано для негидропиридиновых препаратов), а также благоприятное влияние на функцию эндотелия. На фоне терапии антагонистами кальциевых каналов наблюдалось уменьшение числа новых случаев сахарного диабета и подагры (исследование INSIGHT и др.).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (антагонисты рецепторов к ангиотензину) – препараты первого выбора для лечения артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. Обладают выраженным гипотензивным эффектом, цито- и органопротективным действием в отношении эндотелия, почек, сердца, мозга, метаболически нейтральны или даже благоприятны (исследования HOPE, UKPDS, ALPINE и др.); оказывают благоприятное воздействие на функцию эндотелия, тромбоцитарный гемостаз и фибринолиз (исследование TREND). Блокаторы рецепторов к ангиотензину способны снижать уровень мочевой кислоты (лосартан).

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (исследования HOPE и ALLHAT) и блокаторов рецепторов к ангиотензину (исследования ALPINE, LIFE, VALUE и др.) способству-

ет уменьшению количества новых случаев сахарного диабета 2-го типа у пациентов с артериальной гипертензией.

На фоне лечения телмисартаном (Микардисом) в дозе 80 мг/сут у ЛПА с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией ($n = 34$) у 93 % пациентов уже через 1 мес наблюдается значительное снижение артериального давления, при этом целевые значения АД были достигнуты у 65 % пациентов. Выявлено достоверное снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови в среднем на 6,8 % [до лечения – $(426,7 \pm 64,3)$ мкмоль/л, после лечения – $(397,6 \pm 72,7)$ мкмоль/л, $p < 0,05$). Таким образом, учитывая умеренный гипоурикемический эффект, метаболическую нейтральность и выраженный гипотензивный эффект, телмисартан может быть использован для лечения пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом в сочетании с умеренной гиперурикемией.

Заслуживает внимания еще один препарат, который является первым прямым ингибитором ренина – *алискирен расилез*). Этот препарат эффективно снижает артериальное давление, хорошо переносится, не оказывает неблагоприятного влияния на липидный и углеводный обмен и обладает органопротективным эффектом (исследования ALOFT, AVOID, ALLAY). В настоящее время проводятся масштабные клинические исследования (ALTIITUDE, ASPIRE HIGHER), целью которых является изучение влияния алискирена на исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Алискирен используется как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими антигипертензивными препаратами.

Лечение алискиреном (расилез) в дозе 300 мг/сут у ЛПА с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией в течение 1 мес способствует значительному снижению артериального давления в 80 % случаев, при этом целевые значения артериального давления были достигнуты в 54 % случаев. Кроме того, применение алискирена у этой категорий больных дополнительно способствует достоверному снижению концентрации в плазме триглицеридов ($p < 0,05$), холестерина ЛПОНП ($p < 0,05$) и мочевой кислоты ($p < 0,01$).

Из класса препаратов центрального действия в настоящее время применяются в основном лишь *агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов*. Они умеренно эффективны в гипотензивном отношении, неплохо переносятся, благотворно влияют на чувствительность тканей

к инсулину и углеводный обмен за счет уменьшения центральной симпатической импульсации (исследование ALMAZ), снижают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствуют снижению массы тела и обладают выраженным кардиопротективным действием. Отдаленные влияния на риски серьезных сердечно-сосудистых осложнений еще нуждаются в изучении, поэтому при метаболическом синдроме наиболее целесообразно их использовать в комбинированной терапии.

α-адреноблокаторы, наряду со значительным гипотензивным действием, обладают рядом метаболических преимуществ, важных при метаболическом синдроме: увеличивают чувствительность тканей к инсулину, за счет чего улучшают углеводный и липидный обмен, благоприятно воздействуют на гемостаз и эндотелиальную функцию. Кроме того, они эффективно подавляют явления простатизма. Однако эти лекарства могут вызывать усиление симпатической стимуляции сердца, постуральную гипотензию и способствовать развитию сердечной недостаточности. В связи с этим применять эти препараты следует осторожно, лучше в комбинации с β-адреноблокаторами.

Комбинированная антигипертензивная терапия у больных с метаболическим синдромом.

Комбинированная антигипертензивная терапия используется при неэффективности монотерапии артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом, особенно при наличии артериальной гипертензии 2-3 степени, а также сахарного диабета 2-го типа. Наиболее рациональным для использования у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2-го является сочетание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецепторов к ангиотензину с антагонистами кальциевых каналов, что оказывает наиболее благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен у данной категории больных. Следует избегать комбинации β-адреноблокатора и тиазидоподобного диуретика, так как оба препарата неблагоприятно влияют на метаболизм этих веществ.

Антиагрегантная терапия

Для пациентов с метаболическим синдромом характерно снижение активности фибринолитической системы в результате повышения концентрации и активности ингибитора тканевого активатора

плазминогена-1 (ИАП-1), что значительно увеличивает у них риск развития тромботических осложнений. Поэтому для больных с умеренно-высоким риском с целью первичной профилактики, а для больных с высоким и очень высоким риском – с целью лечения необходимо назначать аспирин в дозе 75–100 мг в сутки. При наличии противопоказаний к аспирину у больных с высоким и очень высоким риском возможно применение клопидогреля.

Заболеваемость метаболическим синдромом приобретает характер эпидемии, которая не минует и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Только своевременная (ранняя) диагностика метаболического синдрома и достижение целевых уровней его основных компонентов могут предупредить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета.

3.2. СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

О.В. Тихомирова

Нарушения дыхания во сне являются широко распространенными, часто не диагностируются и в то же время приводят к серьезным осложнениям со стороны сердечно–сосудистой системы.

Нарушения дыхания во сне бывают двух типов – центральное и обструктивное апноэ. Центральное апноэ связано с нарушением работы центра вдоха, расположенного в стволе головного мозга и встречается относительно редко. Обструктивное апноэ во сне - заболевание, проявляющиеся часто повторяющимся частичным (гипопноэ) или полным (апноэ) спадением верхних дыхательных путей во время сна, что приводит к значительному снижению или полному блокированию прохождения воздуха в легкие. Высокая вероятность развития обструктивного апноэ во сне объясняется некоторыми анатомическими и физиологическими особенностями строения глотки (рис. 3.2.1). Глотка не имеет жесткого костного каркаса и образована мышцами. Во время сна тонус этих мышц закономерно падает, особенно в фазу быстрых движений глаз (БДГ), для которой характерны полная мышечная релаксация и сновидения. Дополнительными условиями, приводящими к сужению глотки, являются ограничение просвета глотки за счет избыточных мягких тканей внутри глотки (например увеличенные небные миндалины) или вне ее (например отложение жира на шее), чрезмерное падение тонуса мышц (например прием седативных препаратов, алкоголя). Сочетание этих факторов может приводить к сужению глотки с существенным затруднением прохождения воздуха в легкие при дыхании, что обычно сопровождается храпом. До определенного предела мышцам глотки удается препятствовать спадению глотки. Однако, когда сужение глотки становится критическим, при попытке вдоха происходит полное закрытие верхних дыхательных путей и возникают остановки дыхания во время сна (обструктивное апноэ) или неполное закрытие глотки (гипопноэ). Принято относить к апноэ полное прекращение потока воздуха, длящееся более 10 с, к гипопноэ – снижение ороназального потока более чем на 30 % от исходного, длящееся более 10 с. Гипопноэ и апноэ сопровождаются снижением содержания кислорода в крови. И гипоксия, и гиперкапния являются причиной микроактиваций. Микроактивации в сочетании с продолжающимися усилиями вдохнуть

воздух вызывают движения во сне, кратковременное пробуждение пациента, или переход из более глубокой стадии сна в поверхностную, и происходит вдох. Попытка вдохнуть через закрытые дыхательные пути приводит к значительному падению давления в грудной клетке, что воздействует на внутренние барорецепторы и оказывает отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему.

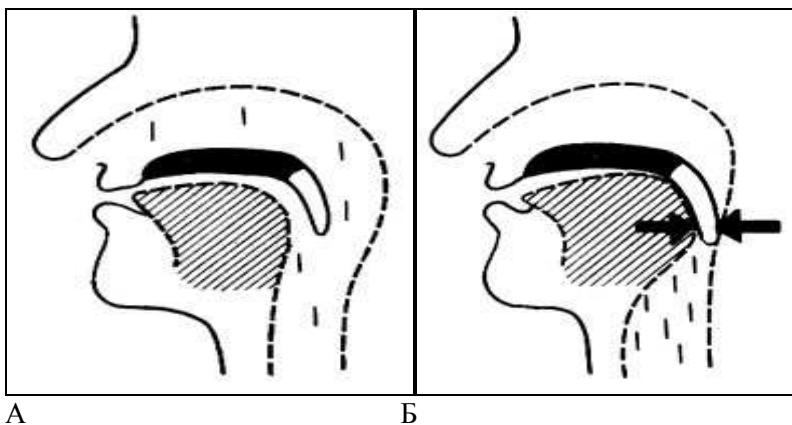


Рис. 3.2.1. Механизм развития синдрома обструктивного апноэ сна (стрелки).

Негативное давление воздуха, создаваемое легкими в суженных дыхательных путях (А), вызывает их спадение (Б).

Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность синдрома обструктивного апноэ составляет:

- ♦ 1-3 % - в популяции;
- ♦ 9-10 % - в возрасте старше 35 лет;
- ♦ 20-50 % - у пациентов с ГБ, ИБС, ОНМК;
- ♦ 8:1 - соотношение мужчин и женщин.

Наиболее частой причиной развития обструктивного апноэ является ожирение. Апноэ во время сна оказывает неблагоприятное влияние на состояние здоровья и продолжительность жизни пациентов. Возможные осложнения включают артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, легочную гипертензию, застойную сердечную недостаточность, инсульт, нейropsychические проблемы, нарушения мышления, сексуальные рас-

стройства, ДТП вследствие дневной сонливости и засыпания за рулем.

В 1988 г по инициативе авторитетных ученых Конгрессом США было принято решение о создании Национальной комиссии по исследованию расстройств сна. В 1993 году был опубликован отчет под названием: «Проснись, Америка: предупреждение нации о проблемах сна». Согласно экономическому анализу комиссии, только прямые потери общества – затраты на лечение расстройств сна – составили в 1990 г 15, 9 млрд долларов США (в том числе: бессонница – 15, 4 млрд долларов, апноэ сна – 275 млн долларов, нарколепсия – не менее 64,1 млн. долларов). Было показано, что ежегодно более 38 000 летальных исходов от сердечно–сосудистых заболеваний причинно связаны с апноэ сна.

Факторы риска развития СОАС:

- 1) возраст;
- 2) увеличение ИМТ;
- 3) мужской пол;
- 4) беременность.

Клинические симптомы обструктивного апноэ

Большинство пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС) имеют характерный вид, описанный еще Чарльзом Диккенсом у персонажа Джо в «Записках Пиквикского клуба»: «Это был толстяк с короткой шеей и красным лицом, который постоянно засыпал и начинал храпеть в самых неудобных ситуациях».

Ниже перечислены наиболее часто встречающиеся при СОАС клинические симптомы.

Храп – это акустический феномен, который является следствием вибрации столба воздуха и мягких тканей при прохождении потока через суженные верхние дыхательные пути. 30–50 % населения в возрасте старше 50 лет храпят. Храп может не сопровождаться остановками дыхания (первичный храп), но достаточно часто является первым симптомом обструктивного апноэ.

Дневная сонливость – наиболее частая жалоба. Выраженность дневной сонливости может быть различной, но достаточно часто – это непреодолимая сонливость, которая приводит к засыпанию на рабочем месте, за рулем и является одной из значимых причин ДТП. Считают, что причиной сонливости является выраженный дефицит глубокого дельта–сна, так как вследствие частых микроактиваций,

следующих за остановками дыхания, переход в глубокий дельта сон становится невозможным. Чем больше остановок дыхания, тем меньше дельта–сна.

Артериальная гипертензия, больше выраженная утром после сна. Гипоксия, наступающая во время остановок дыхания, сопровождается выбросом адреналина и компенсаторным подъемом артериального давления. Чем более выражена гипоксия во время сна, тем выше уровень АД утром.

Головная боль и тяжесть в голове после сна – являются следствием гипоксии и подъема АД.

Снижение внимания, снижение когнитивных функций – следствие дефицита дельта– сна и гипоксической энцефалопатии.

Повышенная двигательная активность во сне – как правило связана с микроактивациями и вдохом после остановок дыхания.

Эректильная дисфункция – наблюдается у 30-50 % мужчин с синдромом обструктивного апноэ [201, 233]. В качестве возможных механизмов рассматриваются гипоксическая нейропатия, снижение тестостерона (которое также ассоциировано с ожирением), и сосудистые эффекты ассоциированные с гипертензией или диабетом. В любом случае отмечается снижение импотенции при лечении СОАС.

Никтурия (2 эпизода и более за ночь) - наблюдается у 50 % пациентов с СОАС [294], хотя механизм развития никтурии в этих случаях не ясен.

Клинические ошибки

Основными жалобами пациентов с СОАС являются неудовлетворенность сном и дневная сонливость. В этих случаях состояние может быть расценено как инсомния и назначены снотворные препараты, большинство из которых усиливают снижение тонуса мышц верхних дыхательных путей и приводят к нарастанию апноэ. Такое лечение наносит существенный вред здоровью.

Наличие артериальной гипертензии, более выраженной в утренние часы, резистентной к гипотензивной терапии является одним из признаков наличия СОАС. В то же время не диагностированный в этих случаях СОАС приводит к назначению возрастающих дозировок гипотензивных препаратов. Адекватное лечение СОАС приводит у этих пациентов к необходимости значительно снижать дозу гипотензивных препаратов.

Наличие ночных аритмий часто связано с СОАС. Недиагностированный СОАС в этих случаях приводит к назначению антиаритмических средств, постановке кардиостимуляторов, которые не приводят к значимому улучшению состояния. Лечение СОАС сопровождается устранением ночных аритмий без применения медикаментозного лечения.

Диагностика СОАС

Учитывая характерные жалобы, заподозрить синдром обструктивного апноэ с высокой степенью вероятности можно при опросе больного. Для количественного расчета вероятности апноэ удобно пользоваться специальной анкетой. В случае, если суммарный балл по анкете больше 4, вероятность наличия апноэ во сне высокая и пациент должен обязательно пройти углубленное обследование

АНКЕТА ДЛЯ СКРИННИНГА СИНДРОМА «АПНОЭ ВО СНЕ»

- | | |
|--|------------------|
| 1. Вы храпите во сне : | да – 1, нет – 0. |
| 2. Окружающие отмечают остановки дыхания во сне: | да – 3, нет – 0. |
| 3. Отмечается дневная сонливость в расслабленном состоянии, после еды: | да – 1, нет – 0. |
| во время активной деятельности: | да – 3, нет – 0. |
| 4. Повышение артериального давления (АД): | да – 1, нет – 0. |
| в большей степени повышается диастолическое АД: | да – 2, нет – 0. |
| утреннее АД выше, чем вечернее: | да – 2, нет – 0. |
| 5. Утренние головные боли: | да – 1, нет – 0. |

Общее количество баллов _____

Обязательным и единственным методом, подтверждающим наличие СОАС и позволяющим оценить его выраженность, является полисомнография. Полисомнография – метод длительной (в течение ночи) регистрации электроэнцефалограммы, электроокулограммы, электромиограммы подбородочных мышц и переднеберцовой мышцы, электрокардиограммы, ороназального потока воздуха, грудного и брюшного дыхания, сатурации (рис. 3.2.2).

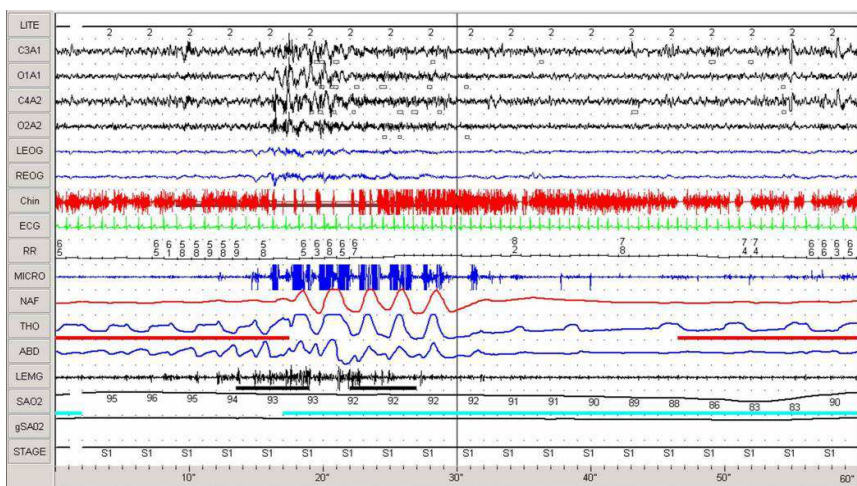
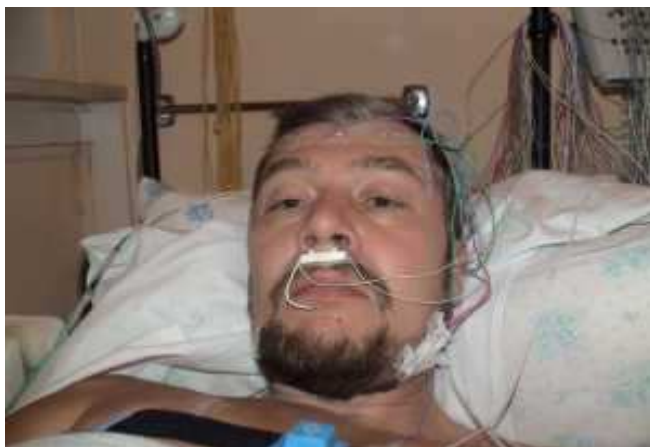


Рис. 3.2.2. Регистрация полисомнограммы

Характерными изменениями полисомнограммы при СОАС являются:

- нарушение структуры сна микроактивациями, связанными с эпизодами апноэ и гипопноэ;
- снижение длительности медленно-волнового дельта- и БДГ сна с заменой его на поверхностные стадии, что является следствием постоянных микроактиваций и невозможности перехода в более глубокие стадии сна;

- наличие остановок ороназального потока, при сохранении брюшного и грудного дыхания;

-снижение показателей сатурации, которые следуют за эпизодами апноэ, гипопноэ;

- чередования эпизодов бради–тахикардии. Замедление ЧСС во время обструкции, связанное с ростом парасимпатической активности из-за отрицательного внутригрудного давления с последующим ростом ЧСС, связанного с выбросом катехоламинов и снижением венозного возврата после восстановления вентиляции. Синусовая аритмия наиболее характерна, но при более тяжелой гипоксии могут возникать эпизоды асистолии или пароксизмальной желудочковой тахикардии [316];

- артериальное давление не меряется при рутинной полисомнографии, но при клинических исследованиях было показано транзиторное повышение АД в ответ на гипоксию и микроактивацию после апноэ и гипопноэ.

Выраженность обструктивного апноэ оценивают по индексу апноэ–гипопноэ (ИАГ), который равен количеству эпизодов нарушений дыхания в 1 ч. Единичные эпизоды апноэ и гипопноэ нередко регистрируются у здоровых людей. Для оценки значимого для здоровья ИАГ было проведено несколько мультицентровых исследований, сопоставляющих выраженность нарушений дыхания с последующим риском развития сердечно–сосудистых осложнений. На основании этих исследований, было сделано заключение, что ИАГ менее 5 в 1 ч не сказывается на состоянии здоровья и является нормой для здоровых людей. На основании ИАГ, выделяют синдром обструктивного апноэ легкой степени (5-15 эпизодов в 1ч), средней (от 15 до 30 эпизодов в 1 ч) и тяжелой (более 30 в 1 ч).

Дополнительными критериями оценки тяжести СОАС могут служить показатели снижения насыщенности крови кислородом на фоне эпизодов апноэ–гипопноэ, степень деструктивности ночного сна, наличие сердечно–сосудистых осложнений, связанных с нарушением дыхания во сне, выраженность дневной сонливости.

Лечение СОАС

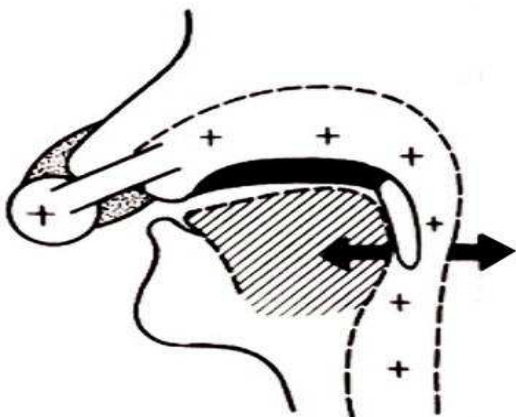
Лечение пациента начинается с объяснения причин развившихся симптомов и риска дальнейших сердечно–сосудистых осложнений.

Многие из факторов риска СОАС связаны с образом жизни. Пациенту должны быть даны рекомендации снизить массу, не употреблять алкоголь и седативные препараты. Доказано, что снижение массы на 10 % уменьшает ИАГ на 26 % [257].

У некоторых пациентов остановки дыхания происходят только в положении лежа на спине. В этом случае используют дополнительные приспособления (вшивают мячик в пижаму), препятствующие сну на спине.

Необходима консультация ЛОР – врача о возможности хирургической коррекции, направленной на расширение воздухоносных путей (увулотомия, увулоэктомия, тонзиллэктомия, увулопалатофарингопластика). Затруднение носового дыхания усиливают храп, поэтому в случаях искривления носовой перегородки, наличия полипов или утолщения слизистой оболочки носовых раковин требуется хирургическое лечение данной патологии.

Все перечисленные меры могут быть эффективны при легкой степени СОАС. В более тяжелых случаях единственным эффективным способом лечения является использование СИПАП–терапии – метода создания постоянного положительного давления в дыхательных путях. СИПАП – терапия впервые была предложена в 1981 г. и быстро получила широкое распространение ввиду своей эффективности. Лечение проводится с помощью небольшого компрессора, который подает постоянный поток воздуха под определенным давлением в дыхательные пути через гибкую трубку и герметичную носовую маску (рис. 3.2.3). Значимый клинический эффект наступает после первой ночи лечения. Отсутствие эпизодов апноэ во время сна приводит к нормализации его структуры, исчезают дневная сонливость и другие проявления заболевания. Лечение практически не дает побочных эффектов. Следует понимать, что использование аппарата не излечивает от заболевания и отмена его использования приводит к восстановлению всех имевшихся жалоб. Большинство пациентов вынуждены использовать аппарат постоянно, но это оправдано значительным улучшением качества их жизни и снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе с летальным исходом.



А



Б

Рис.3.2.3. СИПАП – терапия (А – схема подачи воздуха под положительным давлением; Б- использование аппарата).

Основным predisposing фактором риска развития синдрома обструктивного апноэ во сне является избыточная масса тела. В этой связи актуальным является проведение обследования направленного на своевременное выявление нарушений дыхания во сне

среди ликвидаторов с избыточной массой тела, которая часто сочетается с метаболическим синдромом.

В период с июня по ноябрь 2009 г. нами были обследованы 45 участников ЛПА на ЧАЭС с нарушениями сна и наличием метаболического синдрома. Все пациенты – мужчины.

Критериями включения в программу были жалобы на неудовлетворенность количеством и качеством сна, наличие дневной сонливости. Исследование проводили с целью уточнения причины дневной сонливости и выявления синдрома обструктивного апноэ во сне.

Всем пациентам было проведено тестирование: для выявления степени выраженности дневной сонливости использовали шкалу сонливости, анкетирование для скрининга синдрома «апноэ во сне», госпитальную шкалу тревоги и депрессии.

Комплексное полисомнографическое исследование выполнено на приборе «Nicolet One». При этом регистрировали 10 каналов электроэнцефалограммы, окулограмму, подбородочную электромиограмму, ЭКГ. Фиксировали также ороназальный поток, дыхательные движения грудной и брюшной стенки, сатурацию крови, храп. Параллельно в течение всей записи ночного сна (8 ч) проводили видеомониторинг.

Всего обследованы 45 участников ЛПА на ЧАЭС. У всех пациентов были выявлены выраженные нарушения структуры и качества сна, при этом у 22 человек был выявлен синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС). Распределение СОАС по тяжести представлено в табл. 3.2.1.

У 19 пациентов с СОАС (86 %) отмечалась избыточная масса тела с увеличением индекса массы тела. Отчетливой зависимости между тяжестью синдрома обструктивного апноэ и индексом массы тела выявлено не было.

Среди пациентов с подтвержденным синдромом обструктивного апноэ, по данным полисомнографии, предварительное тестирование позволило заподозрить наличие этого синдрома у 16 человек (72 %), повышение уровня тревоги было выявлено у 8 (36 %) ЛПА на ЧАЭС, а признаки депрессии имели место только у 1 (4,5 %) пациента.

Таблица 3.2.1

Распространенность и характеристика синдрома обструктивного апноэ во сне у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с метаболическим синдромом

Показатели	Степень тяжести обструктивного апноэ		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
Количество пациентов	15 (33 %)	8 (18 %)	2(5 %)
Шкала сонливости	7,4	7,0	9,0
ИМТ	31,8	27,5	33,4
Индекс апноэ/гипопноэ (число эпизодов в 1 ч)	5-15	15-30	>30

Анализ полисомнографии показал наличие выраженных нарушений структуры сна у всех пациентов с СОАС (табл. 3.2.2). У пациентов с легкой степенью тяжести СОАС отмечается увеличение продолжительности поверхностных стадий сна, снижение длительности дельта и БДГ сна. При тяжелых нарушениях отмечался выраженный дефицит дельта – сна (2 % – при норме 20–25 %). Помимо нарушения представленности дельта – сна и сна с быстрыми движениями глаз (БДГ) имела место фрагментация сна на фоне постоянных активаций, микропробуждений, увеличения времени бодрствования во сне, связанных с нарушением дыхания.

Клинический пример

Пациент К., 53 года, участник ликвидации последствий аварии на ЧАЭС был госпитализирован в клинику ВЦЭРМ с жалобами на ежедневные головные боли утром после сна, выраженную дневную сонливость, снижение трудоспособности, снижение памяти. С этими жалобами его неоднократно госпитализировали в другие стационары, где были установлены следующие диагнозы - гипертоническая болезнь II, ишемическая болезнь сердца, дисциркуляторная энцефалопатия II стадии, синдром бради–тахикардии. Постоянно получал гипотензивную, антиагрегантную, нейрометаболическую терапию без значимого клинического улучшения. В связи с выявленной аритмией была рекомендована постановка кардиостимулятора с обещаниями кардинального улучшения состояния после этого. Кардиостимулятор был установлен, однако улучшения состояния не наступило.

Таблица 3.2.2

Характеристика структуры ночного сна у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с синдромом обструктивного апноэ во сне различной степени тяжести

Степень тяжести СОАС	Стадии сна			
	1,%	2,%	3 + 4, %	БДГ, %
Легкая	3,8	70,3	12,7	13,7
Средняя	5,6	65,3	11,4	17,8
Тяжелая	11	73	2	13
Норма	3-5	50-60	20-25	20-25

При поступлении отмечалось ожирение (ИМТ = 32). При детальном расспросе пациент отметил наличие храпа, об остановках дыхания во сне не знал.

При проведении полисомнографии выявлено ИАГ = 65 (Рис. 3.2.4). Было рекомендовано использование СИПАП – терапии, однако пациент долго отказывался и говорил, что ему уже обещали улучшение состояния после установки кардиостимулятора, но этого не произошло. Кроме того, пациента психологически смущал сон с аппаратом. Вторым важным моментом являлась стоимость аппарата (от 30 до 100 тыс рубл.), так как в России нет социальных программ по обеспечению пациентов этими аппаратами. Во многих странах Европы и Америке бесплатная выдача СИПАП – аппарата входит в медицинскую страховку. В дальнейшем пациент все-таки приобрел аппарат и стал его использовать. При повторном обращении в нашу клинику через 1 г он отмечал выраженное улучшение самочувствия, отсутствие дневной сонливости и головной боли, повышение работоспособности и качества жизни в целом.

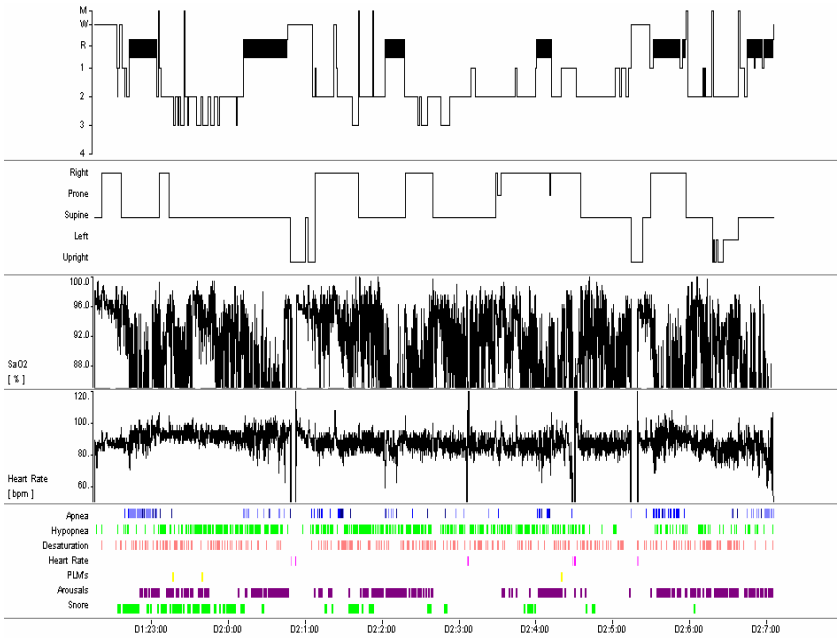


Рис. 3.2.4. Полисомнограмма пациента с синдромом обструктивного апноэ тяжелой степени. Индекс апноэ–гиппноэ 65. На гипнограмме практически отсутствует 3-4 фазы сна, отмечается постоянное колебание сатурации, сочетающейся с эпизодами апноэ и гиппноэ.

3.3. АНДРОГЕННЫЙ ДЕФИЦИТ И ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО КОНТИНУУМА

В.Н. Хирманов, А.А. Гурчин

Проблема возрастного гипогонадизма мужчин, да и сам термин, у которого есть несколько синонимов – андрогенный дефицит, андропауза, мужской климакс, пока мало известны врачам. Современное определение этого понятия было выработано в 2008 г. в «Рекомендациях по диагностике, лечению и мониторингу позднего гипогонадизма у мужчин», разработанных Международным обществом андрологов (ISA) и рядом других международных сообществ экспертов по данной проблеме [240]. *Возрастной гипогонадизм мужчин – это клиничко-биохимический синдром, связанный с немолодым возрастом и характеризующийся симптомами дефицита циркулирующего в крови тестостерона (снижения его концентрации ниже референтных значений, характерных для молодых мужчин).*

Возрастной гипогонадизм вызывает ряд серьезных системных расстройств, ухудшает качество жизни больных и, что очень важно, сопряжен с повышенными рисками развития ишемической болезни сердца [174], смерти от сердечно-сосудистых осложнений [309], а также смерти от совокупности причин [109, 253, 258]. Наиболее типичным клиническим симптомом является снижение полового влечения. Другие признаки (для постановки диагноза достаточно хотя бы одного из них при наличии ранее названных двух основных): эректильная дисфункция, снижение массы и тонуса мышц, туловищное ожирение, деминерализация костей и остеопороз, снижение жизненного тонуса и депрессивное настроение [109, 240].

Для упрощения и объективизации клинической диагностики андрогенного дефицита разработаны специальные методы, основанные на опросе пациентов. Наиболее апробирована анкета AMS (Aging Males' Symptoms, симптомы старения мужчины) (табл. 3.3.1). Ответы на вопросы анкеты позволяют выявить психологические, соматические и сексуальные расстройства, связанные с гипогонадизмом.

Таблица 3.3.1

Анкета AMS (Aging Males' Symptoms, симптомы старения мужчины) – диагностическое средство, позволяющее заподозрить возрастной гипогонадизм

Симптомы	Выраженность симптомов				
	Нет	Выражен слабо	Выражен умеренно	Выражен отчетливо	Резко выражен
Баллы ⇒	1	2	3	4	5
1. Ухудшение общего самочувствия и состояния (общее состояние здоровья, субъективные ощущения)					
2. Боли в суставах и мышечные боли (боли в нижней части спины, боли в суставах, в пояснице, боли по всей спине)					
3. Повышенная потливость (приступы внезапного усиленного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения)					
4. Проблемы со сном (трудное засыпание, прерывистый сон, раннее пробуждение, усталость, плохой сон, бессонница)					
5. Повышена потребность во сне, частое ощущение усталости					
6. Раздражительность (ощущение агрессивности, раздражение по пустякам, уныние)					
7. Нервозность (внутреннее напряжение, суетливость, беспокойство)					
8. Тревожность (приступы паники)					
9. Физическое истощение/ упадок-жизненных сил (снижение работоспособности, пониженная активность, отсутствие интереса к занятиям досуга, сниженная самооценка, неудовлетворенность сделанным, достигнутым, необходимость заставлять себя проявлять активность)					
10. Снижение мышечной силы (слабость)					
11. Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливость, отсутствие стимулов, колебания в настроении, чувство бесполезности)					
12. Ощущение, что пройден уже жизненный пик					

Симптомы	Выраженность симптомов				
	Нет	Выражен слабо	Выражен умеренно	Выражен отчетливо	Резко выражен
Баллы ⇒	1	2	3	4	5
13. Опустошенность, ощущение, что «дошел до ручки»					
14. Уменьшение роста бороды					
15. Снижение способности и частоты сексуальных отношений					
16. Снижение количества утренних эрекций					
17. Снижение сексуального желания/либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)					

Заполняя анкету, пациент отмечает симптомы, наблюдаемые у него в настоящее время, и их тяжесть (оценивают в баллах, подсчитывают сумму баллов). Проявления дефицита андрогенов считаются невыраженными при количестве баллов от 17 до 26, слабо выраженными – от 27 до 36 баллов, средней выраженности – от 37 до 49, выраженными – при сумме баллов более 50. Опросный метод распознавания гипогонадизма не является окончательным. Верификация диагноза и особенно принятие решения о целесообразности лекарственной заместительной терапии возможны только на основании оценки концентрации тестостерона в крови.

Гормон тестостерон циркулирует в плазме крови в виде трех фракций: 1) гормон в соединении с альбумином; 2) гормон в соединении с глобулином, связывающим половые гормоны; 3) свободный (биологически доступный) гормон. Именно свободный тестостерон проявляет биологическую активность, и его концентрация в крови наиболее точно отражает клиническую ситуацию. Однако в большинстве клинических лабораторий проводят определение лишь параметра общей концентрации тестостерона (смесь этих фракций гормона). К сожалению, в настоящее время не установлен общепринятый нижний предел нормы этого параметра, в то же время в международном консенсусном документе «Рекомендации по диагностике, лечению и мониторингу позднего гипогонадизма у мужчин» констатируется, что при уровне общего тестостерона выше референтного значения в 12 нмоль/л (350 нг/дл) заместительная терапия тестостероном не показана [240].

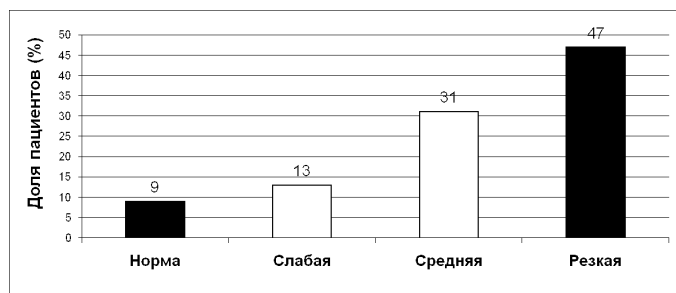


Рис. 3.3.1. Частота и выраженность (по шкале AMS) клинических симптомов гипогонадизма у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Возрастной гипогонадизм является не только потенциально опасной, но и довольно распространенной патологией и отмечается в зависимости от особенностей популяции и критериев диагноза у 6–22 % взрослых мужчин [224, 295]. Надежные сведения, характеризующие истинную распространенность гипогонадизма в популяции ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, отсутствуют. Что же касается выборки участников ликвидации последствий аварии (получивших облучение в малых дозах – 5–30 сЗв) – мужчин в возрасте от 40 до 75 лет, поступавших в 2007–2009 гг. для профилактического обследования в клинику ВЦЭРМ, то клинические проявления возрастного гипогонадизма были выявлены в 91 % случаев. Причем почти у половины пациентов (47 %) они были представлены в резко выраженной форме (рис. 3.3.1). В то же время, биохимические признаки выраженного гипогонадизма, т. е. снижение общей концентрации тестостерона ниже возрастной референтной нормы, выявлены в разных возрастных группах в 16–24 % случаев (в зависимости от возраста пациентов) (табл. 3.3.2). В исследованной группе больных средний показатель концентрации тестостерона в крови [(15,1–15,7) нмоль/л] был очень близок к нижней границе референтного значения в 12 нмоль/л [106].

Таблица 3.3.2

Биохимические показатели андрогенного статуса у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС
(в возрастных группах)

Показатель	Возраст, лет		
	45–50	51–60	61–70
Количество пациентов	12	38	15
Общая концентрация тестостерона в крови, нмоль/л, $M \pm m$	15,7 \pm 0,5	15,1 \pm 0,8	15,1 \pm 0,6
Доля больных (%) с выраженным андрогенным дефицитом (общая концентрация тестостерона в крови менее 12,0 нмоль/л)	16,7	20	23,7

Этиология – мало изученный и недостаточно систематизированный аспект возрастного гипогонадизма у мужчин. Высокая встречаемость гипогонадизма у ликвидаторов заставляет думать о причастности облучения в малых дозах к развитию гипогонадизма как фактора, отягощающего риск развития возрастного гипогонадизма за счет лучевой травмы гонад, вырабатывающих тестостерон. В то же время, не вызывает сомнений, что важнейшей детерминантой гипогонадизма является возраст [106, 224, 271, 295]. После 40 лет у мужчин продукция тестостерона постепенно снижается, так что его общая концентрация в крови ежегодно уменьшается в среднем более чем на 1,6 % [271]. Однако сроки начала, темпы этой инволюции варьируют индивидуально и, кроме того, они существенно различаются в разных возрастных интервалах. Наиболее вероятно снижение продукции тестостерона в 5-6-ом десятилетиях жизни и позже (рис. 3.3.2). Именно в этом возрасте пребывают сейчас большинство из ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

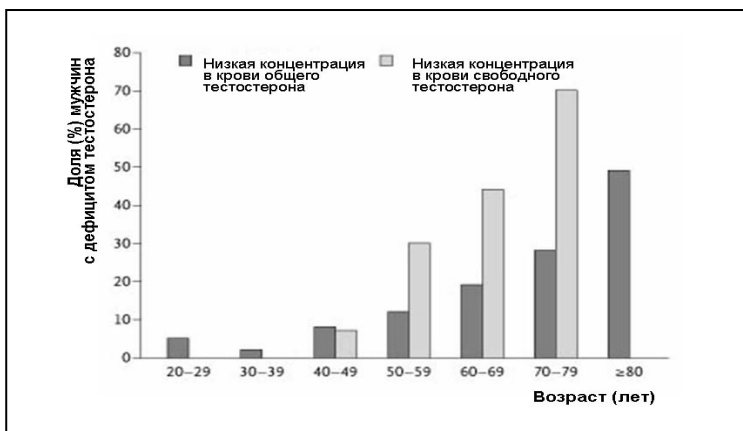


Рис. 3.3.2. Частота снижения концентраций общего и свободного тестостерона в плазме крови мужчин в зависимости от возраста [198].

Кроме того, вероятность дефицита тестостерона значительно больше при наличии нарушений чувствительности к инсулину, сахарного диабета и избыточной массы тела [173, 198, 238, 325]. Причинно-следственные взаимоотношения между этими явлениями – гипогонадизмом, с одной стороны, и, с другой стороны, нарушением углеводного обмена и ожирением до конца не исследованы, вероятно, это взаимное потенцирование.

Развитию гипогонадизма может способствовать и патология печени, причем не только вирусной или алкогольной этиологии, но так же и жировой гепатоз, присущий метаболическому синдрому и сахарному диабету. Это связано с тем, что большая или меньшая доля циркулирующего в крови тестостерона прочно связана со специфическим белком, вырабатываемым в печени, – *глобулином, связывающим половые гормоны*. Гипогонадизм обусловлен не столько снижением общего содержания в крови тестостерона, сколько его свободной, биодоступной фракции. Её доля уменьшается не только вследствие названных заболеваний печени, но и с увеличением возраста. Продукция этого связывающего глобулина печенью увеличивается на 1,6 % в год, поэтому в итоге концентрация свободного тестостерона снижается на целых 2-3 % в год [238, 271].

Наиболее характерными проявлениями возрастного гипогонадизма являются снижение полового влечения и эректильная дисфункция. *Эректильная дисфункция – это устойчивая, частичная или полная утрата способности к эрекции полового члена, достаточной для совершения полового акта.* Следует подчеркнуть, что при этом заболевании страдает не только сексуальная функция, но и существенно ухудшаются физическая, умственная, эмоциональная составляющие качества жизни, а также ощущение жизненных сил и здоровья в целом [198]. Более того, возникновение эректильной дисфункции часто выступает предвестником развития в ближайшее время сердечно-сосудистых осложнений (рис. 3.3.3).

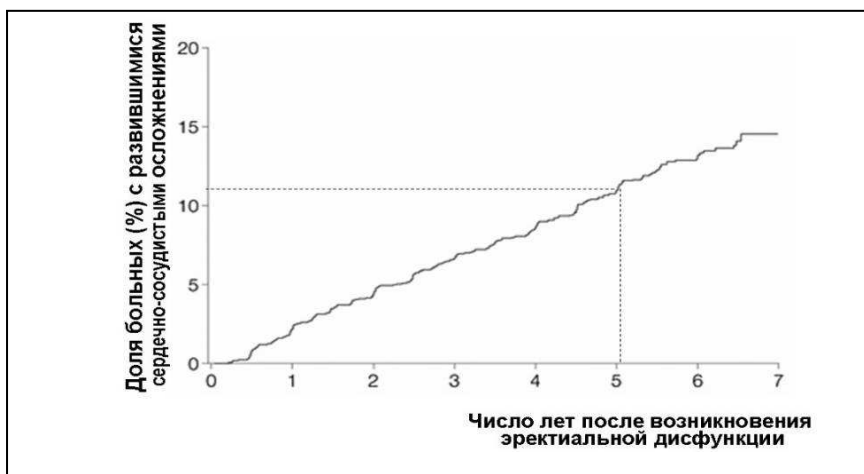


Рис. 3.3.3. Частота возникновения сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие годы после появления эректильной дисфункции, по данным исследования Prostate [199].

У больных с умеренной или тяжелой эректильной дисфункцией относительный риск возникновения тяжелых форм ИБС в течение 10 лет выше на 65 %, а инсульта – на 43 % выше, чем у аналогичных пациентов без эректильной дисфункции [241]. Наконец, необходимо подчеркнуть, что результаты ряда проспективных наблюдений (Swedish study, Duke longitudinal study, Caerphilly cohort study) свидетельствуют о том, что у мужчин с низ-

кой сексуальной активностью или рано утративших её значительно повышен риск смерти. Итак, эректильную дисфункцию следует рассматривать в качестве серьезного широко распространенного заболевания, вовлеченного в сердечно-сосудистый континуум [112].

Выявление и оценку тяжести эректильной дисфункции облегчает использование специальных диагностических анкет, в частности, вопросника для оценки индекса эректильной функции (Международный индекс эректильной функции МИЭФ-5) . Анкета включает 5 вопросов, по результатам ответов на которые можно оценить не только эректильную функцию, но и оргазмическую функцию, сексуальное желание, сексуальную и общую удовлетворённость пациентов (табл. 3.3.3).

Состояние эректильной функции оценивают по ответам на 1–5-й вопросы. Ответы на каждый из вопросов оценивают по 5-балльной шкале, где 0 и 1 означает низкую частоту или способность, а 5 – высокую частоту или способность. При анализе ответов на вопросы теста количество баллов суммируют и, на основании полученной суммы, оценивают состояние эректильной функции. Сумма баллов 21–25 свидетельствует об отсутствии эректильной дисфункции, легкую степень эректильной дисфункции диагностируют при сумме баллов 16–20, умеренную – при 11–15 баллах, тяжелую – при 5–10 баллах.

У обследованных нами ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС эректильная дисфункция встречалась чрезвычайно часто. Она отсутствовала лишь в 7 % случаев, была умеренно тяжелой или тяжелой в 43 % случаев, легкой или умеренно легкой – в 51 % случаев (рис. 3.3.4).

В то же время, по данным популяционных исследований, частота данной половой дисфункции варьирует от 15 до 50 %, причем примерно в 10 % случаев она представлена в тяжелой форме. Вероятность этого значительно увеличивается с возрастом.

Таблица 3.3.3

Вопросник для оценки эректильной функции
(Международный индекс эректильной функции МИЭФ-5)

1. Как Вы оцениваете степень Вашей уверенности в том, что сможете достичь и удержать эрекцию?	—	Очень Низкая	Низкая	Средняя	Высокая	Очень высокая
	0	1	2	3	4	5
2. Когда при сексуальной стимуляции у Вас возникала эрекция, как часто она была достаточной для введения полового члена во влагалище?	Сексуальной активности не было	Почти никогда или никогда	Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
	0	1	2	3	4	5
3. При половом акте как часто Вам удавалось сохранять эрекцию после введения полового члена во влагалище?	Не пытался совершить половой акт	Почти никогда или никогда	Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
	0	1	2	3	4	5
4. При половом акте было ли Вам трудно сохранять эрекцию до завершения полового акта?	Не пытался совершить половой акт	Чрезвычайно трудно	Очень трудно	Трудно	Немного трудновато	Нетрудно
	0	1	2	3	4	5
5. При попытках совершить половой акт часто Вы были удовлетворены?	Не пытался совершить половой акт	Почти никогда или никогда	Изредка (гораздо реже, чем в 50 % случаев)	Иногда (примерно в 50 % случаев)	Часто (гораздо чаще, чем в 50 % случаев)	Почти всегда или всегда
	0	1	2	3	4	5

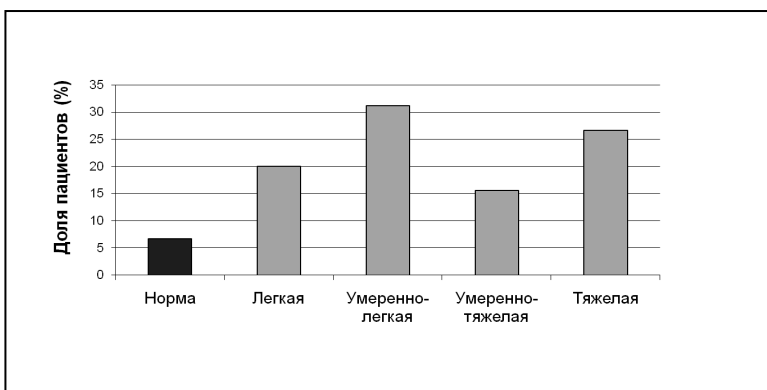


Рис. 3.3.4. Частота и выраженность эректильной дисфункции (по шкале МИЭФ-5).

Наиболее часто эректильная дисфункция впервые проявляется как и возрастной гипогонадизм в 5–6-ом десятилетиях жизни – в таких случаях говорят о возрастной эректильной дисфункции (ARED, aging related erectile dysfunction). Итак, поразительно, что и метаболический синдром, и гипогонадизм обычно манифестируют почти одновременно.

Для понимания причин, механизмов развития и особенно – возможностей лечения эректильной дисфункции необходимо знать, какие физиологические механизмы лежат в основе эрекции. Ей обычно предшествует сексуальное влечение, его поддержание – результат специфического действия тестостерона на специфические зоны головного мозга, поэтому возбуждение, по своей сути, является эмоционально-психическим. Влечение приводит к сексуальному возбуждению, которое передаётся из головного мозга по проводящим путям в спинной мозг и далее к окончаниям пещеристых нервов в стенках ветвей одноименных артерий и в трабекулах пещеристых тел, тех именно структур полового члена, которые и обеспечивают его эрекцию. Следует отметить, что тестостерон обеспечивает объем и структурно-функциональную интегральность ткани полового члена, включая иннервацию, плотность терминальных нервных окончаний, а также интенсивность выработки в них нейромедиаторов. Часть волокон пещеристых нервов не являются ни симпатическими (адренергическими), ни парасимпатическими (холинергиче-

скими) нервами. Медиатором в этих нервных окончаниях служит не норадреналин и не ацетилхолин, а оксид азота (NO). Причем тестостерон «заведует» экспрессией двух ферментов, играющих важную роль в возникновении и поддержании эрекции: фосфодиэстеразы 5-го типа и NO-синтазы – фермента, обеспечивающего продукцию оксида азота.

Выделившийся в качестве нейромедиатора NO проникает через мембраны гладкомышечных клеток и активирует в них гуанилатциклазу, что приводит к усиленному образованию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В итоге изменяются проницаемость ионных каналов и внутриклеточные концентрации ионов, а гладкомышечные клетки расслабляются.

Релаксация гладкой мускулатуры стенок пещеристых артерий означает расширение их внутреннего просвета, что способствует увеличению притока крови. Расслабление же гладкой мускулатуры трабекул пещеристых тел приводит к увеличению их объема, а также – к компрессии ими подболобочечных дренирующих вен, т. е. к затруднению оттока крови из самих пещеристых тел. Таким образом, половой член заполняется кровью и увеличивается в объеме. Это означает начало эрекции.

Наращение и поддержание эрекции связано с включением дополнительного резерва. Увеличение кровотока в половом члене сопровождается раскрытием исходно спавшихся артерий. Растяжение потоком крови их эндотелиальных клеток (покрывают внутреннюю поверхность сосудов), а также эндотелиоцитов, выстилающих трабекулы пещеристых тел, приводит к усиленному выделению из этих клеток оксида азота. В этом случае NO выступает в качестве локального гормона. Его эффектом, возникающим посредством описанных уже молекулярных механизмов (т. е. с участием цГМФ), является дополнительная релаксация гладкой мускулатуры трабекул пещеристых тел, а также самих артерий. Этим обеспечивается достижение максимальной эрекции.

Установлен и молекулярный механизм подавления эрекции. Он связан с расщеплением цГМФ ферментом фосфодиэстеразой (ФДЭ). Она имеет множество специфичных для разных тканей и органов разновидностей. В ткани пещеристых тел представлена, главным образом, ФДЭ 5-го типа (ФДЭ₅). Именно это звено регуля-

ции стало в последнее время объектом успешных фармакологических вмешательств с целью коррекции эректильной дисфункции.

Когда-то предполагалось, что импотенция имеет, как правило, психогенную природу. Однако еще в 1993 г. эксперты Национального института здоровья США пришли к заключению, что в абсолютном большинстве случаев (примерно в 75 %) в основе эректильной дисфункции лежат поражения сосудов. В последнее время было уточнено, что заболеваемость этой патологией в целом, особенно у немолодых мужчин, в преобладающем большинстве случаев связана с множеством факторов риска, часто сочетающихся и взаимосвязанных. Таковыми являются возраст, сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия, ожирение, курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни, психическая депрессия и относительно низкий уровень образования. Очевидно, что почти каждый из них (включая депрессию) одновременно является фактором риска сердечно-сосудистой патологии и смертности (табл. 3.3.4). Поэтому не удивительно, что наличие сердечно-сосудистого заболевания само является важным фактором риска развития эректильной дисфункции. Существуют и доказательства обратной зависимости, что позволяет рассматривать ее как вероятный предвестник скрыто протекающего сосудистого поражения сердца, артериальной гипертензии и сахарного диабета.

В последние годы произошли радикальные перемены не только в представлениях о природе эректильной дисфункции и возрастного гипогонадизма, но и достигнуты большие успехи в их коррекции. В первичной профилактике и лечении этих заболеваний большое значение имеет приверженность здоровому образу жизни. Действительно, правильное питание, достаточная физическая активность, приводящие к нормализации массы тела, позволяют уменьшить выраженность эректильной дисфункции [335]. Эти мероприятия, а также ограничение токсических влияний алкоголя рациональны и с точки зрения возрастного гипогонадизма. Однако только эти меры недостаточны при выраженных формах рассматриваемых заболеваний. Эректильную дисфункцию возможно эффективно «протезировать» с помощью лекарств – селективных ингибиторов фосфодиэстеразы, а гипогонадизм – препаратов тестостерона.

Селективные ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа (ФДЭ₅) блокируют разрушение циклической ГМФ за счет подавле-

ния активности этого фермента в ткани пещеристых тел и ликвидируют дефицит оксида азота, необходимого для возникновения и поддержания достаточной эрекции. Ингибиторы ФДЭ₅ появились в распоряжении врачей в 1998 году и вначале были представлены силденафилом (виагрой), вслед за этим появился тадалафил (сиалис). Новейший представитель этого класса препаратов – варденафил (левитра).

Левитра отличается от предшественников значительно большей относительной активностью (в целом, клиническая эффективность превышает 90 %, а у больных с наиболее тяжёлыми формами эректильной дисфункции она превышает 70 %; препарат оказывается эффективным у тех больных, которым не помогает виагра), а также более высокой селективностью в отношении ФДЭ 5-го типа, по сравнению с ФДЭ других типов [333, 346]. Последнее свойство снижает вероятность побочных эффектов. Кроме того, действие этого препарата развивается быстрее (через 15–25 минут после приема таблетки в дозе 10 или 20 мг) и длится на протяжении 4–5 ч (у предшественников левитры – значительно дольше), что обеспечивает больным максимальное удобство его применения.

Огромный международный опыт применения ингибиторов ФДЭ 5-го типа свидетельствует об их безопасности при условии соблюдения определённых правил. В соответствии с ними у каждого пациента, которому предстоит назначить ингибиторы ФДЭ 5-го типа, прежде всего требуется оценить риск, связанный с сердечно-сосудистыми заболеваниями (это обычная для практики терапевтов и кардиологов задача). Только после этого, в зависимости от степени риска, может быть либо рекомендовано возобновить сексуальную активность, применив для устранения эректильной дисфункции препарат ФДЭ 5-го типа (если риск низкий) или временно (вплоть до существенного снижения риска за счёт лечения) отказаться от этого (если риск высокий) (Kostis J.V., et al., 2005).

Кроме этого, следует помнить об опасности взаимодействия ФДЭ 5-го типа с некоторыми лекарствами, в том числе часто назначаемыми терапевтами, кардиологами, урологами. Эта предосторожность, прежде всего, относится к нитратам и к донаторам NO (молсидомин, нитропропруссид натрия) – их нельзя применять вместе с ингибиторами ФДЭ 5-го типа, а α -адреноблокаторы можно использовать в сочетании с ними лишь с особой осторожностью.

Таблица 3.3.4

Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с эректильной дисфункцией и тактика врача
(Princeton Consensus Panel [315])

Оценка риска	Характеристика состояния сердечно-сосудистой системы	Врачебная тактика
Риск низкий	<ul style="list-style-type: none"> • Симптомов болезней нет, имеется менее трёх факторов риска ИБС (за исключением пола) • Артериальная гипертензия, скорректированная одним или несколькими антигипертензивными лекарствами • Стабильная лёгкая стенокардия • Адекватно реваскуляризированное сердце • Состояние после инфаркта миокарда, перенесенного, как правило, более чем 6-8 недель назад – при условии хорошего самочувствия, отсутствия признаков ишемии на ЭКГ при нагрузочном тесте, а также в тех случаях, когда в связи с данным заболеванием была выполнена реваскуляризация сердца. <p>Однако это срок может быть сокращен даже до 3-4 недель (если на ЭКГ нет признаков ишемии при нагрузке или выполнена реваскуляризация).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Легкий клапанный порок • ХСН (1-й функциональный класс) • Некоторые другие, неосложненные сердечно-сосудистые заболевания (например, пролапс митрального клапана или фибрилляция предсердий с нормальной частотой ритма желудочков) 	Применение ингибиторов ФДЭ 5-го типа вполне возможно
Риск промежуточный	<ul style="list-style-type: none"> • Более трёх факторов риска ИБС (за исключением возраста и пола) • Стабильная умеренная стенокардия • Острый инфаркт миокарда или острый коронарный синдром (более 2, но менее 6 недель назад) • СН (2-й функциональный класс) • Внесердечные проявления атеросклероза (инсульт или транзиторная мозговая ишемическая атака в анамнезе, артериальная недостаточность конечностей) 	Дополнительное обследование, в ряде случаев с участием кардиолога. В итоге риск должен быть расценен либо как низкий, либо как высокий

Оценка риска	Характеристика состояния сердечно-сосудистой системы	Врачебная тактика
Риск высокий	<ul style="list-style-type: none"> • Нестабильная или рефрактерная стенокардия • Нескорректированная, прогрессирующая или злокачественная артериальная гипертензия • ХСН (3-4-й функциональный класс) • Острый инфаркт миокарда или острый коронарный синдром (менее 2 недель назад) • Угрожающие жизни аритмии • Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия • Умеренные/тяжёлые пороки сердца, особенно стеноз устья аорты (градиент давления выше 40 мм рт.ст.) 	<p>Обследование и лечение у кардиолога</p> <p>Сексуальная активность должна быть приостановлена вплоть до стабилизации состояния больного за счет лечения, вынесения соответствующего заключения кардиологом (терапевтом)</p>

Попытки заместительной терапии гипогонадизма имеют очень древнюю историю. До последнего времени реализация этого принципа существенно ограничивалась отсутствием лекарства, удобного для длительного применения. Таким препаратом пролонгированного действия стал тестостерона ундеканат – небидо. Это лекарство вводят внутримышечно, причем обычно для коррекции возрастного гипогонадизма достаточно всего лишь четырех инъекций за год (суммарно 4000 мг препарата) для поддержания физиологического уровня гормона в крови, который устанавливается уже на следующий день после первого введения. Кроме восстановления влечения и эрекции, лечение препаратом небидо сопровождается целым рядом дополнительных терапевтических эффектов: уменьшением резистентности к инсулину, улучшением гликемического профиля, снижением массы тела при уменьшении окружности талии, улучшением липидного профиля плазмы, подавлением остеопороза, устранением депрессии. Небидо хорошо переносится и безопасен при длительном применении [67] при соблюдении ряда правил, регламентированных в «Рекомендации по диагностике, лечению и мониторингу возрастного гипогонадизма у мужчин» [240]. Противопоказаниями у мужчин являются андрогензависимая карцинома простаты, опухоли печени, гиперкальциемия, сопутствующая опухоль, а также повышенная чувствительность к препарату. Наконец, следует отметить, что в случаях безуспешности монотера-

пии ингибиторами ФДЭ₅ по поводу эректильной дисфункции или тестостероном по поводу возрастного гипогонадизма целесообразна и оказывается эффективной комбинация левитры и небидо [200].

Итак, в последнее время накоплено много научных данных, позволяющих считать, что в процессе преждевременного «угасания» немолодых мужчин существенное место занимают андрогенный дефицит и эректильная дисфункция. Особенно часто эти нарушения наблюдаются у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленном периоде. Эти расстройства тесно взаимосвязаны между собой, а также с метаболическим синдромом и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, потенцируют друг друга. Их распознавание важно не только для понимания происхождения симптомов и для правильной оценки прогноза, но и в связи с возросшими возможностями эффективного и своевременного лечения.

3.4. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

В.Н. Хирманов

Гипертоническая болезнь – частое заболевание, вызванное сочетанием ряда генетических и приобретенных причин, основным проявлением которого является артериальная гипертензия. В силу распространенности и морбидности гипертоническая болезнь является основным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти у населения нашей страны и, в частности, в ее субпопуляции – у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. В то же время, гипертоническая болезнь является корректируемым (модифицируемым) фактором риска. Эффективное лечение этого заболевания позволяет снизить развитие тяжелых осложнений и смерти.

По данным исследования, выполненного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», распространенность этого патологического состояния среди взрослых граждан нашей страны составляет 40 % [7]. У ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС (по данным Северо-Западного регионального центра Национального радиационно-эпидемиологического регистра) гипертоническая болезнь в настоящее время зарегистрирована в 35 % случаев [3]. На первый взгляд этот показатель лишь несколько меньше. Однако если учесть, что средний возраст в субпопуляции ликвидаторов значительно превышает таковой в целой популяции, то следует сделать вывод, что заболевание выявлено далеко не у всех ликвидаторов. Осведомленность больных с артериальной гипертензией о наличии у них заболевания в России в последнее время выросла до 77,9 % [7]. В то же время среди ликвидаторов, поступающих в клинику ВЦЭРМ, она приближается к 100 %. В общей популяции принимают антигипертензивные препараты 60 % больных с артериальной гипертензией, из них эффективно лечатся 22 % пациентов [7], среди пациентов нашей клиники эти показатели составляют соответственно 75 и 60 %. Можно сделать вывод о том, что, с точки зрения активного профилактического вмешательства, наиболее актуальной является группа больных с нераспознанной пока гипертонической болезнью.

Диагностика. При диагностической оценке каждого больного, страдающего стойкой артериальной гипертензией, необходимо ответить на 4 основных вопроса:

1. Является ли артериальная гипертензия первичным заболеванием (т. е. гипертонической болезнью) или это симптоматическая форма болезни?
2. Какова степень повышения артериального давления?
3. Какова стадия заболевания?
4. Какова величина риска сердечно-сосудистых осложнений?

Для эффективного лечения и профилактики, прежде всего, необходимо располагать базой данных об артериальном давлении у данного пациента. Она складывается из его замеров, представленных в амбулаторной карте, в больничной истории болезни (или в выписке из нее), в протоколе суточного мониторирования давления, но также – в дневнике медицинского самоконтроля пациента. Активное, мотивированное участие пациента в наблюдении за состоянием собственного здоровья очень важно. Этого непросто добиться от значительной части пациентов из числа ЛПА (может мешать недостаточный культурный уровень, иждивенческая жизненная позиция пациента, но также недостаточный профессионализм врача). Однако, если этого удалось достичь, то медицинский эффект станет заведомо лучше. Оценка качества ведения всякого пациента с гипертонической болезнью в любом лечебно-профилактическом учреждении, в частности, ликвидатора аварии на ЧАЭС – в специализированном диспансере, должна начинаться с анализа информативности этой базы данных (она должна включать также сведения о динамике факторов риска, особенно модифицируемых, о лечении и его успешности).

Степень повышения артериального давления устанавливают на основании соответствия наиболее характерных для пациента в настоящее время показателей артериального давления (установленных врачом с помощью метода Короткова) общепринятым в настоящее время градациям (табл. 3.4.1). Следует принимать во внимание и данные об артериальном давлении, полученные другими методами, в иных условиях (измерение самим пациентом дома, суточное мониторирование, выполненное амбулаторно или в клинике) и при этом учитывать их закономерное расхождение (табл. 3.4.2). Что касается стадий гипертонической болезни, то для их выделения в нашей

стране все еще используется классификация экспертов ВОЗ (1993 г.) (табл. 3.4.3).

Оценку риска сердечно-сосудистых осложнений (она не относится только к гипертонической болезни, но ко всей совокупности рисков и заболеваний) обычно выполняют в нашей стране в соответствии с Фремингемской шкалой, разработанной на модели американской популяции. С нашей точки зрения, она должна быть модифицирована, по крайней мере, в отношении субпопуляции ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Модифицированный способ оценки риска сердечно-сосудистых осложнений у них подробно описан в заключительном разделе настоящей книги.

Таблица 3.4.1
Классификация уровней артериального давления (АД, мм рт.ст.)
в пределах нормы и степеней артериальной гипертензии

Уровни АД	Систолическое АД	Диастолическое АД
Нормальное артериальное давление		
Оптимальное	< 120	< 80
Нормальное	120 – 129	80 – 84
Высокое нормальное	130 – 139	85 – 89
Артериальная гипертензия (АГ)		
1 степени	140 – 159	90 – 99
2 степени	160 – 179	100 – 109
3 степени	≥ 180	≥ 110

Примечание. Достаточно превышения одного из параметров АД для того, чтобы классифицировать уровень АД как более высокий

Таблица 3.4.2

Пороговые уровни АД (мм рт.ст.) для диагностики артериальной гипертензии по данным различных методов измерения

Метод измерения	Систолическое АД	Диастолическое АД
Измерение в клинике (поликлинике)	140	90
Суточный мониторинг :		
в среднем за сутки	125 – 130	80
в среднем за день	130 – 135	85
в среднем за ночь	120	70
Измерение дома	130 – 135	85

Примечание. Достаточно превышения одного из параметров АД для диагностики артериальной гипертензии

Таблица 3.4.3

Характеристика стадий гипертонической болезни

Стадии	Характеристика стадии заболевания
I	Артериальная гипертензия имеется, но признаки поражения у большого органов-мишеней пока отсутствуют
II	У больного артериальной гипертензией есть признаки поражения органов-мишеней
III	У больного гипертонической болезнью имеются взаимосвязанные с ней осложнения

Для больных с впервые выявленной артериальной гипертензией или со значительным изменением в ее течении (прогрессирование) необходимо обстоятельно проанализировать причины гипертензии, в частности, исключить ее симптоматический характер. Вопрос о характере заболевания решается на основании специальной программы обследования, которая складывается из анамнеза, физических и лабораторно-инструментальных данных. Унифицированные рекомендации по этому поводу даны в Рекомендациях экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2008 г.) [32].

Рекомендации по сбору анамнеза у больных артериальной гипертензией (ВНОК, 2008 г.) [32].

1. **Анамнез артериальной гипертензии**, уровень повышения АД, наличие гипертонических кризов.

2. **Диагностика вторичных форм артериальной гипертензии:**

- семейный анамнез почечных заболеваний (поликистоз почек);
- наличие в анамнезе почечных заболеваний, инфекций мочевого пузыря, гематурии, злоупотребление анальгетиками (паренхиматозные заболевания почек);
- употребление различных лекарств или веществ: оральные противозачаточные средства, назальные капли, стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты, кокаин, эритропоэтин, циклоспорины;
- эпизоды пароксизмального потоотделения, головных болей, тревоги, сердцебиений (феохромочитома);
- мышечная слабость, парестезии, судороги (альдостеронизм).

3. **Факторы риска:**

- наследственная отягощенность по артериальной гипертензии, сердечно-сосудистым заболеваниям, дислипидемии, сахарному диабету;
- наличие в анамнезе больного сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемии, сахарного диабета;
- курение;
- нерациональное питание;
- ожирение;
- низкая физическая активность;
- храп и указания на остановки дыхания во время сна (сведения со слов родственников пациента);
- личностные особенности пациента.

4. **Данные, свидетельствующие о поражении органов-мишеней и взаимосвязанных с гипертензией осложнений:**

- головной мозг и глаза – головная боль, головокружения, нарушение зрения, речи, транзиторные ишемические мозговые атаки, сенсорные и двигательные расстройства;

- сердце – сердцебиение, боли в грудной клетке, одышка, отеки;

- почки – жажда, полиурия, никтурия, гематурия, отеки;

- периферические артерии – похолодание конечностей, перемежающаяся хромота.

5. **Лекарственный анамнез** – предшествующая антигипертензивная терапия: применяемые для этого лекарства, их эффективность и переносимость.

6. **Оценка** возможности влияния на артериальную гипертензию факторов окружающей среды, семейного положения, рабочей обстановки.

Данные физикального обследования, указывающие на вторичный характер артериальной гипертензии и органную патологию (ВНОК, 2008 г.) [32].

Признаки вторичной артериальной гипертензии:

- симптомы болезни или синдрома Иценко–Кушинга;

- нейрофиброматоз кожи (может указывать на феохромоцитому);

- при пальпации увеличенные почки (поликистоз почек, объемные образования);

- аускультация области живота – шумы над областью брюшного отдела аорты, почечных артерий (стеноз почечных артерий – вазоренальная артериальная гипертензия);

- аускультация области сердца, грудной клетки (коарктация аорты, заболевания аорты);

- ослабленный или запаздывающий пульс на бедренной артерии и сниженное артериальное давление на бедренной артерии (коарктация аорты, атеросклероз, неспецифический аортоартериит).

Признаки поражения органов-мишеней и осложнения, взаимосвязанные с гипертензией:

- головной мозг – двигательные или сенсорные расстройства;

- сетчатка глаза – изменения сосудов глазного дна;

- сердце – смещение границ сердца, усиление верхушечного толчка, нарушения ритма сердца, оценка симптомов сердечной недостаточности (хрипы в легких, наличие периферических отеков, определение размеров печени);

- периферические артерии – отсутствие, ослабление или асимметрия пульса, похолодание конечностей, симптомы ишемии кожи;
- сонные артерии – систолический шум.

Показатели висцерального ожирения:

- увеличение окружности талии (в положении стоя) у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см;
- повышение индекса массы тела [масса тела (кг)/рост (м)²]: избыточная масса тела ≥ 25 кг/м², ожирение ≥ 30 кг/м².

Лабораторно-инструментальные методы исследования пациентов, страдающих артериальной гипертензией (ВНОК, 2008 г.) [34].

Обязательные исследования:

- общий анализ крови и мочи;
- содержание в плазме крови глюкозы (натощак);
- содержание в сыворотке крови общего холестерина, холестерина ЛПВП, триглицеридов, креатинина;
- определение клиренса креатинина (по формуле Кокрофта-Гаулта) или скорости клубочковой фильтрации (по формуле MDRD);
- ЭКГ.

Исследования, рекомендуемые дополнительно:

- содержание в сыворотке крови мочевой кислоты, калия;
- ЭхоКГ;
- определение микроальбуминурии;
- исследование глазного дна;
- ультразвуковое исследование почек и надпочечников;
- ультразвуковое исследование брахиоцефальных и почечных артерий;
- рентгенография органов грудной клетки;
- суточное мониторирование и домашнее измерение артериального давления;
- определение лодыжечно-плечевого индекса;
- определение скорости пульсовой волны (показатель ригидности магистральных артерий);
- пероральный тест толерантности к глюкозе – при уровне глюкозы в плазме крови > 5,6 ммоль/л (100 мг/дл);

- количественная оценка протеинурии (если диагностические полоски дают положительный результат).

Углубленное исследование:

- осложнения артериальной гипертензии – оценка состояния головного мозга, миокарда, почек, магистральных артерий;

- выявление вторичных форм артериальной гипертензии – исследование в крови концентрации альдостерона, кортикостероидов, активности ренина; определение катехоламинов и их метаболитов в суточной моче и/или в плазме крови; брюшная аортография; компьютерная или магнитно-резонансная томография надпочечников, почек и головного мозга, компьютерная или магнитно-резонансная ангиография.

Лечение гипертонической болезни

Основной целью терапии является снижение риска развития кардиоваскулярных осложнений. Для этого необходимо снизить артериальное давление (как правило, менее 140/90 мм рт.ст.) и осуществить все другие меры возможной первичной профилактики.

Нелекарственное лечение. Считавшийся ранее нормальным уровень артериального давления в пределах 120–140/80–90 мм рт.ст. в настоящее время рассматривается как предгипертензивное состояние. Оно является первым признаком того, что необходимо изменить стиль жизни с целью предотвратить истинную артериальную гипертензию. Трудность состоит в том, что не только у этих пациентов с тенденцией к заболеванию, но даже у многих истинных больных с артериальной гипертензией симптоматика отсутствует или минимальна. Однако нелекарственные приемы неотъемлемы при лечении всех больных с артериальной гипертензией. При наличии ожирения важно снизить массу тела, полезно умеренное ограничить потребление соли до 5 г натрия хлорида в сутки. Это приводит к умеренному снижению уровня артериального давления [227]. Благоприятна низкокалорийная диета, богатая фруктами и овощами. Следует увеличить объем физических нагрузок на свежем воздухе [193]. Наконец, важно избегать злоупотребления алкоголем. Каждая из этих мер обеспечивает снижение артериального давления, сопоставимое с эффектом одного стандартного антигипертензивного лекарства. Наконец, следует помнить, что курение является независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца и ин-

сульта и оно крайне нежелательно для больных с артериальной гипертензией, и без того подверженных опасности возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Перечисленные опасности типичны для ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и поэтому такие рекомендации для них очень актуальны, хотя реализовать их обычно непросто.

Лечение лекарствами. Для того, чтобы достичь целевого уровня артериального давления при артериальной гипертензии, как правило, необходимо принимать определенные лекарственные препараты. Какие именно – зависит от степени риска, тяжести повреждения органов-мишеней и наличия сопутствующих и взаимосвязанных с гипертензией заболеваний. Медикаментозная терапия, по меньшей мере в некоторых случаях, может ухудшить качество жизни и вызвать нежелательные изменения концентрации липидов и других показателей состава плазмы. Рекомендуется остерегаться избыточного снижения давления (диастолическое давление ниже 65-70 мм рт.ст. опасно), особенно если речь идет о пожилых людях [194].

Российские и европейские эксперты по проблемам артериальной гипертензии в своих последних изданиях официальных рекомендаций для врачей [32, 222] рассматривают антигипертензивные препараты всех пяти основных групп (тиазидные диуретики, антагонисты кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов и бета-адреноблокаторы) рациональным выбором для начала лечения этих пациентов и его продолжения.

Для достижения оптимального уровня артериального давления должно быть выбрано именно то лекарство, которое обеспечивает преимущества данному больному – средство «преимущественного выбора» [222, 314] или комбинация таких лекарств (табл. 3.4.4).

Таблица 3.4.4

Рекомендации по выбору лекарств для лечения артериальной гипертензии [32, 222]

Классы лекарств	Состояния, при которых данный класс лекарств обладает преимуществом	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Диуретики (низкие дозы тиазидов)	Хроническая сердечная недостаточность, пожилой возраст больного артериальной гипертензией, систолическая гипертония.	Подагра	Метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, беременность.
Диуретики (петлевые)	Хроническая сердечная недостаточность, выраженная почечная недостаточность.	Гипокалиемия	
Диуретики (антагонисты альдостерона)	Хроническая сердечная недостаточность. Постинфарктный период. Гиперальдостеронизм (первичный или вторичный).	Гиперкалиемия, почечная недостаточность.	Почечная недостаточность, гиперкалиемия.
β-адрено-блокаторы	Стенокардия, тахикардия, сердечная недостаточность, постинфарктный период, глаукома. Беременность.	Бронхиальная астма, атрио-вентрикулярная блокада 2-3 степени.	Метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, хроническая обструктивная болезнь легких, занятия спортом и физическая активность, патология периферических артерий.
Ингибиторы АПФ	Дисфункция левого желудочка или сердечная недостаточность, постинфарктный период, диабетическая нефропатия, недиабетическая нефропатия, протеинурия и микроальбуминурия, фибрилляция предсердий, метаболический синдром.	Беременность, ангионевротический отек, гиперкалиемия, двухсторонние стенозы почечных артерий	Выраженный кашель. Выраженный аортальный стеноз
Антагонисты ангиотензина II	Сердечная недостаточность, постинфарктный период, нефропатия диабетическая, протеинурия и микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка, метаболический синдром, кашель при приеме ингибиторов АПФ.	Беременность, двухсторонние стенозы почечных артерий, гиперкалиемия.	
Блокаторы кальциевых каналов	Стенокардия, пожилой возраст больного, систолическая артериальная гипертензия, суправентрикулярные тахикардии (верапамил или дилтиазем), гипертрофия левого желудочка, атеросклероз сонных/коронарных артерий, беременность.	Атрио-вентрикулярная блокада II–III степени, сердечная недостаточность (верапамил или дилтиазем).	Тахикардия, сердечная недостаточность

Лечение может быть начато с использования единственного гипотензивного лекарства в малой дозе. При отсутствии необходимого эффекта следует либо увеличить дозу, либо (если к тому же проявилось побочное действие) отдать предпочтение препарату иной группы. Следует, однако, отметить, что снижение артериального давления ниже 140/90 мм рт. ст. при помощи одного лекарства, относящегося к любому из 5 основных групп, в популяции больных с артериальной гипертензией достижимо не более чем в 20-30 % случаев [222], если речь не идет о 1-й степени артериальной гипертензии. Затягивать же с достижением результата, особенно у больных с высоким риском осложнений, действительно опасно, это может проявиться уже в ближайшие месяцы [283].

Изначальная комбинированная терапия оправдана ее большей эффективностью (особенно при аддитивном взаимодействии) и лучшей переносимостью (в том числе и за счет взаимного нивелирования побочных эффектов при рациональном сочетании лекарственных компонентов), к ней следует прибегать при артериальной гипертензии 2-ой и 3-ей степени или при очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений. Вначале можно использовать два лекарственных компонента в малых дозах. Для достижения цели может потребоваться увеличение доз и числа препаратов.

Фиксированные лекарственные комбинации значительно упрощают лечение, их становится все больше (табл. 3.4.5). В последнее время наиболее многочисленным и широко востребованным их типом были сочетания тиазидного диуретика в малой дозе с ингибитором АПФ или блокатором ангиотензиновых рецепторов. Тем временем уже сегодня совокупность новых научных аргументов, в частности, результаты исследований INVEST [124], ASCOT [296], ACCOMPLISH [148], заставляет чаще отдавать предпочтение комбинациям ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов с блокаторами кальциевых каналов. Характерной тенденцией является также появление статинового компонента в фиксированных антигипертензивных комбинированных препаратах (кадуэт). Наконец, необходимо вновь подчеркнуть, что комбинированная фармакотерапия всегда должна быть дополнена мерами по оздоровлению образа жизни.

В отношении пациентов с артериальной гипертензией, устойчивых ко всем возможным лекарствам и их комбинациям, следует рассмотреть следующие вопросы (вероятные причины):

Таблица 3.4.5.

Комбинации препаратов для лечения артериальной гипертензии

Комбинации препаратов	Торговое название
<i>Бета-адреноблокаторы и диуретики</i>	
Атенолол 50 или 100 мг + хлорталидон 25 мг	Теноретик, тенорик
Бисопролол 2,5, 5 или 10 мг + гидрохлортиазид 6,25 мг	Лодоз
<i>Ингибиторы АПФ и диуретики</i>	
Эналаприл 10 мг + гипотиазид 25 мг	Энап
Эналаприл 10 мг + гипотиазид 12,5 мг	Энап НЛ
Эналаприл 20 мг + гипотиазид 12,5 мг	Корентек
Престариум 2 мг + 2/4 + индапамид 0,625 мг	Нолипрел
Престариум 4 мг + индапамид 1,25 мг	Нолипрел-форте
Каптоприл 25 или 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 или 25 мг	Капозид
<i>Блокаторы рецепторов ангиотензина II и диуретики</i>	
Лозартан 50, 100 мг + гидрохлортиазид 12,5-25 мг	Гизаар
Телмисартан 40 или 80 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг	Микардис-плюс
Валсартан 80 или 160 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг	КоДиован
<i>Блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы АПФ</i>	
Верапамил (с замедленным высвобождением) 180 или 240 мг + трандолаприл 1, 2 или 4 мг	Тарка
Амлодипин 5 мг + лизиноприл 10 мг	Экватор
<i>Блокаторы кальциевых каналов и β-адреноблокаторы</i>	
Фелодипин 10 мг + метапролол-тарtrat контролируемого высвобождения 100 мг	Логимакс
Атенолол 50 мг + амлодипин 5 мг	Теночек
<i>Комбинации с включением алкалоидов раувольфии</i>	
Резерпин 0,1 мг + гидролазин 10 мг + гидрохлортиазид 10 мг	Адельфан, трирезид
Резерпин 0,1 мг + дигидроэргокристин 0,6 мг + бринальдикс 5 мг	Кристепин
<i>Комбинации диуретиков</i>	
Триамтерен 25 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг	Триампур
<i>Блокатор кальциевых каналов и антагонист рецепторов ангиотензина II</i>	
Валсартан 80 или 160 мг + амлодипин 5 или 10 мг	Эксфорж
<i>Блокатор кальциевых каналов и статины</i>	
Амлодипин 5 или 10 мг + аторвастатин 10 мг	Кадуэт

- 1) Действительно ли пациент привержен лечению?
- 2) Не является ли гипертензия реакцией на белый халат, т. е. на саму процедуру измерения давления медицинским работником? Действительно ли показатели артериального давления на приеме у врача соответствуют таковым в повседневной жизни пациента? Вероятность обнаружения значительной разницы высока.
- 3) Присутствуют ли у пациента некоторые проявления симптоматической артериальной гипертензии – атеросклеротическое поражение почечных артерий или почечная недостаточность?
- 4) Увеличено ли содержание поваренной соли или алкоголя в рационе или, может быть, принимались симпатомиметические препараты, нестероидные противовоспалительные средства или лекарство, относящееся к относительно новой группе ингибиторов циклооксигеназы-2?
- 5) Не находится ли пациент в состоянии временного психологического стресса?
- 6) Присутствует ли какая-либо скрытая причина артериальной гипертензии?
- 7) И наконец, действительно ли терапия максимальна, в частности, в отношении дозы диуретика? Концепция терапии малыми дозами мочегонных средств в данной ситуации не применима.

Ответы на эти сложные вопросы обычно позволяют найти правильное тактическое решение.

3.5. ГИПЕРТОНИЧЕСКИЕ КРИЗЫ

В.Н. Хирманов

Гипертонические кризы – это острые подъемы артериального давления, обычно значительные – 180/120 мм рт. ст. или больше (впрочем, иногда и меньше, особенно при невысоком исходном давлении), сопровождающиеся появлением или нарастанием клинической симптоматики. Динамичные клинические проявления гипертонических кризов (позволяющие отличить их от устойчивой тяжелой гипертензии) вызваны тем или иным повреждением мозга, вегетативной нервной системы, сердца, почек. Если симптомы и степень подъема артериального давления не означают непосредственной опасности для жизни, то подобные ситуации расцениваются как *неосложненные гипертонические кризы* [222, 314].

Осложненные гипертонические кризы сопровождаются острыми катастрофическими поражениями органов-мишеней [80, 323, 342]. Такими мишенями (и повреждениями) оказываются: *сердце* (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность), *магистральные сосуды* (разрыв и расслоение аорты), *мозг* (гипертензивная энцефалопатия, ишемический инсульт, кровоизлияние, преэклампсия/эклампсия), *легкие* (отек легких, острая легочная гипертензия). Реже поражаются *почки* (острая почечная недостаточность) или *кровь* (микроангиопатическая гемолитическая анемия). Кроме того, к осложненным кризам относят приступы феохромоцитомы и тяжелую артериальную гипертензию, внезапно возникшую в периоперационном периоде.

Кризисы характерны и для гипертонической болезни, и для симптоматических гипертензий, причем возникающих не только на фоне хронических, но и острых заболеваний, и даже могут служить их отличительным признаком. Феохромоцитомы, панические атаки, острый или быстро прогрессирующий нефрит, ишемическая болезнь почек, эклампсия беременных, некоторые поражения мозга (инсульты, острая внутричерепная гипертензия) и сердца (стенокардия и острый коронарный синдром, острая сердечная недостаточность) закономерно проявляются кризовой гипертензией.

Гипертонические кризы встречаются часто, в том числе у пациентов из числа ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, госпитализированных в кардиологическую клинику ВЦЭРМ. У этой группы пациентов в анамнезе кризы (как правило, неосложненные) отмечены в каждом четвертом случае при наличии гипертонической болезни. Лишь изредка они возникали в отсутствие гипотензивного лечения. В 85 % наблюдений терапия была неадекватной или неэффективной. Многие больные указывают на психоэмоциональные или физические перегрузки как непосредственную причину кризов, однако это утверждение обычно выглядит не вполне убедительным (скорее можно было заключить, что к моменту развития криза толерантность к подобным нагрузкам была снижена). Примерно у каждого десятого пациента, страдавшего кризами, в происхождении этой дестабилизации имели значение сопутствующие болезни – нефропатии, декомпенсированный сахарный диабет, синдром сонного апноэ, цереброваскулярные нарушения.

Лечение неосложненных кризов обычно должно состоять в осторожном пероральном или сублингвальном применении таблетированного гипотензивного средства с относительно быстрым эффектом (табл. 3.5.1). В некоторых случаях требуется их комбинация. Значительно реже оправдано парентеральное введение лекарств с мягким гипотензивным (дибазол, магния сульфат) или симптоматическим действием. Лекарства должны быть выбраны с учетом фармакологических свойств, соответствующих клиническим особенностям больного, включая анамнез лечения. Затем следует подобрать плановую терапию артериальной гипертензии, скорректировать прочие факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Значимость этого связана с тем, что если больной перенес неосложненный гипертонический криз, то вероятность развития уже в ближайшие годы серьезных сердечно-сосудистых осложнений значительно увеличивается.

Таблица 3.5.1

Лекарства для купирования неосложненных гипертонических кризов

Лекарственные препараты	Начальные дозировки и особенности применения	Некоторые фармакологические характеристики			Преимущества и опасности применения
		Начало эффекта (мин)	Пик концентрации в крови (ч)	Период полувыведения (ч)	
Нифедипин	10 мг внутрь после разжевывания	5–15	0,5–1	3–6	Быстрое гипотензивное, иногда коронароритическое действие. <i>Рефлекторная симпатикотония. Опасно применять при выраженной ишемии и инфаркте миокарда, аритмиях, энцефалопатии</i>
Клонидин (клофилин)	0,075–0,15 мг сублингвально	15–30	2,5–3	10–12	Быстрый гипотензивный эффект. <i>Привыкание при длительном предшествующем применении, седативное действие, опасно применять при энцефалопатии, инсульте</i>
	0,075–0,15 мг внутрь	20–60	2,5–3	12–16	
Каптоприл	25–50 мг сублингвально	10–30	0,75	2–3	Быстрый гипотензивный эффект, благоприятный при сердечной недостаточности. <i>Возможна избыточная гипотензия при использовании впервые, вместе с диуретиками, при высокой активности ренина в плазме. Противопоказано применять при реноваскулярной гипертензии</i>
	25–50 мг внутрь	30–60	1–1,5	2–4	
Пропранолол (анаприлин)	20–40 мг сублингвально после разжевывания 20–40 мг внутрь	5–10 15–30	1 1–1,5	2–4 2–6	Сочетание гипотензивного, коронароритического и антиаритмического эффектов, особенно при тахикадиях. <i>Побочные эффекты – типичные для β-адренблокаторов, при сублингвальном приеме – местноанестезирующее действие</i>

Лекарственные препараты	Начальные дозировки и особенности применения	Некоторые фармакологические характеристики			Преимущества и опасности применения
		Начало эффекта (мин)	Пик концентрации в крови (ч)	Период полувыведения (ч)	
Лабеталол	100–400 мг	30–90	2	6–8	Сочетанный β + α -адреноблокирующий эффект, плавно снижает артериальное давление, ослабляет проявления симпатикотонии. <i>Побочные эффекты, типичные для β-(α)-адреноблока-торов</i>
Карвед-лол	12,5–25 мг	15–30	1–2	6–10	Сочетанный β + α -адреноблокирующий эффект и довольно быстрое действие, ослабляет симпа-тикотонию. <i>Побочные эффекты типичны для β-(α)-адрено-блокаторов</i>
Нитросор-бида ди-нитрат (нитросор-бит)	5–10 мг сублин-гвально после раз-жевывания	5–10	0,5	1–1,5	Гипотензивный эффект слабый, но сочетается с выраженным коронаро-литическим действием. <i>Возможна головная боль, тахикардия. Не-желательно использо-вать вместе с другими вазо-дилататорами, нельзя – вместе с инги-биторами ФДЭ 5 типа (виагрой и др.)</i>
	5–10 мг внутрь	15–30	1,0–1,5	4–6	
Фуросе-мид	20–40 мг внутрь (бо-лее эффек-тивен при приеме натошак)	15–30	1–2	0,3–3,4	Сочетание диуретиче-ского и гипотензивного действия, что благоприятно при сердечной недо-статочности. <i>Возможно избыточное действие при первом приеме, а также при комбинации с другими гипотензивными сред-ствами</i>

Лечение осложненных гипертонических кризов. Их разви-тие означает непосредственную опасность для жизни больного, ко-торая лишь отчасти зависит от артериальной гипертензии, а в боль-шей степени обычно связана с основным заболеванием. Необходима

госпитализация. Однако быстрая нормализация давления требуется лишь в некоторых случаях (расслоение аорты, феохромоцитомы, отек легких). Во многих ситуациях поспешное резкое снижение артериального давления опасно развитием осложнений (особенно, цереброваскулярных, возможно и кардиальных). Необходима комплексная терапия с учетом закономерностей развития осложнений данного типа, а также имеющихся сведений о влиянии снижения артериального давления на их исходы. Дифференцированный подход требуется при выборе не только лекарственных средств, но и рационального темпа снижения артериального давления (табл. 3.5.2, приложение 1).

Гипертензивные симптоадреналовые кризы. Панические атаки. Их купирование и предотвращение. Гипертонические кризы, сопровождающиеся выраженными клиническими проявлениями возбуждения вегетативной нервной системы, главным образом, симпатикотонией (тахикардия, жар, гиперемия, гипергидроз, озноб, полиурия), а иногда страхом и другими психоэмоциональными расстройствами, часто встречаются в клинической практике. Они довольно характерны и для ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Это связано со значительной распространенностью в этой группе больных тревожно-депрессивных расстройств и вегетососудистых дистоний, которые создают предрасположенность к паническим атакам такого рода. Эти состояния могут очень напоминать кризы, вызванные феохромоцитомой, но в действительности редко оказываются ими (около 2 %).

Для выбора правильной тактики лечения в этой разнородной группе больных рационально выделить, по меньшей мере, два характерных типа. Один тип состоит из больных, не получавших лечения или лечившихся неправильно, но и вне криза отличающихся довольно высоким уровнем артериального давления и значительной его изменчивостью. Такие пациенты обычно говорят про себя, что давление «постоянно скачет». Вдогонку за скачками давления они зачастую при ухудшении самочувствия самостоятельно принимают быстродействующие гипотензивные препараты. В этом качестве по-прежнему довольно популярен простой нифедипин, но это нежелательно. Все еще встречаются больные, получающие плановое лечение клофелином, причем то и дело дополнительно принимающие

этот препарат, что может сопровождаться снижением его эффективности, необходимостью увеличения дозы, а, кроме того, приводит к «раскачиванию» артериального давления (увеличение вариабельности) и даже симпатоадреналовым кризам. Обычно гипотензивное самолечение дополняется частым использованием седативных лекарств. Впрочем, их больные зачастую расценивают как «сердечные» средства – потому, вероятно, что в их названиях ясно сказано: -сог-, т. е. сердце (лидер популярности – *корвалол/валокордин*). Однако в действительности больные нуждаются в подборе классического поддерживающего антигипертензивного лечения, которое позволит как ослабить вегетативные симптомы, так и избежать возникновения кризов. Предпочтительны препараты суточной и большей продолжительности действия.

У другого типа пациентов вне кризов артериальное давление может быть нормальным или (чаще) повышенным, но рано или поздно в основном скорректированным гипотензивными лекарствами. Отличительной особенностью этих больных являются приступы, которые возникают внезапно и в течение нескольких минут достигают пика. Беспокоят трудно изъяснимый дискомфорт и страх (смерти), частое сердцебиение, озноб, дрожь, диспноэ, дискомфорт в прекардиальной области, головокружение и другие симптомы. Артериальное давление повышается, причем иногда (особенно в дебюте) значительно. Ряд обстоятельств, в том числе и повышение давления, расстройство ритма подталкивают пациентов, а нередко и врачей к ошибочной идее сердечно-сосудистого или иного соматического генеза происходящего: гипертонический криз или даже феохромоцитомы.

Между тем, эти вегетативные кризы, прежде их называли энцефальными, а сейчас паническими атаками – тягостны для больных, поэтому купировать их необходимо. Однако для этого лучше использовать средства не из обычного гипотензивного арсенала, а анксиолитики (особенно бензодиазепины, например диазепам), вводя их внутривенно или внутрь, или нелекарственные – психофизиологические приемы купирования [80].

Для предотвращения панических атак обычно применяют психофармакологические средства (все чаще селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и специфические психотерапевтические приемы. Из гипотензивных средств и для купирования паниче-

ских атак, и для их предотвращения наиболее оправдал себя на практике оригинальный неселективный α -адреноблокатор пирроксан (пророксан), обладающий анксиолитическим и центральным антиадренергическим эффектом (30–90 мг/сут за 2–3 приема).

Острая сердечная недостаточность в сочетании с тяжелой артериальной гипертензией. Гипертонические кризы могут быть как причиной, так и проявлением острой или декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (сердечная астма, отек легких), и в совокупности представлять непосредственную угрозу для жизни. В современном руководстве по диагностике и лечению сердечной недостаточности (изданном в 2008 г. Европейским обществом кардиологов) выделена гипертензивная острая сердечная недостаточность. Для нее характерны обычно сохранная систолическая функция сердца, симпатикотония, тахикардия и вазоконстрикция. Объем циркулирующей крови при этом нормальный или умеренно увеличенный. Признаки застоя проявляются со стороны легких, но не большого круга кровообращения.

В лечении этой формы острой сердечной недостаточности основное значение имеет сочетанное внутривенное применение петлевых диуретиков (фуросемид) в умеренных дозах (их увеличение требуется при наличии сопутствующей нефропатии, при постоянном употреблении мочегонных средств) и одного из вазодилататоров. Преимущественно это венодилататоры – *нитроглицерин* (на ранних стадиях возможно повторное использование спрея или сублингвальных таблеток, но основное значение имеет инфузия – ее начинают со скорости 10–20 мкг/мин, при необходимости увеличивают в 1,5–2 раза каждые 3–5 мин до 200 мкг/мин) или *изосорбита динитрат* (инфузия 1–10 мкг/ч), а также артерио- и венодилататор нитропруссид [от 0,3 мкг/(кг • мин) до 5 мг/(кг • мин)]. Возможно использование артерио- и венодилататора *несиритида*, обладающего также умеренным ди- и натрийуретическим эффектом [вначале струйно 2 мкг/кг, а затем капельно (0,015–0,03) мкг/(кг • мин)]. Вводя эти препараты, следует тщательно контролировать артериальное давление неинвазивным или катетерным методами и остерегаться артериальной гипотензии. Вспомогательная роль в лечении этих состояний принадлежит ингибиторам АПФ и β -адреноблокаторам.

Особой разновидностью рассматриваемой ситуации являются кризы с острой сердечной недостаточностью в форме повторных

«вспышек» отека легких у больных с ишемической болезнью почек, возникающей на почве их глобальной ишемии при обструктивном, обычно атеросклеротическом, поражении их артерий. С учетом критической роли активации ренин-ангиотензиновой системы в поддержании у них резко ослабленной функции назначать таким больным препараты, подавляющие активность этой системы (ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов), противопоказано из-за опасности развития острой почечной недостаточности.

Острый коронарный синдром и острая стадия инфаркта миокарда в сочетании с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия наблюдается при острых коронарных синдромах и инфарктах миокарда часто (по разным данным в 30-60 % случаев). Правила ее коррекции детально сформулированы в консенсусном документе экспертов Ассоциации по изучению сердца, советов по клинической кардиологии, эпидемиологии и профилактике (США, 2007 г.) [342].

Основные правила коррекции артериальной гипертензии у больных с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда.

Рекомендации экспертов Ассоциации по изучению сердца, советов по клинической кардиологии, эпидемиологии и профилактике (США, 2007) [342].

- При остром коронарном синдроме и на ранней стадии инфаркта миокарда коррекция артериальной гипертензии должна начинаться с использования (преимущественно внутривенного) нитроглицерина и коротко действующих селективных β_1 -адреноблокаторов без внутренней симпатомиметической активности. При нестабильности кровообращения применение этих препаратов следует отложить до устранения явлений сердечной недостаточности и шока, а тем временем, можно использовать диуретики, в том числе и для коррекции повышенного артериального давления.
- При наличии противопоказаний к назначению β -адреноблокаторов или появлении побочных эффектов их применения они могут быть заменены недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (верапамил или дилтиазем), если отсутствует дисфункция левого желудочка. При недостаточной коррекции стенокардии или гипертензии β -адреноблокаторами к ним могут быть добавлены дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов длительного

действия или для дополнительного снижения артериального давления – тиазидные диуретики (возможно также и антагонисты альдостерона при инфаркте миокарда с подъемом ST, если он осложнен сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка).

- При условии стабильности кровообращения должен быть назначен ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина больным инфарктом, если он локализован в передней стенке левого желудочка, а также в тех случаях, когда сохраняется артериальная гипертензия, имеется дисфункция левого желудочка или сердечная недостаточность или сахарный диабет. Причем это лечение более эффективно при инфарктах миокарда с подъемом ST, повторных или обширных, осложненных сердечной недостаточностью или тахикардией.
- Тяжелая артериальная гипертензия является препятствием к введению тромбофибринолитических средств в связи с опасностью внутримозговых кровоизлияний. Больным, получающим антиагреганты или антикоагулянты, тяжелую гипертензию также рекомендуется устранять незамедлительно.
- Артериальное давление не должно превышать 130/80 мм рт. ст., однако при диастолической артериальной гипертензии у больных острыми коронарными синдромами артериальное давление следует снижать медленно, причем следует остерегаться снижения диастолического давления ниже 60 мм рт. ст. из-за опасности связанной с этим ишемии миокарда. Это может происходить при намерении устранить систолическую гипертензию у пожилых людей со значительным пульсовым размахом артериального давления/

Обоснованность этих рекомендаций не вызвала бы сомнений, если бы в них учитывалась возможная зависимость конечного результата лечения от исходного и достигнутого при лечении уровня артериального давления. Однако именно этот аспект не изучался, что отмечается и в рассматриваемом документе. В нем также высказано разумное предостережение от излишнего снижения диастолического артериального давления, предопределяющего заполнение кровью субэндокардиальных артерий сердца.

Острые цереброваскулярные поражения, осложненные артериальной гипертензией. Возникновение острой ишемии или инфаркта мозга, интрацеребрального или субарахноидального кровоизлияния, как правило (80 %), сопровождается повышением артериального давления, нередко очень значительным. Нетрудно понять желание доктора «быстрее покончить» хотя бы с одним из участников тандема – гипертензией. Она, однако, может неожиданно цепко держаться за основного партнера – повреждение мозга, а усилия по нормализации давления могут оказать неблагоприятное влияние на его кровоснабжение.

Транзиторные ишемические атаки. В традиционном понимании – это внезапное развитие симптомов очаговой ишемии мозга или сетчатки глаза, претерпевающих обратное развитие в течение 24 ч, отличное от острой гипертензивной энцефалопатии. Экспериментальные данные и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что умеренное повышение артериального давления скорее благоприятно влияет на перфузию мозга с локальной транзиторной ишемией и ее исходы. Кроме того, у многих пациентов артериальное давление нормализуется спонтанно [323]. Поэтому действующие рекомендации американских и европейских экспертных организаций не призывают к экстренному снижению артериального давления при транзиторной ишемической атаке, сопровождающейся гипертензией [219, 323]. Впрочем, в них, к сожалению, не дается ответ на вопрос о том, когда следует начинать или возобновлять антигипертензивное лечение.

Между тем, вероятность развития инсульта после первой транзиторной ишемической атаки составляет 10-30 % на протяжении первых 3 мес, причем около половины этих осложнений развиваются в первые 2 сут. Кроме того, при применении современных методов визуализации в части случаев, соответствующих традиционному определению транзиторной ишемической атаки, все же выявляются инфаркты мозга. Ретроспективная констатация динамики клинических симптомов (в соответствии с устаревающей дефиницией транзиторной ишемической атаки) бесполезна в выборе текущей тактики в первые часы. Поэтому в последнее время поддерживается более совершенное определение, воспользоваться которым можно при условии применения диагностических методов визуализации мозга. В соответствии с ним транзиторная ишемическая атака – это кратко-

временный эпизод неврологической дисфункции, вызванный ишемией мозга или сетчатки, длящейся обычно менее 1 ч при отсутствии признаков острого инфаркта мозга [219, 323].

Выжидательная тактика тем более разумна по отношению к ситуациям, соответствующим новому определению понятия транзиторная мозговая ишемическая атака, но не относится к тем случаям, когда есть уверенность в том, что неврологическая симптоматика связана с острой гипертонической энцефалопатией.

Острая гипертоническая энцефалопатия часто рассматривается как проявление гипертонических кризов, хотя скорее является их осложнением, вероятность развития которого зависит не только от степени и скорости повышения артериального давления, но и от состояния гематоэнцефалического барьера. Его эффективность предопределяется проницаемостью для воды и молекул сосудистых и мозговых клеток, базальной мембраны, а также от надежности их молекулярного соединения между собой. Если в артериях мозга давление крови превышает индивидуальный предел, то происходит срыв механизма защиты ткани мозга от гиперперфузии за счет компенсаторной вазоконстрикции. В этом случае артерии, особенно распределяющиеся в задних отделах мозга, неравномерно расширяются, и избыточное давление начинает воздействовать на микрососуды мозговой ткани, повреждая эндотелий, затем и гематоэнцефалический барьер в целом и способствуя гиперфилтрации, отеку и повреждению ткани мозга. В то же время, избыточная вазоконстрикция может предрасполагать к развитию ишемии мозга, вероятен фибриноидный некроз стенки артерии и ее тромбоз.

Клиническими проявлениями острой гипертонической энцефалопатии являются выраженная общемозговая симптоматика (головные боли, тошнота и рвота, расстройства зрения и сознания, судороги), отек сосков зрительных нервов при отсутствии, как правило, очаговых симптомов. Ключевой морфологической особенностью поражения мозга является отек коркового и белого подкоркового его вещества преимущественно в окципитально-париетальных отделах (так называемая задняя энцефалопатия), что возможно визуализировать при применении рентгеновской или особенно магнитно-резонансной томографии. При этом важно исключить инсульт (ишемический или геморрагический), другие поражения мозга. При ангиографии (например магнитно-резонансной) в этих отделах мож-

но наблюдать неравномерный спазм церебральных артерий, чередующийся с их дилатацией.

Острая гипертоническая энцефалопатия опасна развитием осложнений и даже смерти. Вместе с тем, обычно это – обратимое состояние. Больной должен быть госпитализирован для обеспечения детальной диагностической оценки и тщательного наблюдения, в том числе и со стороны невролога, окулиста. Общепринято, что в лечении основное значение имеет относительно быстрое снижение артериального давления. Однако следует признать, что подробности реализации этого принципа умалчиваются в большинстве существующих руководств. В наиболее современных и детальных рекомендациях Японского общества по изучению артериальной гипертензии (JSH, 2009) [328] предлагается довольно осторожно снижать артериальное давление – примерно на 25 % на протяжении 2–3 часов. Это резонно, ибо в условиях нарушенной ауторегуляции церебрального кровообращения слишком резкое снижение давления может вызвать ишемию мозга. Рекомендуется использовать инфузии нитроглицерина, дилтиазема или нитропруссидов, и лишь при недостаточном эффекте или выраженном отеке мозга – добавлять фуросемид. По-видимому, могут быть использованы альтернативные препараты – эналаприлат, лабеталол, фенодопам. Следует помнить, что применять активные вазодилататоры (гидралазин, нитропруссид натрия) при отеке мозга опасно, ибо это может усиливать внутричерепную гипертензию.

Молекулярные основы фармакологической защиты гематоэнцефалического барьера от гипертонического гиперперфузионного повреждения пока еще только начинают разрабатываться. Однако имеется традиционно применяемое средство, эффективное при парентеральном введении именно в этом отношении – магния сульфат.

Ишемические инсульты, вызванные тромбоэмболическими и тромботическими окклюзиями интракраниальных артерий, составляют львиную долю острых нарушений мозгового кровообращения. Для раннего периода этого заболевания очень характерна артериальная гипертензия. Её происхождение неоднородно: как правило, она может предшествовать и способствовать инсульту, но часто возникает или усиливается в результате ишемического или инфарктного повреждения мозга, его раздражения, повышения внутричерепного давления и прочих, отчасти обратимых обстоятельств. И действи-

тельно, у значительной части больных с инсультом в первые часы после госпитализации вслед за устранением боли и страха, гипоксии, тошноты, опорожнения мочевого пузыря, принятия мер для снижения внутричерепного давления происходит уменьшение выраженности гипертензии [171, 179].

Значительная устойчивая артериальная гипертензия у больного инсультом неблагоприятна. В частности, было подсчитано, что превышение на каждые 10 мм рт. ст. систолическим артериальным давлением уровня в 180 мм рт. ст. сопряжено с увеличением неврологического дефекта на 40 % и с ухудшением прогноза выживания на 23 % [151, 221]. Вместе с тем, агрессивная лекарственная коррекция гипертензии тоже может приводить к ослаблению кровоснабжения ишемизированных зон мозга и к ухудшению исхода заболевания [221]. В одном из исследований [179] было установлено, что понижение артериального давления на каждые 10 % означает увеличение риска неблагоприятных исходов почти в 1,9 раза. Выявлено, что снижение систолического или диастолического артериального давления более чем на 20 мм рт. ст. сопровождается ранней симптоматикой неврологического ухудшения, более высокой вероятностью неблагоприятного исхода и смерти, увеличением размера инфаркта. При этом раннее введение антигипертензивных средств больным с давлением крови выше 180 мм рт. ст. приводит к увеличению вероятности ранних ухудшений в течении инсульта, неблагоприятных неврологических исходов и смерти [151].

Действующие рекомендации относительно коррекции артериальной гипертензии в острейшем периоде ишемического инсульта. В связи со значительным преобладанием негативных результатов активного антигипертензивного лечения в имеющихся клинических наблюдениях и недостаточностью проспективных исследований исходов лечения действующие рекомендации основаны на консенсусе мнений экспертов ряда американских, а также европейских профессиональных сообществ (неврологов, кардиологов и специалистов в смежных областях) [221] и отражают их крайне осторожную позицию (табл. 3.5.3). Если гипотензивная терапия показана, то снижать артериальное давление следует очень осторожно, т. е. на 15–25 % в течение 1-х суток, выбирая для достижения этой цели лекарственные средства эмпирически, с учетом их фармакологических свойств и индивидуальных клинических особенностей. При этом

рекомендуется избегать приема нифедипина, клонидина (клофелина), особенно сублингвального.

Таблица 3.5.3.

Общепринятая тактика в отношении артериальной гипертензии при ишемическом инсульте

(Руководство по ведению больных с ранней стадией ишемического инсульта Американской кардиологической ассоциации, Американской ассоциации по изучению проблемы инсульта и ряда других экспертных сообществ США, 2007) [221].

Уровень артериального давления (мм рт.ст.)	Лечение
Систолическое АД < 220 или диастолическое АД < 120	Выжидательная тактика, если отсутствует поражение органов мишеней, а именно: расслоение аорты, инфаркт миокарда, отек легких, острая гипертоническая энцефалопатия
Систолическое давление > 220 или диастолическое – 121-140	Лабеталол 10-20 мг внутривенно в течение 1-2 мин. Возможно повторное введение через каждые 10 мин в прежнем или в двойном количестве до достижения максимальной суммарной дозы в 300 мг или инфузия нифедипина в начальной дозе 5 мг/час. <i>Стремиться к снижению артериального давления на 10-15 %.</i> Для достижения желаемого результата дозу указанного лекарства можно увеличивать каждые 5 мин на 2,5 мг/ч до 15 мг/ч
Диастолическое давление > 140	Внутривенная инфузия нитропруссиды натрия в начальной дозе 0,5 мкг/(кг • мин) при постоянном контроле артериального давления. <i>Стремиться к снижению артериального давления на 10–15 %</i>

3.6. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕВАЯ И БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА. ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И ИНФАРКТ МИОКАРДА

В.Н. Хирманов

Наибольшая опасность при ишемической болезни сердца связана с ишемией миокарда. Гипоперфузия, даже продолжающаяся относительно кратковременно, может вызывать аритмию, в том числе и опасную для жизни, внезапную сердечную смерть. Остро возникшее и длительное прекращение кровоснабжения участка миокарда закономерно приводит к развитию его инфаркта. Повторная или хроническая обширная ишемия мышцы сердца сопровождается развитием ишемической кардиомиопатии и сердечной недостаточности, в частности, в связи с постишемическими, частично обратимыми локальными нарушениями сократимости – гибернацией и оглушением миокарда. Развиваются кардиомегалия и сердечная недостаточность.

Хроническая болевая и безболевая ишемия миокарда.

Наиболее доступный распознаванию признак ишемии миокарда – ангинозные боли (или дискомфорт). Для них типична загрудинная локализация, жгучий, давящий, сжимающий характер, возможна иррадиация. Иногда сопутствует дыхательный дискомфорт, а при тяжелой боли возникает характерная профузная потливость. Разновидностью ангинозных болей является синдром стенокардии напряжения. Этот феномен обратим, обычно возникает при значительном фиксированном (атеросклеротическом) сужении одной или нескольких субэпикардиальных артерий и проявляется при определенном уровне физической нагрузки, при котором возникает несоответствие возможностей кровоснабжения миокарда и его потребности в этом.

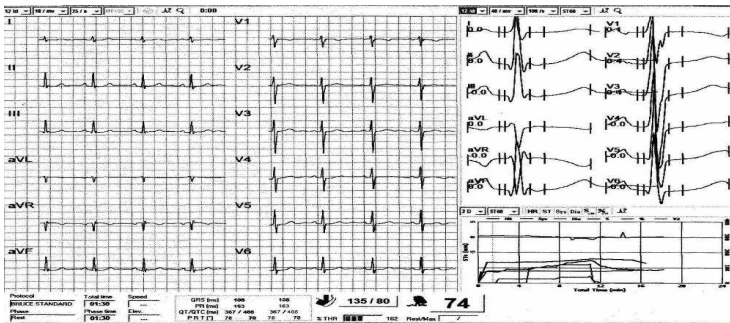
Стенокардия напряжения проявляется в момент выполнения нагрузки – на ее пике. Обычно стабильную стенокардию провоцирует примерно одинаковый уровень нагрузки, но нередко на старте ее выполнения стенокардия возникает быстрее, чем после того, как больной успел «расходиться». Часто утром стенокардия выражена больше, чем вечером. Очень типично, что она более выражена на холоде, при встречном холодном ветре. Чувствительность стенокардии к холоду и некоторая изменчивость переносимости нагрузок на протяжении дня могут быть клиническими признаками диффуз-

ного коронарспазма (т. е. общего повышения тонуса и диффузного снижения проходимости коронарных артерий). Впрочем, проблема коронарспазма и вазоспастической стенокардии заслуживает специального рассмотрения.

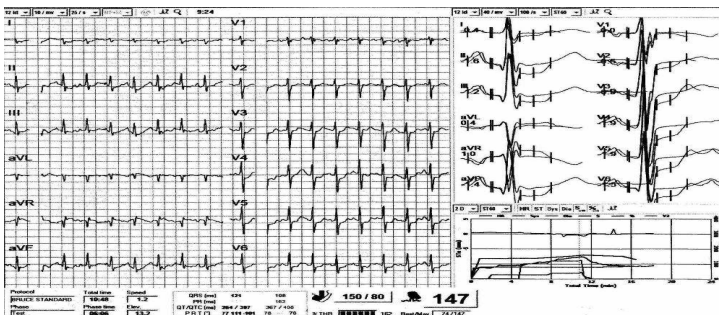
Таблица 3.6.1

Функциональная классификация тяжести
стабильной стенокардии напряжения
(Канадская классификация[154])

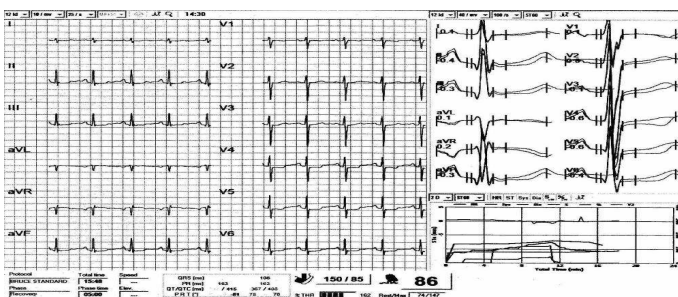
ФК	Признаки
I	Обычная повседневная физическая активность (ходьба или подъем по лестнице) не вызывает стенокардии. Боли возникают только при выполнении очень интенсивной или очень быстрой, или продолжительной нагрузки
II	Небольшое ограничение обычной физической активности – стенокардия возникает при быстрой ходьбе или при подъеме по лестнице, после еды или на холоде, или в ветреную погоду, или при эмоциональном напряжении, или в первые несколько часов после пробуждения; во время ходьбы по ровной местности на расстояние > 200 м (двух кварталов) или во время подъема по лестнице более чем на один пролет в обычном темпе при нормальных условиях
III	Значительное ограничение обычной физической активности – стенокардия возникает при спокойной ходьбе по ровной местности на расстояние от одного до двух кварталов (100–200 м) или при подъеме по лестнице на один пролет в обычном темпе при нормальных условиях
IV	Невозможность выполнения какой-либо физической нагрузки без появления неприятных ощущений или возникновение стенокардии в покое



a



б



в

Рис. 3.6.1. ЭКГ с ишемией при ВЭМ (а – исходная ЭКГ; б – ЭКГ на пике нагрузки; в – ЭКГ во время восстановительного периода).

Объективизировать тяжесть (класс) стенокардии возможно при помощи нагрузочных ЭКГ-тестов (велозргометрия, тредмил-тест). Нагрузка позволяет выявить появление типичных ЭКГ-признаков ишемии, иногда также аритмий и проанализировать их в связи с болевым синдромом (рис.3.6.1, 3.6.2). Полезно использование объективных эквивалентов функциональных классов стенокардии – показатели числа метаболических единиц, двойного произведения и мощности нагрузки (табл. 3.6.2).



Рис. 3.6.2. Фрагмент регистрации СМЭКГ (безболевая ишемия миокарда).

Таблица 3.6.2

Характеристика функционального класса стенокардии по объективным результатам пробы с физической нагрузкой [6]

Показатели	Функциональный класс стенокардии напряжения			
	I	II	III	IV
Число метаболических единиц (при тредмил-тесте)	≥ 7,0	4,0–6,9	2,0–3,9	< 2,0
«Двойное произведение» (ЧСС × САД • 10 ⁻²)	> 278	218–277	151–217	< 150
Мощность последней ступени нагрузки (при велозргометрии, Вт)	≥ 125	75–100	50	25

Экспертный анализ показывает, что у ЛПА диагноз синдрома стенокардии довольно часто оказывается установлен неточно (от 10 до 40 % случаев), не говоря уже о функциональном классе стенокардии. Это зависит от региона проживания пациентов (где в медицинских учреждениях вырабатывается некий «свой» стиль установ-

ления данного диагноза – более или менее строгий). Часто, не видя строгого соответствия болевого синдрома хорошо известным критериям, врач гиперболизирует диагноз, полагая, что действует «в интересах больного». Однако такое вовсе не является врачебной доблестью. В определенных нетипичных случаях оправдана постановка диагноза атипичной стенокардии или атипичного кардиалгического синдрома (табл. 3.6.3). При сохраняющихся сомнениях в наличии самой ишемии миокарда следует стремиться верифицировать ее специальными методами. Таковыми являются ЭКГ-пробы с нагрузками (велозергометрия, тредмил-тест) (рис. 3.6.1), стресс-эхокардиография, перфузионная сцинтиграфия миокарда с нагрузкой, а также (в некоторых специальных случаях) мониторинг ЭКГ (рис. 3.6.2). Последний из названных методов стал очень доступным, его польза неоспорима. При стенокардии этот метод важен для анализа взаимосвязи стенокардии и аритмий, для выявления вазоспастической стенокардии, кроме того, он позволяет выявить безболевою ишемию миокарда. Однако следует помнить, что его чувствительность, специфичность, а также воспроизводимость полученных с его помощью результатов оценки наличия ишемии миокарда значительно меньше, чем при эргометрических ЭКГ-тестах. В настоящее время одним из наиболее информативных методов неинвазивной диагностики скрытой коронарной недостаточности является стресс-ЭхоКГ (применяются как физические, так и лекарственные нагрузки, вызывающие ишемию). Стресс-ЭхоКГ превосходит нагрузочные ЭКГ-тесты по прогностической значимости, обладает большей чувствительностью и специфичностью в диагностике ишемии миокарда.

Клиническая классификация болей в груди [181]

<i>Типичная стенокардия (определенная)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Загрудинная боль (дискомфорт) типичного характера и длительности (до 10 мин) • Возникает при выполнении физической нагрузке или при эмоциональном стрессе • Проходит в покое и (или) после приема нитроглицерина
<i>Атипичная стенокардия (вероятная)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Имеются лишь два из перечисленных выше признаков
<i>Кардиалгия (не связанная с ишемией миокарда)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Имеется лишь один из вышеперечисленных признаков или нет вовсе

Вазоспастическая (вариантная) стенокардия (стенокардия Принцметала) в изолированном виде наблюдается у незначительной части больных с ИБС. Затруднение с постановкой диагноза у врача обычно вызывает именно отсутствие связи с нагрузкой. Имеется короткий спонтанный приступ боли. Если в момент боли удастся зарегистрировать ЭКГ или приступ возник во время мониторирования ЭКГ, то это обычно существенно помогает в диагностике, так как выявляется типичный подъем сегмента ST (а не депрессия, как при стенокардии напряжения) (рис. 3.6.3). Механизм этих приступов связан с эпизодами локального спазма коронарной артерии (именно это ограничивает локальное снабжение миокарда кислородом). Спазм может возникать как при наличии, так и в отсутствие явных атеросклеротических поражений коронарных артерий. Механизмы вазоспазма не ясны. Его могут провоцировать курение, холод, электролитные нарушения, аутоиммунные заболевания (васкулиты). Прогноз при вазоспастической стенокардии – неопределенный и тревожный. В значительной части случаев, особенно у молодых людей, развивается инфаркт или внезапная смерть. Поэтому при подозрении на вазоспастическую стенокардию обследование должно быть энергичным. Кроме ЭКГ, нагрузочных проб (они часто дают отрицательный результат) и мониторирования ЭКГ, желательны выполнение коронарографии. В частности, это важно потому, что возможна верификация спазма и сопутствующих фиксированных (атеросклеротических) обструкций, негативно влияющих на прогноз и в ряде случаев устранимых оперативным вмешательством.



Рис. 3.6.3. Элевация ST на ЭКГ.

Приступообразная безболевая (немая) ишемия миокарда.

Ишемическая болезнь сердца может долго протекать бессимптомно или малосимптомно. Крупное и очень важное Фремингемское эпидемиологическое исследование показало, что почти в каждом четвертом случае инфаркт миокарда распознавался при ретроспективном анализе ЭКГ, а в половине случаев он протекал бессимптомно. Безболевая ишемия более характерна для женщин (чем для мужчин), для больных с сахарным диабетом, для людей, злоупотребляющих алкоголем.

При анализе историй болезни ликвидаторов, у которых диагноз «стенокардия» был установлен безосновательно, примерно в половине случаев можно было заметить, что в основе этой гипердиагностики лежала все же обоснованная обеспокоенность врачей относительно ишемической болезни сердца. В самом деле, в определенном возрасте и при наличии характерных факторов риска обструктивное поражение коронарных артерий вероятно. Как анатомическое явление оно может быть верифицировано лишь с помощью коронарографии (в том числе и при цифровом, компьютерно-томографическом исполнении). Однако это, да и некоторые другие исследования, полезные в выявлении ишемии миокарда (от скинти-

графии до стресс-эхокардиографии, но подчас даже обычные нагрузочные ЭКГ-тесты), выполнимы лишь в хорошо оснащенных медицинских центрах.

На предварительном (амбулаторном) этапе обследования выход из затруднительного положения, по-видимому, должен заключаться не в постановке ложного диагноза, а в объективизации риска сердечно-сосудистых осложнений (в том числе и со стороны сердца), адекватном обследовании (как минимум ЭКГ-стресс-тест и мониторинг ЭКГ) и незамедлительном назначении лечения, снижающего риск (если он высок).

Что же касается безболевых форм ишемической болезни сердца и эпизодов безболевой ишемии миокарда (они не являются редкостью и вполне ожидаемы в характерных случаях или группах риска), то целесообразно различать изолированные формы безболевой ишемии сердца и сочетание их с болевыми синдромами (в частности, со стенокардией). Безболевую ишемию сердца возможно выявить либо при тестах с физической нагрузкой, либо при мониторинге (лучше, если данные этих исследований дополняют друг друга), и лишь очень редко – при плановых регистрациях ЭКГ. Что же касается больных со стенокардией, то для них довольно типичны безболевые ишемические эпизоды. Безболевая ишемия миокарда, особенно продолжительная, выраженная (судя по степени изменений реполяризации), осложненная нарушениями ритма желудочков – неблагоприятный прогностический признак (в том числе и в отношении внезапной смерти). В таких случаях требуется очень активная тактика обследования и лечения.

Кардиальный синдром X – это синдром типичной стенокардии напряжения или чаще – атипичной стенокардии при отсутствии различимых при ангиографии обструктивных изменений в коронарных артериях. Вероятность подобной ситуации составляет около 10-20 %. Более того, примерно в такой же доле случаев выявляются положительные результаты нагрузочных проб при наличии нормальных коронарных артерий. Кардиальный синдром X чаще встречается у молодых людей (в возрасте 30-45 лет), а также у женщин.

Механизмы развития рассматриваемого синдрома точно не установлены. Прежде всего, необходимо констатировать, что ишемию миокарда при наличии синдрома X удастся подтвердить специальными методами не всегда. По-видимому, этот синдром является

многофакторным состоянием. Наиболее убедительны следующие объяснения, применимые лишь к определенной части больных, страдающих синдромом X:

- микрососудистое поражение, выражающееся в снижении функционального резерва дилатации периферического коронарного русла при нагрузке и возможно связанное с эндотелиальной дисфункцией; при этом не исключается и органическое стенозирующее поражение артериол;

- снижение порога восприятия боли в сочетании с психическими расстройствами или психологическими особенностями пациента, а также дисбалансом вегетативной иннервации сердца (преобладание симпатикотонических тенденций).

Прогноз у больных с синдромом X благоприятен, во всяком случае, он лучше, чем при наличии обструктивных поражений коронарного русла. Однако при наличии положительных результатов нагрузочных проб и множественных факторах риска осложнений, значительных нарушениях функции эндотелия прогноз не столь утешительный.

Больные с синдромом X нуждаются в тщательном обследовании для исключения экстракардиальных причин болей, в том числе со стороны пищевода, грудной стенки, перикарда, плевры, позвоночника. В ряде случаев требуется участие в диагностическом процессе невропатолога, психолога и даже психиатра. Принципиально важна информация об исходном состоянии вазомоторной функции эндотелия и его динамике в ходе течения заболевания.

Коронарография может выполняться у стабильных больных при подозрении на стенокардию *с диагностической целью* (если неинвазивные методы исследования не позволяют ни исключить, ни подтвердить поражение коронарных артерий, а суждение об этом принципиально для выработки тактики ведения данного больного) или у пациентов с явной стенокардией с целью уточнения возможности реваскуляризации миокарда и характера вмешательства – открытым (хирургическим) или катетерным (эндоваскулярным) методом.

Показания к коронарографии, выполняемой больному со стабильной стенокардией напряжения, при решении вопроса о возможности выполнения катетерного вмешательства или открытой хирургической реваскуляризации:

- тяжелая стенокардия III–IV ФК, сохраняющаяся при оптимальной антиангинальной терапии;
- признаки выраженной ишемии миокарда (судя по результатам неинвазивных методов оценки);
- наличие у больного в анамнезе эпизодов внезапной смерти или опасных желудочковых нарушений ритма;
- прогрессирование заболевания по данным динамики неинвазивных тестов;
- раннее развитие тяжелой стенокардии (III ФК) вскоре после перенесенного инфаркта миокарда или реваскуляризации миокарда;
- сомнительные результаты неинвазивных тестов у представителей социально значимых профессий (водители общественного транспорта, летчики и др.).

Таким образом, чем больше выражена клиническая симптоматика, чем хуже прогноз по клиническим признакам, тем больше оснований для назначения больному коронарографии и решения вопроса о реваскуляризации миокарда.

Показания к проведению коронарной ангиографии с целью установления диагноза у больных со стабильной стенокардией. Исследование явно оправдано при тяжелой стабильной стенокардии с высокой вероятностью коронарной болезни сердца, особенно при отсутствии приемлемого эффекта от медикаментозного лечения, а также если в анамнезе имеются указания на перенесенную клиническую смерть, злокачественные желудочковые аритмии, раннее развитие умеренной или тяжелой стенокардия после реваскуляризации миокарда (чрескожное вмешательство на коронарных артериях или аортокоронарное шунтирование). Коронарография скорее целесообразна при неоднозначных или противоречивых результатах неинвазивных тестов, при наличии промежуточного или высокого риска коронарной болезни сердца, а также при высоком риске повторного стеноза вслед за катетерным вмешательством на коронарных артериях.

Лечение при стабильной стенокардии и других болевых и безболевых проявлениях ишемии миокарда в настоящее время опирается в основном на применение хорошо известных антиангинальных лекарств (в основном это лечение направлено на улучшение качества жизни благодаря устранению симптомов заболевания). Однако основными направлениями прогресса, которые должны быть

поддержаны российскими врачами, в том числе и занятые оказанием лечебно-профилактической помощи ликвидаторам последствий аварии на Чернобыльской АЭС, являются реваскуляризация сердца, а также активная профилактика прогрессирования атеросклеротического процесса. Эти мероприятия в сочетании с антиангинальной терапией нацелены на увеличение продолжительности жизни – в основном за счет предотвращения инфарктов миокарда и смерти. Особое внимание должно уделяться формированию здорового образа жизни и борьбе с факторами риска

Лекарственная коррекция стенокардии. Среди различных препаратов, используемых для снятия и предотвращения боли при стенокардии, наиболее эффективны и часто используются нитраты. Однако следует помнить о том, что нет доказательств того, что они снижают смертность при ишемической болезни сердца. Тем не менее, симптоматическая эффективность нитратов, их способность улучшать переносимость физических нагрузок из-за уменьшения стенокардии оправдывает их применение в качестве стандартной терапии в сочетании с β -блокаторами и блокаторами кальциевых каналов. При прогрессировании заболевания показано добавление нитратов длительного действия. Толерантность к нитратам, часто развивающаяся при их длительном приеме, является существенной клинической проблемой. Прием лекарства через неравномерные промежутки времени, обеспечивающие перерывы в 8–12 ч, является наиболее реальным способом избежать развития толерантности. Можно использовать и длительно действующие моонитраты, если их принимать один раз в сутки утром, то эффект продолжается в течение дня, а ночью наступает перерыв в действии.

β -адреноблокаторы или антагонисты кальциевых каналов используются в сочетании с нитратами в большинстве случаев. При мета-анализе 90 рандомизированных или перекрестных исследований, в которых сравнивались β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и нитраты длительного действия у больных со стенокардией, не было выявлено достоверной разницы в вероятности сердечной смерти и инфаркта миокарда этими группами лекарств [265].

Бета-адреноблокаторы предпочтительнее при дисфункции и недостаточности левого желудочка, а также в постинфарктном периоде, при наличии синусовой тахикардии и аритмий. Однако лекарства этого класса *имеют* немало противопоказаний к назначе-

нию: выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла, бронхиальная астма и декомпенсированная сердечная недостаточность. Нежелательными явлениями при применении β -блокаторов может быть снижение переносимости физических нагрузок из-за слабости, импотенция и ожирение, а также нарушение толерантности к глюкозе. β -блокаторы следует использовать с осторожностью у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких без явного бронхоспазма, у пациентов с депрессией и у пациентов с атеросклерозом периферических сосудов. β -блокаторы можно назначать большинству больных с сахарным диабетом, однако особую осторожность следует проявлять в отношении больных, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом с симптомами гипогликемии.

Если больным со стенокардией назначают блокаторы кальциевых каналов, то предпочтение обычно отдается препаратам из группы недигидропиридинового ряда (изоптин, дилтиазем). Что же касается дигидропиридинов, то убедительные свидетельства эффективности (особенно при сопутствующей артериальной гипертензии) были получены при применении осмо-адалата в сочетании с β -адреноблокаторами в крупном исследовании ACTION [195]. Если причиной стенокардии является спазм коронарных артерий, т. е. речь идет о стенокардии Принцметала, то β -блокаторы не желательны, не эффективны и даже могут вызывать ухудшение, зато с успехом используются блокаторы кальциевых каналов, в том числе и дигидропиридиновые.

Трехкомпонентную антиангинальную терапию с участием нитратов, антагонистов кальциевых каналов и β -адреноблокаторов назначают при недостаточной эффективности двухкомпонентной терапии. В такой комбинации безопаснее использовать блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, такие как длительно действующие нифедипин или амлодипин, и β -адреноблокатор с простой фармакокинетикой, такой как атенолол, который не метаболизируется в печени. В исследовании ACTION было установлено, что добавление длительно действующего осмо-адалата к комбинации антиангинальных препаратов обеспечивает улучшение исходов ишемической болезни сердца [195].

При сохраняющейся резистентности стенокардии к лекарственной терапии можно рассчитывать еще и на триметазидин (пре-

дуктал), а также ивабрадин (кораксан). Триметазидин, благоприятно влияя на метаболизм жирных кислот и глюкозы, уменьшает потребности сердца в кислороде и кровоснабжении. В соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2008 г.) [35] он может быть использован при стенокардии напряжения в качестве вспомогательного средства для усиления антиангинальной эффективности нитратов и других антиангинальных средств. Однако применение этого препарата не сказывается на исходах заболевания.

Ивабрадин (кораксан) – ингибитор тока I_f обеспечивающего генерацию ритма в синусовом узле, оказывает антиангинальный эффект путем снижения частоты ритма сердца. Для его действия не характерны снижение контрактильности миокарда, бронхоконстрикция, подавление эректильной функции, нарушения сна или депрессия. В исследовании BEAUTIFUL при наблюдении до двух лет за весьма обширной группой больных с сочетанием стабильной ишемической болезни сердца и систолической дисфункцией (фракция изгнания < 40 %), получавших 5-7,5 мг ивабрадина в сутки (как правило, вместе с β -адреноблокаторами), в целом не выявлено улучшения основных исходов основного заболевания при урежении частоты синусового ритма. Дополнительный анализ результатов в подгруппах этого исследования показал, что, возможно, лечение ивабрадином позитивно влияет на исходы при частоте ритма свыше 70 в 1 мин [228].

Позитивное влияние длительной терапии ингибиторами АПФ и блокаторами ангиотензиновых рецепторов в терапии ишемической болезни сердца было подтверждено результатами исследований HOPE, EUROPA и ONTARGET, свидетельствующими о способности лекарственных препаратов названных групп при их непрерывном длительном приеме способствовать предотвращению сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС при наличии множества факторов риска. Однако, в целом они играют вспомогательную роль и более применимы при наличии сопутствующей артериальной гипертензии.

Гиполипидемические и антиагрегантные средства являются ключевыми компонентами лечения ИБС. Целевая концентрация липопротеинов низкой плотности – 2,5 ммоль/л или еще ниже, часто достижима при соблюдении диеты и применении достаточно высо-

ких доз статинов. Аспирин необходимо назначать всем больным, у которых нет к нему противопоказаний. Эффективность аспирина в снижении числа сердечно-сосудистых осложнений при стабильной стенокардии была подтверждена при мета-анализе 287 рандомизированных исследований [139]. Пациентам, которые не переносят аспирин, в качестве альтернативы рекомендуется клопидогрел, хотя этот препарат никогда не испытывался при хронической стабильной стенокардии. Примечательно, что и статины, и аспирин обладают противовоспалительными свойствами и позитивно влияют на течение атеросклеротического процесса. Однако эффективность применения антибиотиков по поводу ишемической болезни сердца не подтверждена [143], более того, попытка такого лечения может оказывать неблагоприятный результат на исходы [162]. Но, в то же время, вакцинация против гриппа благоприятно влияет на риски осложнений и смертность больных с ИБС.

Рефрактерная стенокардия. Операции реваскуляризации.

При стабильной, но не самой тяжелой стенокардии напряжения, связанной с множественным поражением коронарных артерий, и при отсутствии резкого снижения систолической функции сердца многокомпонентная лекарственная терапия не уступает катетерным вмешательствам по влиянию на смертность и на вероятность развития инфаркта миокарда и других, важнейших сердечно-сосудистых осложнений. Об этом можно заключить по результатам исследований COURAGE [280] и MASS II. В этих исследованиях проспективно наблюдались примерно на протяжении 4,5 лет в общей сложности около 4,5 тыс. больных. Крупный мета-анализ (61 исследование и более 25 тыс. пациентов) тоже показал отсутствие влияния на прогноз и риск инфаркта миокарда [289]. Таким образом, современная лекарственная терапия у стабильных больных с ИБС позволяет добиваться хороших результатов, а с помощью миниинвазивных вмешательств на коронарных артериях можно рассчитывать на улучшение исходов лишь у тщательно отобранных больных при учете множества обстоятельств и обязательности последующей интенсивной лекарственной терапии.

Операции открытой хирургической реваскуляризации являются тактикой выбора при тяжелой стенокардии напряжения, не вполне поддающейся лекарственной терапии, особенно же при прогрессировании симптомов, при поражении ствола левой коронарной ар-

терии или поражении трех основных коронарных ветвей, при наличии сахарного диабета, дисфункции левого желудочка.

Катетерная пластика коронарных артерий. Основными достижениями в этой области в последнее время было появление стентов с лекарственным покрытием и использование антиагрегантов новых типов, таких как ингибиторы гликопротеиновых рецепторов ПВ/ША, назначаемых внутривенно, и клопидогрел, а также использование новых антикоагулянтов, включая бивалирудин и фондапаринукс (арикстра). Эти препараты значительно снизили число периоперационных осложнений, особенно у пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий. Использование стентов намного уменьшило потребность в неотложных операциях коронарного шунтирования и снизило вероятность рестенозов, требующих повторных вмешательств.

Однако основные показатели исходов, такие как частота инфаркта миокарда и смертность, не изменились при использовании стентов ранних конструкций (без специального покрытия) по сравнению с катетерной коронаропластикой без стентирования [126, 237]. Внедрение стентов с лекарственным покрытием привело к значительному снижению вероятности раннего рестенозирования [318] при длительных наблюдениях, обобщенных в крупном мета-анализе [137]. Однако различия в поздних исходах (смерти, инфаркты миокарда) отсутствовали при сравнении использования обычных металлических стентов и стентов со специальным лекарственным покрытием. Выяснилось, что первые более подвержены ранним стенозам (поэтому чаще требуются повторные ангиопластики в связи с рецидивом стенокардии), а последние – могут подвергаться в отдаленном периоде чрезвычайно опасным поздним тромбозам [188]. Впрочем, стенты с лекарственным покрытием дают более надежные результаты (по сравнению с обычными стентами) у больных с сахарным диабетом [189, 273] и в целом ряде нестандартных сложных ситуаций (артерии малого калибра, рестенозы – в том числе шунтов и анастомозов, поражение ствола, бифуркаций и устьев, полные закупорки коронарных артерий) [127, 282].

Сравнения катетерной коронаропластики с шунтированием коронарных артерий в рандомизированных исследованиях в разные периоды времени показали различные результаты. В относительно раннем исследовании AWESOME (2001) было обнаружено,

что у больных со стенокардией, рефрактерной к лекарственному лечению, отличающейся высоким риском осложнений, исходы катетерной коронаропластики (выполненной без использования стентов с лекарственным покрытием) и хирургических операций коронарного шунтирования сравнимы в отношении смертности и частоты инфарктов миокарда [138, 291]. Позднее в систематическом обзоре 23 рандомизированных контролируемых исследований (выполненных в 1966–2006 гг. в ведущих клиниках, примерно 10 тыс. больных) был сделан вывод о том, что коронарные шунтирования более эффективно, чем катетерные коронаропластики, устраняют стенокардию. После выполнения хирургических операций реже требуются повторные вмешательства, но чаще возникают инсульты в периоперационном периоде. Однако выживаемость больных при сроке наблюдения до 10 лет примерно одинакова [152]. Наконец, недавно завершено крупнейшее исследование SYNTAX [290], нацеленное на сравнение эффективности катетерных ангиопластических вмешательств и операций коронарного шунтирования у всех последовательно поступивших больных без какого-либо особого отбора (всего из них более 4,3 тыс. было подвергнуто реваскуляризации) при наличии у них множественных обструкций коронарного русла и/или поражения левого коронарного ствола. Установлено, что к концу первого года после вмешательства частота совокупности важнейших сердечно-сосудистых осложнений (смертей от любой причины, инсультов, инфарктов миокарда или повторных реваскуляризаций) значительно выше при катетерных, нежели при хирургических вмешательствах (соотношение рисков – 1,44). Частота повторных реваскуляризаций была выше тоже при использовании миниинвазивной методики. Частота инсультов была выше при применении хирургического вмешательства. Смерти от сердечных причин были менее вероятны при использовании хирургического метода. Одинаковыми в сравниваемых группах были комбинированные показатели вероятности смерти от любой причины или от инфаркта миокарда, а также смерти от любой причины, инсульта или инфаркта миокарда. Частота тромбозов стентов и шунтов была тоже одинаковой. Вывод этого важного современного исследования: хирургические операции коронарного шунтирования остаются стандартом лечения больных с поражением трех коронарных артерий или коронарного ствола, так как при использовании этого метода реваскуляризации по сравне-

нию с катетерной ангиопластикой в течение первого года основные сердечные и цереброваскулярные осложнения в целом развиваются реже.

Острый коронарный синдром и инфаркт миокарда. Острый коронарный синдром – это предварительный диагноз для обозначения клинических ситуаций, при которых следует подозревать инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию. Такое обозначение (подобное принятому в хирургии термину «острый живот») целесообразно для выбора рационального плана обследования и максимально раннего назначения дифференцированного лечения. Коронарная катастрофа может привести к внезапной смерти или к инфаркту миокарда, но может и не вызвать столь тяжелые последствия в силу благоприятного естественного течения или благодаря активному лечению. В основе катастрофы могут лежать следующие патогенетические механизмы: надрыв эндотелия или разрыв атеромы с развитием в этой зоне коронарной артерии тромбоза (пристеночного или тотального), эмболия коронарной артерии (как самостоятельное явление встречается нечасто) или тяжелый и продолжительный коронарораспазм (наблюдается довольно редко). Наконец, инфаркт может развиваться при непомерной работе сердца со скомпрометированным магистральным кровоснабжением (тахикардия у больного с обструктивным коронарным атеросклерозом). Во всех названных ситуациях возникает тяжелая ишемия миокарда, длительное существование ее вызывает некроз (инфаркт миокарда). При определенных обстоятельствах инфаркт все же не разовьется – это возможно при спонтанном лизисе или ограниченном размере тромба, устранении иной обратимой причины ишемии, в том числе и благодаря лечению.

Тактика первоначальных действий при остром коронарном синдроме. Стандартные лечебные действия врача первой линии помощи в подобных случаях регламентированы в современном международном руководстве для врачей, подготовленном группой экспертов Европейского научного общества кардиологов (рис. 3.6.4).

Тактика первоначальных действий при остром коронарном синдроме (по рекомендациям Европейского научного общества кардиологов).

- **Ингаляция кислорода** требуется **только** при гипоксии (она может быть распознана на основании цианоза или на основании пульсоксиметрии).
- **При сохраняющейся боли вводят нитраты** – обычно вначале это сублингвальное распыление нитропрепарата (при снижении систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. требуется осторожность, особенно с повторными аппликациями).
- **Принимают внутрь аспирин** (при отсутствии его непереносимости) – 150–300 мг, не покрытого защитной оболочкой и предварительно разжеванного.
- **Клопидогрель в насыщающей дозе** – 300 (или даже 600) мг сегодня, наряду с аспирином, считается необходимой стартовой мерой.
- **Вводят антикоагулянты** – наиболее удобна инъекция эноксапарина (клексан) в разовой дозе 1 мг/кг – подкожно.
- **Введение морфина** или другого сильного обезболивающего средства необходимо, если боль все еще не купирована.
- **Прием β -блокатора** (обычно внутрь метапролол) – тоже стандартная мера, особенно показанная при наличии тахикардии или гипертензии, но при отсутствии выраженной сердечной недостаточности

Логистика оказания помощи при ИМ



Рис. 3.6.4. Тактика неотложных мероприятий с целью восстановления кровотока в миокарде при остром инфаркте [132]. ЧВКА – чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика. ИМ - инфаркт миокарда. СП – скорая помощь.

В 2007 г. Европейское общество кардиологов, Американская коллегия кардиологов, Американская ассоциация исследователей сердца и Всемирная федерация исследователей сердца совместно приняли согласованный документ, дающий универсальное определение понятию «инфаркт миокарда» [337]. В основу нового универсального определения инфаркта миокарда в качестве основного критерия был положен критерий повышения в крови концентрации тропонина – специфической пептидной молекулы, входящей в состав кардиомиоцитов и выходящей из нее в кровь при некрозе. В соответствии с новым определением, диагноз этого заболевания уместен при наличии признаков некроза миокарда в клинической ситуации, соответствующей ишемии миокарда.

Для установления этого диагноза правомерно воспользоваться одним из следующих пяти критериев:

1. Новая блокада ЛНПП; появление патологического зубца Q на ЭКГ; визуализация вновь появившейся утраты жизнеспособного миокарда или зоны нарушения его подвижности.
2. Внезапная и неожиданная сердечная смерть – остановка кровообращения обычно на фоне симптомов ишемии миокарда в сочетании с подъемом сегмента ST или новой блокады левой ножки пучка Гиса или свежего тромба при коронарографии и/или аутопсии, причем смерть может наступить до забора крови или до выхода биомаркеров в кровь.
3. У больных, подвергнувшихся катетерной коронаропластике или аортокоронароному шунтированию, установлены особые диагностические уровни тропонинов.
4. Патоморфологическое подтверждение ОИМ.

Основным стратегическим направлением в лечении больного с инфарктом миокарда является максимально раннее восстановление кровоснабжения мышцы сердца с помощью тромболитических средств, катетерных вмешательств (в настоящее время они являются идеальным средством для этого) или даже открытых хирургических вмешательств.

3.7. ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Е.В. Юшкевич

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой одну из актуальных медико-социальных проблем. Интерес к данной проблеме обусловлен распространенностью ХСН, трудностями диагностики ее начальных стадий, пересмотром в последние годы патогенетических концепций и принципов терапии, отсутствием надежных методов лечения, неблагоприятным прогнозом.

В России распространенность ХСН в популяции составляет 7 % [2], однолетняя смертность больных с клинически выраженной сердечной недостаточностью достигает 12 % [31]. Распространенность ХСН с возрастом значительно увеличивается. При анализе статистических данных следует учитывать, что ХСН – прогрессирующий синдром, и те пациенты, которые при обследовании имеют бессимптомную дисфункцию сердца, в течение нескольких лет могут перейти в группу тяжелых больных. Поэтому ранняя диагностика ХСН и дисфункции левого желудочка, а следовательно, и раннее начало лечения таких пациентов – важнейшее условие достижения социально значимого результата медицинской помощи.

Определение хронической сердечной недостаточности. Формулировка, данная в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН, определяет сердечную недостаточность как «патологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы происходит снижение насосной функции, что приводит к дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца». Современная нейрогуморальная модель патогенеза доказала, что развитие ХСН происходит по единым патологическим законам вне зависимости от этиологии повреждения. С клинической точки зрения, это дает «формальные» основания обозначить ХСН не только как симптомокомплекс, осложняющий течение того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы, но и как самостоятельную нозологическую форму.

Таким образом, с современных клинических позиций ХСН представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость, снижение физической активности, оте-

ки и другие), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме.

Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем.

ХСН может осложнять течение практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. Но основными этиологическими причинами ХСН в Российской Федерации являются артериальная гипертония (АГ) – 88 % случаев и ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 59 % случаев или сочетание этих заболеваний [105].

Различают систолическую и диастолическую сердечную недостаточность. Традиционно сердечная недостаточность и ее тяжесть ассоциируют со снижением сократительной способности сердца (систолическая сердечная недостаточность), которую чаще оценивают по величине фракции выброса левого желудочка. Однако значительная часть больных с сердечной недостаточностью имеют нормальную или почти нормальную фракцию выброса левого желудочка. В таких случаях целесообразно говорить о сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией. Следует учесть, что если диастолическая сердечная недостаточность бывает изолированной, то систолическая сердечная недостаточность, как правило, протекает не только с систолическими, но и с диастолическими расстройствами, чаще носит смешанный характер.

Классификация хронической сердечной недостаточности

Классификация ХСН (табл. 3.7.1), предложенная ОССН и утвержденная Российским съездом кардиологов в 2003 г., предусматривает объединение существующей по настоящее время классификации стадий ХСН Стражеско–Василенко и функционального класса (ФК) NYHA. Стадийность болезни (поражения сердца), которая может усугубляться со временем, несмотря на проводимое лечение, не связана напрямую с ФК (способностью пациентов к выполнению нагрузок, т.е. физической активности). Классификация ОССН (2002 г.) подразумевает выделение врачом стадии болезни (степени поражения сердца) и ФК (динамической способности больных к активности). Выставление в диапазоне стадии ХСН и ФК позволяет разде-

лить тяжесть болезни и субъективное самочувствие пациента. Таким образом, стадия болезни и ФК, как правило, не параллельны.

Таблица 3.7.1

Классификация ХСН

Стадии ХСН (могут ухудшаться, не смотря на лечение)		Функциональные классы (ФК) ХСН (могут изменяться на фоне лечения как в одну, так и в другую сторону)	
I	Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция левого желудочка	I	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил
IIА	Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно, Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов	II	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением
IIБ	Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов	III	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов
III	Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов	IV	Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы сердечной недостаточности присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности
Пример: ХСН IIБ стадии, II ФК; ХСН IIА стадии, IV ФК.			

Комментарии к классификации ХСН

Во-первых, в классификации отсутствует ХСН стадии 0, так как при отсутствии симптомов и поражения сердца сердечной недостаточности у больного просто нет. Бессимптомная дисфункция левого желудочка уже соответствует I стадии болезни или по выраженности симптомов – I ФК.

Бессимптомная дисфункция левого желудочка (соответствует I стадии)

1. Симптомы ХСН в покое и при обычных нагрузках отсутствуют.

2. Систолическая дисфункция: фракция выброса левого желудочка $< 45\%$ и/или конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка $> 5,5$ см [индекс конечного диастолического размера (ИКДР) левого желудочка $> 3,3$ см/м²].

3. Диастолическая дисфункция: ТМЖП (толщина межжелудочковой перегородки)+ ТЗСЛЖ (толщина задней стенки левого желудочка) $> 1,3$ см и/или ТЗСЛЖ $> 1,2$ см и/или гипертрофический тип спектра трансмитрального доплеровского потока (ТМДП) (Е/А $< 1,0$).

4. При этом относительная толщина стенок левого желудочка (ТМЖП + ТЗСЛЖ/КДР) не отличается от нормы и составляет $> 0,45$.

5. Индекс сферичности левого желудочка в систолу (отношение короткой оси левого желудочка к его длинной оси) не отличается от нормы $< 0,70$.

Адаптивное ремоделирование левого желудочка (соответствует IIА стадии)

1. Симптомы (соответствующие IIА стадии).

2. Систолическая дисфункция (см. в I стадии) + индекс сферичности левого желудочка в систолу (отношение короткой оси левого желудочка к длинной оси левого желудочка) $> 0,70$ и/или относительная толщина стенок левого желудочка (ТМЖП+ТЗСЛЖ/КДР ЛЖ) $> 0,30$ и $< 0,45$.

3. Диастолическая дисфункция (см. в I стадии) + псевдонормальный тип спектра ТМДП $> 1,1$ и $< 2,0$.

Деадаптивное ремоделирование левого желудочка (соответствует IIБ стадии)

1. Симптомы (соответствующие IIБ стадии).

2. Систолическая дисфункция (см. в I стадии) + индекс сферичности левого желудочка в систолу (отношение короткой оси левого желудочка к длинной оси левого желудочка) $> 0,80$ и/или относительная толщина стенок левого желудочка (ТМЖП + ТЗСЛЖ/КДР ЛЖ) $< 0,30$.

3. Диастолическая дисфункция (см. в I стадии) + рестриктивный тип спектра ТМДП $> 2,0$.

Во-вторых, для определения стадии ХСН, как это было в классификации В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско, так же как и для определения ФК ХСН, как это принято в классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA), специальных процедур и исследований (например велоэргометрии) не требуется.

В-третьих, для объективизации ФК ХСН используются ТШХ и ШОКС.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде болезни системы кровообращения занимают первое место в структуре заболеваемости и являются доминирующей причиной инвалидности и смертности [117]. По данным ВЦЭРМ (2005 г.) заболеваемость сердечно-сосудистой патологией у них лишь за последние 10 лет выросла более чем в 3 раза. Нами была изучена распространенность ХСН у ликвидаторов.

Эпидемиология хронической сердечной недостаточности у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Распространенность хронической сердечной недостаточности. За период наблюдения с 1986 по 2003 г. сердечная недостаточность была выявлена практически у каждого пятого ликвидатора, состоящего на учете в СЗ РГМДР (у 2338 ликвидаторов из 11087, т.е. 210,9 на 1000 чел.). При этом основной причиной ХСН явилась ГБ (99,2 %), и только в 0,8 % случаев ХСН была обусловлена ИБС или причина развития сердечной недостаточности не была установлена.

Анализ распространенности ХСН по возрасту показал, что уровень этой патологии в самой старшей возрастной группе (70 лет и старше) в 7,8 раза превысил таковой самой младшей (35–39 лет) возрастной группы (583,3 и 74,8 ‰ соответственно; $p < 0,0001$). При этом отмечен равномерный рост показателя с увеличением возраста (рис. 3.7.1).

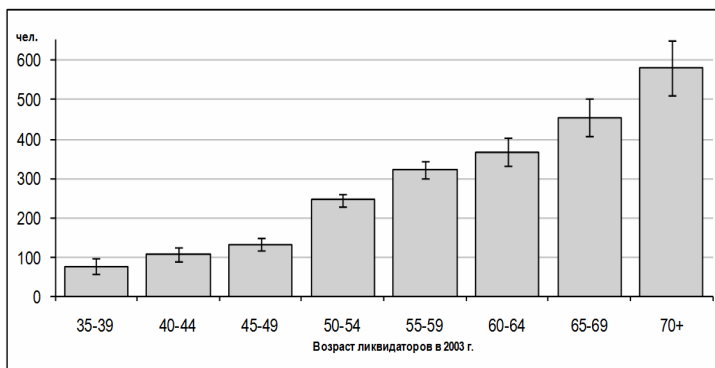


Рис. 3.7.1. Распространенность ХСН среди участников ЛПА различных возрастных групп (на 1000 человек с 95 % доверительным интервалом).

Анализ распространенности ХСН в зависимости от года участия в аварийно-восстановительных работах на ЧАЭС показал, что самый высокий уровень изучаемой патологии установлен у ликвидаторов 1986 г., превышающий в 1,3–2,1 раза ($p < 0,0001$) соответствующие показатели ликвидаторов других лет участия (рис. 3.7.2). Второе место по частоте выявления ХСН занимают участники ЛПА 1987 г., чей показатель в 1,5–1,7 раза ($p < 0,0001$) оказался выше таковых участников работ более поздних лет (1988–1990 гг.).

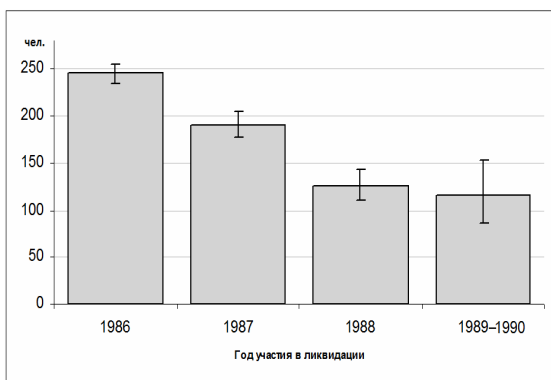


Рис. 3.7.2. Распространенность ХСН среди ликвидаторов в зависимости от года участия в работах на ЧАЭС (на 1000 человек с 95 % доверительным интервалом).

При анализе распространенности ХСН в зависимости от полученной дозы внешнего облучения установлено, что за весь период наблюдения наивысший показатель распространенности сердечной недостаточности отмечен у ликвидаторов с дозой облучения 20,0 сЗв и более (рис. 3.7.3). Этот показатель в 1,5 раза превысил показатель у ликвидаторов с дозой внешнего облучения 0 – 9,9 сЗв и в 1,2 раза – с дозой облучения 10,0–19,9 сЗв ($p < 0,05 - < 0,0001$).

Смертность ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с хронической сердечной недостаточностью. Смертность среди ликвидаторов с ХСН за весь период наблюдения составила 144 человека (6,2 %), из них 58,3 % ликвидаторов умерли непосредственно от сердечно-сосудистого заболевания, осложненного сердечной недостаточностью. У остальных ликвидаторов причиной смерти были другие заболевания, в том числе онкологические. Основное число летальных исходов пришлось на период с 2000 по 2003 г. (90,3 %). При этом число умерших в эти годы было близким: от 28 до 37 человек в год (рис. 3.7.4).

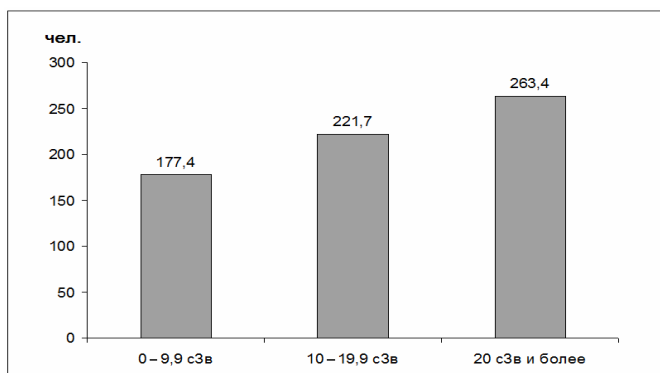


Рис. 3.7.3. Распространенность ХСН в зависимости от дозы внешнего облучения (на 1000 человек).

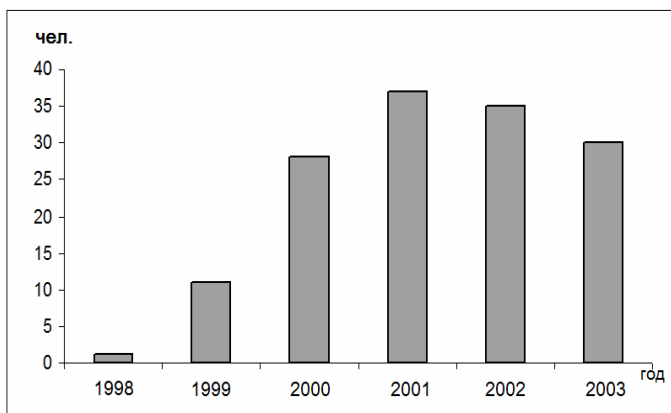


Рис. 3.7.4. Распределение умерших ликвидаторов с ХСН по годам (абс. числа).

Результаты эпидемиологического исследования показали высокую распространенность ХСН среди ликвидаторов из Северо-Западного региона России, достигшую к 2003 г. 21,1 %. Вместе с тем, результаты эпидемиологического анализа указывают на то, что воздействие на ликвидаторов факторов аварии на ЧАЭС, в том числе полученная доза внешнего облучения, повышают у них риск развития сердечной недостаточности.

Нами были изучены структурно-функциональные изменения сердца и особенности течения ХСН у ликвидаторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В исследование были включены 79 пациентов в возрасте от 34 до 62 лет [средний возраст $(51,29 \pm 0,75)$ лет], которые участвовали в аварийно-спасательных работах на ЧАЭС в 1986–1987 гг. и получили дозу облучения (по картам учета доз) от 5 до 30 сЗв и более. Среди обследованных ликвидаторов ГБ II стадии была диагностирована у 19,1 %; ИБС: стенокардия напряжения I–II ФК – у 2,5 %; сочетание ИБС и ГБ – у 78,5 %, из них 14 человек (17,7 %) перенесли в прошлом инфаркт миокарда. Группу сравнения составили 56 мужчин в возрасте от 37 до 64 лет [средний возраст $(51,32 \pm 0,07)$ лет] с аналогичной патологией.

В группе ликвидаторов ХСН была диагностирована в 2 раза чаще, чем в контрольной группе (у 41,8 и 19,6 % соответственно).

Особенности клинических проявлений сердечной недостаточности у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Постановка диагноза ХСН возможна при наличии двух ключевых критериев (табл. 3.7.2):

- характерных симптомов сердечной недостаточности (главным образом, одышки, утомляемости и ограничении физической активности, отеков лодыжек);
- объективного доказательства того, что эти симптомы связаны с повреждением сердца, а не каких-либо других органов (например, с заболеваниями легких, анемией, почечной недостаточностью).

Следует подчеркнуть, что симптомы ХСН могут присутствовать в покое и/или при нагрузке. В то же время объективные признаки дисфункции сердца должны обязательно выявляться в покое. Это связано с тем, что появление такого признака, как низкая фракция выброса левого желудочка на нагрузке (например у больного с ИБС), может быть признаком не сердечной недостаточности, а коронарной недостаточности. Это касается и других объективных признаков повреждения миокарда. В сомнительных случаях подтверждением диагноза сердечной недостаточности может служить положительный ответ на терапию.

Таблица 3.7.2

Критерии, используемые при определении диагноза ХСН

Симптомы (жалобы)	Клинические признаки	Объективные признаки дисфункции сердца
<ul style="list-style-type: none">• Одышка (от незначительной до удушья)• Быстрая утомляемость• Сердцебиение• Кашель• Ортопноэ	<ul style="list-style-type: none">• Застой в легких (хрипы, рентгенологическая картина)• Периферические отеки• Тахикардия ($> 90-100$ уд/мин)• Набухшие яремные вены• Гепатомегалия• Ритм галопа• Кардиомегалия	<ul style="list-style-type: none">• ЭКГ, рентгенография грудной клетки• Систолическая дисфункция (снижение сократимости)• Диастолическая дисфункция (доплер-ЭхоКГ, увеличение давления заполнения левого желудочка)• Гиперактивность мозгового натрий-уретического пептида

Известно, что самыми частыми жалобами у больных с сердечной недостаточностью являются одышка и быстрая утомляемость, которые, по данным исследования IMPROVEMENT (2000 г.), встречаются у 98,4 и 94,3 % пациентов соответственно. Далее следует сердцебиение (80,4 %), а также симптомы застоя – периферические отеки, кашель, ортопноэ (от 73 до 28 %).

В нашем исследовании эти тенденции подтвердились. Клиника субъективных симптомов у обследованных ликвидаторов сводилась к жалобам на снижение физической работоспособности (70 %), быструю утомляемость (60,9 %), одышку при физических нагрузках (56,5 %), сердцебиение (41 %), периферические отеки (13 %). Вместе с тем, клинические признаки сердечной недостаточности (периферические отеки, застой в легких, кардиомегалия и гепатомегалия) были выявлены лишь у 11 % пациентов, что обусловлено начальными стадиями заболевания. Было отмечено, что ликвидаторы, у которых не было выявлено признаков дисфункции сердца, также часто предъявляли жалобы на одышку, быструю утомляемость, сердцебиение и периферические отеки.

Все ликвидаторы предъявляли жалобы на частые головные боли, 81 % – на головокружение, 71 % – на снижение памяти, у 59 % – выявлены вегетативные расстройства. У всех обследованных отмечено наличие астенических и неврозоподобных симптомов (быстрая утомляемость, нарушение концентрации внимания, нарушения сна, эмоциональная неустойчивость, повышенная тревожность, раздражительность, неуверенность в себе).

С целью оценки физической работоспособности пациентов и объективизации функционального класса ХСН с помощью показателя максимального потребления кислорода (МПК) проводилась спирометрическая проба. Известно, что проведение нагрузочных тестов у пациентов с сердечной недостаточностью оправдано не для диагностики, а с целью оценки функционального статуса и степени риска (Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2009). Тем не менее, нормальный результат нагрузочного теста у пациента, не получающего специфического лечения, практически полностью исключает диагноз ХСН.

У пациентов с ХСН оправдано длительное выполнение нагрузки (8-12 мин до достижения критериев остановки) с минимальным приростом нагрузки при переходе от одной ступени к другой. С

этой целью лучше всего использовать нагрузки, моделирующие постепенное увеличение крутизны наклона условной дистанции (тредмил или велоэргометр), особенно под контролем показателей газообмена (спироэргометрия). Потребление кислорода на максимуме нагрузки (VO_{2max}) более точно отражает толерантность к нагрузкам и функциональный класс ХСН, нежели любой другой показатель, в том числе время нагрузки или выполненный объем работы (табл. 3.7.3). Величина $VO_{2max} < 10 \text{ мл} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$ указывает на высокий прогностический риск, в то время как $> 18 \text{ мл} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$ соответствует минимальному риску.

В рутинной практике и при отсутствии специального оборудования для оценки физической толерантности и объективизации функционального статуса больных с ХСН можно использовать тест ходьбы в течение 6 мин, соответствующий субмаксимальной нагрузке. Условия проведения этой пробы крайне просты: размеченный через 1 м коридор, часы с секундной стрелкой и четкое объяснение задачи больному, который должен пройти по этому коридору в приемлемо быстром для него темпе максимальную дистанцию за 6 мин (если больной остановится для отдыха, затраченное на это время включается в общий зачет). Данные исследований В.Г. Флоры и соавт. [5], В.Ю. Мареева [63] свидетельствуют о высокой корреляционной связи теста с функциональным классом сердечной недостаточности и прогностической значимости: пройденная дистанция $< 300 \text{ м}$ соответствует неблагоприятному прогнозу. Проведение нагрузочных тестов у пациентов с ХСН достаточно безопасно и не сопряжено с риском развития серьезных осложнений.

Таблица 3.7.3

Параметры физической активности и потребления кислорода у больных с различными функциональными классами ХСН

Функциональный класс ХСН по NYHA	Дистанция 6-минутной ходьбы, м	Потребление кислорода, (VO_{2max}) $\text{мл} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$
0	> 550	$> 22,1$
1	426–550	18,1–22,0
2	301–425	14,1–18,0
3	151–300	10,1–14,0
4	< 150	< 10

Учитывая обилие жалоб у ликвидаторов, нами был сопоставлен функциональный класс ХСН, диагностированный по жалобам больных, с функциональным классом ХСН, определенным по величине потребления кислорода на максимуме нагрузки при проведении спирозргометрической пробы. Отмечено, что у ликвидаторов значительно чаще была диагностирована сердечная недостаточность и определен более высокий функциональный класс по клинической симптоматике, чем подтвержден при спирозргометрическом исследовании (табл. 3.7.4). В контрольной группе подобных различий не было.

Таблица 3.7.4

Сопоставление функционального класса ХСН, определенного по жалобам и по потреблению кислорода у ликвидаторов последствий аварии и пациентов группы контроля

Диагностика ХСН	Ликвидаторы (n=79)				Контрольная группа (n=56)			
	По жалобам		По величине МПК		По жалобам		По величине МПК	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Всего ХСН	50	63,3	33	41,8*	13	23,2	11	19,6
Из них:								
I ФК	16	32	14	42,4	6	46,2	5	45,5
II ФК	34	68	19	57,6	7	53,8	6	54,5

*- различие между группами достоверно ($p < 0,05$).

Частой причиной прекращения пробы с физической нагрузкой у ликвидаторов являются внесердечные жалобы, такие как общая усталость, боль в ногах, головокружение, затрудненное дыхание. Отчасти отказ от продолжения пробы можно объяснить наличием психоневрологических и вегетативных расстройств. С одной стороны, это затрудняет проведение спирозргометрической пробы и интерпретацию полученных результатов. С другой стороны, учитывая полиморфизм жалоб у этой категории пациентов и невозможность точной диагностики сердечной недостаточности только на основании клинической картины, необходимо проведение нагрузочных тестов.

На наш взгляд, более чувствительным и простым в исполнении исследованием для оценки функционального статуса у этой катего-

рии пациентов является тест 6-минутной ходьбы. Этот тест относится к пробам с постоянной субмаксимальной нагрузкой обычно ниже анаэробного порога, в отличие от других нагрузочных тестов с возрастающей максимальной нагрузкой чаще до уровня анаэробного порога, которого ликвидаторы не всегда могут достичь. В связи с отсутствием маски и навязывания темпа он оказывает меньшее эмоциональное воздействие на обследуемого.

Обилие и полиморфизм жалоб, наличие вегетативной дисфункции и психоневрологических расстройств у ликвидаторов утяжеляют клиническую картину заболевания и свидетельствуют о необходимости применения инструментальных методов для подтверждения связи клинических проявлений с наличием ХСН, особенно для выявления ее начальных стадий.

Особенности структурно-функциональных изменений в сердце у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Известно, что структурные и функциональные изменения, возникающие в сердце и сосудах при сердечно-сосудистых заболеваниях, являются самостоятельной причиной дальнейшего прогрессирования заболевания и независимым негативным прогностическим фактором, в том числе в плане развития ХСН. Понятие ремоделирования включает комплекс изменений размеров, формы, структуры, биохимических и функциональных свойств миокарда и сосудов под влиянием различных факторов. По современным представлениям, ремоделирование сердца при артериальной гипертензии подразумевает не только гипертрофию левого желудочка, но и изменения его диастолической функции, отражающие фиброз миокарда, изменение геометрии левого желудочка, изменения в правом желудочке и предсердиях. Результаты многих исследований, проведенных в последнее время, продемонстрировали, что морфологические и функциональные изменения сердца и сосудов определяются не только уровнем гемодинамической нагрузки, но существенно зависят от активации целого ряда нейрогуморальных систем, а также имеют генетическую предрасположенность. Основные гемодинамические и нейрогуморальные механизмы ремоделирования сердца и сосудов схожи и взаимно усугубляют друг друга.

Нами была изучена роль структурно-функциональных изменений сердца в формировании сердечной недостаточности у ликвидаторов с ИБС и ГБ в отдаленном периоде после аварии. Для уточне-

ния степени выраженности морфологических изменений сердца и оценки функциональных свойств миокарда были изучены параметры эхокардиографии (ЭхоКГ), характеризующие диастолическую и систолическую функции левого желудочка.

ЭхоКГ – визуализирующая методика, которой отводится первостепенная роль в диагностике ХСН в силу простоты выполнения, безопасности и повсеместной распространенности. ЭхоКГ позволяет решить главную диагностическую задачу – уточнить сам факт дисфункции и ее характер, а также провести динамическую оценку состояния сердца и гемодинамики.

Важнейшим гемодинамическим параметром является фракция выброса левого желудочка, отражающая сократительную способность миокарда левого желудочка. Определение фракции выброса левого желудочка позволяет дифференцировать пациентов с систолической дисфункцией от тех, у кого систолическая функция сохранена. В качестве показателя, с высокой вероятностью свидетельствующего о сохранности систолической функции, можно рекомендовать уровень фракции выброса левого желудочка $>50\%$, подсчитанный методом двухмерной ЭхоКГ по Simpson. Степень снижения фракции выброса левого желудочка ассоциируется с выраженностью систолической дисфункции и используется для определения риска оперативного лечения, ее динамика является показателем прогрессирования заболевания и эффективности терапии. Низкая фракция выброса левого желудочка является маркером негативного прогноза. Важно помнить, что нормальная фракция выброса левого желудочка не исключает наличия сердечной недостаточности. В российской популяции более половины всех пациентов с сердечной недостаточностью имеют показатель фракции выброса левого желудочка $> 50\%$.

При подозрении на сердечную недостаточность, наряду с определением фракции выброса левого желудочка, оценивается состояние диастолической функции левого желудочка. Для суждения о наличии и степени тяжести диастолической дисфункции левого желудочка используется комбинированная оценка трансмитрального диастолического потока (ТМДП) и скорости движения митрального кольца. Выделяют три типа наполнения левого желудочка: с замедленной релаксацией, псевдонормальный и рестриктивный, которые

соответствуют незначительной, умеренной и тяжелой диастолической дисфункции.

Рабочая группа Европейского общества кардиологов предлагает следующие ультразвуковые диагностические нормативы определения диастолической дисфункции:

- Увеличение времени изоволюмического расслабления левого желудочка: ВИВР < 30 л > 92 мс, ВИВР 30–50 л > 100 мс, ВИВР > 50 л > 105 мс;

- Замедление заполнения левого желудочка в раннюю диастолу: E/A < 50 л < 1,0 и DT < 50 л > 220 мс; E/A > 50 л < 0,5 и БТ > 50 л > 280 мс и/или S/D < 50 л > 1,5; S/D > 50 л > 2,5;

- Уменьшение диастолической растяжимости (податливости) камеры левого желудочка: PV–A > 35 см.с⁻¹ и/или PVAt > МК–At + 30 мс, где МК–At — длительность предсердной A-волны ТМДП.

Для диагностики первичной диастолической сердечной недостаточности требуются три условия:

- наличие симптомов и признаков сердечной недостаточности;
- нормальная или незначительно нарушенная систолическая функция левого желудочка (ФВЛЖ > 50 %);
- выявление нарушения релаксации левого желудочка и/или его растяжимости.

Выявление нарушений диастолического наполнения сердца важно не только для определения патогенеза сердечной недостаточности: доказано, что расстройства диастолы более тесно, чем расстройства систолы, ассоциируются с тяжестью клинического состояния пациентов, степенью снижения толерантности к нагрузкам и качеством жизни. Динамика диастолических параметров может служить критерием эффективности лечения и маркером прогноза больных с ХСН.

Нами было показано, что у ликвидаторов достоверно чаще, чем у лиц контрольной группы с аналогичной патологией, развивается диастолическая дисфункция миокарда: у 73 и 38 % пациентов соответственно. Результаты нашего исследования совпадают с данными других авторов, показавших, что нарушения диастолической функции часто встречаются у ликвидаторов с начальными стадиями гипертонической болезни и даже при отсутствии сердечно-сосудистого заболевания [49, 77]. Систолическая дисфункция миокарда нами была выявлена у 5,0 % ликвидаторов и у 1,8 % пациен-

тов контрольной группы. Средние значения основных параметров, характеризующих систолическую функцию, у пациентов обеих групп не выходили за пределы нормальных величин. Однако различия между группами были достоверными по таким показателям, как фракция выброса, конечный диастолический размер левого желудочка и диаметр левого предсердия, что указывает на наличие скрытых нарушений систолической функции у ликвидаторов.

Как известно, гипертрофия левого желудочка является основной причиной нарушения диастолической функции левого желудочка и относится к самостоятельным факторам сердечно-сосудистого риска, в том числе развития застойной сердечной недостаточности [324]. Частота выявления ее в общей популяции, по данным ЭхоКГ, составляет 16 % [255]. Частота выявления гипертрофии левого желудочка, по данным ЭхоКГ, у больных с ГБ достигает и даже превышает 50 % по разным данным и колеблется в широких пределах в зависимости от особенностей выборки и используемых критериев от 12 до 96 % [311]. Показано, что предикторами гипертрофии миокарда являются возраст, длительность артериальной гипертензии, уровень АД, масса тела [52].

В нашем исследовании, несмотря на отсутствие различий у пациентов сравниваемых групп в возрасте, нозологических формах заболеваний, уровне артериального давления, массе тела, у ликвидаторов гипертрофия миокарда встречалась достоверно чаще и была выражена достоверно больше, чем в контрольной группе (табл.3.7.5). При этом у 77,5 % участников ЛПА и у 65,0 % пациентов контрольной группы с гипертрофией миокарда левого желудочка была выявлена диастолическая дисфункция, что позволяет рассматривать гипертрофию миокарда как основную причину нарушения диастолической функции в обеих группах.

Диастолическая дисфункция является одним из основных компонентов процесса ремоделирования. По современным представлениям выделяют четыре варианта ремоделирования левого желудочка, характерных для больных с артериальной гипертензией: нормальная геометрия, концентрическая и эксцентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование. Деление основано на величине индекса массы левого желудочка и значениях относительной толщины стенок левого желудочка по отношению к диаметру полости [288]. Фрамингемским исследованием впервые был проанализи-

рован прогноз больных с различными типами геометрии левого желудочка и выявлено, что пациенты с концентрической гипертрофией имеют худший прогноз, чем с эксцентрической, а у больных с концентрическим ремоделированием чаще наблюдаются осложнения, чем при нормальной геометрии левого желудочка.

Таблица 3.7.5

Показатели ЭхоКГ, характеризующие гипертрофию миокарда у ликвидаторов и больных группы контроля

Показатель	Ликвидаторы (n=79)	Контрольная группа (n=56)
Гипертрофия миокарда, абс. (%)	49 (62,0 %)	20 (35,7 %)*
Межжелудочковая перегородка, см	1,14 ± 0,02	1,10 ± 0,02
Задняя стенка, см	1,09 ± 0,02	1,04 ± 0,01*
Индекс массы миокарда, г/м ²	122,5 ± 3,14	114,1 ± 3,26*

* Различие между группами достоверно ($p < 0,05$).

При изучении структурно-геометрических изменений левого желудочка нами было отмечено, что у ликвидаторов по сравнению с пациентами контрольной группы чаще происходит ремоделирование левого желудочка. Преимущественно развиваются концентрическая и эксцентрическая гипертрофия, причем наиболее неблагоприятный вариант ремоделирования, концентрическая гипертрофия, встречается достоверно чаще, чем в контрольной группе (рис. 3.7.5).

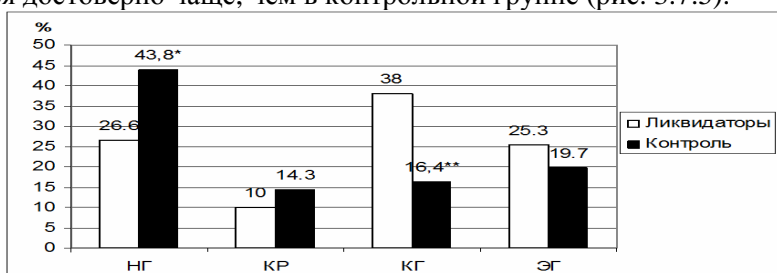


Рис. 3.7.5. Типы геометрии левого желудочка в группах.

НГ – нормальная геометрия,

КР – концентрическое ремоделирование,

КГ – концентрическая гипертрофия,

ЭГ – эксцентрическая гипертрофия.

* – различие между группами достоверно ($p < 0,05$);

** – различие между группами достоверно ($p < 0,01$).

Особенностью группы ликвидаторов является достоверно более частое развитие диастолической дисфункции у пациентов с концентрическим ремоделированием и нормальной геометрией левого желудочка, чем у лиц контрольной группы.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у ликвидаторов по сравнению с пациентами контрольной группы происходят более выраженные структурно-функциональные изменения левого желудочка. При этом морфологические изменения сердца у них развиваются преимущественно по пути неблагоприятного варианта концентрического гипертрофического ремоделирования миокарда. Эти изменения, сопровождающиеся нарушением преимущественно диастолической функции миокарда, составляют основу для развития диастолической сердечной недостаточности. Вместе с тем, были выявлены изменения ряда эхокардиографических параметров, которые свидетельствуют о более выраженных нарушениях и систолической функции у ликвидаторов.

Нейрогуморальные факторы сердечно-сосудистого ремоделирования у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Среди негемодинамических факторов существенная роль в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования отводится симпатической нервной системе, ренин-ангиотензиновой системе, инсулину, а также клеточным и реологическим факторам [52].

Катехоламины принято называть «гормонами миокардиальной гипертрофии» [261]. Известно, что гиперактивация симпатoadrenalовой системы сопровождается повышением в плазме крови уровня норадреналина и вызывает вазоконстрикцию, тахикардию, задержку соли и жидкости в организме, происходит усиление сократимости и стимуляция гипертрофии миокарда. Симпатическая нервная система тесно связана с другими нейрогормональными системами организма, в частности, ренин-ангиотензин-альдостероновой системой. Несмотря на то, что сам по себе ренин не является стимулятором гипертрофии миокарда, показано, что ангиотензин II стимулирует гипертрофию миокарда и развитие фиброза миокарда у экспериментальных животных [2, 143]. Альдостерон также выступает в роли стимулятора клеточной гипертрофии и фиброза [348].

В ряде исследований [72, 104], уже на начальных этапах формирования патологии сердечно-сосудистой системы у ликвидаторов

была выявлена гиперактивность симпатической нервной системы, способствующая, по мнению авторов, более раннему развитию патологии и структурно-функциональных изменений сердца (гипертрофии миокарда, диастолической дисфункции).

Психотравмирующий фактор является признанным неблагоприятным воздействием на ликвидаторов, оказывающим свое влияние как в первые годы после аварии, так и в настоящее время. Психопатологические состояния, проявляющиеся вегетативно-соматическими расстройствами, реализуются через изменения нейрогуморальной регуляции, интенсификацию процессов перекисного окисления липидов и являются предрасполагающими факторами к развитию гемодинамических расстройств [23].

Примечательно, что исследование связи диастолической дисфункции у ЛПА с полученной дозой ионизирующего излучения в работе Овчинникова Ю.В. [72] не выявило корреляции, что, по мнению автора, указывает на то, что радиационный фактор не является ведущим в формировании этих изменений.

Другие факторы сердечно-сосудистого ремоделирования у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Метаболические нарушения. Большинство больных с артериальной гипертензией и ИБС имеют другие факторы сердечно-сосудистого риска, которые участвуют в поражении сердечно-сосудистой системы. Нередко артериальная гипертензия сочетается с рядом метаболических нарушений, что проявляется в тех или иных компонентах метаболического синдрома, которые участвуют в формировании ремоделирования сердца и сосудов. Нет сомнений, что наличие сахарного диабета или просто инсулинорезистентность предрасполагает к развитию ХСН, а сочетание ХСН с сахарным диабетом усугубляет неблагоприятный прогноз пациентов.

В разных странах мира распространенность метаболического синдрома колеблется от 10 до 60 % популяций. В то же время, в выборке больных, ликвидаторов аварии на ЧАЭС, госпитализированных в кардиологическую клинику ВЦЭРМ, частота метаболического синдрома составляет около 75 %. При этом в отдаленном периоде после аварии у ликвидаторов нарушения углеводного обмена были выявлены достоверно чаще, чем у пациентов контрольной группы. В структуре нарушений углеводного обмена у ликвидаторов преоблада-

дал сахарный диабет, а у пациентов контрольной группы – нарушение толерантности к глюкозе.

Липидный обмен в группе ликвидаторов в целом и у пациентов с диастолической дисфункцией и сердечной недостаточностью характеризуется более выраженными атерогенными сдвигами, что проявляется более высоким уровнем апоБелка В и снижением отношения апоА/апоВ.

Иммунологические изменения. Рассмотрение патофизиологических особенностей формирования сердечно-сосудистой патологии и сердечной недостаточности у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС невозможно без учета роли иммунного статуса у этой категории лиц. Давно показано, что провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-6) обладают крайне широким спектром действия, участвуя практически во всех физиологических процессах организма. Хорошо известна роль цитокинов в формировании сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС и ГБ), прогрессировании ХСН.

Стимулирующее действие ионизирующей радиации на выработку провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6 убедительно доказано. ИЛ-1, ФНО- α обладают радиопротективным действием, реализуемым при участии ИЛ-6. По-видимому, стимуляция продукции этих цитокинов направлена на ослабление вызванных ионизирующей радиацией последствий.

Нами было выявлено значительное повышение спонтанной продукции ИЛ-1 β у ликвидаторов и пациентов контрольной группы. Отмечено более выраженное снижение его индуцированной продукции у ликвидаторов, что может свидетельствовать о снижении резервных возможностей продукции этого цитокина в отдаленном периоде после аварии в отличие от данных, полученных при обследовании в более ранние сроки. Длительная гиперпродукция ИЛ-1 β сыграла существенную роль в раннем формировании ГБ у ликвидаторов, в развитии более выраженной гипертрофии миокарда за счет ремоделирования сосудов и стимуляции продукции гормонов и медиаторов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

В нашем исследовании отмечено достоверно большее повышение уровня спонтанной продукции ФНО- α и ИЛ-8 в группе ликвидаторов по сравнению с контрольной группой. Эти различия сохраняются у пациентов с дисфункцией миокарда и ХСН. Известно, что гиперпродукция ФНО- α стимулирует гипертрофию миокарда,

ремоделирование интерстициального компонента миокарда, что является причиной нарушений диастолической функции [142, 165]. ФНО- α оказывает супрессирующее влияние на сократительную способность миокарда [196]. Одним из возможных механизмов повреждения кардиомиоцитов является индукция провоспалительными цитокинами активных форм кислорода [158], что является еще одним фактором, усугубляющим структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы в группе ликвидаторов.

На основании результатов нашего исследования, можно считать, что длительная гиперпродукция провоспалительных цитокинов, наряду с изменениями нейрогуморальной регуляции, интенсификацией процессов перекисного окисления липидов и развитием метаболических нарушений, являются причинами раннего развития более выраженных структурно-функциональных изменений миокарда.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у ликвидаторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в отдаленном периоде после аварии ХСН развивается в 2 раза чаще, чем у больных с ГБ и ИБС такого же возраста и с аналогичной патологией и тяжестью заболевания, но не принимавших участие в ликвидации аварии на ЧАЭС.

В основе развития ХСН лежат структурно-функциональные изменения сердца в виде гипертрофии миокарда, которые сопровождаются преимущественно диастолической дисфункцией и скрытыми нарушениями систолической функции миокарда, развиваются у ликвидаторов раньше и выражены в большей степени, чем у обычных пациентов. Вероятно, эти изменения являются не только следствием заболеваний органов кровообращения как таковых, но их развитие связано с воздействием комплекса повреждающих факторов аварии: полученной дозой внешнего облучения, продолжительным психоэмоциональным стрессом, последующими психическими и психосоматическими дефектами. Воздействие повреждающих факторов аварии приводит к гиперпродукции свободных радикалов, нарушениям в цитокиновом звене иммунитета, изменениям нейрогуморальной регуляции. Эти нарушения, с одной стороны, способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний, а с другой – непосредственно вызывают дисфункцию миокарда.

Очевидно, что разделить предпосылки к возникновению сердечной недостаточности на связанные с заболеванием сердечно-сосудистой системы и непосредственно обусловленные воздействием повреждающих факторов аварии, практически невозможно. Однако общность формирующихся в миокарде структурно-функциональных изменений позволяет полагать, что у ликвидаторов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, риск развития и более быстрого прогрессирования ХСН выше, чем у больных, не подвергшихся воздействию связанных с аварией повреждающих факторов.

Общие принципы медикаментозного лечения хронической сердечной недостаточности у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Принципы медикаментозной терапии любого заболевания и ХСН строятся на основе «медицины доказательств». Иными словами, только препараты, эффективность (в том числе и по влиянию на прогноз больных) и безопасность которых доказана в длительных многоцентровых двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях, могут быть рекомендованы к широкому клиническому применению. На основании имеющихся в настоящее время сведений, формируются современные принципы медикаментозной терапии ХСН.

Таблица 3.7.6

Препараты для лечения ХСН

Основные Их эффект на клинику, качество жизни и прогноз доказан и сомнений не вызывает	Дополнительные Эффективность и безопасность исследованы, но требуют уточнения	Вспомогательные Влияние на прогноз неизвестно, применение диктуется клиникой
Ингибиторы АПФ β-адреноблокаторы Антагонисты альдостерона Диуретики Гликозиды Антагонисты ангиотензиновых рецепторов	Статины Антикоагулянты (при мерцательной аритмии)	Периферические вазодилаторы Блокаторы медленных кальциевых каналов Антиаритмики Аспирин Негликозидные инотропные средства
А	В	С

Все лекарственные средства для лечения ХСН можно разделить на три основные категории соответственно степени доказанности (табл. 3.7.6). Учитывая нейрогормональную концепцию развития и прогрессирования ХСН, четыре из шести классов основных препаратов для лечения ХСН — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона и антагонисты рецепторов к ангиотензину II – относятся к нейрогормональным модуляторам.

Основные средства — это лекарства, эффект которых доказан, сомнений не вызывает и которые рекомендованы именно для лечения ХСН (степень доказанности А):

- иАПФ, которые показаны всем больным с ХСН вне зависимости от этиологии, стадии процесса и типа декомпенсации;
- β -адреноблокаторы – нейрогормональные модуляторы, применяемые «сверху» (дополнительно) к иАПФ;
- антагонисты рецепторов к альдостерону, применяемые вместе с иАПФ и β -адреноблокаторами у больных с выраженной ХСН;
- диуретики показаны всем больным при клинических симптомах ХСН, связанных с избыточной задержкой натрия и воды в организме;
- сердечные гликозиды – в малых дозах и с осторожностью при синусовом ритме, хотя при мерцательной аритмии они остаются средством выбора;
- антагонисты рецепторов к ангиотензину могут применяться не только в случаях непереносимости иАПФ, но и наряду с иАПФ в качестве средства первой линии для блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с клинически выраженной декомпенсацией.

Дополнительные средства, эффективность и (или) безопасность которых показана в отдельных крупных исследованиях, но требует уточнения (степень доказанности В):

- статины, рекомендуемые к применению у всех больных с ишемической этиологии ХСН; кроме того, обладающие способностью предотвращать развитие ХСН у больных с разными формами ИБС;
- непрямые антикоагулянты, показанные к использованию у большинства больных с ХСН, протекающей на фоне мерцательной

аритмии, а также в некоторых случаях у пациентов с ХСН и синусовым ритмом.

Вспомогательные средства, эффект и влияние которых на прогноз больных с ХСН не известны (не доказаны), что соответствует III классу рекомендаций, или уровню доказательности C. Этими препаратами не нужно (да и невозможно) лечить ХСН, и их применение диктуется определенными клиническими ситуациями, осложняющими течение собственно декомпенсации:

- периферические вазодилататоры = нитраты, применяемые только при сопутствующей стенокардии;
- блокаторы медленных кальциевых каналов (длительно действующие дигидропиридины) – при упорной стенокардии и стойкой АГ;
- антиаритмические средства (кроме β -адреноблокаторов, входящих в число основных препаратов, в основном III класса) – при опасных для жизни желудочковых аритмиях;
- аспирин (и другие антиагреганты) для вторичной профилактики после перенесенного ИМ;
- негликозидные инотропные стимуляторы — при обострении ХСН, протекающей с низким сердечным выбросом и упорной гипотонией.

Особенности формирования ХСН у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС делают целесообразным для профилактики и лечения ХСН применение, в первую очередь, препаратов, относящихся к нейрогормональным модуляторам и улучшающим диастолическую функцию миокарда. В связи с большей выраженностью у ликвидаторов гипертрофии левого желудочка необходимо строже контролировать уровень артериального давления и следить, чтобы проводимая антигипертензивная терапия по возможности вызвала обратное развитие гипертрофии левого желудочка.

Медикаментозная терапия диастолической хронической сердечной недостаточности. Первым и обязательным условием является выявление и коррекция всех факторов и заболеваний, способствующих развитию диастолических расстройств, таких как артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка, ИБС, сахарный диабет, ожирение и т.д. Следует принять адекватное решение по вопросу профилактики, восстановления и поддержания синусового ритма у больных с мерцательной тахикардией. При сохра-

нении постоянной формы мерцания предсердий требуется добиться нормализации частоты желудочковых сокращений.

На сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства улучшения выживаемости при использовании какого-либо специфического медикаментозного лечения у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью. Тем не менее, эффективность применения некоторых препаратов была показана в отдельных исследованиях (уровень доказательности В) и в настоящее время продолжает изучаться.

Ингибиторы АПФ способны напрямую улучшать релаксацию и растяжимость миокарда, а также оказывать опосредованное действие на диастолические свойства левого желудочка за счет своего гипотензивного эффекта и способности уменьшать выраженность гипертрофии и фиброза миокарда.

Антагонисты рецепторов к ангиотензину II по степени положительного влияния на гипертрофию левого желудочка и выраженность фиброза не уступают иАПФ, а по способности устранять диастолические расстройства могут даже превосходить их.

β -адреноблокаторы могут быть назначены с целью уменьшения ЧСС (увеличения периода диастолического наполнения ЛЖ) и выраженности гипертрофии левого желудочка (уменьшения жесткости камеры левого желудочка). С учетом множественности факторов, влияющих на формирование ХСН у ликвидаторов, представляется целесообразным применение препаратов, обладающих дополнительными свойствами. Так, карведилол – β -адреноблокатор, обладающий свойствами α_1 -блокатора (сосудорасширяющей активностью), выраженной антиоксидантной и антипролиферативной активностью, может быть рекомендован для профилактики и лечения ХСН у этой категории пациентов. Оправдано применение небилета – β -адреноблокатора, оказывающего вазодилатирующее действие за счет модуляции высвобождения релаксирующего фактора (NO) из эндотелия сосудов для устранения эндотелиальной дисфункции, которая у ликвидаторов выражена в большей степени, чем у пациентов, не подвергшихся воздействию факторов аварии.

Назначение верапамила больному с диастолической сердечной недостаточностью для снижения частоты сердечных сокращений может быть рекомендовано только в случае непереносимости β -

адреноблокаторов и при отсутствии выраженной сердечной недостаточности, так как его эффективность не доказана.

Диуретики могут быть необходимы в случае задержки жидкости в организме, но у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью их следует использовать с осторожностью, чтобы не вызвать чрезмерного снижения преднагрузки на левый желудочек и падения сердечного выброса.

Антагонисты альдостерона у больных с диастолическими расстройствами должны рассматриваться не столько как калийсберегающие диуретики, сколько как антифибротические препараты. Благодаря этому эффекту препарата целесообразно его применение у ликвидаторов уже на начальных стадиях ХСН.

Ритмуурежающее действие сердечных гликозидов (дигоксина) может быть полезно для больных с мерцательной аритмией, которая встречается примерно у 30 % больных с диастолической сердечной недостаточностью. Доза препарата не должна превышать 0,25 мг/сут. Тем не менее, следует воздержаться от рутинного использования дигоксина у этой категории больных, а при необходимости снижения частоты сердечных сокращений отдать предпочтение бета-адреноблокаторам.

«Цитокиновая» модель патогенеза ХСН позволяет предполагать возможность эффективного воздействия на течение заболевания с помощью новых классов лекарственных препаратов – ингибиторов синтеза ФНО- α (веснаринона, пентоксифиллина) или ингибиторов активности ФНО- α (энтерасепт). Однако эти препараты только проходят апробацию у больных с ХСН и не могут быть рекомендованы для применения в настоящее время. Тем не менее, данная цель может достигаться с помощью ингибиторов АПФ. Одним из механизмов положительного действия ингибиторов АПФ у больных с ХСН является их способность воздействовать на синтез цитокинов, причем ингибиторы АПФ способны снижать уровень ФНО- α не только благодаря гемодинамической разгрузке миокарда и снижению диастолического стресса, но и вследствие подавления препаратом синтеза провоспалительных цитокинов как в кардиомиоцитах, так и в других источниках [311].

3.8. ДИСЦИРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

О.В. Тихомирова, Н.Т. Маматова, В.В. Киндяшова

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что в отдаленном периоде у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС наблюдается значительный рост цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и инвалидизации вследствие болезней нервной системы [43, 45, 61, 70].

Динамическое клиническое исследование выявило трансформацию вегетативно–сосудистой дисфункции, наблюдавшейся в более ранние сроки после аварии, в дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭ), наблюдаемую в более поздний период [13, 39, 51, 83].

Для большинства ликвидаторов поглощенная доза от внешнего гамма–излучения составила не более 30 - 50 сГр (суммарно в течение 1 – 2 мес). Эта доза не вызывает острой лучевой болезни и названа «малой». Имеется большое количество публикаций, в которых анализируется вклад малых доз радиации как возможного фактора риска в формировании сосудистых заболеваний головного мозга. В большинстве исследований не обнаружено взаимосвязи между длительностью работы в районе ЧАЭС, дозой внешнего облучения и заболеваемостью ЦВЗ. В настоящее время нет прямых указаний на то, что малые дозы ионизирующей радиации являются причиной возникновения сосудистой патологии головного мозга. В качестве возможных причин, вызвавших сосудистые заболевания головного мозга у ЛПА на Чернобыльской АЭС, рассматриваются комплекс факторов аварии, включающий психогенный и физический стресс, хронический алкоголизм, табакокурение и их сочетания. До настоящего времени, наряду с публикациями, опровергающими влияние малых доз радиации на развитие сосудистой патологии [30, 56] ряд авторов продолжают отстаивать определяющую роль малых доз ионизирующего излучения в развитии специфического поражения сосудов и мозга [40, 71].

Особенности клинической картины хронических нарушений мозгового кровообращения у участников ЛПА на Чернобыльской АЭС. В отечественной классификации хронических нарушений мозгового кровообращения (ХНМК) выделяют начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ), как

раннюю форму ХНМК и дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭ), как результат медленно прогрессирующей недостаточности кровоснабжения, приводящей к развитию множественных мелкоочаговых некрозов мозговой ткани и обуславливающей нарушение функций головного мозга [121]. Г.А. Максудовым [60] было предложено деление ДЭ на три стадии (I – умеренно выраженная, II – выраженная; III – резко выраженная), выделение которых основано на анализе не столько неврологических, сколько психопатологических проявлений.

Среди участников ЛПА на ЧАЭС выявлена широкая распространенность ДЭ, преимущественно I - II стадий. Анализ жалоб у участников ЛПА на ЧАЭС с диагностированной ХНМК показал, что они соответствуют субъективным расстройствам, характерным для данной патологии. Частота встречаемости жалоб участников ЛПА на ЧАЭС в зависимости от стадии ХНМК представлена в табл. 3.8.1.

Наиболее частым (83 %) субъективным расстройством у участников ЛПА с НПНКМ была головная боль, характеризовавшаяся разной степенью выраженности (от легкой до значительной), отличающаяся метеозависимостью, усиливающаяся при психоэмоциональной нагрузке или физическом напряжении, часто с локализацией в теменно-затылочных или лобно-височных областях.

Уже на начальных стадиях заболевания большинство участников ЛПА на ЧАЭС указывали на нарушение глубины и продолжительности сна (67 %), эмоциональную неустойчивость (58 %) с изменением настроения, повышенную раздражительность, агрессивность, усиление беспокойства. Достаточно часто (50 %) выявлялись астенические жалобы на общую слабость, отсутствие отдыха после сна, быструю утомляемость, снижение работоспособности. На головокружение несистемного характера указывали 42 % обследованных участников ЛПА с НПНКМ, а на ослабление внимания и ухудшение памяти на недавние события – 33 %.

По мере прогрессирования заболевания у участников ЛПА на ЧАЭС отмечалась тенденция к увеличению частоты жалоб на головные боли, головокружение, снижение памяти, тогда как астенические жалобы встречались реже. Диссомнические нарушения и жалобы невротического характера сохранялись у значительного количества пациентов. Следует отметить, что у пациентов с ДЭ I стадии

появляются указания на потери сознания и имеется отчетливая тенденция в их нарастании по мере прогрессирования ДЭ.

Таблица 3.8.1
Распространенность жалоб (%) у участников ЛПА на ЧАЭС в зависимости от стадии ХНМК

Жалобы	НПНКМ, n=12 (%)	ДЭ I, n=33 (%)	ДЭ II+III, n=51 (%)
Головная боль	83	91	98
Нарушения сна	67	42	51
Эмоциональная неустойчивость	58	36	39
Повышенная утомляемость	50	64	37
Головокружение	42	46	69
Снижение памяти	33	42	63
Потери сознания	-	12	29

Для определения особенностей клинического течения ХНМК у участников ЛПА на ЧАЭС нами была проведена оценка распространенности основных синдромов в группе ликвидаторов и группе сравнения, которую составили пациенты сопоставимые по возрасту, полу и стадии ХНМК, но не принимавшие участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Распространенность наиболее часто встречающихся неврологических синдромов в группах обследуемых пациентов представлена в табл. 3.8.2.

В обеих группах выявлялись неврологические синдромы, характерные для ХНМК, но частота встречаемости синдромов в группах была различной. Обращает на себя внимание, что клиническая картина ХНМК у большинства участников ЛПА на ЧАЭС была представлена интеллектуально-мнестическими (56 %) и астенодепрессивными расстройствами (52 %), тогда как в группе контроля эти синдромы встречались значительно реже: 22 и 16 % соответственно ($p = 0,001$). Следует также отметить, что в основной группе по сравнению с контрольной достоверно чаще отмечались вестибуло-тактический и пароксизмальный синдромы ($p = 0,02$ и $p = 0,001$ соответственно).

Таблица 3.8.2

Распространенность неврологических синдромов в группе участников ЛПА на ЧАЭС и группе сравнения

Синдромы	ЛПА на ЧАЭС, n=96		Группа сравнения, n= 37		Критерий Стьюдента р
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Вестибуло-атактический	27	28	4	11	<0,05
Пирамидный	4	4	5	14	
Интеллектуально-мнестический	54	56	8	22	<0,001
Астено–невротический	34	35	11	30	
Астено–депрессивный	50	52	6	16	<0,001
Психо–вегетативный	32	33	15	41	
Пароксизмальный	18	19	1	3	<0,001
Микроочаговый	25	26	8	22	

Состояние церебральной гемодинамики у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде. Современные представления о гетерогенности ишемических повреждений мозга требуют обязательного определения патогенетического варианта развития сосудисто-мозговой недостаточности. Основной патогенетический механизм ДЭ – ишемия, связанная с гипоксией мозговой ткани. Постоянная недостаточность кровоснабжения при ДЭ связана в основном с органическими изменениями крупных и мелких артерий. Доказанными факторами риска развития патологии сосудов являются возраст, пол, абдоминальное ожирение, низкая физическая активность, курение, хронический стресс, артериальная гипертензия, дислипидемия, повышенный уровень глюкозы, повышенный уровень СРБ, гипергомоцистеинемия. Наиболее частой причиной поражений крупных артерий является атеросклероз, мелких – артериальная гипертензия.

Атеросклероз (АС) – полифакториальное заболевание сердечно–сосудистой системы с преимущественным поражением артерий среднего и крупного калибра в результате очаговой инфильтрации сосудистой стенки липидами и пролиферативных соединительно–тканых изменений.

Принципиальное значение для выбора тактики лечения имеет диагностика выраженности и распространенности атеросклероза. Выделяют нестенозирующий атеросклероз, который характеризуется наличием локального утолщения комплекса интима–медиа и стенозирующий атеросклероз – с формированием атеросклеротических бляшек. В зависимости от размера бляшек и изменения гемодинамики выделяют гемодинамически незначимый и гемодинамически значимый стенозирующий атеросклероз. Гемодинамически значимый стеноз приводит к изменениям кровотока выше места стеноза и, как правило, составляет 70-99 % по диаметру.

До введения в практику ультразвуковых методов исследования прижизненная диагностика атеросклероза была возможна только при проведении ангиографии. Введение в практику ультразвуковых методов диагностики, КТ– и МР– ангиографии позволило проводить малоинвазивную диагностику атеросклероза. Допплерографическое исследование («слепой доплер») позволяет с высокой степенью точности диагностировать только гемодинамически значимые стенозы экстра– и интракраниальных артерий. Диагностика начальных стадий атеросклероза с помощью доплерографии невозможна и широкое распространение в практике заключений о наличии нестенозирующего атеросклеротического поражения, по данным доплерографии, является необоснованным. Появление метода дуплексного сканирования БЦА значительно расширило возможности диагностики атеросклероза и позволяет объективно оценивать выраженность процесса, начиная с начальных стадий. Критерием нестенозирующего атеросклероза БЦА является нарушение структуры комплекса интима-медиа в виде неравномерного изменения эхогенности, дифференцировки на слои в сочетании с патологическим утолщением в зонах стандартной оценки. Пограничной для общих сонных артерий является толщина комплекса интима–медиа 1 мм (по данным разных авторов – от 0,9 до 1,1 мм), но не более чем 1,4 мм. Локальное утолщение КИМ, превышающее 1,4 мм, расценивается как атеросклеротическая бляшка.

Механизм развития хронической сосудисто-мозговой недостаточности при атеросклерозе зависит от стадии процесса. При нестенозирующем атеросклерозе показатели мозгового кровотока в покое, как правило, остаются в пределах нормы. В то же время применение функциональных нагрузок позволяет выявить снижение це-

реброваскулярной реактивности и нарушений иннервации интракраниальных артерий уже при начальных проявлениях атеросклероза [116]. Таким образом, наиболее ранними гемодинамическими изменениями являются нарушения компенсаторно-приспособительных реакций мозговых сосудов, которые проявляются в снижении вазодилататорного и вазоконстрикторного резервов и изменении тонуса артерий.

При нарастании степени стеноза все более значимой становится постоянная гипоперфузия, значительно усиливающаяся при любых изменениях внешней и внутренней среды (изменения АД, физическая активность, умственная активность и т.д.).

Основной причиной поражения мелких артерий считают артериальную гипертензию, особенно при длительном течении и наличии кризов с высокими цифрами давления. Естественное старение также связано с прогрессирующим изменением стенок мелких артерий и развитием гиалиноза. Отдельно выделяют генетически обусловленное поражение мелких артерий, сопровождающееся диффузным поражением белого вещества и когнитивным снижением (CADASIL). Плазматическое пропитывание стенок артериол и их гиалиноз приводят к затруднению перфузии мозга на фоне повышения периферического сопротивления кровотоку. Поражение мелких артерий приводит к гипоперфузии в зонах терминального кровообращения, к которым относятся базальные ганглии, подкорковое белое вещество. Диагностика поражения мелких интрацеребральных артерий вызывает наибольшие затруднения. Косвенными критериями, свидетельствующими о наличии диффузного поражения мелких артерий, являются повышение показателей периферического сопротивления кровотоку, определяемое доплерографическим методом, а также снижение цереброваскулярной реактивности. Наиболее значимым диагностическим критерием поражения мелких артерий является диффузное поражение белого вещества мозга, определяемое с помощью МРТ.

Оценку состояния экстра- и интракраниальных артерий и особенностей церебральной гемодинамики у участников ЛПА на ЧАЭС с ХНМК проводили с помощью ультразвуковых методов (дуплексное сканирование, транскраниальная доплерография). Учитывая выраженную зависимость всех показателей церебральной гемодинамики от возраста, расчеты по распространенности атеросклероти-

ческого поражения проводили для группы в возрасте 45-65 лет. В качестве группы сравнения обследовали пациентов сопоставимых по возрасту и тяжести ХНМК, но не имевших контакта с радиацией и другими профессиональными вредностями. Группу контроля составили практически здоровые люди соответствующего возраста не имеющие диагностированных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний и гиперхолестеринемии. Результаты исследования показали, что морфологические признаки атеросклероза в виде утолщения комплекса интима - медиа и наличия бляшек выявлялись в группе участников ЛПА на ЧАЭС даже реже, чем у пациентов с ХНМК, не принимавших участия в ЛПА на ЧАЭС (табл. 3.8.3), при этом гемодинамически значимые стенозы выявлены только у 5 % обследованных с равной вероятностью в обеих группах. Утолщения КИМ и атеросклеротические бляшки в сонных артериях в группе здоровых пациентов выявлены не были.

Таблица 3.8.3

Распространенность атеросклеротического поражения сонных артерий у ликвидаторов с ДЭ, пациентов с ДЭ не имевших контакта с радиацией и здоровых пациентов

Показатели	Ликвидаторы с ДЭ, (n=72)	Группа сравнения с ДЭ, (n=20)	Контроль, (n=30)
Средний возраст, лет	55 ± 4,8	50 ± 4,5	53 ± 4,9
Утолщение КИМ более 1 мм	40 (56 %)	19 (73 %)	0 (0 %)
Наличие атеросклеротических бляшек	20 (28 %)	10 (52 %)	0 (0 %)

Полученные нами данные хорошо согласуются с результатами других исследователей, показавших, что распространенность гемодинамически значимых стенозов при ДЭ I - II стадий в популяции не превышает 8 %, в то время как начальные проявления атеросклероза наблюдаются у 68 – 76 % пациентов [36, 50]. Аналогичные результаты, свидетельствующие о том, что среди участников ЛПА на ЧАЭС распространенность и выраженность атеросклероза не превышает их

частоту в популяции, получены в Институте биофизики [57], что противоречит исследованиям, свидетельствующим о раннем развитии атеросклероза среди ликвидаторов [8, 47].

У участников ЛПА на ЧАЭС с отсутствием гемодинамически значимых стенозов показатели линейной скорости кровотока по интракраниальным артериям соответствовали возрастной норме. В то же время проведение корреляционного анализа выявило значимые связи между линейной скоростью кровотока по средней мозговой артерии и показателями памяти, мышления, выраженностью дислипидемии и атрофических процессов мозга по данным МРТ. Результаты исследования свидетельствуют, что относительное снижение линейной скорости кровотока (нижняя граница нормы) у пациентов с начальными проявлениями атеросклероза (признаки утолщения интима-медиа и дислипидемия) являются значимыми для развития ХНМК с атрофическими изменениями мозга и нарушением когнитивных функций.

Существенный вклад в развитие ДЭ у участников ЛПА на ЧАЭС вносила венозная дисциркуляция, которая была выявлена у 55 % обследованных. Менее характерным для участников ЛПА на ЧАЭС было развитие гипертонической энцефалопатии, так как признаки повышения периферического сопротивления кровотоку в артериальной системе мозга наблюдались нами только у 4 % обследованных. Проведение функциональных проб (пробы с задержкой дыхания и гипервентиляцией) показало широкую распространенность снижения вазодилаторного (у 48 %) и вазоконстрикторного (у 51 %) резерва, что согласуется с представлениями о ведущей роли изменения компенсаторно-приспособительных реакций сосудов на ранних стадиях ХНМК (табл. 3.8.4).

Таким образом, наиболее характерными изменениями церебральной гемодинамики были изменения показателей цереброваскулярной реактивности. Результаты корреляционного анализа показали наличие связи между K_{p+} и степенью ДЭ, степенью ГБ, выраженностью когнитивных нарушений и рядом лабораторных показателей – повышением глюкозы и hsCRP. Интересно, что связи этих показателей с выраженностью дислипидемии выявлено не было. Повышение уровня глюкозы связанное с инсулинорезистентностью, и повышение hsCRP, связанное с хроническим воспалением, позволя-

ют предполагать существенную роль повреждения эндотелия в развитии поражения сосудов у ликвидаторов.

Таблица 3.8.4

Показатели церебральной гемодинамики у ликвидаторов с ДЭ и в контрольной группе

Показатель	Группа	
	Ликвидаторы, n=60	Контроль, N=30
Возраст, лет	55 ± 4,810	53 ± 4,963
ИМТ, ед.	27,05 ± 4,453	25,79 ± 3,363
КИМ	1,00 ± 0,024**	0,79 ± 0,11
Средняя ЛСК в СМА	57,3 ± 8,9	60,8 ± 6,6
ПИ в СМА	0,79 ± 0,14	0,72 ± 0,12
Кр+	1,31 ± 0,091**	1,39 ± 0,084
Кр-	0,31 ± 0,079**	0,34 ± 0,056

Примечание: ** – $p < 0,01$ достоверность различий между группами

Особенности функционального состояния ЦНС по данным электроэнцефалографического обследования. Исследование биоэлектрической активности головного мозга является ведущим при изучении функционального состояния ЦНС и в настоящее время находит широкое применение в клинической практике. Электроэнцефалография (ЭЭГ) позволяет дифференцировать разлитой и очаговый патологические процессы, установить степень выраженности и характер общемозговых нарушений, выявить преимущественный уровень поражения головного мозга, наличие эпилептиформной активности.

Визуальный анализ биоэлектрической активности головного мозга в группе ликвидаторов с ХНМК показал, что сохранение организованного паттерна ЭЭГ с доминированием альфа-ритма, соответствующего критериям возрастной нормы, имело место только у 4 % обследованных. Наиболее характерными для этой группы пациентов были дезорганизованные паттерны (56 %) с доминированием умеренно дезорганизованного альфа-ритма с усилением медленно-волновой и бета-активности как в виде нерегулярных волн, так и в виде вспышек. Десинхронные и гиперсинхронные паттерны встречались несколько реже – в 22 и 35 % случаев соответственно. Оценка реактивности на ритмическую фотостимуляцию (РФС) выявила преобладание пациентов со снижением реакции на РФС. Специфи-

ческая эпилептиформная активность в покое и при функциональных нагрузках не характерна для ЛПА на ЧАЭС.

Комплексная визуальная оценка фоновой и реактивной ЭЭГ у участников ЛПА на ЧАЭС с ХНМК выявила широкую распространенность дисфункции диэнцефальных структур мозга и снижения функционального состояния коры на всех стадиях заболевания.

Анализ межполушарного распределения альфа-ритма показал, что среди участников ЛПА на ЧАЭС с ХНМК доминирование альфа-ритма в левом полушарии выявлено в 61 % случаев, что явилось свидетельством широкого распространения нарушений межполушарного взаимодействия и снижения функционального состояния мозга в этой группе обследованных.

Морфологические изменения головного мозга у участников ЛПА на ЧАЭС с ХНМК. Обязательным критерием диагностики ДЭ является наличие морфологических изменений структуры мозга. В 60–70-х годах о морфологических изменениях судили лишь по данным аутопсии. С внедрением в клинику методов визуализации мозга – компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) стало возможным прижизненное сопоставление морфологических и клинических данных.

Одним из ранних морфологических признаков ДЭ является появление участков пониженной плотности белого вещества вокруг мозговых желудочков. Причиной высокой чувствительности белого вещества к ишемии является особенность его кровоснабжения. Известно, что перивентрикулярное белое вещество представляет собой территорию смежного кровоснабжения, где пиальные артерии коры полушарий стыкуются с пенетрирующими ветвями крупных мозговых сосудов. Изменения плотности мозгового вещества вокруг желудочков обусловлены разряжением белого вещества. V. Nachinsky et al. (1987) предложил назвать этот феномен лейкоараиозом. Установлена выраженная корреляционная связь между наличием лейкоараиоза, старением и артериальной гипертензией.

По данным КТ и МРТ, уже в I стадии ДЭ обнаруживаются резко выраженные изменения ликворосодержащих пространств, которые прогрессируют по мере развития заболевания. По мнению исследователей [15], гидроцефалия и нарушения ликвородинамики играют заметную роль в патогенезе нервных и психических расстройств при ДЭ, а именно, пароксизмальных нарушений сознания,

памяти, ориентировки в окружающем пространстве, атаксии и др. По мере прогрессивного развития ДЭ отмечается увеличение размеров желудочков мозга, нарастают атрофические изменения. Считается, что прогрессирование внутренней гидроцефалии – более надежный критерий наличия и динамики дисциркуляторной энцефалопатии, чем попытка визуализации ишемических очагов.

Косвенным признаком сосудистых энцефалопатий является расширение борозд полушарий большого мозга (локальное или очаговое), которое отражает процессы атрофических изменений в коре. По мере развития процесса единичные кистозно–очаговые изменения мозга становятся множественными.

Полное соответствие между нейровизуализационной картиной и клиническими стадиями ДЭ наблюдается не всегда. Нейровизуализацию затрудняют малые размеры очага (менее 0,5 см в диаметре) или изоденсная стадия процесса. Отсутствие очаговых изменений на компьютерных томограммах при наличии множественных мелких очагов в головном мозге, которые выявляются при микроскопическом исследовании, связано с тем, что нередко очаговые повреждения развиваются по типу неполных некрозов или мелких геморрагий, все стадии эволюции которых не определяются при компьютерной томографии.

Таким образом, диагностическую значимость при ДЭ имеют следующие параметры КТ (МРТ):

- 1) размеры желудочков мозга;
- 2) размеры субарахноидальных пространств и выраженность корковой атрофии;
- 3) наличие лейкоараиоза;
- 4) наличие очаговых изменений.

Анализ результатов МРТ головного мозга, выполненных участникам ЛПА на ЧАЭС, показал, что ишемические очаги в коре больших полушарий и признаки лейкоараиоза были для них не характерны. В то же время, увеличение размеров ликворных пространств отмечено более чем у половины обследованных пациентов.

При сравнении изучаемых параметров в зависимости от выраженности дисциркуляторной энцефалопатии были получены данные, свидетельствующие о достоверном увеличении ширины желу-

дочков и борозд в группе с ДЭ II–III стадии по сравнению с группой с ДЭ I стадии (табл. 3.8.5).

Таблица 3.8.5

Параметры морфометрии ликворных пространств у ликвидаторов в зависимости от выраженности дисциркуляторной энцефалопатии

Показатели МРТ	ДЭ I стадии	ДЭ II–III стадии
III желудочек, мм	0,45**	0,76
Боковые желудочки, мм	1,57*	1,81
Сильвиевая щель, мм	0,79	0,87

Достоверные различия между группами: * ($p < 0,05$);

** ($p < 0,01$); *** ($p < 0,001$).

Проведение корреляционного анализа выявило наличие значимых связей между размерами ликворных пространств, с одной стороны, и выраженностью когнитивных нарушений (показатели памяти, мышления и ВП Р300), патологических бета- и дельта-ритмов ЭЭГ, цереброваскулярной реактивностью, линейной скоростью кровотока в интракраниальных артериях, повышением уровня аполипопротеида В и наличием депрессии – с другой стороны. Таким образом, клинические проявления ДЭ, нарушения церебральной гемодинамики, функционального состояния ЦНС и метаболизма связаны у участников ЛПА на ЧАЭС с атрофическими изменениями мозга.

Лечение хронической недостаточности мозгового кровообращения

Изучение механизмов патогенеза хронической ишемии мозга и разработка мер дифференцированной первичной профилактики и лечения на ранних стадиях заболевания являются приоритетными направлениями в современной ангионеврологии [16].

Лечение ДЭ должно быть комплексным, длительным (по существу пожизненным) и проводиться с учетом патогенеза, возраста больных и индивидуальной реакции на лекарственное средство.

При гипертонической энцефалопатии основное внимание должно быть направлено на нормализацию уровня АД. При атеросклеротической энцефалопатии на первое место выступают коррекция метаболических нарушений (липидный обмен, глюкоза крови, режим питания и физических нагрузок). В случаях венозной дисциркуляции в комплексную терапию включаются венотоники и препараты, снижающие внутричерепное давление. При всех патогенетических вариантах сосудистой энцефалопатии могут наблюдаться дисфункция эндотелия и нарушения микроциркуляции, что требует включения в схему лечения антиагрегантов, антиоксидантов и ангиопротекторов. Определяющее значение для течения заболевания, социальной и профессиональной дезадаптации имеет психопатологический дефект, коррекция которого проводится с учетом его варианта и степени выраженности.

Профилактика и лечение атеросклероза. При выявлении ведущей роли атеросклероза в развитии ДЭ лечебные мероприятия зависят от стадии атеросклероза и выраженности дислипидемии. Первым и необходимым этапом в этом направлении должны стать мероприятия по изменению образа жизни, которые заключаются в изменении режима питания, физической активности и практике курения. Диетические мероприятия заключаются в снижении потребления насыщенных жирных кислот. Целесообразно введение в пищевой рацион продуктов, содержащих соединения, защищающие сосуды от атеросклероза. Наибольшей антиатеросклеротической активностью обладают ω -3 жирные кислоты, содержащиеся в термически необработанной рыбе, биоактивный компонент чеснока – аллицин и красное пальмовое масло.

Эффективность диетических мероприятий увеличивается в сочетании с мерами по снижению массы тела, увеличению физической активности и отказу от курения.

Снизить риск развития атеросклероза можно не только с помощью гипохолестериновой диеты. Антиоксиданты–полифенолы, содержащиеся в оливковом масле и красном вине, ингибируют экспрессию молекул эндотелиальной адгезии. Именно с этим может быть связан их антиатерогенный протективный эффект. Как известно, так называемая средиземноморская диета ассоциируется с меньшей частотой развития атеросклероза. Исследования по определению компонентов средиземноморской диеты, оказывающих специ-

фическое протективное действие, показали, что три полифенола (оливкового масла и красного вина) с антиоксидантной активностью – олеуропеин, гидрокситирозол и резвератрол – достоверно подавляли экспрессию молекул адгезии. Эти данные, как и многие другие, убеждают нас в антиатерогенном действии антиоксидантов – ингибиторов свободнорадикальных процессов. Витамины С и Е играют профилактическую роль в патогенезе атеросклероза. Они уменьшают окисление липопротеидов низкой плотности (окисленные ЛПНП), таким образом защищая эндотелий артерий и мышечные клетки от повреждения индуцированного ок.ЛПНП.

Пациентам с ДЭ, развившейся на фоне атеросклероза, целесообразно назначать препараты комплексного действия, оказывающие нормализующее действие на обмен липидов.

Пациентам с метаболическим синдромом показано назначение сиофора и акарбозы, оказывающих нормализующее действие на углеводный и липидный обмен.

При недостаточной эффективности предложенных мероприятий и сочетании гиперхолестеринемии с другими факторами риска развития сердечно–сосудистых заболеваний назначаются гиполипидемические препараты из группы статинов. Несмотря на широкое использование этих препаратов, особенно в случаях сочетания ДЭ с ИБС, следует помнить, что эффективность лечения достигается только при постоянном приеме, что сопряжено с проявлением побочных эффектов этих лекарственных средств (гепатотоксичность, диспепсия, миопатия, бессонница, экзематозное поражение кожи и т.д.).

Наличие гемодинамически значимых стенозов является показанием для решения вопроса о хирургическом лечении атеросклероза (проведение эндартерэктомии, создание экстраинтракраниального микроанастомоза, стентирование).

Гипотензивная терапия. Артериальная гипертензия способствует развитию атеросклероза и прогрессированию как гипертонической, так и атеросклеротической энцефалопатии, что требует использования постоянной гипотензивной терапии, которая проводится согласно общепринятым принципам лечения гипертонической болезни (ГБ).

Согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ (1999) и российским рекомендациям (2004 г.), у большинства больных с АГ с целью преду-

преждения возможных осложнений, включая церебральные, необходимо поддерживать АД на уровне не выше 140/90 мм рт. ст., однако нужно избегать гипотонии, так как не только повышение давления, но и его снижение являются важными факторами развития хронической ишемии мозга. В рамках доказательной медицины препаратами выбора для лечения АГ с учетом их положительного влияния на цереброваскулярную патологию являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов, антагонисты кальциевых каналов в форме препаратов длительного действия. В исследовании PREVENT (1999 г.) антагонист кальция (амлодипин), применявшийся у больных с АГ в дозе 10 мг/сут в течение трех лет, замедлял прогрессирование каротидного атеросклероза. Толщина комплекса интимы–медиа сонной артерии, являющегося независимым фактором риска ишемических осложнений и инсульта, снизилась в группе амлодипина и повысилась в контрольной группе. Контролируемые исследования MIDAS (1996 г.) и VHAC (1998 г.) также показали преимущества антагониста кальция исрадипина и верапамила над диуретиками с точки зрения профилактики когнитивного снижения и мозгового инсульта. Наиболее убедительные результаты в отношении церебропротективного действия получены для эпросартана (теветена) в исследовании MOSES (2005 г.). Международное открытое многоцентровое исследование OSCAR также показало преимущества препарата Теветен® не только по таким параметрам, как эффективность влияния на уровень систолического АД, но и на когнитивную функцию.

При лечении ГБ у лиц с ДЭ и наличием гемодинамически значимых стенозов, важно помнить, что избыточное снижение АД является для них даже более опасным, чем его повышение, так как вызывает выраженное снижение перфузии мозга в зоне кровоснабжения стенозированного сосуда.

Лечение венозной дисциркуляции. Нарушение венозного кровообращения наблюдается не только при венозной энцефалопатии, но и при всех других ее видах (атеросклеротической, гипертонической, смешанной). Выявление признаков венозной дисциркуляции является показанием для назначения препаратов, улучшающих венозную отток (детралекс, анавенол, венорутон), а в случаях сочетания венозной дисциркуляции с повышением внутричерепного давления проводится дегидратационная терапия (диакарб, глицерин,

сульфат магния). Пациентам с венозной дисциркуляцией рекомендуется использовать ортопедические подушки, избегать работы с наклонами головы вниз. Хороший эффект отмечается при легком массаже шеи и воротниковой зоны, направленном на улучшение венозного оттока. Следует помнить, что пациентам с венозной дисциркуляцией противопоказаны препараты, увеличивающие артериальный приток в полость черепа и обладающие выраженным вазодилатирующим эффектом, так как их использование увеличивает венозный застой и клиническую симптоматику. Это относится, в первую очередь, к таким препаратам, как нитроглицерин, папаверин, никотиновая кислота, но-шпа, пентоксифиллин.

Антиагрегантная терапия Атеросклеротические изменения сосудов уже на ранних стадиях сочетаются с нарушением реологических свойств крови, что является существенным фактором прогрессирования хронической недостаточности мозгового кровообращения и значительно повышает риск развития острых нарушений мозгового кровообращения. Нарушение реологических свойств крови при гипертонической энцефалопатии, для которой характерно сужение мелких артерий, значительно усиливает нарушение микроциркуляции и способствует нарастанию ишемии. Поэтому среди обширного арсенала лекарственных средств, применяемых для лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний, препараты с антиагрегантным действием занимают лидирующее положение. Основными препаратами с доказанными антиагрегантными свойствами являются ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, плавикс.

Антиоксидантная терапия. Сочетание гиперхолестеринемии с активацией процессов СРО требует назначения антиоксидантов, так как снижение ПОЛ уменьшает атерогенность липидов. У большинства пациентов с ГБ также наблюдается значительная активация СРО, вызывающая повреждение эндотелия сосудов и нарушение микроциркуляции. Поэтому традиционным стало включение в схему лечения ДЭ витамина С, токоферола (витамина Е), комбинированных форм витаминов, обладающих антиоксидантной активностью (аевит =А+Е, триовит = провитамин А+С+Е+селен). Недостатком назначения витаминов с антиоксидантным действием являются слабо выраженная антиоксидантная фармакокинетика и необходимость длительного применения (несколько недель) для развития антиоксидантного эффекта (Федин А.И., 2002). В проведенных экс-

периментальных и клинических исследованиях высокую антиоксидантную активность показали следующие препараты: эмоксипин, мексидол, эспа-липон, нобен.

Лечение психопатологических проявлений. Лечение психопатологических расстройств у пациентов с ДЭ требует подбора терапии в зависимости от его варианта. Наличие интеллектуально-мнестических расстройств является показанием для включения в схему лечения препаратов с нейрометаболическим, ноотропным действием. При наличии аффективных расстройств и псевдодеменции на первый план выступают антидепрессанты.

Нейротрофическое лечение включает воздействие на три основных механизма – нейропротекцию (улучшение выживания нейронов, протекция от апоптоза), нейропластичность (оптимизация ответов нейронов на стимуляцию) и нейрогенез. Препараты, обладающие нейротрофическим действием, должны иметь множественные точки воздействия, так как хроническое воздействие патологических агентов, запускающее механизм гибели нейронов, реализует свое действие через множественные механизмы, такие как оксидативный стресс, энергетический дефицит, эксайтотоксичность и др. Широкое применение в практике в рамках нейротрофического лечения получили такие препараты, как цитофлавин, церебролизин, актовегин, цитихолин, глиатилин, кортексин и др.

Перспективными препаратами для стабилизации когнитивных функций являются препараты Гинкго билобы (танакан, билобил, мемоплант и др.), которые содержат природные антиоксиданты. Недавние исследования, проведенные в США и во Франции, свидетельствуют, что постоянное применение стандартизованного экстракта Гинкго билобы (Egb 761) способствует уменьшению темпа прогрессирования когнитивных нарушений.

Существенным моментом в развитии когнитивного дефицита являются утрата синапсов и снижение холинергической передачи. В этой связи эффективным, особенно при выраженном нейродегенеративном компоненте, является использование препаратов, облегчающих холинергическую передачу. В 1990–х годах были синтезированы селективные по отношению к рецепторам головного мозга ингибиторы ацетилхолинэстеразы нового поколения – ривастигмин (экселон), Ривастигмин - селективный ингибитор ацетилхолинэстеразы головного мозга. Инактивация фермента обусловлена времен-

ным образованием комплекса с ковалентной связью. Замедление распада ацетилхолина, который выделяется функционально интактными холинергическими нейронами, приводит к облегчению холинергической нейротрансмиссии. В экспериментальных исследованиях показано, что ривастигмин селективно увеличивает содержание ацетилхолина в коре головного мозга и гиппокампе.

Снижение дофаминергической передачи, особенно у пожилых пациентов, вносит существенный вклад в прогрессирование когнитивного снижения. Эти данные послужили основанием для использования агонистов дофаминергических рецепторов для лечения когнитивного снижения (прамипексол, ропинерол).

Широкое распространение в клинической практике для лечения аффективных расстройств получили современные группы антидепрессантов. Их успешно используют при лечении различных видов депрессии, хронических болевых синдромов, панических атак. Помимо антидепрессивного действия, препараты имеют анальгетическое, противотревожное, стимуляторное и гипнотическое действие. Наиболее широкое применение получили селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), имеющие мало побочных эффектов. При назначении антидепрессантов необходимо учитывать не только выраженность депрессии, но и сопутствующие ей клинические симптомы (тревогу, панику, боль, нарушения сна, астению и др.). В зависимости от представленности седативного или активирующего эффекта антидепрессанты разделяют на три группы. К антидепрессантам с выраженным седативным эффектом относятся: амитриптилин, миансерин, флувоксамин. Основными представителями антидепрессантов сбалансированного действия, без выраженных седативных и стимуляционных эффектов, являются: коаксил, сертралин, паксил. Антидепрессанты с выраженным стимулирующим эффектом – это мелипрамин, профлузак. Препаратом выбора при лечении тревожно–депрессивных расстройств с преобладанием в клинической картине нарушений сна является использование атипичного антидепрессанта Тритико в дозе 100-150 мг перед сном. В случаях преобладания хронических болевых синдромов оправдано назначение антидепрессантов, оказывающих влияние на серотинергическую и норадреналинергическую передачу (велафакс, симбалта).

Как правило, у каждого пациента выявляется целый комплекс нарушений, требующих коррекции. В то же время, одномоментное назначение нескольких препаратов может изменять действие каждого из них и усиливать побочные эффекты. Поэтому предпочтение отдается препаратам, имеющим несколько механизмов действия, или курсовому лечению с поэтапным назначением 1-2 лекарственных средств, последовательно влияющих на разные стороны патогенеза. Особую роль приобретают препараты, оказывающие сочетанное действие на кровоснабжение и метаболизм мозга, а также на центральную гемодинамику и реологические свойства крови.

3.9. СИНКОПАЛЬНЫЕ СИНДРОМЫ

**И.С. Киреенков, Н.П. Мельников, Е.И. Чистякова,
В.В. Киндяшова, Н.В. Макарова, В.Н. Хирманов**

Обморок, или внезапная, кратковременная потеря сознания, – это острое состояние, с которым периодически сталкивается каждый практикующий врач. И хотя бы один раз в жизни обморок случался с каждым человеком. Среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС синкопальные синдромы встречаются значительно чаще, чем в общей популяции [58].

Обморок – это кратковременный преходящий синдром, встречающийся при многих болезнях. Пациент с синкопальным синдромом во время обследования обычно не предъявляет жалоб, а вероятность возникновения спонтанного обморока в стенах лечебного учреждения невелика. Таким образом, причинно-следственные отношения между диагностическими находками и обмороком у конкретного пациента часто всего лишь предположительны. Кроме того, практический врач не всегда отчетливо представляет себе основные направления диагностического поиска, что нередко ведет к неадекватному объему назначаемых исследований, а, нередко, к ошибкам в установлении причин обмороков.

Сведения, изложенные в данном разделе, ориентируют врачей в классификации причин обмороков и «несинкопальных» состояний, на сегодняшний день не вполне совершенной и законченной, но, вместе с тем, общепринятой в медицинском мире. Важное значение придается клиническим аспектам в диагностике и дифференциальной диагностике состояний с потерей сознания.

Очевидна необходимость стандартизации существующих алгоритмов диагностики и лечения, основанных на данных литературы и согласованном мнении экспертов. Есть надежда внести новые научные сведения в понимание распространенности, структуры и патогенеза различных синкопальных состояний у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Этой задаче посвящен данный раздел.

Определение и симптоматика

Синкопальное состояние (обморок, синкопа) — это преходящая потеря сознания и постурального тонуса, что, как правило, сопровождается падением вследствие общей гипоперфузии мозга, ха-

рактирующая быстрое развитие, короткой продолжительностью и спонтанным окончанием.

Обморок может быть представлен широким спектром клинических проявлений. При некоторых формах синкопальных состояний существует продромальный период, при котором разнообразная симптоматика, например, чувство легкости в голове, тошнота, потливость, общая слабость, учащение дыхания, визуальные эффекты предупреждает о приближающемся обмороке. Классический вазовагальный обморок обязательно сопровождается бледностью, гипергидрозом и дурнотой. Утрата сознания часто происходит внезапно. Точная оценка продолжительности спонтанных обмороков доступна крайне редко. Типичный обморок длится очень недолго. Полная потеря сознания при рефлекторном обмороке продолжается не более 20 сек. Однако обморок может длиться и дольше, даже до нескольких минут [336]. В таких случаях дифференциальный диагноз между синкопальным состоянием и другими причинами потери сознания может быть сложным. После выхода из обморока обычно сразу же возобновляются адекватное поведение и ориентация. Ретроградная амнезия при этом может иметь место чаще, нежели считалось ранее, особенно у лиц пожилого возраста. Иногда постобморочный период проявляется общей слабостью [145].

Клонические судороги могут иметь место как результат эпилептического припадка, так и быть следствием глубокой церебральной гипоперфузии, а не повышенной локальной электрической активности коры мозга. Понятие «судорожный обморок» описывает это состояние.

Место синкопальных состояний в структуре краткосрочных бессознательных состояний (истинных или мнимых). Ситуации с преходящей потерей сознания (ППС) делятся на травматические и нетравматические. Сотрясение мозга часто вызывает ПС, и поскольку наличие травмы обычно очевидно, вероятность диагностической ошибки в данном случае невелика.

ППС нетравматического генеза подразделяются на синкопальные состояния (обмороки), эпилептические припадки, психогенные псевдообмороки и особые ситуации различного генеза (катаплексия, аффективная адинамия, избыточная дневная сонливость).

Некоторые состояния могут напоминать обморок. В некоторых случаях действительно имеет место ПС, однако ее механизм не свя-

зан с общей гипоперфузией мозга. К таким состояниям относятся эпилепсия, ряд метаболических нарушений, включая гипоксию и гипогликемию, гипервентиляцию с гипокапнией, интоксикацию и транзиторную ишемическую атаку (ТИА) вертебробазилярного генеза. При других состояниях сознание полностью не утрачивается, как при катаплексии, синкопальном вертеброгенном синдроме, падениях, психогенных псевдообмороках или ТИА каротидного генеза. Обычно в таких случаях дифференциальный диагноз не представляет сложности, хотя иногда может затрудняться недостаточно подробным анамнезом, нетипичной симптоматикой или собственно сложностью в определении обморока. Дифференциальный диагноз важен для клинициста, сталкивающегося с внезапной ПС (истинной или ложной), вследствие причин, не ассоциированных с глобальной мозговой гипоперфузией, таких как судороги и/или конверсионная реакция.

Классификация и патофизиология синкопальных состояний. Ниже приведена патофизиологическая классификация основных причин обмороков, разделяющая их на большие группы состояний с общими клиническими проявлениями, ассоциированные с различными рисками (табл. 3.9.1). Патофизиологический подход концентрируется на снижении системного артериального давления (АД), что связано с уменьшением общего мозгового кровотока, как непосредственной причиной развития синкопального состояния. Внезапное прекращение мозгового кровотока на 6–8 секунд уже способно привести к полной ПС. Снижение систолического АД до 60 мм рт. ст. и меньше также ведет к обмороку [223]. Системное АД определяется сердечным выбросом (СВ) и общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС), и быстрое снижение как АД, так и ОПСС может вызвать обморок.

Классификация причин синкопальных состояний
(ESC, 2001, 2004 г.).**I. Рефлекторные (нейрогенные) обмороки:**

1) вазовагальные:

— вследствие эмоционального стресса: страх, боль, вид крови, медицинских манипуляций или инструментария;

— ортостатическая нагрузка.

2) ситуационные:

— чихание, кашель;

— стимуляция ЖКТ: глотание, дефекация, висцеральная боль;

— реакция на мочеиспускание;

— после физической нагрузки;

— постпрандиальные (после приема пищи);

— прочие (смех, игра на духовых музыкальных инструментах, подъем тяжестей);

3) раздражение каротидного синуса;

4) невралгия тройничного или языкоглоточного нерва;

5) атипичные (неуточненный триггер или атипичные проявления).

II. Обмороки вследствие ортостатической гипотензии:

1) первичная вегетативная недостаточность:

— истинная вегетативная недостаточность, множественная системная атрофия, болезнь Паркинсона с вегетативной недостаточностью, деменция Леви;

2) вторичная вегетативная недостаточность:

— сахарный диабет, амилоидоз, уремия, травма спинного мозга;

3) ортостатическая гипотензия, спровоцированная химическими веществами/медикаментами:

— алкоголь, диуретики, вазодилататоры, фенотиазиды, антидепрессанты;

4) дефицит объема циркулирующей крови:

— кровотечение, диарея, рвота и пр.

III. Кардиогенные обмороки:

1) аритмогенные (первичная причина):

а) брадикардия:

— дисфункция синусового узла, включая синдром тахи-бради;

— нарушения АВ-проводимости;

— дисфункция имплантируемого водителя ритма;

б) тахикардия:

— суправентрикулярная;

— желудочковая (идиопатическая, патология функции ионных каналов, вследствие структурной кардиальной патологии);

в) лекарственноиндуцированные бради- и тахикардии;

2) структурная патология:

а) кардиальная: клапанные пороки сердца, острые коронарные синдромы, гипертрофическая кардиомиопатия, внутрисердечные объемные образования (миксома, опухоли и пр.), перикардит/тампонада, врожденные аномалии развития коронарных артерий, дисфункция протеза клапана и т.д.;

б) прочие: эмболии малого круга кровообращения, острое расслоение аневризмы аорты, легочная гипертензия.

IV. Цереброваскулярные обмороки:

1) атеросклероз позвоночных артерий в сочетании с шейным остеохондрозом (например синдром «Сикстинской капеллы»);

2) синдромы подключично – позвоночного обкрадывания (стил-синдром);

3) патологическая извитость брахиоцефальных сосудов;

4) аномалии строения краниоцервикального перехода.

Низкое или неадекватное ОПСС может быть следствием аномальной рефлекторной активности, которая вызывает вазодилатацию и брадикардию, и проявляется вазодепрессорным, кардиоингибиторным или смешанным рефлекторным обмороком. Другими причинами низкого или неадекватного ОПСС являются функциональные или структурные нарушения функции вегетативной нервной системы (ВНС) в виде лекарственно-индуцированной, первичной или вторичной вегетативной недостаточности (ВН). При ВН симпатические вазомоторные нервы не способны повысить ОПСС в ответ на переход в вертикальное положение. Гравитационная нагрузка в сочетании с вазомоторной недостаточностью приводит к венозному депонированию крови ниже диафрагмы, уменьшению венозного возврата и, следовательно, снижению СВ.

Существуют три основные причины преходящего снижения СВ. Первая — это рефлекс, вызывающий брадикардию, известный как рефлекторный обморок кардиоингибиторного типа. Вторая причина — кардиоваскулярного генеза, т.е. вследствие аритмий и структурной патологии, включая эмболию сосудов малого круга кровообращения и легочную гипертензию. Третья причина заключается в неадекватном венозном возврате вследствие снижения ОЦК

или венозного депонирования. Три итоговых механизма развития обмороков — рефлекторный, вследствие ортостатической гипотензии (ОГ) и кардиогенный лежат в основе патофизиологической концепции.

Рефлекторные синкопальные состояния (синкопальные состояния, обусловленные нервными влияниями)

Под рефлекторными обмороками традиционно подразумевают гетерогенную группу состояний, при которых сердечно – сосудистые рефлексы, в норме призванные контролировать адекватное кровообращение, временно проявляются неадекватно в ответ на соответствующий триггер, приводя к вазодилатации и/или брадикардии и, следовательно, снижению АД и общей мозговой гипоперфузии [341].

Рефлекторные обмороки обычно классифицируются на основании наиболее существенных опосредующих типов эфферентных влияний, например симпатических или парасимпатических. Термин «вазодепрессорный тип» обычно используют, если преобладает гипотензия вследствие снижения вазоконстрикторного постурального тонуса. Кардиоингибиторным называют обморок вследствие преобладающей брадикардии или асистолии. В развитии обмороков смешанного типа играют роль оба механизма.

Рефлекторные обмороки также можно классифицировать на основании причин, их вызвавших (триггеров), т.е. на основании афферентной части. Следует признать, что эта классификация является упрощенной, поскольку в данной конкретной ситуации могут присутствовать несколько разных механизмов. Триггерные ситуации могут существенно варьировать у одного и того же или у разных субъектов. Сведения о разнообразных триггерах важны, так как их распознавание может быть ключевым моментом в диагностике обморока [108]:

— вазовагальные синкопе (ВВС), также известные как обычный обморок, индуцируются эмоциональной или ортостатической нагрузкой. Обычно им предшествуют продромальные симптомы вегетативной гиперактивации (потливость, бледность, тошнота);

— ситуационный обморок обычно связан с рефлекторным обмороком, ассоциированным с определенными обстоятельствами. Обморок после физической нагрузки может возникать у спортсменов молодого возраста в виде рефлекторного синкопе и у лиц сред-

него и пожилого возраста как раннее проявление ВН еще до развития типичной ОГ;

— обмороки, связанные с гиперчувствительностью каротидного синуса, в их редкой спонтанной форме потенцируются механическим воздействием на синокаротидную область; диагноз устанавливается при положительной пробе с массажем каротидного синуса [223];

— термин «атипичные формы» используется для описания тех ситуаций, когда рефлекторный обморок развивается при неясных провоцирующих факторах или их отсутствии. Диагноз в таком случае в меньшей степени основывается на анамнезе, в большей — на исключении других причин синкопального состояния (отсутствие структурной кардиальной патологии) и на попытке воспроизвести подобные симптомы при тилт-тесте. Подобные неясные случаи могут сочетаться с обмороками известного происхождения у одних и тех же пациентов.

Классическая форма ВВС обычно развивается у лиц молодого возраста в виде изолированных эпизодов и четко отличается от других форм, однако часто может развиваться атипично — у лиц пожилого возраста, что нередко ассоциировано с сердечно-сосудистой или неврологической патологией, проявляющейся ортостатической или постпрандиальной гипотензией [100]. В последнем случае рефлекторный обморок — проявление патологического процесса, в основном связанного с неспособностью ВНС активировать компенсаторный рефлекс. Следовательно, в этом случае рефлекторный обморок развивается на фоне существующей ВН [340].

Ортостатическая гипотензия и синдромы нарушения толерантности к переходу в вертикальное положение.

ОГ определяется как аномальное снижение АД при переходе в вертикальное положение. В отличие от рефлекторных обмороков при ВН имеет место хроническое нарушение симпатической активации, т. е. дефицит вазоконстрикции.

С патофизиологической точки зрения, рефлекторные обмороки и ВН имеют массу отличительных черт, однако их клинические проявления часто совпадают, иногда затрудняя дифференциальный диагноз. Нарушение толерантности к переходу в вертикальное положение относится к симптомам, возникающим в вертикальном положении вследствие нарушений кровообращения. Обморок — лишь

один из симптомов. К другим симптомам относятся: 1) головокружение; 2) общая слабость, вялость, сонливость; 3) сердцебиение, потливость; 4) зрительные расстройства (включая «туман» перед глазами, увеличение яркости восприятия, резкое снижение полей зрения); 5) слуховые расстройства (ухудшение слуха, треск или звон в ушах); 6) боль в шее (затылочно-цервикальная и шейная зоны), в пояснице или кардиалгия [89].

Классическая ОГ клинически определяется как снижение систолического АД > 20 мм рт. ст. и диастолического АД > 10 мм рт. ст. в течение 3 минут после перехода в вертикальное положение, описана у пациентов с «истинной» ВН, гиповодемией и другими формами ВН.

Начальная ОГ [263] характеризуется немедленным снижением АД после перехода в вертикальное положение > 40 мм рт.ст. Далее АД спонтанно и быстро возвращается к нормальному уровню, т.е. период гипотензии и длительность симптоматики коротки (< 30 с).

Отсроченная (прогрессирующая) ОГ довольно часто встречается у пожилых пациентов. Причиной ее считают возрастные нарушения компенсаторных рефлексов и возрастное ремоделирование миокарда, определяющее чувствительность к снижению преднагрузки. Отсроченная ОГ характеризуется медленным прогрессирующим снижением систолического АД при переходе в вертикальное положение. Отсутствие брадикардии (вагусного) рефлекса позволяет дифференцировать отсроченную ОГ от рефлекторного обморока.

Синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ). Некоторые пациенты, в основном женщины молодого возраста, предъявляют жалобы на нарушение переносимости перехода в вертикальное положение с выраженным повышением ЧСС (> 30 уд/мин или > 120 уд/мин) и нестабильным АД, однако обморок при этом не развивается. СПОТ часто ассоциируют с синдромом хронической усталости. Патофизиология данного синдрома не ясна.

Синкопальные состояния сердечно-сосудистого генеза. Аритмии

Аритмии — наиболее частые причины кардиогенных обмороков. Они вызывают гемодинамические нарушения, ведущие к критическому снижению СВ и церебрального кровотока. Кроме того, важны такие факторы, как степень учащения или урежения ЧСС, тип аритмии (суправентрикулярная или желудочковая), миокарди-

альная функция ЛЖ, положение тела и адекватность сосудистых компенсаторных реакций. Последние включают в себя барорецепторные нервные рефлексы, а также рефлекторный ответ на ОГ, индуцированную аритмией [178]. Если аритмия является первичной причиной синкопального состояния, она нуждается в специфической терапии.

При синдроме слабости синусового узла (СССУ) имеет место повреждение синоатриального узла вследствие нарушения его автоматизма или нарушения синоатриальной проводимости. В данной ситуации синкопальные состояния обусловлены длинными паузами в результате остановок синусового узла или синоатриальной блокады и недостаточности замещающих центров второго порядка. Подобные паузы чаще всего развиваются после внезапного прекращения пароксизма предсердной тахикардии (синдром тахикардии - брадикардии) [128].

Как правило, наиболее тяжелые формы приобретенной атрио-вентрикулярной (АВ) блокады (типа Мобитц II, блокады «высокой градации» и полная АВ-блокада) связаны с развитием синкопальных состояний. В этих случаях сердечный ритм начинает зависеть от замещающих, часто ненадежных водителей ритма третьего порядка.

Синкопальное состояние развивается из-за длительного интервала до начала работы водителя ритма третьего порядка. Кроме того, заместительный ритм водителей третьего порядка типично слишком медленный (25–40 уд/мин). Брадикардия также удлиняет реполяризацию и предрасполагает к развитию полиморфной желудочковой тахикардии, особенно типа пируэта (*torsade de pointes*).

Синкопе могут сопровождать приступы пароксизмальной тахикардии [345]. Как правило, сознание восстанавливается еще до купирования тахикардии.

Бради- или тахикардия может быть вызвана приемом некоторых препаратов. Многие антиаритмические средства могут стать причиной развития брадикардии ввиду их специфического воздействия на функцию синусового узла и АВ-проводение. Синкопальные состояния обычно возникают на фоне тахикардии типа пируэта, особенно у женщин. Их развитие обусловлено приемом препаратов, удлиняющих интервал QT. В связи с этим синкопе часто встречается среди лиц с синдромом удлиненного интервала QT. Препараты, удлиняющие интервал QT, представлены различными средствами, в

частности и с антиаритмическим действием, психотропным, антимикробными свойствами, вазодилаторами, неседативными антигистаминными агентами и т.д.

Кроме аритмий, в классификации синкопальных состояний перечислены сердечно-сосудистые заболевания, которые наиболее часто приводят к развитию синкопе. Обморок может развиваться при состояниях, которые сопровождаются фиксированной или динамической обструкцией путей оттока из левого желудочка. Однако в некоторых случаях синкопа обусловлена не только снижением сердечного выброса, но и ортостатической гипотензией. Например, при стенозе аортального клапана синкопе развивается вследствие как сниженного сердечного выброса, так и рефлекторной вазодилатации и/или первичной аритмии. Таким образом, существуют множество механизмов развития синкопальных состояний, в том числе комбинированных.

Эпидемиология

В результате эпидемиологических исследований можно выделить несколько положений относительно причин синкопальных состояний [205]:

1. Рефлекторное синкопе — наиболее распространенное явление, особенно у молодых лиц.
2. Вторым по распространенности является обморок, связанный с сердечно-сосудистым заболеванием.
3. Ортостатическая гипотензия редко является причиной синкопе среди лиц младше 40 лет в отличие от пожилых пациентов.
4. Состояния, ошибочно диагностированные как синкопальные при первичном осмотре, наиболее часто встречаются при неотложных состояниях.
5. Высока распространенность синкопе, причина которых остается неясной.

Прогноз

Наиболее значимым прогностическим маркером смертности у пациентов с синкопальными синдромами является наличие структурной патологии сердца или первичной электрической нестабильности миокарда [245]. Так, смертность на протяжении 1 года у пациентов с кардиальными синкопами составляет от 18 до 33 % по сравнению с 6 % смертностью у пациентов с обмороками неясной этиологии или с 0–12 % смертностью у пациентов с обмороками некар-

диальной природы. Так, например, в группе пациентов, страдающих застойной сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса и синкопальными состояниями, риск внезапной смерти в течение 1 года составил 45 %, в то время как в контрольной группе пациентов с СН, но без обмороков риск был 12 %.

С другой стороны – можно выделить круг пациентов с благоприятным прогнозом [306]:

- молодые здоровые люди без заболеваний сердца и с нормальной ЭКГ; у них диагностируется нейрогенный обморок или обморок неясной этиологии;

- больные с ортостатической гипотензией. Смертность пациентов с ортостатической гипотензией зависит от причин этого расстройства. В ряде случаев (например, при гиповолемии, побочных эффектах лекарственных препаратов) причины носят временный характер, устранимы в результате лечения и не имеют отдаленных последствий;

- пациенты с нейрогенными рефлекторными синдромами;

- больные с обмороками неясной этиологии (смертность в течение первого года наблюдения – 5 %).

Характеристика группы пациентов с синкопальными синдромами

Обследованная группа состояла из 30 мужчин в возрасте от 44 до 78 [средний возраст – (59 ± 8) лет], страдающих различными синкопальными синдромами, прошедшими плановое обследование и лечение на отделении кардиологии отдела сердечно-сосудистой патологии ВЦЭРМ. Все они являлись участниками ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в период с 1986 по 1988 годы, со сроком пребывания в зоне поражения от нескольких недель до нескольких месяцев, с выполнением широкого спектра функциональных обязанностей – от непосредственного возведения защитного саркофага до оценки степени поражения окружающей среды. 14 обследованных пациентов имеют инвалидность II–III группы, связанную с воздействием радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС. У всех наблюдаемых синкопальный синдром развился в разные сроки (от нескольких месяцев до нескольких лет) после возвращения из зоны поражения.

Нозологическую характеристику группы представляла следующая патология. Все пациенты, за исключением одного, страдали

гипертонической болезнью (ГБ), причем II стадия ГБ была у 14, III стадия – у 15 обследуемых. Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) был установлен у половины пациентов: 11 из них страдали стабильной стенокардией напряжения I–II функционального класса, 4 – перенесли инфаркт миокарда в различные сроки (в среднем более 5 лет назад). Одна треть обследованных больных страдала хронической сердечной недостаточностью (ХСН), у 6 из них была I стадия, у 4 – II стадия ХСН. У 16 пациентов группы наблюдалась различная патология желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический холецистит и хронический панкреатит. 8 обследуемых страдали хронической патологией органов дыхания. Сахарный диабет встречался в диагнозе 8 больных.

Пациенты обследуемой группы проживают в Санкт-Петербурге (18), Великом Новгороде (3) и населенных пунктах Ленинградской области (9) в отдельных квартирах и собственных домах; все оценивают условия проживания как хорошие. 16 человек имеют высшее образование, остальные – среднее и средне-специальное образование, причем большая часть обследуемых с высшим образованием имеют работу в настоящее время (10 человек). На момент обследования среди группы пациентов с обмороками 17 человек активно курят (не менее 1 пачки в сутки), все пациенты умеренно употребляют алкоголь (не менее 50 мл в сутки). По поводу основной патологии 17 пациентов постоянно получают β -адреноблокаторы, 19 – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Особенности сбора анамнеза у пациентов с синкопальными синдромами

Программа обследования включала в себя тщательный сбор анамнеза, помимо традиционных пунктов, уточняющих сведения о клинических особенностях, обстоятельствах возникновения, течения и последствиях обморочных эпизодов с применением специального «синкопального опросника» Торстена Швальма (табл. 3.9.2) [312].

Таблица. 3.9.2

Опросник Торстена Швальма (2006 г.).

	ДА	НЕТ
1. Были ли у Вас когда-либо потери сознания?		
2. Если да, то сколько времени длился бессознательный период (сек)?		
3. Сопровождалось ли это резкой мышечной слабостью вплоть до «оседания» на пол?		
4. Были ли у Вас травмы вследствие падения, требующие обращения за медицинской помощью?		
Если да, то какие повреждения?		
5. Испытывали ли Вы внезапный испуг, резкую боль, неприятный запах или громкий звук перед тем как утрачивать сознание?		
6. Теряли ли Вы сознание после пребывания в положении стоя более 5 минут?		
7. Случалось ли Вам терять сознание после значимой физической нагрузки и страдаете ли Вы заболеваниями сердца?		
8. Случалось ли Вам терять сознание во время значимой физической нагрузки и страдаете ли Вы каким-либо заболеванием сердечно-сосудистой системы?		
9. Есть ли среди Ваших родственников случаи внезапной смерти, связанной с кардиальной причиной или смерти от неизвестной причины?		
10. Была ли у Вас потеря сознания внезапной, без предшествующих клинических симптомов, есть ли у Вас заболевания сердца и имплантирован ли Вам электрокардиостимулятор?		
11. Испытываете ли Вы перебои или чувство нерегулярного сердцебиения перед обмороком?		
12. Испытываете ли Вы затруднения при дыхании или боли в грудной клетке перед обмороком?		
13. Теряли ли Вы сознание сразу после мочеиспускания, кашля, глотания или после опорожнения кишечника?		
14. Возникал ли у Вас обморок через несколько секунд после вставания из положения лежа?		
15. Бывают ли у Вас потери сознания в положении лежа, в положении сидя или при повороте в постели?		
16. Случалась ли у Вас потеря сознания после резкого поворота головы или после надавливания на шею вслед-		

ствии бритья, ношения тугих воротничков или ношения груза на плечах (рюкзак)?		
17. Если Вы принимаете медикаментозную терапию, не была ли недавно изменена доза препарата?		
18. Сопровождалась ли потеря сознания прикусыванием языка, посинением лица или судорогами?		
19. Был ли период плохого самочувствия более чем 5 минут после обретения сознания?		
20. Чувствовали ли Вы необычный запах или вкус перед потерей сознания?		
21. Теряли ли Вы сознание при работе одной или двумя руками?		
22. Теряли ли Вы сознание в давке или многолюдном месте?		
23. Испытываете ли Вы предобморочные симптомы чаще одного раза в месяц и было ли обследование по этому поводу успешным?		
24. Было ли головокружение главным симптомом перед обмороком?		
25. Сопровождался ли обморок расстройствами речи или двоением в глазах?		
26. Была ли потеря сознания связана с интенсивной болью в области лица?		
27. Случался ли обморок в течение часа после еды?		
28. Была ли потеря сознания связана с сильными головными болями?		

Последовательный анализ ответов представленной анкеты помог нам сориентироваться в направлении поиска этиологии каждого случая. Так, 1-4-й вопросы помогают дифференцировать обморок от несинкопальных состояний, 5-7-й вопросы уточняют вазовагальную природу обморока, 8-12-й – посвящены обморокам, ассоциированным со структурной кардиопульмональной патологией (например, помогают заподозрить пороки сердца, легочную гипертензию, тромбоэмболию легочной артерии, гипертрофическую кардиомиопатию, бради- и тахикардии).

Следующие вопросы наводят на мысль о: 13-й – ситуационном обмороке, 14-й – ортостатическом обмороке, 15-й – тромбозе или миксоте предсердия, 16-й – гиперчувствительности каротидного синуса, 17-й – лекарственном обмороке, 18-20-й – эпилепсии, 21-й –

синдроме подключичного обкрадывания, 22-23-й – психических расстройствах, 24-25-й – транзиторной ишемической атаке в вертебробазилярном бассейне, 26-й – невралгии тройничного или языкоглоточного нервов, 27-й – постпрандиальной гипотензии, 28-й – мигрени.

Психологическое обследование

Комплекс психодиагностических методов включал краткую форму опросника качества жизни (КЖ) Medical Outcomes Study Short Form (SF-36), отражающего такие составляющие, как физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль, общее состояние здоровья, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование и психическое здоровье; клинический опросник «Модуль», направленный на определение нервно-психической устойчивости, самооценочный опросник «The Coping Strategy Indicator» («CSI») Д.Амирхана, определяющий выраженность копинг-стратегий в структуре совладающего поведения; шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д.Спилбергера–Ю.Л.Ханина и шкалу депрессии А.Бека.

Физикальное обследование

Программа физикального обследования больного, помимо стандартных врачебных приемов обследования, включала в себя обязательное измерение артериального давления в положении лежа и стоя (проба с активным ортостазом), аускультативную оценку экстракардиальных шумов, определение повышенной чувствительности в точках выхода тройничного нерва.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика была представлена клиническим минимумом (клинический анализ крови с определением числа тромбоцитов и общий анализ мочи), биохимическими параметрами [глюкоза, липидный спектр, активность трансаминаз, общий билирубин, креатинин, альбумин, мочева кислота и электролиты (калий, натрий, хлориды, общий кальций)] и иммунохимическими исследованиями (тиреотропный гормон, свободный тироксин, общий тестостерон, альдостерон, адренкортикотропный гормон, кортизол и С-пептид)

Инструментальная диагностика

Пациентам с синкопальным синдромом были проведены следующие инструментальные исследования: электрокардиографии, эхокардиографии, дуплексному сканированию брахиоцефальных артерий, комбинированному суточному мониторингованию ЭКГ и АД, тредмил-тесту, электроэнцефалографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием артерий и вен, МРТ-ангиографии артерий шеи, тилт-тесту и пробе с массажем каротидных синусов.

Электрокардиография

Следующие изменения на ЭКГ позволили нам заподозрить аритмическую природу обморока:

- Бифасцикулярный блок (блокада левой ножки пучка Гиса либо блокада правой ножки пучка Гиса в комбинации с передне-верхним или задненижним полублоком)
- Другие нарушения внутрижелудочкового проведения (продолжительность QRS $\geq 0,12$ с)
- Другие нарушения внутрижелудочкового проведения (продолжительность QRS $\geq 0,12$ с)
- Атриовентрикулярная блокада II степени типа Mobitz I
- Бессимптомная синусовая брадикардия (< 50 в 1 мин) или синоатриальная блокада
- Синдром предвозбуждения желудочков
- Синдром удлинённого QT
- Блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с элевацией сегмента ST в отведениях V_1 - V_3 (синдром Brugada)
- Отрицательные зубцы T в правых грудных отведениях, «эпсилон-волны» и поздние потенциалы желудочков, указывающие на аритмогенную дисплазию правого желудочка
- Q-зубцы, предполагающие наличие инфаркта миокарда

Комбинированное суточное мониторирование ЭКГ и АД

Для диагностики интермиттирующей бради- и тахикардии использовали аппаратно-программный носимый комплекс с цифровой записью 1–3-суточного мониторирования ЭКГ и АД по Холтеру «Кардиотехника -04» (ЗАО «Инкарт», Россия).

Золотым стандартом для диагностики аритмологического обморока являлось установление четкой взаимосвязи между симпто-

мами и документированной аритмией [332]. В качестве дополнительного диагностического критерия принимали во внимание выявленную бессимптомную брадиаритмию с эпизодами асистолии более 3 секунд, наджелудочковую тахикардию (более 160 уд/мин) или желудочковую тахикардию. Отсутствие зарегистрированной аритмии во время синкопе позволяло исключить ее как причину обморока, однако не являлось специфическим диагностическим показателем.

ЭКГ-мониторинг, как правило, показан в случаях, когда существует высокая вероятность аритмической этиологии обморока. Однако известно, что аритмия (как правило, асистолия) во время синкопе встречается практически у 50 % лиц старше 40 лет с повторными эпизодами синкопе, без достоверного структурного поражения сердца, с нормальной картиной ЭКГ.

Тилт-тест

Ортостатическую пробу с поворотным столом или тилт-тест (tilt table testing) мы использовали как простой неинвазивный тест, общепризнанный медицинской общественностью для оценки вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы [338].

Тилт-тест позволяет воспроизвести нейроопосредованный патологический рефлекс, который может быть спровоцирован депонированием крови и уменьшением венозного возврата вследствие ортостатической нагрузки и неподвижности пациента. Недостаточность сосудосуживающей стимуляции в результате торможения симпатических импульсов и гиперактивности вагуса ведет к гипотензии и обычно сопутствующему урежению ритма сердца.

Как правило, тилт-тесту соответствует клиническая ситуация, когда развивается рефлекторное синкопе в связи с длительным пребыванием в положении стоя. Однако данный тест может быть положительным также у пациентов с другими формами рефлекторного обморока и с синдромом слабости синусового узла.

Выбранный нами классический «вестминстерский» протокол тилт-теста предполагает мониторирующие показатели гемодинамики и кардиосигнала в исходном горизонтальном положении больного (в течение 10 мин) и с последующим наблюдением за пациентом в положении ортостаза (60°, 45 мин). Тест прекращался с появлением значимых гемодинамических реакций (снижение АД, урежение ЧСС, появление пауз в работе сердца), повлекших за собой синко-

пальную симптоматику, провокация которой и расценивалась как положительный исход исследования. Тест проводился в утренние часы, в спокойной обстановке изолированного кабинета, через 2 ч после легкого завтрака и подробного объяснения пациенту процедуры и необходимости исследования.

Классификация положительных ответов при тилт-тесте (R.Sutton, 1992)

- **Тип 1. Смешанный.** Во время обморока частота сердечных сокращений урежается, однако желудочковый ритм составляет не менее 40 уд/мин, либо урежается менее 40 уд/мин, но это длится не более 10 сек с асистолией продолжительностью менее 3 сек или без нее. Падение артериального давления опережает урежение частоты сердечных сокращений.

- **Тип 2А. Кардиоингибция без асистолии.** Частота сердечных сокращений урежается до уровня менее 40 уд/мин, что длится более 10 сек, однако не наблюдается асистолии продолжительностью более 3 сек. Снижение артериального давления опережает урежение частоты сердечных сокращений.

- **Тип 2В. Кардиоингибция с асистолией.** Асистолия длится более 3 сек. Снижение артериального давления совпадает с урежением частоты сердечных сокращений или опережает его.

- **Тип 3. Вазодепрессия.** Во время обморока частота сердечных сокращений не урежается более чем на 10 % от исходной.

- **Дополнение 1. Хромотропная недостаточность.** На протяжении тилт-теста отсутствует повышение частоты сердечных сокращений (т. е. учащение составляет менее 10 % от исходной ЧСС).

- **Дополнение 2. Чрезмерное повышение частоты сердечных сокращений.** Частота сердечных сокращений повышается чрезмерно (т. е. более 130 уд/мин) как в начале ортостаза, так и на всем его протяжении перед обмороком.

Мониторирование 12 отведений электрокардиограммы и изменение артериального давления по Короткову выполняли с помощью носимого регистратора «Кардиотехника-04-8» (ЗАО «Инкарт», Россия).

Для оценки интракраниального кровотока использовали аппарат «Ангиодин-2К» («БИОСС» Россия), позволяющий доплерографическим способом мониторировать церебральное кровообращение с помощью двух импульсных датчиков с частотой 2 МГц. Система

оснащена наголовным шлемом с внешними фиксаторами, позволяющими свободно изменять ориентированность ультразвукового луча по отношению к исследуемому сосуду. Для оценки кровотока и периферического сопротивления в средних мозговых артериях, лоцируемых на глубине 50-55 мм, использовали линейную скорость кровотока (ЛСК) и пульсационный индекс Гослинга (ПИ).

Итак, на протяжении всего исследования непрерывно оценивали АД, ЧСС, ЭКГ (12 отведений), ЛСК и ПИ, а также субъективные симптомы. Трижды на протяжении теста – на 10-й минуте исходного периода в положении лежа (I точка), на первых минутах ортостаза (II точка) и на пике реакции при положительном ответе или на 20 мин при отрицательном ответе (III точка) – осуществлялись внутривенные заборы крови для определения следующих показателей: инсулина, BNP и NT-proBNP, норадреналина и дофамина.

Результаты тилт-теста могут указывать либо на рефлекторную гипотензию/брадикардию, либо на позднюю ОГ, ассоциированную с синкопальными или пресинкопальными состояниями. Характер ответа на вызванный рефлекс определяют в зависимости от доминирующего компонента — вазодепрессорного или кардиоингибиторного (соответственно кардиоингибиторный, вазодепрессорный ответ или смешанного типа) [266]. При этом отрицательный результат тилт-теста не является основанием для исключения диагноза рефлекторного синкопе. Потеря сознания при отсутствии гипотензии и/или брадикардии может рассматриваться как диагностический маркер психогенного псевдосинкопе.

Тилт-тест является безопасным методом диагностики. Известно ни об одном случае смерти во время его проведения. Однако существуют данные о возможности развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с ИБС или синдромом слабости синусового узла. Несмотря на низкий риск осложнений и побочных явлений, наготове мы всегда имели реанимационную укладку и включенный дефибриллятор Cardioserv (General Electric, USA).

Результаты клинико-инструментального обследования

Материал анализировали в соответствии с результатом тилт-теста – положительным или отрицательным. I группа («тилт-положительные» пациенты) насчитывала 6 пациентов, II группа («тилт-отрицательные») – 15 обследуемых, то есть, обморок при тилт-тесте удалось спровоцировать более чем у трети пациентов,

подвергшихся исследованию. Не было достоверных различий в возрасте этих больных, а также в средних значениях всех биохимических показателях.

При анализе структуры патологии в обеих группах были установлены следующие особенности. Большинство (66,7 %) «тилт-положительных» пациентов имели II стадию ГБ, в то время как «тилт-отрицательные» пациенты чаще имели III стадию ГБ. Выявлена отрицательная корреляция между результатом тилт-теста и стадией гипертонической болезни ($R = -0,44$; $p < 0,05$).

У большей части пациентов обеих групп (66,7 и 53,3 %, соответственно) не было ИБС в диагнозе, при том, что ни один пациент с постинфарктным кардиосклерозом не оказался среди «тилт-положительных» пациентов. Среди пациентов с ХСН практически никто не попал в первую группу (положительный исход тилт-теста). Более того, в группе «тилт-положительных» пациентов не было больных с сахарным диабетом, заболеваниями органов дыхания и пищеварительной системы ($R = -0,50$; $p < 0,05$).

Таким образом, отсутствие в структуре патологии у «тилт-положительных» пациентов значимых болезней сердца, а также сопутствующих болезней (сахарного диабета, болезней ЖКТ и дыхательной системы), вероятнее всего, свидетельствует о рефлекторной природе обмороков, что и было воспроизведено с помощью пассивного ортостаза. Хотя известно, что, например, постинфарктный кардиосклероз или сахарный диабет могут способствовать возникновению патологических нейрогенных механизмов, а значит, увеличивать вероятность положительного исхода исследования.

Следует отметить, что частота обмороков оказалась выше в группе «тилт-отрицательных» пациентов. Это обстоятельство может поддерживать предположение о том, что среди «тилт-отрицательных» были пациенты с псевдообмороками, в том числе психиатрической природы.

Анализ клинических симптомов при специальном опросе выявил следующие особенности. Типичные проявления классического вазовагального обморока (тошнота, бледность, гипергидроз) не были присущи пациентам с положительным ответом тилт-теста. Можно ли это отнести за счет преобладания атипичных клинических форм среди рефлекторных обмороков в данной группе пациентов или за счет малого количества наблюдений – сказать трудно.

Кроме того, подавляющее большинство (83,3 %) «тилт-положительных» пациентов по сравнению со II группой, отмечали относительно хорошее самочувствие после спонтанного синкопального эпизода, что как раз является патогномичным при простом рефлекторном обмороке. Не было получено достоверных результатов относительно наличия травм в результате спонтанного падения из-за потери сознания среди пациентов обеих групп. Вместе с тем, «тилт-положительные» пациенты с одинаковой частотой теряли сознание, независимо от исходного положения тела – стоя, сидя, лежа. Более того, не было прослежено четкой зависимости потери сознания от специфической ситуации, предшествующей обмороку: изменение положение тела, физическая нагрузка, мочеиспускание, кашель и т.д.

Как ни странно, подверженные курению пациенты демонстрировали более высокую устойчивость в ортостазе, нежели некурящие. Пациенты, принимающие β -блокаторы, чаще имели положительный результат тилт-теста, в то время как больные, принимающие ингибиторы АПФ, чаще входили в группу «тилт-отрицательных» пациентов ($R = - 0,45$; $p < 0,05$). Известно, что ингибиторы АПФ улучшают, а β -адреноблокаторы могут ухудшать ортостатическую толерантность, таким образом, этот результат оказался ожидаемым.

Не было отличий между сравниваемыми группами в отношении результата пробы с физической нагрузкой на тредмиле – как «тилт-отрицательные» пациенты, так и «тилт-положительные» пациенты имели примерно одинаковую частоту появления актуальных ишемических изменений при физической нагрузке.

При сравнении изменений на ЭКГ в обеих группах выявлено, что различные «находки»: блокады и аритмии сердца – несколько чаще наблюдались у «тилт-отрицательных» пациентов, а значит, они чаще имели сопутствующую кардиальную патологию.

Дилатация камер сердца, по данным эхокардиографии, в одинаковой степени выявлялась в обеих группах больных, равно как и гидроцефалия по результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием артерий и вен. Также независимо от исхода тилт-теста признаки дисциркуляторной энцефалопатии были присущи большинству пациентов с обмороками. Напротив, признаки нарушения венозного оттока несколько чаще встречались у «тилт-отрицательных» пациентов. Все стенозы брахиоце-

фальных артерий и визуализированные в артериях атеросклеротические бляшки также были обнаружены у пациентов этой группы. Всего лишь в трети случаев в обеих группах были выявлены аномалии позвоночных артерий. Это может свидетельствовать о несущественном клиническом вкладе обнаруженных патологических сосудистых изменений в развитии обмороков у данной когорты пациентов.

Как ни странно, среди «тилт-положительных» пациентов несколько реже, по данным электроэнцефалографии, выявлялась дисфункция стволовых структур.

Анализ данных холтеровского мониторирования продемонстрировал следующие особенности. У пациентов с положительным тилт-тестом отсутствовали паузы и значимые нарушения ритма сердца в суточных записях, они, в отличие от «тилт-отрицательных» пациентов, имели нормальную вариабельность сердечного ритма. В равной, но в незначительной степени в обеих группах больных были обнаружены ишемические изменения на ЭКГ.

Результаты психологического обследования

Исследование качества жизни ликвидаторов проводилось с помощью методики «SF-36». В наибольшей степени (почти в 3 раза) оказалось снижено по сравнению с данными выборки «здоровых» мужчин значение шкалы ролевого физического функционирования (RP), отражая резкое повышение роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности (в выполнении профессиональных обязанностей, будничной деятельности). Значительно выраженной в ограничении жизнедеятельности обследуемых была и роль эмоциональных проблем (RE). Полученный показатель социального функционирования (SF) свидетельствует о существенном снижении социальной активности, сужении интересов. При этом, ощущение энергичности, жизнеспособности (VT) страдало в меньшей степени. Показатели самооценки общего психического здоровья (MH) испытуемых приближены к таковым у здоровых лиц. Средние значения шкал КЖ графически показаны на рис. 3.9.1.

В группе определяется средний уровень реактивной (ситуационной) тревожности [(41,97 ± 1,63) баллов], позволяющий предположить ситуационно обусловленное (ситуация обследования) снижение самооценки и уверенности в себе, нерезко выраженное ощущение психологического дискомфорта, беспокойства.



Рис. 3.9.1. Средние значения показателей качества жизни у пациентов с обмороками и здоровых мужчин.

У 55 % пациентов определяется высокий уровень личностной тревожности (тревожности как личностной особенности), 45 % имеют умеренную тревожность, низкий уровень тревожности не выявлен. В среднем по выборке определяется высокий уровень тревожности [(46,41 ± 1,30) баллов]. Можно предположить склонность обследуемых к выраженным тревожным реакциям в социально-значимых ситуациях, «угрожающих» их престижу, самооценке, самоуважению. В связи с высокой личностной тревожностью в структуре личности испытуемых возможны заострения психастенических, сензитивных и астено-невротических черт. Возможно наличие повышенного самоконтроля и самокритичности, чрезмерной рефлексивности и эмоциональной чувствительности. Характерна неуверенность в себе, склонность к постоянным сомнениям. Возможна заниженная самооценка. Обследуемые пациенты крайне тревожно воспринимают изменения привычной обстановки и деятельности, для них характерна ориентация на избегание неудач, конфликтных ситуаций. Предпочтение отдается систематизированной, стереотипной деятельности с четким планом и предсказуемыми результатами. Понижена толерантность к стрессу.

Выраженная личностная тревожность у обследуемой категории больных превращается в непосредственный фактор усугубления патологических нарушений, т.е. складывается жёсткий стереотип

реагирования на психоэмоциональную нагрузку, что не характерно для здоровых лиц.

По опроснику А. Бека в среднем по группе обследуемых депрессивной симптоматики не определяется $[(8,86 \pm 1,18)$ баллов]. При этом у 18 испытуемых (62 %) не выявлено симптомов депрессивного круга, у 9 человек (31 %) определяется умеренный уровень выраженности депрессивных тенденций, у 2 ликвидаторов (7 %) определяется критический (субдепрессивный) уровень, свидетельствующий о некотором снижении фона настроения, сужении круга интересов и способности получать удовольствие, затруднениях в сфере социальной активности. Результаты исследования уровня выраженности депрессивной симптоматики у ЛПА представлены на рис. 3.9.2.

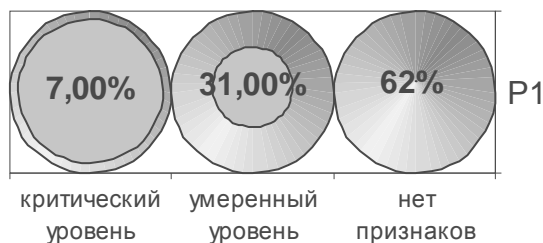


Рис. 3.9.2. Результаты исследования депрессивности у ЛПА с синкопальным синдромом.

В результате исследования отношения к болезни у ЛПА с синкопальными состояниями по методике ЛОБИ установлены ведущие типы отношения к болезни – неврастенический и паранойяльный. Данные типы отношения к болезни представлены в выборке в равной степени и составляют по 27,6 % (рис. 3.9.3).

Ликвидаторам с неврастеническим типом отношения к болезни (Н) свойственны поведение по типу «раздражительной слабости», вспышки раздражения, особенно при болях, при неприятных ощущениях; непереносимость болевых ощущений, нетерпеливость; капризность, требовательность, в последующем – раскаяние за беспокойство и несдержанность; поиск заботы, ласки, участия, успокоения. Данный тип реагирования является наиболее распростра-

ненным и неспецифическим ответом организма и личности на заболевание.

У пациентов с паранойяльным типом отношения к болезни (П) в психологическом паттерне определяется крайняя подозрительность к назначаемым лекарствам и процедурам. Такие больные часто предъявляют неоправданные обвинения и требования, зачастую они уверены, что болезнь – результат чьего-то умысла.

При перечисленных типах отношения к недугу у больных определяется так называемая гипернозогнозия, т. е. данная категория пациентов переоценивает тяжесть и опасность имеющихся расстройств, проявляет неверие в выздоровление. Выявленные типы реагирования на болезнь характеризуются дисгармоничностью, снижением психической адаптации в связи с заболеванием.

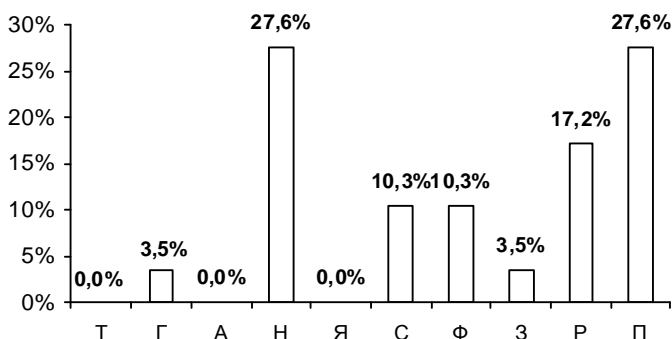


Рисунок. 3.9.3. Выраженность типов отношения к болезни у ликвидаторов с синкопальными состояниями (объяснения в тексте).

С помощью опросника Амирхана определена выраженность копинг-стратегий в структуре совладающего поведения ликвидаторов. В среднем по выборке выявлены очень низкий уровень [(9,92 ± 1,12) баллов] пассивной поведенческой стратегии «избегание проблем» (ИП), низкий уровень [(15,23 ± 0,57) баллов] «поиска социальной поддержки» (СП) и верхняя граница низкого уровня [(20,65 ± 0,76) баллов] копинг-стратегии «разрешение проблемы» (РП). При общем низком уровне наибольшей выраженностью обладает стратегия «разрешение проблем», при которой человек старает-

ся использовать все имеющиеся у него личностные ресурсы для поиска возможных способов эффективного разрешения проблемы.

В процессе исследования с помощью патопсихологического опросника «Модуль» полученное среднее значение интегрального показателя психического здоровья ($3,18 \pm 0,18$) по выборке соответствует снижению нервно-психической устойчивости. При этом установлено, что 55,6 % ЛПА имеют значительно сниженный уровень нервно-психической устойчивости, что позволяет предположить риск развития дезадаптивных нарушений и предполагает необходимость дополнительного индивидуально-психологического обследования и последующей психологической коррекции. У 7,4 % обследованных обнаружена удовлетворительная нервно-психическая устойчивость, при которой индивидуально-характерологические особенности достигают уровня акцентуаций, возможно формирование вектора дезадаптационных нарушений, что также требует повышенного внимания к их психоэмоциональному состоянию. Хороший уровень нервно-психической устойчивости выявлен у 37 % обследованных ликвидаторов, что обуславливает адаптационные возможности испытуемых и позволяет прогнозировать у них минимальный риск нарушений. В среднем по группе низкий показатель по шкале лжи, что свидетельствует о высокой достоверности результатов обследования. Снижение нервно-психической устойчивости испытуемых по методике «Модуль» обусловлено в основном повышенными значениями анамнестической шкалы (АБ) и шкалы невротических и соматоформных расстройств (М2). Полученные показатели по анамнестическому блоку методики свидетельствуют о значительном влиянии психотравмирующих событий в анамнезе на общий уровень психического здоровья испытуемых. Наиболее распространенными расстройствами, симптомы которых выявляются шкалой М2, являются невротические, психосоматические и соматоформные; наиболее часто встречаемым синдромом является астенический.

Результаты динамики клинических, гемодинамических и лабораторных параметров в ходе тилт-теста

Как уже упоминалось, обследуемые пациенты в зависимости от результата тилт-теста были разделены на две группы. Были обнаружены отличия в клинических, гемодинамических и лабораторных параметрах в обеих группах.

6 пациентов с положительным тестом в соответствии с классификацией R.Sutton распределились следующим образом: у 1 – был ПВ тип реакции – кардиоингибция с асистолией более 3 сек, у 1 – ПА тип – кардиоингибция без асистолии, у 4 – вазодепрессорный тип (Ш тип) гемодинамических реакций.

В случае отрицательного теста (15 человек) были выявлены следующие гемодинамические феномены: у 2 пациентов наблюдалась бессимптомная ортостатическая гипотензия, у 3 больных – хронотропная недостаточность и у 3 – синдром постуральной ортостатической тахикардии.

Клинический случай 1

Анамнез заболевания. Пациент Л., 54 года на протяжении 3 лет дважды терял сознание. Причин, провоцирующих обморок, выделить не удалось. Предобморочный период описывает неотчетливо. Бессознательное состояние продолжается 3–4 мин, при этом отмечаются бледность кожных покровов, периоды диспноэ. После восстановления сознания – быстрая нормализация самочувствия.

Вместе с тем, больной отмечает приступы учащенного неритмичного сердцебиения до 3 раз в месяц, провоцируемыми факторами являются эмоциональные переживания, поднятие рук, наклоны вперед, физическая нагрузка; сопровождаются общим ухудшением самочувствия, дискомфортом в грудной клетке, потливостью. Приступы длятся до 30 мин, купируются самостоятельно или на фоне приема верапамила внутрь, внутривенно. Вагусные пробы для купирования приступов не эффективны. Нарушение ритма с 1996 г. Постоянно принимает верапамил 80 мг 2 раза в день, кардиомагнил.

В 2008 г. после двух эпизодов потери сознания прошел обследование: ЭЭГ – очаг патологической активности в задневисочной-теменно-затылочной области левой гемисферы в покое и при пробе с гипервентиляцией. МРТ не выявило очаговых изменений, имели место признаки начальных проявлений дисциркуляторной энцефалопатии.

Предполагаемый диагноз: аритмогенный обморок, дифференциальная диагностика с эпилепсией.

План обследования: ЭКГ, ЭхоКГ, длительное ХМ, стресстест, ЭЭГ. При интактных результатах – тилт-тест.

Данные обследования. Проба с активным ортостазом отрицательная. ЭКГ без патологических изменений. При холтеровском мо-

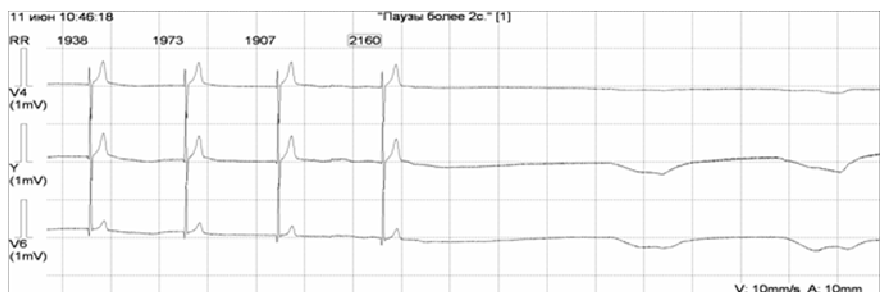
ниторировании ЭКГ зафиксирован эпизод появления групповых монормфных желудочковых экстрасистол, пароксизм неустойчивой предсердной тахикардии с ЧСС 110 уд/мин. При проведении электроэнцефалографии обнаружены признаки снижения порога судорожной готовности.

Тилт-тест. *Исходно* – нормотензия, нормосистолия; ЭКГ – без особенностей, одиночные и групповые желудочковые монормфные экстрасистолы, самочувствие нормальное.

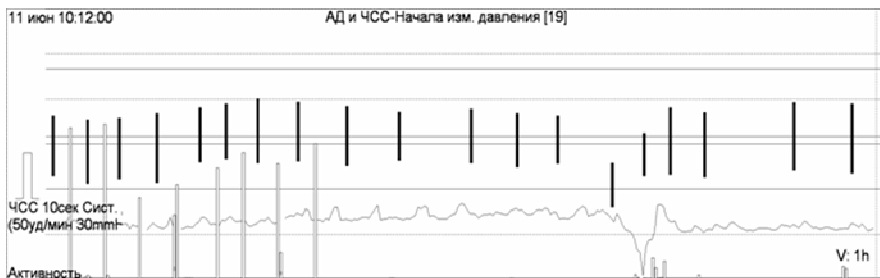


В ортостазе: в течение 20 мин пребывания в вертикальном положении самочувствие и показатели ЭКГ и АД – без изменений. На 21-й минуте – резкое ухудшение самочувствия на фоне «падения» АД и брадиаритмия (синусовая брадикардия, выскальзывающий узловый ритм с ЧСС 30 в 1 мин, переходящий в асистолию 13,669 мс). Ишемических изменений не наблюдалось.

Причина прекращения теста: острая артериальная гипотензия, нарушения ритма, асистолия. Период ортостаза составил 21 мин.



Восстановительный период: восстановление синусового ритма, нормализация гемодинамики. Постепенное улучшение самочувствия. Через 15 мин – болей в грудной клетке, головных болей, головокружения, очаговой симптоматики нет. ЭКГ без особенностей.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ: тест положительный, кардиоингибция с асистолией (тип 2В по R.Sutton, 1992).

Комментарии. Особенность случая состоит в том, что результаты тилт-теста изменили представление об окончательном диагнозе. В основе синкопального синдрома лежит не аритмогенный механизм, а мощный вазовагальный рефлекс. Это кардинально изменило тактику лечения: с учетом клинических особенностей обморока (асистолия более 13 секунд) пациенту показана имплантацию постоянного кардиостимулятора.

Клинический случай 2.

Анамнез заболевания. Пациент О., 58 лет, поступил с жалобами на выраженное головокружение при поворотах головы, шаткость походки, эпизоды «тумана в глазах» и резкой слабости. Полной потери сознания ранее не отмечал, однако полгода назад при попытке резко встать с кровати упал на пол. За медицинской помощью не обращался. С тех пор появилась неуверенность при изменении положения тела, для успешного вставания требуется опора. Известно, что пациент в течение 20 лет страдает артериальной гипертензией, 5 лет назад перенес инсульт в левой гемисфере. На момент поступления никакой лекарственной терапии не принимал.

Предполагаемый диагноз: кохлео-вестибулярный синдром? Вертебробазилярная недостаточность? Ортостатическая гипотензия?

План обследования: ЭКГ, МРТ головного мозга артерий шеи, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, энцефалография, консультация невролога, тилт-тест.

Данные обследования: Электроэнцефалография не выявила очаговой, пароксизмальной, специфической эпилептиформной активности; обнаружена дисфункция стволовых структур. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий – признаки выраженного

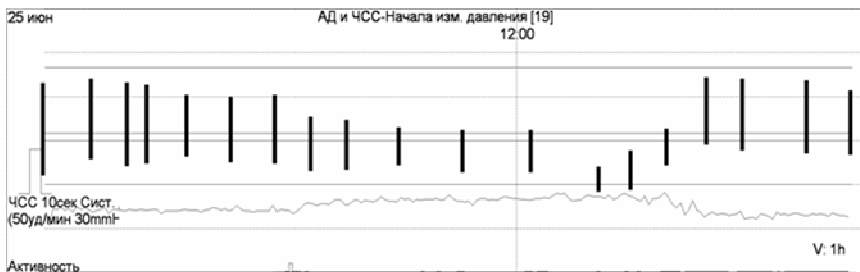
атеросклеротического поражения стенок артерий на всем протяжении, осложненного образованием бляшки справа; данных за гемодинамически значимые стенозы и окклюзии не получено. По результатам МРТ обнаружены кистозно-глиозные изменения в теменной доле левой гемисферы (исход ОНМК), признаки дисциркуляторной энцефалопатии и заместительной гидроцефалии по смешанному типу. МР-данных за стенозирующий или окклюзирующий процессы артерий головного мозга, а также сосудистые мальформации и аневризмы не получено; МР-картина гипоплазии левой позвоночной артерии. Заключение невролога: дисциркуляторная энцефалопатия II – III стадии смешанного генеза с рассеянной органической симптоматикой. Состояние после перенесенного ОНМК в бассейне ЛСМА. Остеохондроз шейно-грудного и пояснично-крестцового отдела позвоночника с мышечно-тоническим синдромом.

Тилт-тест *Исходно* – нормотензия, нормосистолия; ЭКГ – без особенностей, одиночная желудочковая экстрасистолия, жалоб не предъявляет.



В ортостазе: прогredientное снижение артериального давления сразу после поворота стола, вплоть до критического, что потребовало прекращения исследования. Одновременно со снижением АД появилась и нарастала ортостатическая симптоматика (слабость, головокружение, нарушение зрения, огушенность). Ишемических изменений, нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано. Прирост ЧСС недостаточный.

Восстановительный период: постепенная нормализация гемодинамики и самочувствия. Жалоб нет.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ: тест положительный, вазодепрессия (III тип по R.Sutton, 1992). Одиночная желудочковая экстрасистолия. Ортостатическая гипотензия. Хронотропная недостаточность.

Комментарии. В данной ситуации клиническая картина в сочетании с данными анамнеза ориентировала диагностический поиск в сторону сосудистых неврологических расстройств. Результаты тилт-теста обнаружили значимую ортостатическую гипотензию. Это позволило дать больному рекомендации по немедикаментозным мерам повышения ортостатической устойчивости, скорректировать вазоактивную терапию.

Клинический случай 3.

Анамнез заболевания. Пациент Х., 52 года, поступил с жалобами на повторные синкопальные состояния, развивающиеся без каких-либо провоцирующих факторов. В течение 10 лет страдает гипертонической болезнью, постоянно принимает лизиноприл. Всего перенес 4 полные потери сознания в течение одного года. Предсинкопальный период длится несколько минут – появляется головная боль, «мушки» в глазах. Бессознательный период длится несколько десятков секунд. В постсинкопальный период самочувствие быстро нормализуется. Травм при потерях сознания не было. Известно, что после последнего синкопального эпизода пациент был госпитализирован в стационар, где выявлена атриовентрикулярная блокада I степени, аортальная недостаточность II степени.

Предполагаемый диагноз: кардиогенный обморок? Мигрень?

План обследования: ЭКГ, ЭхоКГ, тредмил-тест, холтеровское мониторирование ЭКГ и АД, МРТ головного мозга, артерий шеи, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, электроэнцефалография, консультация невролога. При отсутствии «находок» – тилт-тест.

Данные обследования. Проба с активным ортостазом отрицательная. ЭКГ без патологических изменений. Холтеровское мониторирование – «индексы нагрузки давлением» днем характерны для стабильной гипертензии. Эхокардиография – левый желудочек не увеличен. Гипертрофия левого желудочка по индексу массы миокарда. Локальных нарушений сократимости не выявлено. Глобальная сократимость не нарушена. Левое предсердие незначительно увеличено. Аорта расширена в восходящем отделе до 42 мм. Стенки, полулуния уплотнены. Кальциноз кольца аорты. Кровоток на клапане ускорен. Аортальная недостаточность II степени. Створки митрального клапана уплотнены. Митральная недостаточность I степени. Правые отделы сердца не расширены. трикуспидальный и пульмональный клапан обычные. Патологических потоков на клапанах не выявлено. Расчетное давление в легочной артерии в норме. Тредмил-тест: отрицательный.

Электроэнцефалография выявила переходящие локальные изменения (с наличием патологической медленно-волновой активности) в проекции левой височной доли; не обнаружено пароксизмальной, генерализованной безусловной эпилептиформной активности. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий – признаки начального атеросклеротического поражения стенок артерий на всем протяжении, осложненного образованием бляшки справа; данных за гемодинамически значимые стенозы и окклюзии не получено. По результатам МРТ обнаружены признаки дисциркуляторной энцефалопатии и внутренней гидроцефалии, кистозное расширение задних рогов боковых желудочков, МР-данных за стенозирующий или окклюдующий процессы артерий головного мозга, а также сосудистые мальформации и аневризмы не получено; МР-данных за стенозы и сосудистые мальформации артерий шеи не получено.

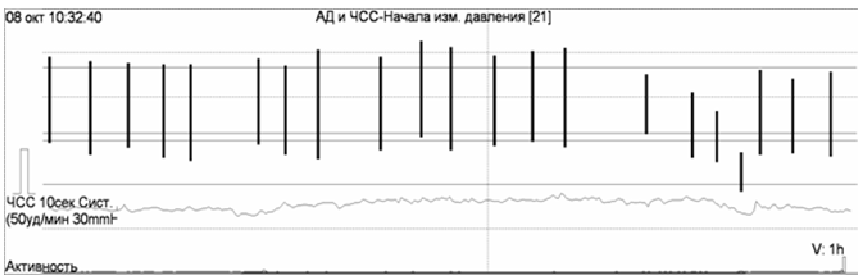
Заключение невролога: дисциркуляторная энцефалопатия I ст. смешанного генеза (атеросклеротическая, гипертоническая, на фоне ликвородинамических нарушений) с цефалгическим, астеноневротическим синдромом, психофизиологической инсомнией, пароксизмальными состояниями.

Тилт-тест. *Исходно:* умеренная артериальная гипертензия, нормосистолия. ЭКГ – без особенностей, жалоб не предъявляет.

В ортостазе: некоторое увеличение АД в ортостатике, далее – фазная реакция АД с умеренной амплитудой размаха без значимых снижений. Прирост ЧСС адекватный.

На 30-й минуте ортостаза: достаточно резкое снижение артериального давления, что сопровождалось гипергидрозом, бледностью, жалобами на слабость, дурноту, тошноту, потемнение в глазах. Умеренное вторичное снижение ЧСС. Ишемических изменений, нарушений ритма и проводимости, пауз в работе сердца не зарегистрировано.

Восстановительный период: быстрая нормализация гемодинамики и самочувствия. Жалоб нет.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ: тест положительный, вазодепрессия (III тип по R.Sutton, 1992).

Комментарии. Комплексное обследование позволило исключить веские кардиальные и неврологические причины обмороков. Решающее значение среди всех проведенных исследований имел тилт-тест. Клиническая картина и гемодинамический профиль в ортостазе, соответствующие нейрогенному механизму синкопе, полностью совпали с теми эпизодами, которые пациент переносил до настоящей госпитализации.

В группе с отрицательным результатом тилт-теста АД было выше, чем в группе с «тилт-положительными» пациентами [$(138,1 \pm 4,8/83,9 \pm 2,8)$ и $(121,7 \pm 4,3/77,7 \pm 1,0)$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,035$ для систолического АД]. Сходным образом «тилт-отрицательные» пациенты имели большее значение среднегемодинамического давления $(101,9 \pm 3,2)$ и $92,3 \pm 1,3$, соответственно, $p = 0,039$). Это укладывается в логику того, что «тилт-отрицательные» пациенты по сравнению с «тилт-положительными»

пациентами имели более тяжелую степень гипертонической болезни.

Можно предположить, что результат тилт-теста зависел от исходного уровня артериального давления. Была обнаружена отрицательная взаимосвязь исхода теста от систолического ($R = -0,47$; $p = 0,03$) и среднегемодинамического давления ($R = -0,46$; $p = 0,03$).

Сразу после перехода в ортостаз (II точка) артериальное давление в обеих группах различалось примерно в той же степени [(138,9 ± 4,6/86,7 ± 2,9) и (123,5 ± 6,7/80,7 ± 2,8) мм рт. ст. соответственно, $p = 0,043$ для систолического АД].

К моменту развития обморочного состояния (III точка) степень различия АД в двух группах увеличилась [(133,8 ± 4/89 ± 2,5) и (69,3 ± 4,9/48,2 ± 2,9) мм рт. ст. соответственно, $p = 0$] – наблюдалось существенное снижение давления в момент обморока (рис. 3.9.4).

В восстановительном периоде различия в уровнях систолического давления были недостоверны [(130,6 ± 9,5) и (121,7 ± 3,9) мм рт. ст. соответственно для «тилт-отрицательных» и «тилт-положительных» пациентов]. В то же время, диастолическое давление у «тилт-отрицательных» пациентов было выше [(84,9 ± 2,2) и (74,3 ± 1,8) мм рт. ст. соответственно, $p = 0,01$], так же как и среднегемодинамическое давление [(102,5 ± 2,6) и (90,2 ± 2,2) мм рт. ст. соответственно, $p = 0,01$], вероятно в силу более значимой исходной гипертензии.

Исходная ЧСС в обеих группах достоверно не различалась [(72,6 ± 3,3) и (74,2 ± 3,6) уд/мин]. При переходе в ортостаз также не наблюдалось разницы между значениями средней ЧСС [(79 ± 4,2) и (77,7 ± 4,1) уд/мин]. Однако хронотропная недостаточность в ортостатике в 2,5 раза чаще наблюдалась в группе «тилт-положительных» пациентов, что может свидетельствовать об автономных расстройствах у этих больных. При сравнении ЧСС непосредственно перед обмороком или на 20-й минуте теста её среднее значение в группе «тилт-положительных» пациентов было достоверно ниже [(86,4 ± 4,7) и (62,7 ± 6,9) уд/мин соответственно, $p = 0,01$] – закономерная вагусная реакция при рефлекторном обмороке. В восстановительном периоде не было получено достоверного различия в значениях средней ЧСС [(70,2 ± 32,9) и (63,83 ± 1,78) уд/мин].

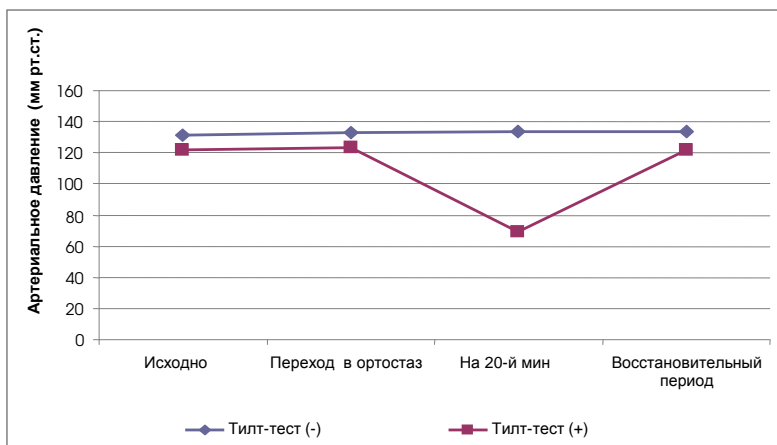


Рис. 3.9.4. Динамика среднего систолического АД во время тилт-теста.

Нарушения ритма сердца на 20-й минуте ортостаза встречались чаще у «тилт-отрицательных» пациентов, а нарушения проводимости – у «тилт-положительных» перед обмороком вследствие возникновения пауз или брадикардии вагусной природы.

Профиль изменения линейной скорости кровотока (ЛСК) по средним мозговым артериям при тилт-тесте был сходен с динамикой артериального давления. Исходно в двух группах («тилт-отрицательные» и «тилт-положительные» пациенты) значения ЛСК составили $(50,3 \pm 1,9)$ и $(54,2 \pm 5,5)$ см/с соответственно (рис. 3.9.5). Во II точке эти значения также достоверно не различались – $(46,1 \pm 1,9)$ и $(51,2 \pm 5,4)$ см/с. Показатель средней ЛСК существенно снижался у больных со спровоцированным обмороком $(43,4 \pm 1,7)$ и $(29,0 \pm 2,9)$ соответственно, $p = 0,003$.

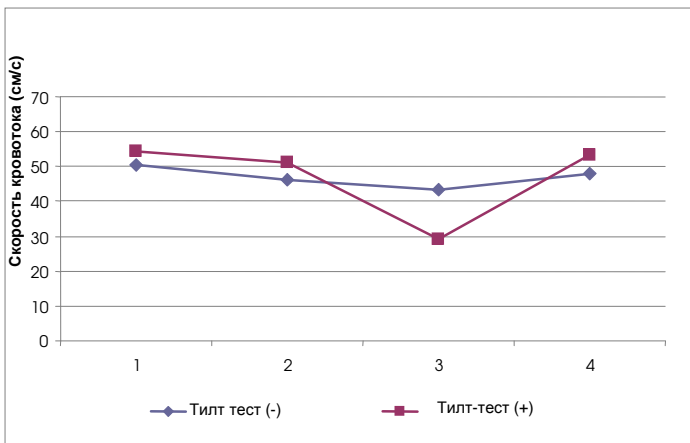


Рис.3.9.5. Динамика средней скорости кровотока по средним мозговым артериям во время тилт-теста.

В то же время, изменения показателей периферического сопротивления у «тилт-положительных» пациентов были реципрокными динамике ЛСК в той же группе (рис. 3.9.6). В III точке исследования средний показатель пульсационного индекса Гослинга в группе больных с обмороком был достоверно выше ($0,77 \pm 0,06$ и $1,86 \pm 0,55$).

Эти реакции внутримозговой гемодинамики при провокации синкопе с помощью тилт-теста полностью укладываются в рамки патофизиологии рефлекторного обморока – краткая гипоперфузия головного мозга вследствие снижения системного давления и/или брадикардии.

Кроме гемодинамических изменений, в ходе тилт-теста также была проанализирована динамика лабораторных данных: инсулина, BNP, NT-proBNP, норадреналина и дофамина.

В целом по группе наблюдалась тенденция к снижению уровня инсулина в ходе теста, отчетливо проявившаяся к 20-й минуте ортостаза или перед обмороком. Значения уровня инсулина в I, II и III точках составили 25,6, 21,6 и 13,9 соответственно. Разница в уровне инсулина во II и III точках была достоверной ($p = 0,03$). Иными словами, инсулин «тратился» в ходе ортостатической нагрузки тем больше, чем дольше она продолжалась. При рассмотрении динамики

уровня этого показателя отдельно у «тилт-положительных» и «тилт-отрицательных» пациентов тенденция направленности изменений оставалась прежней, однако достоверность различий исчезала (рис.3.9.7, 3.9.8).

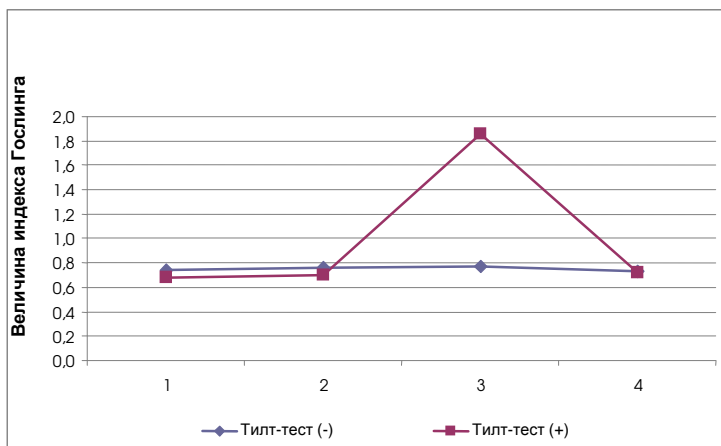


Рис. 3.9.6. Динамика пульсационного индекса Гослинга во время тилт-теста.

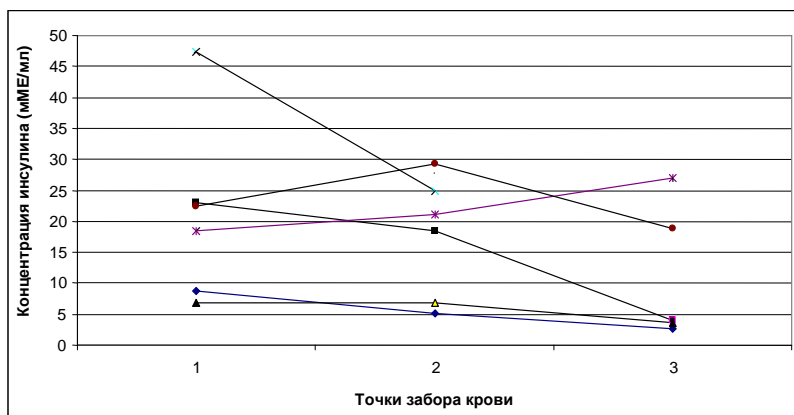


Рис. 3.9.7. Динамика концентрации инсулина в группе «тилт-положительных» пациентов.

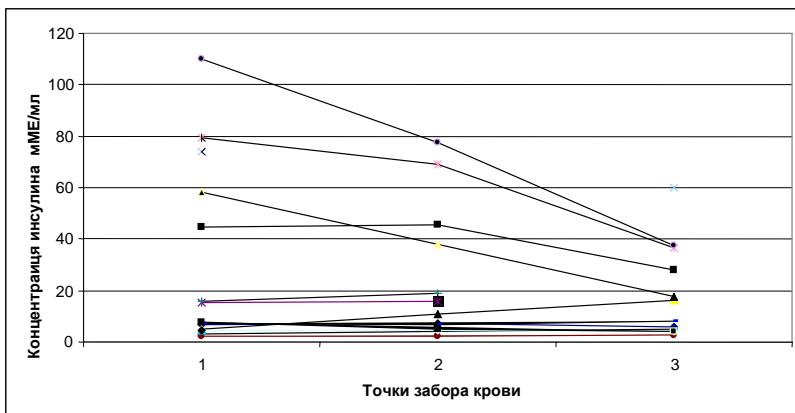


Рис. 3.9.8. Динамика концентрации инсулина в группе «тилт-отрицательных» пациентов.

Динамика уровня BNP во время тилт-теста была следующей в общей группе больных с обмороками: 57,0; 60,3 и 53,7 соответственно в трех временных точках, причем повышение BNP вскоре после поворота стола было достоверным ($p = 0,03$). При отдельном анализе динамики показателя в двух группах тенденция изменений подтверждалась в каждой из них, однако исходный и последующие уровни BNP были примерно в 2 раза ниже в группе «тилт-положительных» пациентов (29,33; 36,5; 26,4) по сравнению с «тилт-отрицательными» (68,9; 70,5; 65,0) (рис. 3.9.9, 3.9.10 и 3.9.11), причем разница между II и III точками у них была достоверной ($p = 0,04$).

Практически не наблюдалось разницы в уровнях NT-proBNP в трех разных точках на протяжении тилт-теста как в общей группе пациентов (13,17; 13,16; 13,26), так и при учете результата теста: у «тилт-отрицательных» (15,97; 15,96; 15,38) и «тилт-положительных» пациентов (6,62; 6,61; 8,16). Обращает на себя внимание, что у больных со спровоцированным обмороком уровень этого фактора также был ниже, нежели у «тилт-отрицательных» пациентов (рис. 3.9.12, 3.9.13, 3.9.14). Этот факт позволяет рассмотреть предположение об участии натрийуретических пептидов в патофизиологии рефлекторных синкопальных состояний.

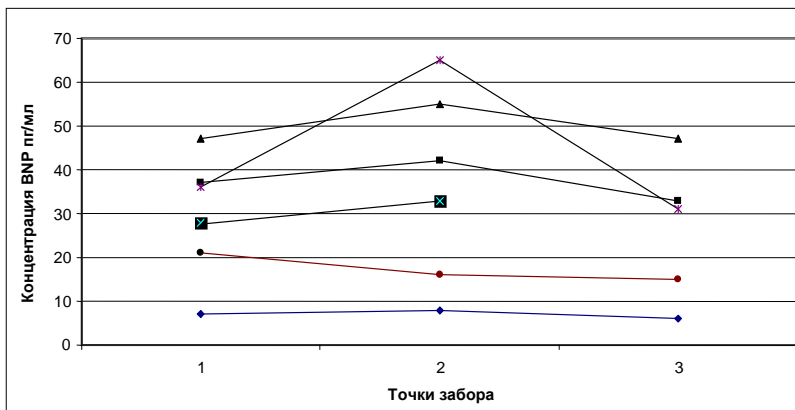


Рис.3.9.9. Динамика концентрации BNP в группе «тилт-положительных» пациентов.

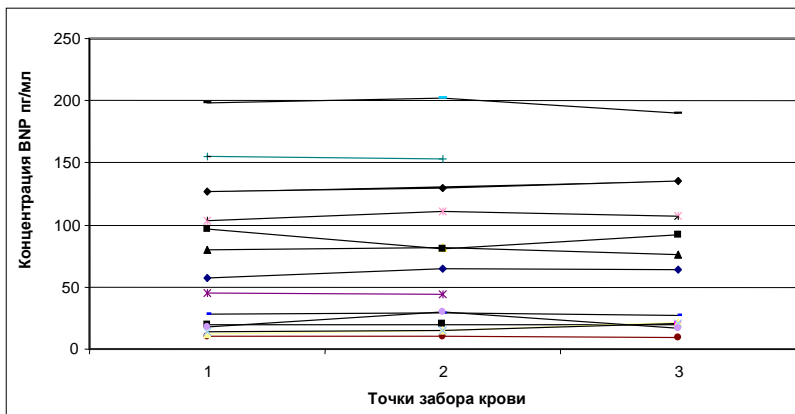


Рис. 3.9.10. Динамика концентрации BNP в группе «тилт-отрицательных» пациентов.

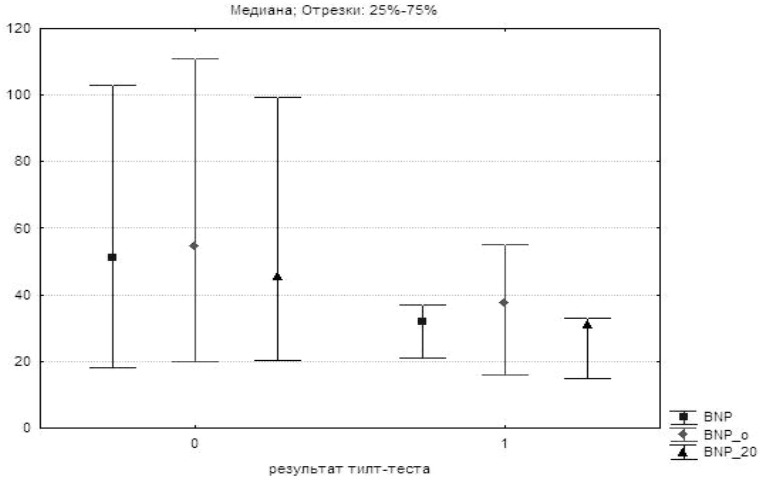


Рис.3.9.11. Средние значения BNP на протяжении тилт-теста у «тилт-отрицательных» (0) и «тилт-положительных» пациентов (1).

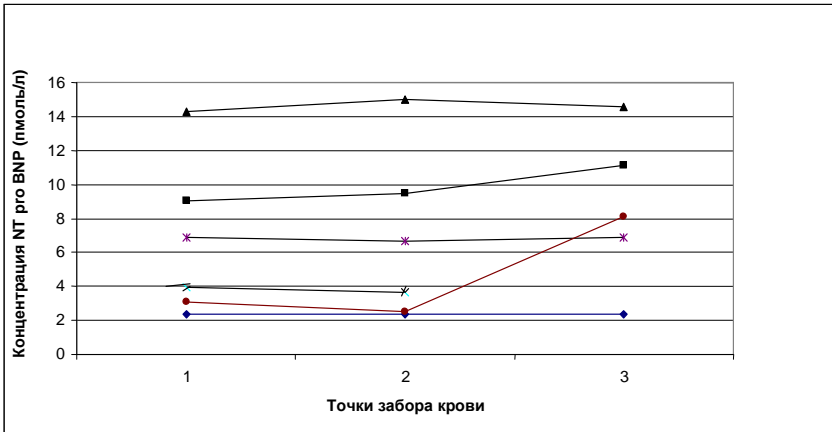


Рис. 3.9.12. Динамика концентрации NT-проBNP в группе «тилт-положительных» пациентов.

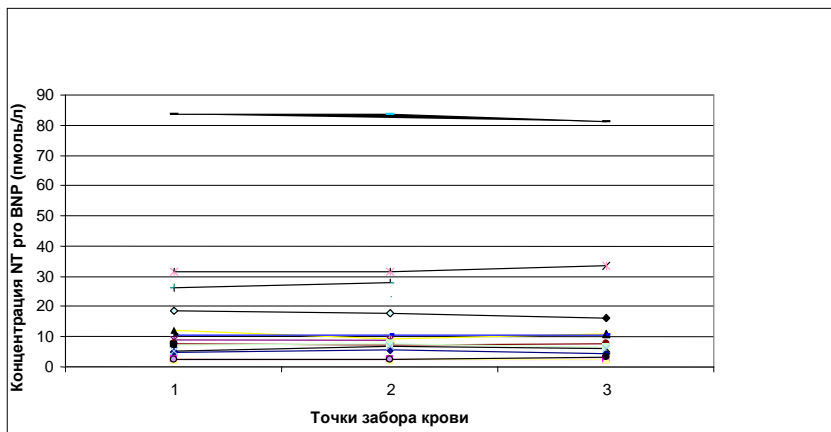


Рис. 3.9.13. Динамика концентрации NT-proBNP в группе «тилт-отрицательных» пациентов.

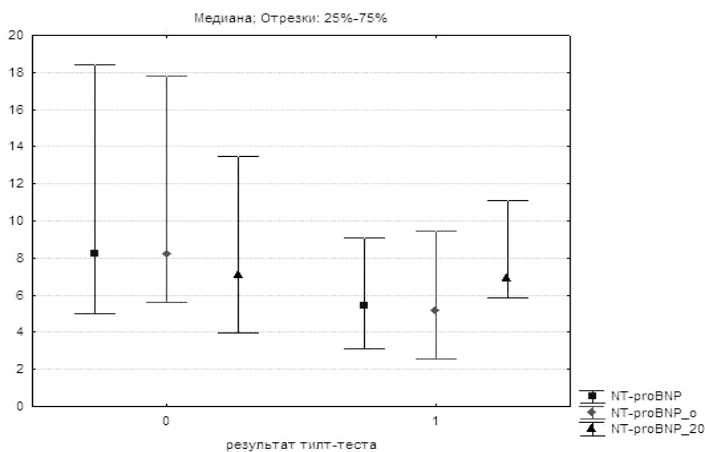


Рис. 3.9.14. Средние значения NT-proBNP на протяжении тилт-теста у «тилт-отрицательных» (0) и «тилт-положительных» пациентов (1).

Описывая динамику катехоламинов, следует отметить, что исходные значения норадреналина имели большой разброс, несколько повышались в ортостатике (II точка) и вновь снижались в III точке ($4,07 \pm 3,57$, $6,16 \pm 4,31$ и $4,54 \pm 2,86$ соответственно). Такая

направленность особенно четко прослеживалась у «тилт-положительных» пациентов и имела обратную тенденцию у большинства больных в группе с отрицательным ответом теста. Кроме того, «тилт-положительные» пациенты имели более низкий исходный уровень норадреналина, нежели «тилт-отрицательные» (рис. 3.9.15, 3.9.16). Вероятно, подобные изменения отражали динамику ЧСС в ортостазе. Была обнаружена сильная положительная связь между норадреналином и ЧСС в III точке ($R = 0,86$; $p = 0,01$).

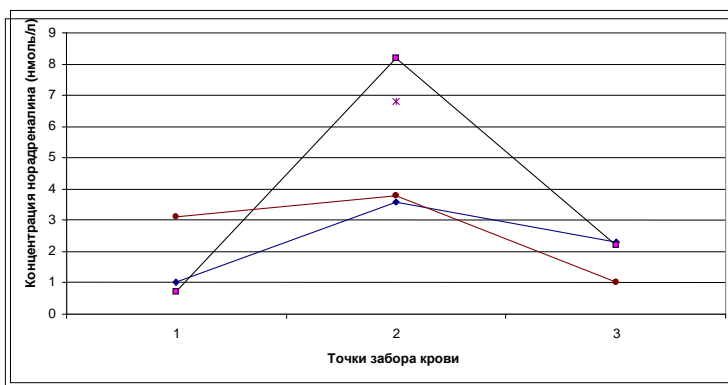


Рис. 3.9.15. Динамика концентрации норадреналина в группе «тилт-положительных» больных.

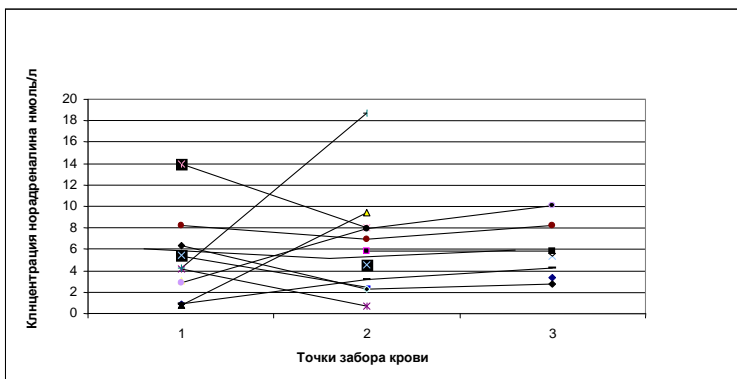


Рис. 3.9.16. Динамика концентрации норадреналина в группе «тилт-отрицательных» больных.

Примерно та же направленность была при оценке динамики дофамина в ортостазе. В общей группе пациентов с обмороками средние значения этого показателя в трех точках составили: $0,27 \pm 0,10$; $0,60 \pm 1,22$ и $0,23 \pm 0,09$ соответственно (рис. 3.9.17, 3.9.18).

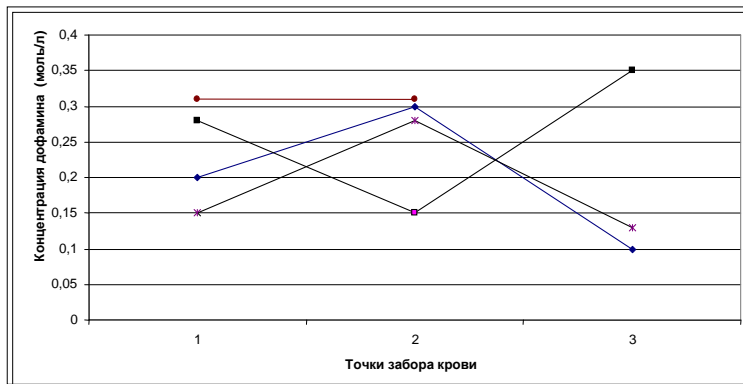


Рис. 3.9.17. Динамика концентрации дофамина в группе «тилт-положительных» пациентов.

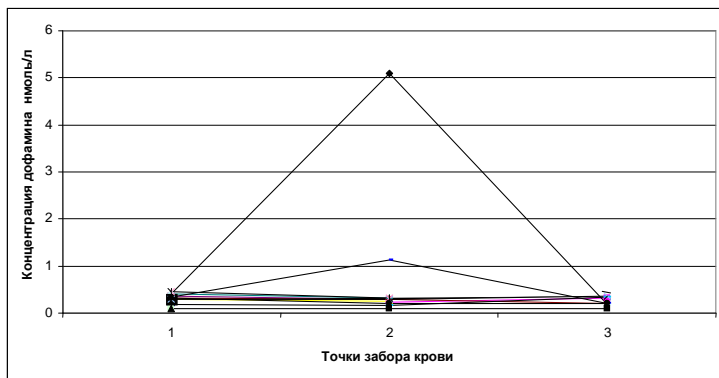


Рис. 3.9.18. Динамика концентрации дофамина в группе «тилт-отрицательных» пациентов.

Заключение

Итак, проведенный анализ результатов исследования позволяет сделать некоторые обобщения.

Были получены подтверждения высокой встречаемости синкопальных синдромов в нозологической структуре у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. При анализе причин синкопальных состояний было выявлено, что значительная часть обследуемых имеют рефлекторную природу обмороков (13 человек), причем у большинства из них (9 человек) наблюдалась комбинация синкопальных эпизодов с различной кардиальной патологией (ИБС, легочным сердцем, тромбоэмболией легочной артерии, постоянной формой мерцательной аритмии, аортальной недостаточностью), и только у нескольких человек (4) не было обнаружено структурной патологии сердца и легких. У 3 пациентов была диагностирована вторичная ортостатическая гипотензия вследствие диабетической, лекарственной и интоксикационной нейропатии, в 1 случае – в сочетании с ИБС. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что в большинстве случаев очень сложно было выделить изолированную причину обмороков в группе ликвидаторов; чаще всего синкопальные состояния имели множественную, комбинированную этиологию. Так, например, у пациентов с рефлекторной природой обморока, доказанной при тилт-тесте, нередко наблюдались различные признаки вегетативной недостаточности (СПОТ, ОГ, хронотропная недостаточность), аритмии сердца. У 2 обследованных предсинкопальные состояния имели четкую связь с сосудистой патологией брахиоцефальных артерий (гипоплазия вертебральных артерий). Более чем у трети пациентов с синкопальными синдромами (12 человек) не удалось выявить явную причину обмороков. Вероятно, среди них могли быть психогенные псевдосинкопе, преходящие потери сознания, причисленные к несинкопальным состояниям.

Несомненно, обследование пациентов с синкопальным синдромом должно начинаться с тщательного сбора анамнеза, уточняющего обстоятельства, описывающие обморок. Прежде всего, следует исключить кардиологическую патологию, поскольку она как причина обмороков имеет наихудший прогноз. Далее, если причина синкопального состояния остается неясной, необходимо выполнить тилт-тест, результат которого поможет доказать рефлекторную природу расстройства. Специальные дорогостоящие методики, такие

как компьютерная томография головного мозга, МРТ сосудов шеи, электроэнцефалография, назначенные без прямых показаний, имеют низкий диагностический итог.

Были получены несомненные доказательства взаимосвязи различных нейромедиаторных систем с ортостатической устойчивостью. Тем не менее, делать определенные выводы о конкретных механизмах участия гормонов в патофизиологии синкопальных состояний преждевременно. Это может быть задачей будущих исследований.

В ходе проведенного исследования выявлены некоторые особенности качества жизни и психологического статуса ЛПА, страдающих синкопальными состояниями. Значительно снижены показатели качества жизни ликвидаторов по сравнению со здоровыми лицами, что проявляется нарушением как физического, так и эмоционального благополучия. В наибольшей степени, за счет выраженного влияния имеющихся физических и эмоциональных проблем, у испытуемых нарушено выполнение повседневных обязанностей, профессиональной деятельности. У них ограничены физические нагрузки, снижена социальная активность, сужены интересы. Более 50 % обследуемых имеют высокий уровень личностной тревожности, что обуславливает высокий показатель тревожности и в среднем по выборке и указывает на заострение в структуре личности сенситивных, психастенических, астено-невротических черт, затруднения самореализации, снижение толерантности к стрессу.

Преобладающими типами отношения к болезни явились неврастенический и паранойяльный, для которых характерна гипернозогнозия, т.е. данная категория пациентов переоценивает тяжесть и опасность имеющихся расстройств, проявляет неверие в выздоровление. Выявленные типы реагирования на болезнь характеризуются дисгармоничностью, снижением психической адаптации в связи с заболеванием. При низком уровне копинг-стратегий совладающего поведения несколько преобладает активная поведенческая стратегия «разрешение проблем», при которой человек старается использовать имеющиеся у него личностные ресурсы для поиска возможных способов эффективного разрешения проблемы. Уровень нервно-психической устойчивости несколько снижен в основном за счет шкалы анамнестических показателей и шкалы невротических и соматоформных расстройств, при этом индивидуальные характероло-

гические особенности достигают уровня акцентуаций, что свидетельствует о сформированности вектора возможных дезадаптивных нарушений и требует повышенного внимания к их психоэмоциональному состоянию.

Таким образом, в ходе анализа результатов проведенного исследования выявлено, что ликвидаторы, страдающие синкопальными состояниями, нуждаются в медико-психологическом сопровождении и психокоррекционных мероприятиях, направленных на снижение уровня тревожности, уменьшение степени дисгармоничности внутренней картины болезни, повышение нервно-психической устойчивости и адаптационного потенциала. Это позволит значительно оптимизировать процесс лечения, улучшить качество их жизни.

3.10. ТРАНЗИТОРНЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ АТАКИ И ИНСУЛЬТЫ

О.В. Тихомирова

Эпидемиология инсультов

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются важнейшей медико–социальной проблемой по всем мире в связи с высокой заболеваемостью, инвалидизацией и смертностью. По данным регистра, наиболее высокая заболеваемость инсультом отмечается в Японии (3,17 на 1000 жителей в год), Дании (2,55), России (2,5) [94]. В целом по Европе заболеваемость инсультом составляет 2-2,5 на 1000 человек в год.

В Санкт-Петербурге общее количество инсультов в 2009 году составило 25 000, что в 2 раза превышает заболеваемость по стране в целом и составляет около 5 на 1000 населения в год. В зависимости от времени года в Санкт-Петербурге ежедневно регистрируются от 30 до 80 инсультов в день. По данным Российского регистра летальность от инсультов в течение 30 дней составляет 34,6 %, в течение года – 50 %, не могут ходить около 20 % выживших.

Анализ базы данных Северо–Западного регионального центра Национального радиационно-эпидемиологического регистра показал, что заболеваемость ОНМК среди ликвидаторов, проживающих в Санкт-Петербурге, колеблется последние годы от 5 до 7 на 1000 ликвидаторов, прошедших диспансеризацию, возраст которых на данный момент превышает 40 лет (рис. 3.10.1) Безусловно, это значительно меньше, чем заболеваемость среди населения города, которая составляет 5 на 1000 населения, т.е. на все возрастные группы. Таким образом, несмотря на более высокое распространение хронических ЦВБ в группе ликвидаторов, ОНМК встречаются у них реже, чем в популяции.

Классификация инсультов

Инсульт (по определению ВОЗ) – внезапно развившееся нарушение функций мозга, сохраняющееся более 24 ч или приводящее к смерти и не имеющее других причин, кроме сосудистых.



Рис. 3.10.1 Заболеваемость острыми нарушениями мозгового кровообращения среди ликвидаторов Санкт-Петербурга, прошедших диспансеризацию.

Отдельно выделяют транзиторные ишемические атаки (ТИА), которые характеризуются острым появлением очаговой неврологической симптоматики вследствие локальной ишемии мозга с полным восстановлением функций в течение 24 часов. Большинство ТИА характеризуются длительностью проявления неврологической симптоматики в течение 1–2 ч. В случаях сохранения неврологического дефицита более 3 ч ТИА, по сути, ничем не отличаются от инсульта, так как более чем в 50 % случаев при проведении МРТ в этих случаях выявляются инфаркты мозга. После ТИА у 10-15 % пациентов развивается ишемический инсульт в течение 3 месяцев. Поэтому и ТИА, и инсульты требуют неотложной госпитализации, диагностики и лечения. Поскольку ТИА и ишемические инсульты имеют одинаковые причины и механизмы развития, принципы диагностики и лечения принципиально не отличаются и рассматриваются вместе [216].

Инсульт – гетерогенное по этиологии и патогенезу заболевание. Концепция гетерогенности инсульта предполагает его деление на типы и подтипы. Выделяют геморрагические инсульты (внутри-мозговые кровоизлияния и субарахноидальные кровоизлияния), на

долю которых приходится около 20 %, и ишемические. Существуют несколько классификаций ишемических инсультов, среди которых наибольшее значение для практики имеет этиологическая классификация, согласно которой выделяют 5 основных подтипов [221]:

- 1) кардиоэмболический инфаркт;
- 2) атеротромботический инфаркт;
- 3) инфаркт вследствие окклюзирующих заболеваний мелких артерий;
- 4) другая определенная этиология;
- 5) криптогенный инсульт.

Уточнен удельных вес этиологических подтипов в общей структуре ишемических ОНМК. Установлено, что 20 % острых церебральных ишемий являются следствием кардиоэмболии, 50 % – связаны с эмболическими или тромботическими последствиями атеросклероза артерий большого и среднего калибра, 25 % – с заболеваниями интрацеребральных артерий малого диаметра и оставшиеся 5 % – приходятся на редкие причины.

Кардиоэмболический инфаркт

Представления о частоте кардиоэмболических инсультов (КЭИ) существенно изменились на протяжении последних десятилетий. В исследовании Aring и Merrit (1893 г.) к кардиогенной эмболии были отнесены только 3 % инсультов, в исследованиях Whisnant и соавт. (1971) – 8 %, а в исследованиях Mohr и соавт. (1978) уже 31 %. После внедрения в практику эхокардиографии, когда основным критерием кардиоэмболического инсульта стало наличие потенциального кардиального источника эмболии при условии отсутствия признаков стенозирующего поражения крупных артерий или других этиологических факторов, к КЭИ было отнесено 20 %. Несмотря на многочисленные исследования в этой области, вопрос о частоте КЭИ остается открытым, так как сам факт наличия потенциального источника эмболии в сердце еще не доказывает обязательную кардиоэмболическую (КЭ) природу инсульта. Существуют три основных типа источников кардиоэмболии: патология камер сердца, патология клапанов сердца, а также варианты парадоксальной кардиоэмболии. Наиболее частой причиной КЭИ является мерцательная аритмия [18]. При фибрилляции предсердий создаются условия для образования тромбоэритроцитарных агрегатов в полостях сердца, откуда эмбологенный материал попадает в экстра- и интракраниаль-

ные артерии. Роль КЭ в общей структуре ишемических инсультов особенно возрастает в пожилом возрасте, где они могут составлять одну треть от всех ишемических инсультов. Как показали многочисленные исследования, фибрилляция предсердий (ФП) является не только самой распространенной причиной КЭИ, но и фактором риска тяжелого течения инсульта и высокой внутрибольничной летальности [76, 320]. Кардиогенные эмболы бывают как большие, так и маленькие, и вызывают окклюзию интракраниальной артерии, соответствующей диаметру эмбола. В то же время наиболее обширные инфаркты с окклюзией супраклиноидного отдела ВСА или М1 сегмента СМА преимущественно кардиоэмболические. Кардиогенные окклюзии часто подвергаются спонтанной реканализации в течение 48 часов, что определяет высокий процент геморрагической трансформации кардиоэмболических инфарктов.

Атеротромботический инфаркт

Около 50 % всех инсультов связаны с атеросклеротическим поражением крупных артерий. Развитие инсульта в этих случаях может происходить вследствие артерио–артериальной эмболии, атеротромбоза или по гемодинамическому механизму в случаях наличия грубого стенозирующего поражения.

Вероятность развития инсульта у пациентов с атеросклерозом зависит от размеров бляшки, ее морфологии и локализации, состояния цереброваскулярной реактивности, наличия предшествующих эпизодов церебральной ишемии и ряда других причин.

Доказанным считается повышенный риск инсульта при стенозах сонных артерий более 50 % по диаметру и увеличение этого риска пропорционально увеличению степени стеноза. При асимптомных 50-99 % стенозах ВСА риск церебральных инсультов составляет 2–3 % в год [197, 256], при асимптомных 60-99 % стенозах – 3,2 % [197], при асимптомных 70-99 % стенозах – 5,2 % . По данным разных авторов, ежегодный риск развития церебральной ишемии у пациентов с асимптомной окклюзией ВСА составляет 1,9 – 4 % в год [197, 262].

Риск развития повторных инсультов у пациентов с атеросклеротическим стенозирующим поражением значительно выше. При симптомном гемодинамически значимом стенозе он составляет 8,5 % [281], при симптомной окклюзии 11 % в год [287]. Ежегодный

риск повторных ишемических инсультов и ТИА при интракраниальных стенозах составляет 7-8 % .

Частота сочетанного атеросклеротического поражения экстра- и интракраниальных артерий не велика. По данным Северо-Американского кооперативного исследования (NASCET), только у 0,5 % пациентов с гемодинамически значимыми стенозами в устье ВСА были обнаружены выраженные (более 50 %) стенозы интракраниальных артерий. Патологоанатомические данные также свидетельствуют об отсутствии параллелизма в степени выраженности атеросклероза в интра- и экстракраниальных артериях [21].

Риск развития инсульта зависит не только от выраженности стеноза, но и от структуры и состояния бляшки. Принципиально надо дифференцировать гомогенные (однородные) и гетерогенные (неоднородные) бляшки, так как известно, что гомогенные бляшки обладают более высокой эмбологенностью. Эмбологенность повышается и при развитии кровоизлияния в бляшку или изъязвления ее поверхности, что чаще наблюдается при стенозах более 50 %. Нестабильная бляшка характеризуется наличием микроэмболии. Доказано, что большая часть микроэмболов не проявляют себя клинически. В то же время частота микроэмболии является важным прогностическим критерием развития инсульта. Частота микроэмболии значительно повышается в остром периоде инсульта и служит важным прогностическим признаком повторного инсульта. Важно отметить, что для регистрации эмболии необходимо проведение доплерографического мониторинга церебрального кровотока не менее 1 часа, так как регистрация более 2 эмболов в 1 ч свидетельствует о высоком риске развития повторного инсульта. Вероятность регистрации эмболии зависит от процента стеноза. По данным Vabikian V.L. et al. (1994) вероятность регистрации микроэмболии при стенозах менее 50 % составляет 3,7 %, а при стенозах более 50 % - 23,7 %. В исследованиях S Ries. и соавт (1996) регистрация микроэмболии у пациентов с отсутствием потенциальных источников кардиоэмболии и наличием стеноза 50-70 % имела место у 3,7 % пациентов, а при стенозах более 70 % - у 23,5 % обследованных. Эта закономерность не распространяется на интракраниальные стенозы. Не было зарегистрировано ни одного эпизода материальной эмболии при обследовании 58 пациентов со стенозами СМА, 47 % которых были грубыми, 23 % - умеренными и 30 % - низкопроцентными.

Дополнительный фактор, который определяет вероятность развития инсульта при стенозирующем атеросклерозе – это состояние цереброваскулярного резерва (ЦВР). Показателем реактивности мозговых сосудов является их способность изменять свой диаметр в ответ на изменения условий внешней и внутренней среды. Для определения количественных характеристик ауторегуляции исследуют изменения кровотока при воздействии функциональных проб, вызывающих вазодилататорную или вазоконстрикторную реакцию. Наличие гемодинамически значимого стенозирующего поражения определяет снижение перфузионного давления в сосудистой системе выше стеноза. Компенсаторной реакцией на снижение перфузионного давления является снижение периферического сопротивления вследствие расширения мелких артерий. Чем больше расширены артерии, тем меньше оставшийся резерв вазодилатации. Снижение вазодилататорного резерва является значимым прогностическим признаком развития ишемии мозга. При сравнительном анализе вероятности развития инсульта у пациентов с атеросклеротическим поражением внутренних сонных артерий (ВСА) в группах с нормальным и сниженным ЦВР было доказано, что снижение вазодилататорного резерва значительно повышает риск развития церебральной ишемии. По данным Gur A.Y., et al., (1996) в группе из 44 пациентов с асимптомным гемодинамически значимым стенозом ВСА и нормальной реактивностью на ацетазоламид не было зарегистрировано ни одного случая церебральной ишемии за 2 года, в то время как ежегодный риск церебральных ишемий при сниженной реактивности составил 16 % в год.

Таким образом, выраженность стенозирующего поражения, потенциальная эмбологенность бляшки и состояние цереброваскулярной реактивности определяют риск развития атеротромботического инсульта.

Лакунарный инфаркт

Заболевания мелких интрацеребральных артерий и связанные с ними лакунарные инфаркты выделяют в отдельную группу, противопоставляя их заболеваниям крупных артерий. Связь между окклюзией отдельной перфорирующей артерии и развитием небольшого подкоркового инфаркта была установлена С. Фишером на основании патологоанатомических сопоставлений [214]. Он же ввел термин «лакунарный инфаркт» для обозначения небольших, запол-

ненных жидкостью полостей, которые представляют собой постинфарктные кисты. После введения в практику компьютерной томографии и МРТ было выполнено большое количество исследований, посвященных этой проблеме, так как появилась возможность прижизненной диагностики лакунарных инфарктов. Для обозначения небольших субкортикальных инфарктов, расположенных в зоне кровоснабжения отдельной перфорирующей артерии, был введен термин «малый глубинный инфаркт» [322], который является рентгенологическим эквивалентом лакунарного инфаркта (ЛИ), и предпочтителен в клинической практике, однако, традиционно чаще используют термин ЛИ.

По локализации выделяют ЛИ расположенные в бассейне глубоких и поверхностных перфорирующих артерий. К глубоким перфорирующим артериям относят лентикюлостриарные артерии, которые отходят под прямым углом от основного ствола средней мозговой артерии (СМА) и участвуют в кровоснабжении внутренней капсулы и подкорковых ядер, таламоперфорирующие ветви проксимального отдела задней мозговой артерии (ЗМА) и перфорирующие ветви основной артерии, снабжающие ствол мозга. Лакунарные инсульты в этих областях изучены наиболее подробно, и именно к ним относятся описания «классических» лакунарных синдромов [210-215]. Во вторую группу входят медуллярные перфорирующие ветви СМА, которые берут начало от корковых артерий на поверхности мозга. Они имеют длину 20-55 мм и направляются вниз для кровоснабжения подкоркового вещества. Их конечные ветви образуют вместе с глубокими перфорирующими вервями внутреннюю зону смежного кровоснабжения, которая в отличие от наружной зоны смежного кровоснабжения не имеет анастомозов. Развитие небольших инфарктов в области лучистого венца, наружной капсулы, семиовального центра и перивентрикулярной зоне, вероятно, является результатом окклюзии отдельной медуллярной артерии, хотя это никогда не было доказано [322]. Клинически они могут проявляться классическими лакунарными синдромами

Частота ЛИ составляет, по данным разных авторов, 16-40 % от всех клинически проявившихся острых церебральных ишемий. Частота ЛИ, по данным Е.А. Петровой и М.М. Танамян. [82], составила 20,4 % от всех ишемических инсультов. По данным регистров по инсульту, частота ЛИ в Индии составила 16 %, в Греции — 20 %

[347], в Англии – 25 % [331], в Японии – 42 % [133]. По данным кооперативного исследования, доля ЛИ среди всех ишемических инфарктов у пациентов молодого возраста (от 15 до 44 лет) составила 19,8 % [156].

Однако реальная частота ЛИ значительно больше, так как в основном они протекают бессимптомно или клинически не распознаются. Результаты патологоанатомического обследования показали, что около 80 % ЛИ являются «немыми» [213]. Радиологические данные также свидетельствуют о значительном количестве асимптомных ЛИ. По данным A Chamorro и соавт. [170], при обследовании 249 больных, последовательно поступивших в стационар с острым нарушением мозгового кровообращения, было обнаружено 147 асимптомных ЛИ у 83 пациентов. При анализе 841 МР – томограмм пациентов с ЛИ выявлено, что 89 % из них являются немыми [251]. Немые ЛИ достаточно часто встречаются не только у пациентов, обследованных по поводу клинически проявившегося ОНМК, но и при отсутствии очаговых неврологических симптомов. Проведение МРТ пациентам с инфарктом миокарда вывило наличие у них немых ЛИ в 30 % случаев [269]. Распространенность немых ЛИ у пациентов со стенозирующим поражением экстракраниального отдела ВСА также достаточно велика. По данным Р. Сао и соавт. [157] среди 304 пациентов с асимптомными гемодинамически значимыми стенозами ВСА наличие немых инфарктов, по данным КТ, зарегистрировано у 103 (34 %), 58 % из которых были ЛИ.

Диагностика немых ЛИ имеет принципиальное значение, так как вне зависимости от того, проявлялись ли ЛИ очаговой симптоматикой или нет, они являются фактором риска развития повторных инсультов, лакунарного состояния и сосудистой деменции.

АГ является наиболее значимым фактором риска развития ЛИ (58 –90 % по данным разных авторов) [140]. Показано, что гипертонический малый глубинный инфаркт развивается, как правило, при АГ, протекающей с повторными кризами, и служит проявлением тяжелой гипертонической ангиопатии. Риск развития гипертонической микроангиопатии и ЛИ повышается при более высоких цифрах среднего АГ, длительном течение АГ, наличии кризов и уменьшении ночного снижения АД.

С другой стороны, результаты анализа эпидемиологических данных показали, что АГ наблюдается далеко не во всех случаях ЛИ

[177]. Следовательно, АГ является не единственным патогенетическим фактором развития ЛИ. До недавнего времени атеросклеротическое поражение крупных артерий не рассматривалось в качестве этиологического фактора ЛИ. В настоящее время имеются данные доказывающие этиологическую роль атеросклероза в развитии ЛИ, хотя ЛИ сочетаются со стенозами крупных артерий значительно реже, чем кортикальные. В исследованиях J.R. Overell и соавт. [284] было показано, что у пациентов со стенозами и окклюзиями ВСА и наличием ипсилатерального ЛИ повторные ЛИ на этой же стороне развиваются значительно чаще, чем в контралатеральном полушарии. Атеросклеротические лакунарные инфаркты чаще обнаруживаются у пациентов с эшелонированным (тандемным) стенозом крупных артерий, локализуются преимущественно в глубоких отделах мозга, относящихся к бассейну СМА, и располагаются в области скорлупы, чечевицеобразного ядра, головки и тела хвостатого ядра, во внутренней капсуле, в перивентрикулярной зоне, в белом веществе семиовального центра, в таламусе. Реже они встречаются в белом веществе лобных и затылочных долей [21, 59, 66].

В ряде исследований была доказана возможность развития малых глубинных инфарктов при эмболии интрацеребральных артерий из сердца [141], из дуги аорты и ее ветвей [153, 252], хотя вероятность эмболической окклюзии перфорирующих артерий невелика.

Вопрос о механизмах развития лакунарных инфарктов при стенозирующем поражении МАГ окончательно не решен. Показано, что у пациентов с ЛИ и стенозирующим поражением МАГ цереброваскулярный резерв сохранен [169] и микроэмболия в острейшем периоде отсутствует [231, 268], что свидетельствует против как гемодинамического, так и эмболического механизмов. Преимущественная локализация ЛИ на стороне стеноза свидетельствует против развития этих инсультов вследствие гипертонической ангиопатии. Повышенный интерес к этой группе пациентов связан с тем, что у них был выявлен высокий риск повторных лакунарных инсультов, а долгосрочный прогноз был хуже, чем у пациентов с ЛИ без стенозов [284]. Большим достижением в этом направлении можно считать серию патологоанатомических работ, выполненных в Институте неврологии РАМН [21, 66]. Было обнаружено, что атеростеноз артерий поверхности мозга или МАГ нередко сопровождается изменениями внутримозговых артерий. Эти изменения обусловлены

уменьшением перфузионного давления и заключаются в перекалибровке мелких артерий, особенно в глубоких отделах мозга, что является причиной развития атеросклеротических лакунарных инфарктов, которые следует дифференцировать от гипертонических лакунарных инфарктов.

Таким образом, снижение перфузионного давления дистальнее стеноза приводит не только к компенсаторной вазодилатации резистивных артерий, которая лежит в основе гемодинамического механизма развития инфаркта, но и к морфологическим изменениям интрацеребральных артерий с пролиферацией клеточных элементов внутренней оболочки, сужением просветов артерий и формированием новых просветов, так называемой «перекалибровки», которая обеспечивает еще один механизм развития ЛИ.

Таким образом, обобщая эти данные необходимо выделять как минимум две патогенетические группы ЛИ:

- 1) ЛИ, развивающиеся вследствие заболеваний мелких артерий, основной, но не единственной причиной которых является гипертоническая болезнь. Характерным для этой группы ЛИ, особенно в случаях множественных ЛИ, является наличие диффузного поражения подкоркового белого вещества.
- 2) ЛИ, развивающиеся на фоне стенозирующего атеросклеротического поражения крупных церебральных артерий. Эта группа характеризуется более тяжелым течением острого периода, более высоким риском развития повторных ЛИ.

Современная диагностика ОНМК

Выбор тактики лечения определяется типом, подтипом инсульта и временем от начала развития заболевания. Несмотря на важность клинической картины, введение в практику методов нейровизуализации показало большой процент ошибок при клинической диагностике. Даже при диагностике типа инсульта только по клинической картине (геморрагический или ишемический) допускалось большое количество ошибок, так как небольшие по объему геморрагические инсульты диагностировались как ишемические. Наиболее трудной задачей является установление подтипа инсульта, для чего необходимо сопоставление анамнеза, клинической картины, нейровизуализационных и ультразвуковых (УЗ) методов исследования.

Методы нейровизуализации стали обязательными в диагностике инсульта. Во всех рекомендациях (европейских, американских, российских) подчеркивается необходимость проведения КТ– и МРТ – диагностики сразу при поступлении больного с подозрением на инсульт. Специальные медицинские центры, созданные для лечения инсульта, осуществляют проведение КТ– или МРТ– исследования в течение 30 мин после поступления пациента в приемное отделение. Параллельно проводятся осмотр пациента, экстренную лабораторную диагностику (клинический анализ крови, показатели гемостаза, глюкоза, липидограмма, электролиты, креатинин, КФК).

Выбор КТ или МРТ, как правило, определяется возможностями стационара. Однако в любом случае необходимо учитывать решающую способность каждого из этих методов.

Оптимальной для диагностики геморрагического инсульта и субарахноидального кровоизлияния (САК) в первые сутки является КТ головного мозга, так как кровь видна на КТ с первых минут инсульта, в то время как на МРТ признаки кровоизлияния начинают определяться значительно позже. В дальнейшем вероятность обнаружения крови, по данным КТ, падает, а информативность МРТ растет.

В отношении всех подтипов ишемических инсультов чувствительность КТ на момент поступления в стационар составляет 60 % [180]. Наименее чувствительным является КТ для верификации лакунарных инсультов и ишемических повреждений в области ствола мозга. Вероятность выявления лакунарных инфарктов, по данным КТ, в течение первых 24 ч мала, а иногда это вообще невозможно [168, 187, 331]. Небольшие инфаркты ствола и мозжечка особенно трудно обнаружить при КТ из-за артефактов, возникающих от пирамид височных костей. Первые признаки обширных полушарных инфарктов определяются на КТ не ранее чем через 6 ч от начала заболевания.

С появлением мультidetекторной спиральной компьютерной томографии (КТ) широкое распространение получила перфузионная КТ (ПКТ), которая позволяет оценить выраженность снижения кровотока в предполагаемой зоне инсульта. Внедрение ПКТ в диагностику ишемического инсульта позволило достоверно оценивать зону необратимых и обратимых изменений головного мозга в первые часы инсульта, когда нативная КТ малоинформативна. Значитель-

ное количество исследований было посвящено изучению количественных показателей ПКТ, позволяющих дифференцировать зону ядра инфаркта и пенумры в первые часы ишемического инсульта [190, 208, 248, 292, 297]. Выявлены количественные различия в пороговых значениях перфузии для развития инфаркта в белом и сером веществе головного мозга [236]. Однако значимость КТ–перфузии для терапевтической стратегии окончательно не установлена и в настоящее время перфузионная КТ не рекомендуется в качестве рутинного метода для определения тактики лечения.

МРТ – диагностика позволяет идентифицировать ишемические очаги с первых часов инсульта. На T2– взвешенных МРТ ИИ выявляются в виде гиперинтенсивных сигналов. Очаговое увеличение интенсивности сигнала на T2–взвешенных томограммах, соответствующее зоне инфаркта, появляется не ранее чем через 2-4 часа после начала клинических проявлений, а через 8 ч выявляется у большинства пациентов [272]. Чувствительность МРТ для выявления всех подтипов ишемических инсультов на момент поступления в стационар составляет 90 % [180]. Методика МРТ обладает более высокой разрешающей способностью для выявления лакунарных инфарктов по сравнению с КТ и более чувствительна к небольшим очагам поражения в ЗЧЯ, потому что нет помех от костных структур [180, 317].

Для повышения разрешающей способности и как можно более раннего выявления зон ишемии были созданы специальные МРТ–методики: диффузно–взвешенная и перфузионно–взвешенная МРТ.

Метод диффузии основан на нарушении перехода ионов через клеточную мембрану в зоне ишемии, что приводит к перераспределению воды. Она накапливается внутри клетки (цитотоксический отек), что приводит к снижению коэффициента диффузии и увеличению сигнала в зоне ишемии. Изображения, основанные на диффузии, позволяют диагностировать ишемические инсульты, включая малые глубинные инфаркты, уже в первые часы [184]. Наиболее раннее изображение зоны ишемии с помощью диффузно–взвешенной МРТ было получено через 50 минут после появления симптомов [183]. Сравнительный анализ данных, полученных с помощью T2– и диффузно–взвешенной МРТ показал, что диффузно–взвешенная МРТ обладает более высокой разрешающей способностью и позволяет верифицировать свежие ЛИ на фоне старых мно-

жественных инфарктов и мелкие очаги в стволе, невидимые на T2–взвешенных МРТ [276].

Оценка перфузии позволяет изучать кровоток на капиллярном уровне. В основе метода лежит введение боллюса контрастного вещества (гадолиния), прохождение которого приводит к кратковременному уменьшению сигнала на T2–взвешенных изображениях. Падение сигнала пропорционально концентрации гадолиния, который накапливается в участках с нарушенным гематоэнцефалическим барьером. По степени снижения сигнала можно оценить жизнеспособность ткани и уточнить истинные размеры некроза.

Проведение исследования в режимах диффузии и перфузии особенно актуально при решении вопроса о тромболизисе. Сочетание нарушения перфузии, указывающей на сохраняющуюся окклюзию артерии и отсутствие выраженных изменений диффузии, что свидетельствует об отсутствии необратимого повреждения нервной ткани в зоне ишемии, является показанием для проведения тромболизиса. Кроме того, зона ишемии видна на МРТ в режиме диффузии уже через 1 ч после появления клинических симптомов, на T2–взвешенном изображении через 2–4 ч, и при КТ – только через 6–8 ч. Учитывая, что для проведения тромболизиса необходимо установить наличие очага, а временной интервал для начала тромболитической терапии составляет не более 4,5 часов от начала клинических проявлений, преимущества МРТ диагностики в этом случае очевидны. Несмотря на преимущества МРТ, она имеет некоторые ограничения – исследование более дорогое, требует больше времени для проведения, невыполнима пациентам с металлическими имплантами, кардиостимуляторами, клаустрофобией, пациентам в возбужденном состоянии, рвотой или аспирацией. Необходимо также помнить, что при отсутствии признаков ишемии на МРТ в первые часы появления очагового неврологического дефицита или общемозговой симптоматики необходимо проводить КТ для исключения геморрагического характера инсульта.

При диагностике ИИ принципиальное значение имеет не только визуализация зоны ишемии, но и определение сосудистого поражения, явившегося причиной развития инфаркта. Для визуализации церебральных сосудов используют рентгеновскую ангиографию, МР-ангиографию, КТ-ангиографию и ультразвуковые методы исследования.

Проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (БЦА) является обязательным для пациентов с ИИ, так как позволяет выявить наличие стенозов сонных артерий, их гемодинамическую значимость и потенциальную эмбологенность, что является необходимым для уточнения подтипа инсульта и определения тактики лечения (медикаментозное, хирургическое, эндоваскулярное).

Транскраниальная доплерография с оценкой цереброваскулярной реактивности и мониторингом кровотока в СМА также введена в стандарт обследования пациентов с ОНМК. Допплерография позволяет выявить наличие окклюзии крупных артерий, установить факт реканализации, наличие и выраженность постишемической гиперперфузии, оценить цереброваскулярный резерв и регистрировать эпизоды материальной эмболии.

Разрешающая способность современных доплерографических установок позволяет измерять скорость кровотока по экстракраниальным артериям (ОСА, ВСА, ПА), по базальным артериям мозга (СМА, ПМА, ЗМА, ПА, ОА) и их крупным ветвям (M2– сегменты СМА). Метод с высокой степенью точности позволяет диагностировать наличие гемодинамически значимых стенозов и окклюзий этих артерий.

При оценке состояния церебральной гемодинамики существенное внимание уделяют цереброваскулярной реактивности. Показателем реактивности мозговых сосудов является их способность изменять свой диаметр в ответ на изменения условий внешней и внутренней среды. Для определения количественных характеристик ауторегуляции исследуют изменения кровотока при воздействии функциональных проб, вызывающих вазодилататорную или вазоконстрикторную реакцию. К числу методов, позволяющих оценивать ЦВР, относятся позитронно–эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография и ТКДГ. Преимущества ТКДГ заключаются в ее низкой стоимости и малой инвазивности, что делает этот метод доступным для массовых исследований [19].

В клинической практике при оценке ЦВР с помощью ТКДГ чаще других используют два вида тестов:

- 1) вызывающие изменение газового состава артериальной крови, к которым относят гиперкапнические (ингаляция 5-7 % CO₂,

произвольная задержка дыхания, внутривенное введение 1г ацетазоламида) и гипокапнически-гипероксические (гипервентиляция, ингаляция кислорода) нагрузки;

2) с изменением перфузионного давления в мозговых артериях: ортостатическая и антиортостатическая нагрузки, тест компрессии ОСА, тест нефармакологической артериальной гипотензии.

Гиперкапнические тесты приводят к прогрессивному расширению артерий и артериол мозга преимущественно малого диаметра. Снижение в результате этого периферического сопротивления обеспечивает увеличение объема крови, поступающей в мозг, что отражается увеличением линейной скорости кровотока (ЛСК) по базальным артериям мозга. Выраженность реакции принято оценивать по изменению ЛСК в СМА. Самое широкое распространение получила проба с ингаляцией 5-7 % CO₂ [176, 278]. Максимальное увеличение скорости кровотока в средней мозговой артерии при гиперкапнии может достигнуть 52,5 % по сравнению с исходным уровнем [278]. На практике чаще используют пробу с произвольной задержкой дыхания, которая обеспечивает повышение эндогенного CO₂ [262], или с внутривенным введением 1 г ацетазоламида (ингибитора карбоангидразы, действие которого вызывает снижение рН крови и рефлекторное расширение артериол). Реакция при всех типах нагрузок однотипна, результаты вполне сопоставимы, что позволяет каждому исследователю выбрать оптимальный тип нагрузки, исходя из потребностей [232, 262, 278].

Гипокапнические тесты (гипервентиляция, вдыхание кислорода) приводят к противоположным изменениям: снижению CO₂, вазоконстрикции пiallyно-капиллярной сети, повышению периферического сопротивления, снижению объемного кровотока. Отражением этих процессов является снижение ЛСК в СМА, что позволяет рассчитывать коэффициенты реактивности на гипокапническую нагрузку.

Тесты, приводящие к изменению объема притекающей крови, вызывают реакцию системы регуляции мозгового кровообращения преимущественно по миогенному контуру и, вероятно, по нейрогенному, за счет барорецепторного аппарата. Сущность подобных тестов лежит в остром изменении уровня трансмурального давления, что сопровождается соответствующим изменением тонуса резистивных сосудов. Проба Вальсальвы, орто- и антиортостатические на-

грузки не лишены целого ряда недостатков (трудности дозирования, ярко выраженный индивидуальный уровень чувствительности, определяющийся степенью тренированности, возникающие во время пробы изменения венозного и ликворного давления и др.), обуславливающих их ограниченное применение. В связи с этим для оценки функционирования миогенного механизма регуляции мозгового кровотока в последнее время используют компрессионный тест [26, 87]. При проведении компрессионного теста проводят пальцевую компрессию ОСА в течение 5 кардиоциклов с прекращением компрессии в фазу диастолы. Регистрируют ЛСК в ипсилатеральной СМА до компрессии, во время компрессии и на протяжении 10–15 с после прекращения компрессии. По завершении компрессии в норме отмечается выраженный подъем ЛСК – транзиторный гиперемический ответ, длительность которого обычно не превышает 10 с. Он возникает на фоне стабильных показателей центральной гемодинамики, что позволяет объяснять увеличение ЛСК только церебральными механизмами [26]. С учетом того, что показатели периферического сопротивления во время гиперемического ответа достоверно ниже исходных, предполагают, что он является следствием снижения циркуляторного сопротивления в бассейне средней мозговой артерии в ответ на снижение перфузионного давления. Для количественной оценки реакции было предложено высчитывать коэффициент овершута, который представляет собой отношение ЛСК после прекращения компрессии к исходной ЛСК [87].

Все перечисленные тесты широко используют для оценки ЦВР в остром периоде инсульта. Как было показано выше, состояние ЦВР является важным прогностическим признаком у пациентов с инсультом, и ее оценка в остром периоде является прогностически значимой.

Первичная и вторичная профилактика инсульта

Первичная и вторичная профилактика инсульта, основанная на доказательной медицине, должна опираться на данные о доказанных факторах риска и способах их эффективной коррекции.

Артериальная гипертензия

Доказано, что повышенное АД тесно связано (независимо от возраста) со всеми видами инсульта, включая ЛИ и ТИА. Увеличение риска инсульта, связанное с повышением АД, отмечается у мужчин и женщин на фоне любого АД, и риск почти удваивается

при повышении диастолического давления на каждые 7,5 мм рт. ст. [164, 285]. Связь между систолическим АД и инсультом, возможно, еще больше, и даже изолированная систолическая гипертензия с нормальным диастолическим АД связана с повышенным риском инсульта [246, 305, 310, 324]. Показано, что АГ является более важным фактором риска развития ИИ по сравнению с другими факторами [90], а эпизоды острого подъема АД в постинсультном периоде вызывают углубление общемозговых и реже очаговых неврологических нарушений [28]. В метаанализе 7 рандомизированных исследований было доказана эффективность снижения АД для вторичной профилактики инсульта. Положительные результаты достигаются при среднем снижении АД на 10/5 мм. рт. ст., нормальный уровень АД должен быть определен менее 120/80 мм рт. ст. Однако, эти рекомендации не относятся к острому периоду инсульта и к пациентам с гемодинамически значимыми стенозами, когда снижение АД может усилить гипоперфузию в зоне ишемии. Наиболее убедительные результаты в отношении профилактики инсульта получены для применения эпросартана (теветена) в исследовании MOSES (2005).

Дислипидемия

Польза использования статинов со снижением смертности и риска инсультов и кардиоваскулярных эпизодов доказана во многих клинических испытаниях. Ограничены представления о пользе статинов у пациентов с симптомной цереброваскулярной патологией при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний. В отличие от ИБС эпидемиологические исследования часто не выявляют связи между повышением уровня холестерина и ОНМК, однако большинство из этих исследований не учитывают подтип инсульта. Проведенное недавно мультицентровое рандомизированное исследование SPARCL (the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) [230] показало преимущество использования статинов у пациентов, перенесших инсульт или ТИА (за исключением кардиоэмболических инсультов), даже с отсутствием сердечно-сосудистой патологии. Важным в то же время остается вопрос, будут ли результаты лечения в ежедневной практике такие же как в триале. Исследование проведенное в Нидерландах, включившее 972 пациентов с инсультами и ТИА, последовательно поступивших в 8 выбранных клиник в течение года, показало эффективность приема статинов в клинической практике вторичной профилактики инсультов и зави-

симось этой эффективности от исходного уровня холестерина [319].

Атеросклероз

Повышенный риск инсультов и ТИА описан только для стенозов превышающих 50 %. Поэтому все меры первичной и вторичной профилактики инсульта приводятся только для гемодинамически значимого атеросклеротического поражения. В случаях первичной профилактики прием аспирина и хирургическое лечение обладают примерно равной эффективностью и для выбора тактики лечения необходимо учитывать все сопутствующие факторы. При вторичной профилактике рекомендовано скорейшее проведение оперативного лечения или стентирования с назначением в послеоперационном периоде сочетания аспирина и клопидогреля с последующим переходом на монотерапию.

Сахарный диабет

Доказано, что сахарный диабет является важным фактором риска ЦВБ, так как он вызывает пролиферацию эндотелия и утолщение плазматических мембран мелких сосудов и способствует развитию атеросклеротических изменений в стенках крупных артерий. По данным Manson J.E. и соавт. (1991) наличие СД повышает риск развития инсульта в 2 раза. Распространенность СД составляет 14 % среди всех видов ОНМК [321], 23–25 % – среди пациентов с ишемическим инсультом [250]. Распространенность СД среди пациентов с ИИ уменьшается у лиц старческого возраста. По данным F.Barinagarrementria, C. Cantu [146], среди пациентов с ИИ старше 80 лет СД зарегистрирован только у 12 %.

С помощью логистического регрессионного анализа Uehara T. и соавт. (1997) показано, что СД является независимым фактором развития интракраниальных стенозов.

Для профилактики инсультов у пациентов с диабетом необходима как коррекция уровня глюкозы, так и более агрессивное лечение в отношении других факторов риска.

Основные способы первичной и вторичной профилактики инсультов, основанные на результатах метаанализа, суммированы в табл. 3.10.1.

Таблица 3.10.1

Первичная и вторичная профилактика инсультов

Первичная профилактика инсульта	Вторичная профилактика инсульта
Рекомендуется снижение уровня АД (изменение образа жизни и фармакотерапия) с целью достижения уровня АД ниже 140/90, а при наличии сахарного диабета – ниже 130/80	Рекомендуется прием гипотензивной терапии, особенно из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента
Коррекция уровня глюкозы (изменение образа жизни и фармакотерапия)	Коррекция уровня глюкозы (изменение образа жизни и фармакотерапия)
В качестве первичной профилактики аспирина в малых дозах рекомендован женщинам старше 45 лет, пациентам с асимптомным стенозом ВСА более 50 %, с неклапанной мерцательной аритмией моложе 75 лет без других сосудистых факторов риска. Пациентам с неклапанной мерцательной аритмией в возрасте старше 75 лет или моложе, но имеющим дополнительные факторы риска, такие как высокое АД, дисфункция левого желудочка или сахарный диабет, рекомендовано назначение оральное антикоагулянта (МНО 2,0-3,0) при отсутствии противопоказаний	В большинстве случаев рекомендуется постоянная антиагрегантная терапия аспирином или сочетанием аспирина с дипиридамолом. При кардиоэмболическом инсульте и ФП или без ФП, но высоком риске повторного КЭИ рекомендован прием оральных антикоагулянтов (МНО 2,0 – 3,0). При нетяжелом инсульте сразу, при обширном инфаркте – начинать через несколько недель после инсульта. После стентирования или сочетания инсульта с инфарктом миокарда – сочетание приема клопидогреля и аспирина до 9 мес.
При дислипидемии с уровнем ЛПНП более 3,9 ммоль/л рекомендуется коррекция изменением образа жизни или прием статинов	Прием статинов при некардиоэмболическом инсульте
Отказ от курения	Отказ от курения
Отказ от злоупотребления алкоголем	Отказ от злоупотребления алкоголем
Регулярная физическая активность	Регулярная физическая активность
При повышении ИМТ – придерживаться диеты для снижения массы	При повышении ИМТ – придерживаться диеты для снижения массы
Диета со снижением соли, насыщенных жиров, обогащенной клетчаткой	Диета со снижением соли, насыщенных жиров, обогащенной клетчаткой
	Лечение синдрома обструктивного апноэ во сне
	Эндоваскулярное закрытие открытого овального окна у больных с криптогенным инсультом
Каротидная эндартерэктомия гемодинамически значимого асимптомного стеноза ВСА при ожидаемой продолжительности жизни более 5 лет (эффективность сопоставима с приемом аспирина). Данных о преимуществе и риске ангиопластики нет	Каротидная эндартерэктомия или стентирование при гемодинамически значимом стенозе ВСА как можно раньше после инсульта (в течение первых 2 нед).
	Стентирование интракраниальных более 50 % стенозов

РАЗДЕЛ IV

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

В.Н. Хирманов

Стратификация риска необходима для целенаправленного воздействия на них с помощью изменений образа жизни, других приемов первичной и вторичной профилактики, лекарственной терапии, специальных методов лечения. Нами разработана, апробирована и используется следующая методика формирования групп риска сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном и ближайшем периоде времени у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Методика основана на современных унифицированных системах стратификации риска, учитывающая фактор радиационного воздействия и комплекс болезнетворных факторов, связанных с участием в ликвидации последствий этой аварии, нацеленный на усовершенствование диспансеризации специального контингента пациентов.

Описание методики. Выделяются группы риска развития осложнений сердечно-сосудистой патологии в отдаленном времени (в течение 10 лет) и при опасных обострениях болезней в ближайшем времени (часы–дни) у людей, участвовавших в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Риски оценивают с помощью карты стратификации (рис. 3.11.1) на основании индикаторов риска, которые отнесены к следующим категориям: факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (особенно уровень артериального давления); поражения органов-мишеней, выявленные доклиническими (инструментальными) методами, метаболический синдром и сахарный диабет; наличие клинически распознаваемых болезней сердца, сосудов, мозга, почек; опасные обострения сердечно-сосудистых болезней. При стратификации принимается во внимание в качестве специфических индивидуальных факторов риска сам факт участия пациента в ликвидации последствий этой аварии, особый период времени участия в работах на ЧАЭС (1986 г.), а также психопатологические особенности пациента. Выделяют следующие пять групп

риска (по его возрастанию): низкий риск в отдаленном периоде, умеренный отдаленный риск, высокий отдаленный риск, очень высокий отдаленный риск и очень высокий ближайший риск. На основании стратификации риска предлагается рациональный объем мер профилактики и лечения.

Показания к применению методики. Данная методика стратификации риска применима ко всем участникам ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Её целесообразно использовать при формулировке диагностического заключения и определении прогноза. Методикой могут воспользоваться терапевты, кардиологи, организаторы здравоохранения и другие специалисты.

Материально-техническое обеспечение методики включает следующее диагностическое оборудование: измеритель артериального давления с манжетой для плеча и лодыжки, весы для измерения массы тела, мерная лента для определения окружности талии, электрокардиограф, ультразвуковой сканер для исследования сердца и магистральных сосудов, автоматический биохимический анализатор, тест-полоски для определения микроальбуминурии, персональный компьютер с доступом к сети Интернет.

Описание применения методики и пояснения. Показатель абсолютного риска отражает дополнительную вероятность заболевания в связи с действием фактора риска по сравнению с тем уровнем риска, который имеется у лиц, не подвергающихся воздействию этого фактора. Наряду со строгими количественными оценками риска отдельных неблагоприятных событий (смерти в результате определенной причины или отдельных несмертельных осложнений данного заболевания, комбинаций тех или иных неблагоприятных событий), в настоящее время используются методы полуколичественной оценки совокупного риска. При этом с помощью набора качественных признаков и шкалы стратификации вычисляют аппроксимированный совокупный абсолютный риск смертельных и несмертельных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении ближайших 10 лет. Метод признан Американской ассоциацией кардиологов, Европейским обществом кардиологов, Всероссийским научным обществом кардиологов и представлен их экспертными органами в основных официальных документах – руководствах для врачей.

Индикаторы риска	Артериальное давление (мм рт. ст.)			
	Нормальное: АДс 120-129 и АДд 80-84	Высокое нормальное: АДс 130-139 и АДд 85-89	Артериальная гипертензия 1 степени: АДс 140-129 и АДд 90-99	Артериальная гипертензия 2 степени: АДс 160-179 и АДд 100-109
Участие в ликвидации аварии на ЧАЭС	Специфиче- ский фактор риска	Отдаленный риск низкий	Отдаленный риск умеренный	Артериальная гипертензия 3 степени: АДс ≥ 180 и АДд ≥ 110
		Отдаленный риск умеренный	Отдаленный риск умеренный	
Множество ФР, поражения мишеней и их эквиваленты	Специфиче- ские и неспе- цифические факторы риска	Отдаленный риск умеренный	Отдаленный риск умеренный	
		Отдаленный риск высокий	Отдаленный риск очень высокий	
Хроническая болезнь сердца, сосудов или почек				
Опасное обострение болезни сердца, сосудов, почек				Риск очень высокий в ближайшее время

Рис. 3.11.1. Карта оценки риска наиболее опасных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

Таблица 3.11.1

Совокупная абсолютная вероятность
сердечно-сосудистых осложнений в группах риска

Группы риска	Оценка совокупного риска несмертельных и смертельных сердечно- сосудистых осложнений на протяжении 10 лет
Низкий риск	< 15%
Средний риск	15 – 20%
Высокий риск	20 – 30%
Очень высокий риск	>30%

Факторы риска разделяются на модифицируемые – те, которые возможно ограничить или даже полностью устранить, и немодифицируемые, на которые повлиять невозможно. Каждый из общепринятых в настоящее время факторов риска имеет четкие критерии и поддается объективной диагностике (табл. 3.11.2). Особое, базисное место занимает оценка уровня артериального давления. Это связано с тем, что артериальная гипертензия – это наиболее распространенный, значимый и поддающийся коррекции фактор риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

При стратификации риска у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, наряду с общепринятыми, должны учитываться три дополнительных специфических фактора риска: это участие пациента в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС; участие в этом процессе именно в 1986 г., когда повреждающий эффект комплекса факторов, включая радиационное облучение, психический и физический стресс был наиболее сильным; наконец, наличие у пациента выраженных тревожных и депрессивных расстройств (см. табл. 3.11.2).

Кроме того, при стратификации риска учитывают еще 3 группы признаков – поражения органов-мишеней, выявленные доклиническими (инструментальными) методами; метаболический синдром и сахарный диабет; клинически распознаваемые болезни сердца, сосудов, мозга, почек; опасные текущие обострения сердечно-сосудистых болезней (см. табл. 3.11.2). Поражения органов-мишеней в основном связаны с длительным воздействием на сердце, сосуды, почки совокупности факторов риска. Поражения этого ти-

па, в свою очередь, могут служить интегральным показателем повышенного риска еще более тяжелых осложнений. Что касается метаболического синдрома и сахарного диабета, то и они выступают в роли кластеров факторов риска, обладающих сильным негативным влиянием на прогноз.

Таблица 3.1.1.2

Индикаторы риска сердечно-сосудистого заболевания и его наиболее грозных осложнений, учитываемые при стратификации у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС

Индикаторы риска	Критерии и ссылки на них
1. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний	
<i>Немодифицируемые факторы риска</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Возраст 	Фактором риска считается у мужчин возраст 55 лет и старше, а у женщин – возраст 65 лет и старше
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Отягощенная наследственность 	Наследственность в отношении сердечно-сосудистых заболеваний считается отягощенной у тех пациентов, один или несколько прямых родственников которых (родители, братья или сестры) рано (мужчины – до 55 лет, а женщины – до 60 лет) пострадали от тяжелого сердечно-сосудистого осложнения (инфаркт, инсульт) или умерли в результате них
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции 	Факт участия в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Участие в 1986 г. в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС 	Факт участия в 1986 г. в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС
<i>Модифицируемые факторы риска</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Артериальная гипертензия 	Классификация уровней артериального давления представлена в табл. 3.4.1
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Курение 	Курение табака является фактором риска, если оно продолжается в текущее время или с момента полного прекращения курения прошло менее 10 лет
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Гиподинамия 	Ходьба занимает менее 30 мин в день (расстояние менее

	3 км)
▪ Гипергликемия натощак	Концентрация глюкозы натощак в плазме капиллярной крови составляет 5,6–6,9 ммоль/л (большее увеличение свидетельствует о сахарном диабете)
▪ Нарушенная толерантность к глюкозе	Глюкоза натощак $\leq 7,0$ ммоль/л, через 2 ч после приема 75 г глюкозы ее уровень в крови $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л
▪ Гиперхолестеринемия	Концентрация общего холестерина натощак в плазме крови составляет 5,0 ммоль/л и более
▪ Повышенный уровень холестерина ЛПНП	Концентрация холестерина ЛПНП натощак в плазме крови $\geq 3,0$ ммоль/л
▪ Пониженный уровень холестерина ЛПВП	Концентрация холестерина ЛПВП натощак в плазме крови у мужчин $< 1,0$ ммоль/л, у женщин $< 1,2$ ммоль/л
▪ Гипертриглицеридемия	Концентрация триглицеридов натощак в плазме крови $> 1,7$ ммоль/л
▪ Абдоминальное ожирение	Окружность талии у женщин превышает 88 см, а у мужчин – 102 см
▪ Тревожные и депрессивные расстройства	Число баллов по госпитальной шкале тревоги или депрессии 11 и более
2. Признаки поражения органов–мишеней, выявляемые документальными (инструментальными) методами, метаболический синдром и сахарный диабет	
▪ Гипертрофия левого желудочка	ЭКГ: наличие критерия Соколова–Лайона (более 38 мм). ЭхоКГ: индекс массы миокарда у мужчин ≥ 125 г/м ² , у женщин – ≥ 110 г/м ²)
▪ Утолщение стенки или атероматоз сонных артерий	При ультразвуковом исследовании толщина комплекса интима–медиа в сонных артериях $> 0,9$ мм или выявляются бляшки-атеромы
▪ Начальная гиперкреатининемия	Концентрация креатинина в крови у мужчин в пределах 115–133 мкмоль/л, у женщин – 104–124 мкмоль/л
▪ Микроальбуминурия	Экскреция 30–300 мг альбумина за сутки, соотношение концентрации альбумина и креатинина в моче у мужчин $> 2,5$ мг/ммоль, у женщин $> 3,5$ мг/ммоль

<ul style="list-style-type: none"> Снижение скорости клубочковой фильтрации 	Снижение скорости клубочковой фильтрации (<60 мл/(мин •1,73 м ² поверхности тела) или снижение клиренса креатинина, вычисленного по формуле Кокрофта <60 мл/мин
<ul style="list-style-type: none"> Снижение соотношения артериального давления, измеренного на плече и лодыжке 	Соотношения артериального давления, измеренного на лодыжке и плече < 0,9
<ul style="list-style-type: none"> Метаболический синдром 	<p><i>Основной критерий</i> – абдоминальное ожирение. <i>Дополнительные критерии:</i></p> <p>АД ≥ 140/90 мм рт. ст., концентрации ЛПНП > 3,0 ммоль/л, ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин или 1,2 ммоль/л у женщин, ТГ > 1,7 ммоль/л, глюкозы натощак ≥ 6,1 ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе (через 2 часа после приема 75 г глюкозы ее концентрация в крови ≥ 7,8 и ≤ 11, 1 ммоль/л). <i>Сочетание основного и 2 дополнительных критериев указывает на наличие метаболического синдрома.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> Сахарный диабет. 	Концентрация глюкозы в плазме натощак многократно >7,0 ммоль/л; а после нагрузки > 11,0 ммоль/л.
3. Клинически явные заболевания, связанные с факторами риска и, в свою очередь, вызывающие опасность более тяжелых осложнений	
Со стороны мозга	
<ul style="list-style-type: none"> Транзиторная ишемическая атака (G45)* 	Критерии диагностики представлены в книге: <i>Клинические рекомендации. Неврология нейрохирургия. / Ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки // Под ред. Е.И.Гусева и соавт. – Всероссийское общество неврологов. М: ГЭОТАР-Медиа. 2007.</i>
<ul style="list-style-type: none"> Ишемический инсульт (I63) 	
<ul style="list-style-type: none"> Кровоизлияние в мозг (I61) 	
Со стороны сердца	
<ul style="list-style-type: none"> Стенокардия напряжения (I20) 	На сайтах Всероссийского научного общества кардиологов, общест-ва Специалистов по сердечной не-

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Перенесенный инфаркт миокарда (I21) 	<p>достаточно-сти российского центра Атеро-склероза представлены реко-мендации по названным проблемам россий-ских, европейских и американских экспертных организаций (включая критерии диагностики).</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Реваскуляризация сердца 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Хроническая сердечная недостаточность (I50) 	
<p>Со стороны почек</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Хроническая почечная недостаточность (N18) 	<p>Концентрации креатинина в сыворотке крови у мужчин ≥ 133, у женщин ≥ 124 мкмоль/л</p>
<p>Со стороны периферических артерий:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Артериальная недостаточность нижних конечностей (I70.2) 	<p>Соотношения артериального давления, измеренного на лодыжке и плече $< 0,8$ в покое, перемежающаяся хромота и более тяжелые ишемические расстройства</p>
<p>4. Опасные обострения болезней сердца, сосудов и почек</p>	
<p>Поражения сердца:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Прогрессирующая стенокардия (I20.0) ▪ Острый коронарный синдром. ▪ Текущий инфаркт миокарда (I21) ▪ Декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (I50.0) ▪ Острая сердечная недостаточность (I50.1) ▪ Приступ желудочковой тахикардии (I47.2) ▪ Приступ наджелу- 	<p>На сайтах Всероссийского научного общества кардиологов, российского общества Специалистов по сердечной недостаточности российского Центра атеросклероза, а также мощного между-народного информационного интернет-ресурса inCirculation можно найти официальные рекомендации по названным проблемам российских, европейских и американских экспертных организаций, включая критерии диагностики этих неотложных состояний</p>

<p>дочковой тахикардии при наличии ИБС (I47.1)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Обморок при органическом заболевании сердца и сосудов (R55) <p>Сосудистые поражения мозга:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Транзиторная ишемическая мозговая атака (G45) ▪ Ишемический инсульт (I63) ▪ Геморрагический инсульт (I61) <p>Поражения почек:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Острая почечная недостаточность (N17) <p>Другие сосудистые осложнения:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Гипертонический криз с острым поражением сердца, мозга или почек (I67.4) ▪ Расслаивающая аневризма или окклюзия аорты и ее ветвей (I71) ▪ Острый флебит глубоких вен нижних конечностей и малого таза (I80.1, I80.2, I80.8) ▪ Тромбоэмболия легочной артерии (I26) ▪ Окклюзии периферических сосудов (I74) 	<p>На сайтах Всероссийского научного общества кардиологов, российского общества Специалистов по сердечной недостаточности российского Центра атеросклероза, а также мощного между-народного информационного интернет-ресурса inCirculation можно найти официальные рекомендации по названным проблемам российских, европейских и американских экспертных организаций, включая критерии диагностики этих неотложных состояний</p> <p>На сайтах Всероссийского научного общества кардиологов, российского общества Специалистов по сердечной недостаточности российского Центра атеросклероза , а также мощного между-народного информационного интернет-ресурса inCirculation можно найти официальные рекомендации по названным проблемам российских, европейских и американских экспертных организаций, включая критерии диагностики этих неотложных состояний</p>
---	--

Примечание: в скобках указан шифр заболевания по МКБ-10.

Методология стратификации и значения риска у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Стратификации риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений с помощью карт (таблиц) стратификации находит все большее распространение, начиная с 1999 г., когда этот метод, учитывающий большинство важнейших факторов риска, влияющих на прогноз возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, был предложен экспертами Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по изучению артериальной гипертензии.

В нашей стране рассматриваемый метод впервые был широко представлен в 2001 г. в Российских рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии и уточнялся в новых пересмотрах этих рекомендаций. Сегодня применение метода стратификации знакомо большинству врачей–терапевтов и кардиологов в нашей стране, более того, он легко осваивается ими на интуитивном уровне.

Однако существуют и проблемы. Во-первых, многие практические врачи плохо, неточно информированы о специфике факторов риска. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты российского многоцентрового исследования РЕЛИФ – РЕгулярное Лечение И профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России (2007-2008). Поэтому и факторы риска, и другие критерии стратификации детально представлены в настоящих методических рекомендациях в соответствии с наиболее современной их трактовкой, принятой Европейским обществом кардиологов (2007) и Всероссийским научным обществом кардиологов (Диагностика и лечение артериальной гипертензии, 3-й пересмотр, 2008 г.) [32].

Во-вторых, необходимо пояснить, что в рассматриваемом методе, на основании стратификации, выясняется абсолютный совокупный риск несмертельных и смертельных сердечно-сосудистых осложнений на протяжении ближайших 10 лет, т.е. в отдаленном периоде он в зависимости от группы риска составляет от < 15 % до > 30 % (см. табл. 3.11.1) .

Наконец, следует подчеркнуть, что приведенные оценки риска относятся к периоду спокойного течения или ремиссиям заболевания, но в периоды развития острых тяжелых обострений (см. табл.

3.11.2), которые могут продолжаться часы или дни, прогноз внезапно ухудшается, а абсолютный и относительный риск – резко возрастает.

От стратификации рисков к стратегии управления рисками. Основное практическое значение оценки и стратификации риска развития осложнений заключается в том, что эта система создает фундаментальную основу для выработки стратегии и тактики управления рисками. Речь идет и об активном влиянии на ситуацию со здоровьем отдельных людей, однотипных групп пациентов и даже популяции в целом (рис. 3.11.2).

Наиболее универсальное и стратегическое значение имеет коррекция образа жизни пациента или групп пациентов в связи с профилем и уровнем риска для предотвращения заболеваний и их осложнений (нелекарственная первичная профилактика).

Здоровый образ жизни важен при любом уровне совокупного риска, хотя только его бывает достаточно для профилактики лишь при низком, иногда среднем уровне риска.

В ряде случаев при отсутствии болезни, но высоком или даже среднем уровне риска необходима первичная медикаментозная профилактика, если ей поддаются имеющиеся факторы риска (например высокое нормальное давление) или лечение поражения органа-мишени (например для устранения гипертрофии левого желудочка).

Вторичная профилактика – это предотвращение новых осложнений, если таковые уже развились. Имеют значение сроки начала лечения. При очень высоком риске применение лекарств для лечения и профилактики всегда должно быть незамедлительным.

Индикаторы риска		Артериальное давление (мм рт. ст.)			
		Нормальное: АДс 120-129 и АДд 80-84	Высокое нормальное: АДс 130-139 и АДд 85-89	Артериальная гипертензия 1 степени: АДс 140-179 и АДд 90-99	Артериальная гипертензия 2 степени: АДс 160-179 и АДд 100-109
Специфический фактор риска	Участие в ликвидации аварии на ЧАЭС	Здоровый образ жизни	Здоровый образ жизни, возможно и фармако-терапия	Здоровый образ жизни, возможно и фармако-терапия	
	1-2 дополнительных факторов риска	Здоровый образ жизни	Здоровый образ жизни, возможно и фармако-терапия	Здоровый образ жизни и фармакотерапия	
Множество ФР, поражения мишеней и их эквиваленты	3 и > ФР	Здоровый образ жизни, возможно и фармако-терапия	Здоровый образ жизни и безотлагательная фармакотерапия		
	Хроническая болезнь сердца, сосудов или почек				
Опасное обострение болезни сердца, сосудов, почек		Экстренная госпитализация. Немедленная терапия. В ряде случаев применение специальных методов активного лечения			

Рис. 3.11.2. Объем и характер мер помощи в зависимости от риска осложнений

Наконец, особая, экстренная тактика требуется при опасных обострениях сердечно-сосудистых болезней. Как правило, больные должны быть госпитализированы в отделения интенсивной терапии в связи с реальной опасностью внезапной, потенциально обратимой смерти и потребностью в активной терапии. Многие ее разновидности, например, тромболизис или ангиопластика, эффективны лишь в этот ранний период времени.

Список литературы:

1. Авдушкина Л.А. Метод тромбоэластографии/ тромбоэластометрии в оценке системы гемостаза: прошлое и настоящее. Референтные интервалы / Л.А. Авдушкина, Т.В. Вавилова, Н.Н. Зыбина // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. – Т. 5, № 30. – С. 26–33.
2. Агеев Ф.Т. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 4, № 14. – С. 190–195.
3. Алексанин С.С. Эпидемиология метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих на территории Северо-Западного региона России / С.С. Алексанин, Е.В. Племянникова, Н.В. Макарова // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2010. – № 4 (часть 1). – С. 5–9.
4. Активность тромбоцитов и функциональное состояние эндотелия у больных с нестабильной стенокардией с благоприятным и неблагоприятным исходом / И.В. Воскобой [и др.] // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 9. – С. 4–11.
5. Анаэробный порог у пациентов с хронической недостаточностью кровообращения / В.Г. Флоря [и др.] // Кардиология. – 1992. – № 5. – С. 75–79.
6. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – М. : Медпрессинформ, 2007. – 328 с.
7. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / С.А. Шальнова [и др.] // Российск. кардиол. журн. – 2006. – Т. 4. – С. 45–50.
8. Бабаджанова Ш.А. Цереброваскулярные расстройства у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Ш.А. Бабаджанова, Б.Г. Гафуров, Б.С. Бусаков // Неврологическ. журн. – 2000. – № 2. – С. 28–30.
9. Баевский Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин. – М. : Наука, 1984. – 221 с.

10. Бархатов Д.Ю. Функциональная оценка церебральной гемодинамики методом транскраниальной доплерографии с использованием нитроглицеринового теста при закупорке внутренней сонной артерии / Д.Ю. Бархатов, Д.Н. Джибладзе, Ю.М. Никитин // Журн. невропатол. и психиатр. – 1998. – Т. 98, № 1. – С. 31–33.
11. Белязо О.Е. Клиническая значимость исследования тромбозитранного звена гемостаза у больных с артериальными и венозными тромбозами / О.Е. Белязо // Учен. записки СПбГМУ. – 2004. – Т. XI, № 3. – С. 68–73.
12. Бокарев И.Н. Атеротромбоз и острый коронарный синдром / И.Н. Бокарев, Е.Н. Немчинов, О.А. Ермолаева // Клинич. мед. – 2005. – № 2. – С. 4–9.
13. Бронский В.И. Этиопатогенез энцефалопатии у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС и динамика клинико-психофизиологических показателей в процессе эндоназального электрофореза пикамилаона / В.И. Бронский, И.И. Толканец, М.А. Ковлер // Соц. и клин. психиатрия. – 1999. – Т. 9, вып.1. – С.18–21.
14. Булавцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Булавцев // Международный мед. журн. – 2001. – № 3. – С. 202–208.
15. Бурцев Е.М. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия / Е.М. Бурцев // Журн. невропатол. и психиатр. – 1998. – № 1. – С. 45–48.
16. Варианты клинического течения дисциркуляторной энцефалопатии и значение некоторых факторов риска / В.В. Шпрах [и др.] // Журн. невропатол. и психиатр. – 1997. – № 3. – С.18–23.
17. Верещагин Н.В. Клиническая ангионеврология на рубеже веков / Н.В. Верещагин // Журн. невропатол. и психиатр. – 1996. – Т. 96, вып. 1. – С. 11–13.
18. Верещагин Н.В. Нейронауки и клиническая ангионеврология: проблема гетерогенности ишемических поражений мозга / Н.В. Верещагин // Вестн. РАМН. – 1993. – № 7. – С. 40–42.

19. Верещагин Н.В. Оценка цереброваскулярного резерва при атеросклеротическом поражении сонных артерий / Н.В. Верещагин, Д.Ю. Бархатов, Д.Н. Джибладзе // Журн. невропатол. и психиатр. – 1999. – Т. 99, № 2. – С. 57–64.
20. Верещагин Н.В. Мозговое кровообращение. Современные методы исследования в клинической неврологии / Н.В. Верещагин, В.В. Борисенко, А.Г. Власенко. – М., 1993.
21. Верещагин Н.В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н.В. Верещагин, В.А. Моргунов, Т.С. Гулевская. – М. : Медицина, 1997. – 288 с.
22. Взаимосвязь фактора Виллебранда с сосудодвигательной функцией эндотелия у больных с разной степенью выраженности атеросклероза венечных артерий / М.И. Лутай [и др.] // Украинский кардиологический журнал. – 2003. – №6. – С. 1–6.
23. Винокур В.А. Психосоматические механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний : автореф дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Винокур. – СПб., 2002. – 22 с.
24. Влияние биофлавоноидов на интенсивность свободнорадикального окисления и активность Na⁺/H⁺-обменника у больных сахарным диабетом типа 2 / М.И. Балаболкин [и др.] // Сахарный диабет. – 2003. – № 3. – С. 43–51.
25. Воспельникова Н.Д. Оксид азота как регулятор клеточных функций / Н.Д. Воспельникова // Биохимические основы патологических процессов : учебное пособие / под ред. Е.С.Северина. – М. : Медицина, 2000. – С. 266–292.
26. Гайдар Б.В. Допплерографическая оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга при нейрохирургической патологии / Б.В. Гайдар, В.Е. Парфенов, Д.В. Свистов // Журн. вопр. нейрохирургии. – 1998. – № 3. – С. 31–35.
27. Гиляревский С.Р. Эффективность применения блокаторов рецепторов АП при метаболическом синдроме / С.Р. Гиляревский // Сердце. – 2005. – Т. 4, № 6. – С. 340–342.
28. Гипотензивная терапия у больных с нарушениями мозгового кровообращения / В.А. Сорокоумов [и др.] // Сосудистая патология нервной системы / под ред. М.М. Одинака, А.Н. Кузнецова. – СПб., 1998. – С. 196.

29. Гулевская Т.С. Артериальная гипертония и патология белого вещества головного мозга / Т.С. Гулевская, И.Г. Людковская // *Арх. пат.* – 1992. – № 2. – С. 53–59.
30. Гуськова А.К. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС. Основные итоги и нерешенные проблемы / А.К. Гуськова // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* – 2010. – Т. 55, № 3. – С. 17–28.
31. Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.О. Даниелян. – М., 2001.
32. Диагностика и лечение артериальной гипертензии : рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (3-й пересмотр). – М., 2008. – 31 с.
33. Диагностика и лечение дислипидемии у больных метаболическим синдромом : учебное пособие / Кузин А.И. [и др.]. – Челябинск : УГМАДО, 2003. – 48 с.
34. Диагностика и лечение метаболического синдрома : российские рекомендации (второй пересмотр) / ВНОК, комитет экспертов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2009. – Т. 8, № 6, Приложение 2. – 29 с.
35. Диагностика и лечение стабильной стенокардии : российские рекомендации (второй пересмотр) / Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. – М., 2008. – 40 с.
36. Диагностика, лечение и профилактика ранних стадий недостаточности мозгового кровообращения / Ю.С. Мартынов [и др.] // *Журн. невропатол. и психиатр.* – 1998. – № 8. – С. 14–18.
37. Довгалетский П.Я. Показатели вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от тяжести атеросклероза коронарных артерий (по данным селективной коронарографии) и функционального класса стенокардии / П.Я. Довгалетский, О.К. Рыбак, Н.В. Фурман // *Кардиология.* – 2002. – № 9. – С. 15–19.
38. Дубинина Е.Е. Окислительный стресс при патологических состояниях нервной системы / Е.Е. Дубинина // *Продукты метаболизма кислорода и функциональной активности кле-*

- ток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. – СПб. : Издательство Медицинская пресса, 2006. – С. 111–135.
39. Жаворонкова Л.А. Динамическое клинико-электроэнцефалографическое и нейропсихологическое исследование состояния ЦНС ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Л.А. Жаворонкова, Н.Б. Холодова, Н.В. Гогитидзе // *Международ. журн. радиац. медицины.* – 2001. – № 1–2. – С. 194–199.
 40. Жаворонкова Л.А. Особенности отдаленной реакции мозга человека на воздействие радиации: ЭЭГ и нейропсихологическое исследование) / Л.А. Жаворонкова, Н.Б. Холодова, Н.В. Гогитидзе // *Журн. высшей нервн. деят.* – 1996. – Вып. 4. – С. 699–711.
 41. Закирова А.Н. Корреляционные связи перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ИБС / А.Н. Закирова // *Терапевтический архив.* – 1996. – № 9. – С. 37–40.
 42. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х / Ю.В. Зимин // *Кардиология.* – 1998. – Т. 6. – С. 71–81.
 43. Иванов В.К. Ликвидаторы Чернобыльской катастрофы: радиационно-эпидемиологический анализ медицинских последствий / В.К. Иванов, Ф.Ф. Цыб, С.И. Иванов. – М. : Галанис, 1999. – 312 с.
 44. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов / О.В. Иванова, Г.Н. Соболева, Ю.А. Карпов // *Тер. арх.* – 1997. – Т. 69. – С.75–78.
 45. Инвалидность и смертность ликвидаторов аварии на ЧАЭС : информ. письмо / И.И. Шантырь [и др.] – СПб., 2000. – 35 с.
 46. Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета : пособие для врачей / И.И. Дедов [и др.]. – М. : ЭНЦ, 2005. – 88 с.
 47. К вопросу о патогенезе цереброваскулярных нарушений у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС / П.В. Волошин [и др.] //

- Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле (Материалы международной конференции). – Киев, 1995. – С. 242–243.
48. Карпов Ю.А. О гипополипидемической терапии при метаболическом синдроме / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин // Сердце. – 2006. – Т. 5, № 7. – С. 356–359.
 49. Кательницкая Л.И. Структурно-функциональные изменения левого желудочка у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с гипертонической болезнью / Л.И. Кательницкая, Е.С. Макаренко // Актуальные вопросы сердечной недостаточности : тез. докл. I ежегодной конф. общества специалистов по сердечной недостаточности. – М., 2000. – С. 104.
 50. Клинико-функциональные особенности разных стадий атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии / Т.Л. Визило [и др.] // Неврологич. журн. – 2001. – № 1. – С. 17–20.
 51. Ковтун А.В. Роль некоторых патогенетических аспектов в механизмах формирования и прогрессирования хронической цереброваскулярной недостаточности у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС : дис. ... канд. мед. наук / А.Н. Закирова. – Ростов-н/Д., 1998. – 240 с.
 52. Конради А.О. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. Эпидемиология, факторы риска, патогенез, прогностическое значение и подходы к терапии / А.О. Конради, О.И. Яковлева, И.В. Емельянов // Клиническая и экспериментальная кардиология. – 2005. – С. 26–45.
 53. Кутузова А.Б. Состояние сердца у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения / А.Б. Кутузова, В.Г. Лелюк, А.К. Гуськова // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2002. – №3. – С.66–79.
 54. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь и центральная нервная система : доклад на IV сессии Академии медицинских наук СССР / Г.Ф. Ланг. – М., 1948.
 55. Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тиха-

- зе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 7. – С. 48–61.
56. Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – 2-е изд. доп. и перераб. – М. : Реальное время, 2003. – 336 с.
57. Лелюк В.Г. Цереброваскулярный резерв при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк // Этюды современной ультразвуковой диагностики. – Киев : Укрмед, 2001. – Вып. 2. – 180 с.
58. Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения : руководство для врачей / С.С. Алексанин [и др.] ; под ред. проф. С.С.Алексанина. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2008. – 439 с.
59. Людковская И.Г. Атеросклеротическая ангиопатия / И.Г. Людковская, В.А. Моргунов // Очерки по патологии нервной системы : сб. ст. / под ред. Ю.А. Медведева, Д.Е. Мацко. – СПб. : 1996. – С. 145–159.
60. Максудов Г.А. // Сосудистые заболевания нервной системы / Г.А. Максудов ; под ред. Е.В. Шмидта. – М., 1975. – С. 501–512.
61. Малые дозы облучения и психоэмоциональный стресс / В.И. Легеза [и др.] // Воен.-мед. журн. – 1996. – № 6. – С. 62–64.
62. Мамедов М.Н. Возможны ли диагностика и лечение метаболического синдрома в реальной практике? / М.Н. Мамедов // Кардиология. – 2006. – Т. 6. – С. 34–39.
63. Мареев В.Ю. Хроническая сердечная недостаточность [Электронный ресурс] / В.Ю. Мареев. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com>
64. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы / В.С. Задионченко [и др.] // Consilium medicum. – 2005. – Т. 9, № 7. – С. 725–733.
65. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – Иваново : Ивановск. гос. мед. акад., 2002. – 290 с.

66. Моргунов В.А. Малые глубинные инфаркты головного мозга при артериальной гипертонии и атеросклерозе / В.А. Моргунов, Т.С. Гулевская // *Арх. Пат.* – 1994. – № 2. – С. 33–38.
67. Моргунов Л.Ю. Безопасность длительной заместительной терапии пациентов с эректильной дисфункцией и дефицитом андрогенов / Л.Ю. Моргунов, А.Л. Верткин, Д.Ю. Пушкарь // *Урология.* – 2007, № 5. – С. 49–51.
68. Неалкогольная жировая болезнь печени – компонент метаболического синдрома (сходства и различия изменений при дислипидемии и инсулинорезистентности, дифференцированный подход к терапии) / Л.Б. Лазебник [и др.]. // *Consilium Medicum.* – 2008. – Том 10, № 12.
69. Нягу А.И. Состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у лиц с синдромом вегетативной дистонии, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в результате аварии на чернобыльской АЭС / А.И. Нягу, Р.Н. Зазимко // *Журн. невропатол. и психиатр.* – 1995. – № 4. – С. 32–35.
70. Нягу А.И. Изменения в нервной системе при хроническом воздействии ионизирующего излучения / А.И. Нягу, К.Н. Логановский // *Журн. невропатол. и психиатр.* – 1997. – № 2. – С. 62–69.
71. Нягу А.И. Отдаленные последствия психогенного и радиационного факторов аварии на Чернобыльской АЭС на функциональное состояние головного мозга человека / А.И. Нягу, А.Г. Нощенко, К.Н. Логановский // *Журн. невропатол. и психиатр.* – 1992. – № 4. – С. 72–77.
72. Овчинников Ю.В. Особенности кардиогемодинамики и свободно-радикального окисления при сердечно-сосудистой патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Овчинников. – СПб., 1997. – 24 с.
73. Оганов Р.Г. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний как основа профилактики. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний / Р.Г. Оганов // *Болезни сердца : руководство для врачей.* – М. : Литтерра, 2006. – С. 22–72.

74. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова [и др.]. – Новосибирск : АРТА, 2008. – 284 с.
75. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова [и др.]. – М. : Фирма «Слово», 2006. – 556 с.
76. Основные факторы, влияющие на исходы инсультов / Е.И. Гусев [и др.] // Журн. невропатол. и психиатр. – 1995. – Т. 95, № 1. – С. 4–7.
77. Особенности диастолической функции левого желудочка у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Т.В. Эктова [и др.] // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 12. – С. 29–31.
78. Особенности психологического статуса и направления медико-психологической реабилитации участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в отдаленный период / Никифоров А.М. [и др.] // Междунар. журн. радиац. медицины. – 2001. – № 1–2. – С. 248.
79. Отдаленные последствия лучевого воздействия на нервную систему / Н.Б. Холодова [и др.] // Журн. невропатол. и психиатр. – 1996. – № 5. – С. 29–33.
80. Панические атаки : руководство для врачей / А.М. Вейн А.М. [и др.]. – М. : “Эйдос Медия”, 2004. – 408 с.
81. Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Никифоров А.М. [и др.] ; под ред. профессора А.М. Никифорова. – М. : Бином, 2002. – 304 с.
82. Петрова Е.А. Диагностическое значение холтеровского ЭКГ-мониторирования при ишемическом инсульте / Е.А. Петрова, М.М. Таяншан // Вестник аритмологии. – 2000 – № 17. – С. 9–10.
83. Психические расстройства у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / В.Н. Краснов [и др.] // Соц. и клин. психиатрия. – 1993. – Вып. 1. – С. 5–20.
84. Радиационная защита населения при реагировании на чернобыльскую аварию / Л.А. Ильин [и др.] // Чернобыль 20 лет спустя. Стратегия восстановления и устойчивого развития

- пострадавших регионов» : материалы международной конференции 19-21 апр. 2006 г., Минск. – Минск : Беларусь. – 2006. – С. 74–88.
85. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / Ф.Т. Агеев [и др.] // Сердечная Недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 112–115.
 86. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний : руководство для практикующих врачей / Е.И. Чазов [и др.] ; под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. – М. : Литтерра, 2005. – 972 с.
 87. Свистов Д.В. Оценка текущего тонуса резистивных сосудов бассейна средней мозговой артерии при помощи компрессионного теста / Д.В. Свистов, В.Е. Парфенов, К.Н. Храпов // Международный симпозиум по транскраниальной доплерографии и интраоперационному мониторингу : научные сообщения. – СПб., 1995. – С. 56–59
 88. Северов М.В. Современные представления о стеатозе печени и неалкогольном стеатогепатите как вариантах неалкогольной жировой болезни печени / М.В. Северов // Клинич. гепа-тол. – 2007. – Т. 1. – С. 20–24.
 89. Синкопальные состояния в клинической практике / А.В. Барсуков [и др.]. – СПб. : ЭЛБИ-СПб. – 2009. – 336 с.
 90. Скоромец А.А. Эпидемиология инсультов, организация медицинской помощи и практические рекомендации по ее совершенствованию / А.А. Скоромец, В.В. Ковальчук // Сосудистая патология нервной системы / под ред. М.М. Одинака, А.Н. Кузнецова. – СПб., 1998. – С. 216–218.
 91. Состояние сосудистого, тромбоцитарного гемостаза и микроциркуляции у больных артериальной гипертонией / Р.А. Кириченко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 4. – С. 21–28.
 92. Сосудистые заболевания головного мозга / М.М. Одинак [и др.]. – СПб. : Гиппократ, 1997. – 160 с.
 93. Сравнительная оценка эффективности биофлавоноидов Диквертина и Танакана в комплексной терапии СД типа 2 / Л.В. Недосугова [и др.] // Клинич. фармакол. и тер. – 2000. – № 4. – С. 65–67.

94. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 256 с.
95. Суслина З.А. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия / З.А. Суслина, М.М. Танащян, В.Г. Ионова. – М. : Мед. книга, 2005. – 248 с.
96. Телмисартан – эффективное средство для лечения метаболического синдрома / В.Б. Мычка [и др.] // Клинич. мед. – 2007. – Т. 85, № 4. – С. 78–79.
97. Тихомирова О.В. Допплерографическая диагностика в остром периоде ишемического инсульта / О.В. Тихомирова. – СПб. : Sky Graphics, 2000. – 90 с.
98. Торубаров Ф.С. К вопросу о влиянии малых доз ионизирующей радиации на развитие сосудистых заболеваний головного мозга / Ф.С. Торубаров, М.К. Николаев, М.Ю. Дробот // Журн. невропатол. и психиатр. – 1991. – № 11. – С. 52–55.
99. Торубаров Ф.С. Психологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС / Ф.С. Торубаров, О.В. Чинкина // Клин. мед. – 1991. – Том 69, № 11. – С. 24–28.
100. Тюрина Т. В. Особенности нейрокардиогенных обмороков разных типов у больных с нарушениями регуляции артериального давления / Т.В. Тюрина // Вестник аритмологии. – 2005. – № 37. – С. 14–19.
101. Федин А.И. Антиоксидантная терапия нарушений мозгового кровообращения / А.И. Федин, С.А. Румянцева // Лечение нервных болезней. – 2001. – № 2. – С. 7–12.
102. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М. : Медиа Сфера, 1998. – 345 с.
103. Физиология системы гемостаза / В.П. Балуда [и др.]. – М., 1995. – 350 с.
104. Физическая работоспособность мужчин, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, в отдаленном периоде / Н.Р. Палеев [и др.] // Кардиология. – 1994. – Т. 34, № 5–6. – С. 35–38.

105. Фомин И.В. Артериальная гипертония в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? / И.В. Фомин // Сердце. – 2007. – Том 6, № 3. – С. 1–6.
106. Формирование остеопенического синдрома и возрастной дефицит андрогенов у мужчин-ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС / Л.Б. Дрыгина [и др.] // Медико-биол. и соц.-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2008. – № 3. – С. 46–51.
107. Хейль В. Референтные пределы у взрослых и детей. Преаналитические предосторожности / В. Хейль, Р. Коберштейн, Б. Цавта. – М. : Лабпресс, 2001. – 60 с.
108. Хирманов В.Н. Артериальные гипотензии / В.Н. Хирманов, А.М. Игнашов, Т.В. Тюрина // Болезни сердца / под ред. Р. Г. Оганова, И. Г. Фоминой. – М. : Литтерра, 2006 – С. 203–260.
109. Хирманов В.Н. Трое против одного: метаболический синдром, возрастной гипогонадизм и эректильная дисфункция / В.Н. Хирманов, А.А. Гурчин // Фарматека. – 2008. – Т. 20, № 174. – С. 23–27.
110. Хирманов В.Н. Гипертоническое сердце (структурные и функциональные изменения сердца у больных артериальной гипертензией) / В.Н. Хирманов // НИИ Кардиологии МЗ России – 20 лет работы. – СПб., 2000. – С. 77–87.
111. Хирманов В.Н. Факторы риска: микроальбуминурия / В.Н. Хирманов // Тер. арх. – 2004. – Т. 76, № 10. – С. 78–84.
112. Хирманов В.Н. Эректильная дисфункция и сердечно-сосудистый континуум / В.Н. Хирманов // Фарматека. – 2005. – Т. 13, № 108. – С. 26–31.
113. Чазов Е.И. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / Е.И. Чазов [и др.] // Кардиология. – 2007. – № 3. – С. 28 – 37.
114. Чазова И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка. – М. : Медиа Медика. – 2004. – 164 с.
115. Чазова И.Е. Первые результаты Российской программы «Апрель» (Эффективность применения акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериаль-

- ной гипертонией) / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Ожирение и метаболизм. – 2005. – Т. 1, № 3. – С. 13–21.
116. Черток В.М. Иннервация пиальных артерий разного диаметра человека при атеросклерозе / В.М. Черток, Ю.И. Пиголкин // Журн. невропатол. и психиатр. – 1990. – № 12. – С. 43–46.
117. Шантырь И.И. Состояние здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (по материалам Северо-Западного регионального центра Российского государственного медико-дозиметрического регистра) / И.И. Шантырь, О.М. Астафьев, Н.В. Макарова. – СПб., 2002. – 113 с.
118. Шестакова М.В., Брескина О.Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению / М.В. Шестакова, О.Ю. Брескина // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 10. – С. 56–62.
119. Шимохина Н.Ю. Состояние гемостаза, метаболическая активность тромбоцитов и прогнозирование повторных цереброваскулярных осложнений тромботического характера у сердечно-сосудистых больных в остром периоде ишемического инсульта / Н.Ю. Шимохина, М.М. Петрова, А.А. Савченко // Клинико-лабораторный консилиум. – 2010. – № 4. – С. 102–106.
120. Шляхто Е.В. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, В.А. Цырлин. – СПб : Медицинское издательство, 2008. – 312 с.
121. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е.В. Шмидт // Журн. невропатол. и психиатр. – 1985. – № 9. – С. 1284–1288.
122. Шутов А.А. Вегетативные нарушения в формировании клинических проявлений начальных форм сосудистых поражений головного мозга / А.А. Шутов, Л.В. Пустоханова // Журн. невропатол. и психиатр. – 1992. – С. 5–12.
123. Ярема Н.И. Изменение активности антиоксидантных ферментов у больных гипертонической болезнью / Н.И. Ярема, Г.Г. Коновалова, В.З. Ланкин // Кардиология. – 1992. – Т. 32, № 3. – С. 46–48.

124. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial / C.J. Pepine [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290, N 21. – P. 2805–2816.
125. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome / T. Nakagawa [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006. – Vol. 290, N 3. – P. F625–F631.
126. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group / P.W. Serruys [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331, N 8. – P. 489–495.
127. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications / O.C. Marroquin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 342–352.
128. A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope / W. Kapoor [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1983 – Vol. 309. – P. 197–204.
129. A short burst of oxygen radicals at reflow induces sustained release of oxidized glutathione from postischemic heart / I. Tritto [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine*. – 1998. – Vol.24, N 2. – P. 290–297.
130. Abnormal cardiac anatomy and physiology / D. Horstkotte [et al.] // *Trombosis, Embolism and Bleeding*. – 1992. – Vol. 251. – P. 31–69.
131. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance – the STOP-NIDDM Trial / J.L. Chiasson [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290. – P. 486–494.
132. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) / E.M. Antman [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, N 5. – P. 588–636.

133. Acute surgical and endovascular therapy for stroke: especially patients with brain infarction / J. Niwa [et al.] // *No Shinkei Geka.* – 2000. – Vol. 28, N 6. – P. 499–504.
134. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360, N 9349. – P. 1903–1913.
135. Alberti K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet // *Diabet. Med.* – 1998. – Vol. 15, N 7. – P. 539–553.
136. Am. College of Physicians. The effect of diet and exercise or Metformin on the metabolic syndrome / Am. College of Physicians // *A.H.J.* – 2005. – Vol. 142, N 8. – P. 1–42.
137. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents / A. Kastrati [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 1030–1039.
138. Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME) / D.A. Morrison [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38, N 1. – P. 143–149.
139. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients / Antithrombotic Trialists' Collaboration // *B.M.J.* – 2002. – Vol. 324, N 7329. – P. 71–86.
140. Arboix A. A study of lacunar infarcts based on analysis of the main anatomopathological series in the literature / A. Arboix, J.L. Martí-Vilalta // *Rev. Neurol.* – 1998. – Vol. 26, N 3. – P. 365–367.

141. Are Hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? / J. Lodder [et al.] // *Stroke*. – 1990. – Vol. 21, N 3. – P. 375 – 381.
142. Azzawi M., Hasleton P. Tumor necrosis factor alpha and cardiovascular system: its role in cardiac allograft and heart disease / M. Azzawi, P. Hasleton // *Cardiovasc. Res.* – 1999. – P. 850–900.
143. Baker W.L., Couch K.A. Azithromycin for the secondary prevention of coronary artery disease: a meta-analysis / W.L. Baker, K.A. Couch // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2007. – Vol. 64. – P. 830–836.
144. Balkau B., Charles M.A. Comment on the provisional report from The WHO Consultation. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR) / B. Balkau, M.A. Charles // *Diabet. Med.* – 1999. – Vol. 16. – P. 442–443
145. Bannister R., Mathias C. Introduction and classification of autonomic disorders / R. Bannister, C. Mathias // *Autonomic failure* / C.J. Mathias., R. Bannister R., eds. – 4th edn. – Oxford : Oxford University Press, 1999. – P. xvii–xxii.
146. Barinagarrementeria F. Stroke in very old people / F. Barinagarrementeria, C. Cantu // *Cerebrovasc Dis.* – 2000. – Vol. 10, suppl. 2. – P. 36.
147. Baum M. Role of the kidney in the prenatal and early postnatal programming of hypertension / M. Baum // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2010. – Vol. 298, N 2. – P. F235–F247.
148. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients / K. Jamerson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2417–2428.
149. Bennett B. The fibrinolytic system and thrombosis / B. Bennett // *Lancet*. – 1993. – Vol. 241. – P. 64–74.
150. Berliner J.A. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis / J.A. Berliner, J.W. Heineke // *Free Radical Biology & Medicine*. – 1996. – Vol. 20, N 5. – P. 707–727.
151. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome / J. Castillo [et al.] // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 520–526.
152. Bravata D.M. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery by-

- pass graft surgery / D.M. Bravata // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 147. – P. 703–716.
153. Cacciatore A., Russo L.S. Lacunar infarction as an embolic complication of cardiac and arch angiography / A. Cacciatore, L.S. Russo // *Stroke.* – 1991. – Vol. 22. – P. 1603–1605.
154. Campeau L. Grading of angina pectoris / L. Campeau // *Circulation.* – 1976. – Vol. 54, N 3. – P. 522–523.
155. Captopril and the effect of interferon gamma on monocytes / M. Samsonov [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1993. – Vol.153. – P. 1138–1142.
156. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study / S.J. Kittner [et al.] // *Neurology.* – 1998. – Vol.50, N 4. – P.890–894.
157. Cerebral tomographic findings in patients undergoing carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: short-term and long-term implications / P. Cao [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 1999. – Vol. 26, N 6. – P. 995–1005.
158. Chandrasekar B. Induction of proinflammatory cytokines and antioxidant enzyme gene expression following brief myocardial ischemia / B. Chandrasekar, J.T. Colston, G.L. Freeman // *Clin. and Exp. Immunol.*– 1997.– Vol. 108.– P.346–351.
159. Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)/ A. Festa [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P .42–47.
160. Chua C.C. Upregulation of vascular endothelial growth factor by H₂O₂ in rat heart endothelial cells / C.C. Chua, R.C. Hamdy, B.H.L. Chua // *Free Radical Biology & Medicine.* – 1998. – Vol. 25, N 8. –P. 891–897.
161. Ciolino H.H., Levine R.D. Modification of proteins in endothelial cell death during oxidative stress / H.H. Ciolino, R.D. Levine // *Free Radical Biology & Medicine.* – 1997. – Vol. 22, N 7. – P. 1277–1282.
162. Clarithromycin for 2 weeks for stable coronary heart disease: 6-year follow-up of the CLARICOR randomized trial and updated meta-analysis of antibiotics for coronary heart disease / C. Gluud [et al.] // *Cardiology.* – 2008. – Vol. 111. – P. 280–287.

163. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial / H.P. Adams [et al.] // *Stroke*. – 1993. – Vol. 24. – P. 35–41.
164. Collins R. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease / R. Collins, S. MacMahon // *Br. Med. Bull.* – 1994. – Vol. 50. – P. 272–298.
165. Colucci W.S. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure / W.S. Colucci // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 80, N 11A. – P. 15L–25L.
166. Cornelissen V.A., Fagard R.H. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials / V.A. Cornelissen, R.H. Fagard // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23, N 2. – P. 251–259.
167. Cornelissen V.A., Fagard R.H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors / V.A. Cornelissen., R.H. Fagard // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46, N 4. – P. 667–675.
168. Comparison of clinical and neuroradiological findings in first-ever stroke: a population-based study / A. Lindgren [et al.] // *Stroke*. – 1994. – Vol. 25. – P. 1371–1377.
169. Comparison of Doppler CO2 test, patterns of infarction in CCT, and clinical symptoms in carotid artery occlusions / B. Kleiser B. [et al.] // *Neurosurg-Rev.* – 1991. – Vol.14, N 4. – P.267–269.
170. Contribution of arterial blood pressure to the clinical expression of lacunar infarction / A. Chamorro [et al.] // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27, N 3. – P. 388–392.
171. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial / J.F. Potter [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8. – P. 48–56.
172. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II) // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 1082–1089.
173. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample / S.A. Hall [et al.] // *J.*

- Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, N 10. – P. 3870–3877.
174. Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: prospective evidence from the Caerphilly study / G.D. Smith [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, N 3. – P. 332–340.
 175. Deen D. Metabolic syndrome: time for action / D. Deen // *Am. Fam. Physician*. – 2004. – Vol. 69, N 12. – P. 2875–2882.
 176. Dependency of blood flow velocity in middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure – transcranial ultrasound doppler study / T. Markwalder [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1984. – N 4. – P. 368–372.
 177. Derouesne C. Cerebral lacunae: still under debate / C. Derouesne, J. Poirier // *Rev. Neurol (Paris)*. – 1999. – Vol. 155, N 10. – P. 823–831.
 178. Determinants of spontaneous baroreflex sensitivity in a healthy working population / A. Kardos [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37. – P. 911–916.
 179. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset / J. Oliveira-Filho [et al.] // *Neurology*. – 2003. – Vol. 61. – P. 1047–1051.
 180. Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging / N.R. Bryan, L.M. Levy, W.D. Whitlow [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 1991. – Vol. 12. – P. 611–620.
 181. Diamond G.A. A clinically relevant classification of chest discomfort / G.A. Diamond // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1983. – Vol. 1. – P. 574.
 182. Díez J.J., Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease / J.J. Díez, P. Iglesias. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 148, N 3. – P. 293–300.
 183. Diffusion-weighted echo planar imaging of acute brain infarction: a preliminary report / H. Yamada [et al.] // *Neurol. Med. Chir.* – 1999. – Vol. 39, N 13. – P. 913–921.
 184. Diffusion-weighted MRI in patients with occlusive cerebrovascular disease: the initial DWI findings within 6 hours after onset / T. Inagaki [et al.] // *No Shinkei Geka*. – 2000. – Vol. 28, N 4. – P. 329–336.
 185. Dixon J.B. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese

- / J.B. Dixon, P.S. Bhathal, P.E. O'Brien // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 121. – P. 91–100.
186. Does a change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II / F. Boutitie [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1543–1553.
 187. Donnan G.A. A prospectiv study of lacunar infarction using computerized tomography / G.A. Donnan, B.M. Tress, P.F. Bladin // *Neurology*. – 1982. – Vol. 32. – P. 49–56.
 188. Drug-eluting coronary stents-promise and uncertainty / G.D. Curfman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 1059–1060.
 189. Drug-eluting stents versus bare-metal stents in diabetic patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: a pooled analysis of individual patient data from seven randomized trials / R. Iijima [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2009. – Vol. 62. – P. 354–364.
 190. Dynamic CT perfusion imaging of acute stroke T. Mayer T. [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 2000. – P. 1441–1449.
 191. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement / V. Dzau, E. Braunwald // *Am. Heart J.* – 1991. – Vol. 121, N 4, Pt 1. – P. 1244–1263.
 192. Eckel R.H. The metabolic syndrome / R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365, N 9468. – P. 1415–1428.
 193. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial / L.J. Appel [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289, N 16. – P. 2083–2093.
 194. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group / L. Hansson [et al.] // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351, N 9118. – P. 1755–1762.
 195. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment

- (ACTION trial): randomized controlled trial / P.A. Poole-Wilson [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P. 849–857.
196. Effects of TNF- α on [Ca²⁺]_i and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes / J.L. Goldhaber [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 271. – P. H1449–H1455.
 197. Eliasziw M. The cases and risk of stroke in subjects with an asymptomatic internal carotid artery/ M. Eliasziw, D. Inzitary, P. Gates // *Cerebrovasc. Dis.* – 2000. – Vol. 10, suppl. 2. – P. 59.
 198. Erectile dysfunction and its influence on quality of life in patients with essential hypertension / T. Kushiro [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18, N 3. – P. 427–430.
 199. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease / I.M. Thompson [et al.] // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294, N 23. – P. 2996–3002.
 200. Erectile dysfunction and testosterone deficiency / M. Blute [et al.] // *Front. Horm. Res.* – 2009. – Vol. 37. – P. 108–122.
 201. Erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea: an early sign of nerve involvement / F. Fanfulla [et al.] // *Sleep*. – 2000. – Vol. 23. – P. 775–781.
 202. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 / European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee // *Cerebrovasc Dis.* – 2008. – Vol. 25. – P. 457–507.
 203. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults / G.E. Duncan [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 557–562.
 204. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486–2497.
 205. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness / S.C. Day [et al.] // *Am. J. Med.* – 1982. – Vol. 73. – P. 15–23.

206. Fagard R.H. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training / R.H. Fagard // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2006. – Vol. 33, N 9. – P. 853–856.
207. Fang J. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey / J. Fang, M.H. Alderman // *JAMA.* – 2000. – Vol. 283, N 18. – P. 2404–2410.
208. First-pass quantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable penumbra in acute stroke patients treated with intraarterial therapy / P.W. Schaefer [et al.] // *Am J Neuroradiol.* – 2006. – Vol. 27, N 1. – P. 20–25.
209. Fisher C.M. Lacunar infarcts – a review / C.M. Fisher // *Cerebrovasc. Dis.* – 1991. – Vol. – P. 311–320.
210. Fisher C.M. A lacunar stroke: the dysarthria-clumsy hand syndrome / C.M. Fisher // *Neurology.* – 1967. – Vol. 17. – P. 614–617.
211. Fisher C.M. Ataxic hemiparesis: a pathologic study / C.M. Fisher // *Arch. Neurol.* – 1978b. – Vol. 35. – P. 126–128.
212. Fisher C.M. Capsular infarcts: the underlying vascular lesion / C.M. Fisher // *Arch. Neurol.* – 1979. – Vol. 36. – P. 65–73.
213. Fisher C.M. Lacunes – small, deep cerebral infarcts / C.M. Fisher // *Neurology.* – 1965b. – Vol. 15. – P. 774–784.
214. Fisher C.M. Pure sensory stroke involving face, arm and leg / C.M. Fisher // *Neurology.* – 1965a. – Vol. 15. – P. 76–80.
215. Fisher C.M. Thalamic pure sensory stroke: a pathologic study / C.M. Fisher // *Neurology.* – 1978a. – Vol. 28. – P. 1141–1144.
216. Fitzsimmons B.F.M. Cerebrovascular disease: ischemic stroke / B.F.M. Fitzsimmons // *Current neurology* / edited by J.C.M. Brust. – New-York. – 2007. – P. 100–125.
217. Gaby A.R. Adverse Effects of Dietary Fructose / A.R. Gaby // *Alternative Medicine Review.* – 2005. – Vol. 10, N 4. – P. 294–306.
218. Grisham M.B. Modulation of leukocyte-endothelial endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease / M.B. Grisham, D.N. Granger, D.J. Lefer // *Free Radical Biology & Medicine.* – 1998. – Vol. 25, N 4/5. – P. 404–433.

219. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline / R.L. Sacco [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. e409–e449.
220. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes / J.P. Bassand [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, N 13. – P. 1598–1660.
221. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups : The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists / H.P. Adams [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 478–534.
222. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, N 12. – P. 1462–1536.
223. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – Update. – 2004 / M. Brignole M. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 2054–2072.
224. Gurbuz N. Hypogonadism and erectile dysfunction: an overview / N. Gurbuz, E. Mammadov, M.F. Usta // *Asian. J. Androl.* – 2008. – Vol. 10, N 1. – P. 36–43.
225. Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis / B. Gustafson // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2010. – Vol. 17, N 4. – P. 332–341.
226. Hanefeld M. Das metabolische Syndrome / M. Hanefeld, W. Leonhardt W. // *Deutsch. Ges. Wes.* – 1980. – Vol. 36. – P. 545–551

227. He F.J. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health / F.J. He, G.A. MacGregor // *J. Hum. Hypertens.* – 2002. – Vol. 16, N 11. – P. 761–770.
228. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial / K. Fox [et al.] // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372. – P. 817–821.
229. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (review) / I. Palomo [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2006. – Vol. 18, N 5. – P. 969–974.
230. High dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack / P. Amarenco [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 549–559.
231. High-intensity transient signals in patients with cerebral ischemia / M. Daffertshofer [et al.] // *Stroke.* – 1996. – Vol. 27, N 10. – P. 1844–1849.
232. Hojer-Pedersen E. Effect of acetazolamide on cerebral blood flow in subacute and chronic cerebrovascular disease / E. Hojer-Pedersen // *Stroke.* – 1987. – Vol. 18. – P. 887–891.
233. Hypertension, erectile dysfunction, and occult sleep apnea / M. Hirshkowitz [et al.] // *Sleep.* – 1989. – Vol. 12. – P. 223–232.
234. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis / S.Y. Kim [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2010. – Vol. 62, N 2. – P. 170–180.
235. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis / S.Y. Kim [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 61, N 7. – P. 885–892.
236. Identification of Penumbra and Infarct in Acute Ischemic Stroke Using Computed Tomography Perfusion–Derived Blood Flow and Blood Volume Measurements / B.D. Murphy [et al.] // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37. – P. 1771–1777.
237. Improved clinical outcome after widespread use of coronary-artery stenting in Canada / J.M. Rankin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341, N 26. – P. 1957–1965.
238. In men older than 70 years, total testosterone remains stable while free testosterone declines with age. *The Health in Men*

- Study / B.B. Yeap [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 156, N 5. – P. 585–594.
239. Increased plasma levels of lipid hydroperoxides in patients with ischemic stroke / M.C. Polidori [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine.* – 1998. – Vol. 25, N4/5. – P. 561–567.
240. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations / C. Wang [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159, N 5. – P. 507–514.
241. Is erectile dysfunction an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke? / A. Ponholzer [et al.] // *Eur. Urol.* – 2005. – Vol. 48, N 3. – P. 512–518.
242. Ivanov V.K. Late cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia / V.K. Ivanov // *Health Phys.* – 2007. – Vol. 93, N 5. – P. 470–479.
243. Kannel W., Belanger A. Epidemiology of heart failure / W. Kannel, A. Belanger // *Am. Heart J.* – 1991. – Vol. 121, N 3, Part 1. – P. 951–957.
244. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension / N.M. Kaplan // *Arch. Intern. Med.* – 1989. – Vol. 149. – P. 1514–1520.
245. Kapoor W.N., Hanusa B. Is syncope a risk factor for poor outcomes? Comparison of patients with and without syncope / W.N. Kapoor, B. Hanusa // *Am J Med.* – 1996. – Vol. 100. – P. 646–655.
246. Keli S. Predictive value of repeated systolic blood pressure measurements for stroke risk: the Zutphen Study / S. Keli, B. Bloemberg, D. Kromhout // *Stroke.* – 1992. – Vol. 23. – P. 347–351.
247. Kil H.Y., Zhang J., Piantadosi C.A. Brain temperature alters hydroxyl radical production during cerebral ischemia/reperfusion in rats / H.Y. Kil, J. Zhang, C.A. Piantadosi // *J. Cereb. Blood flow Metab.* – 1996. – Vol. 16. – P. 100–106.
248. Klotz E. Perfusion measurements of the brain: using dynamic CT for the quantitative assessment of cerebral ischemia in acute stroke / E. Klotz, M. Konig // *Eur. J. Radiol.* – 1999. – Vol. 30, N 3. – P. 170–184.

249. Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure / E. Krishnan // *Circ. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 2, N 6. – P. 556–562.
250. Lacunar infarction, hypertension and diabetes: the end of myth? / I. Henriques et [al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2000. – Vol. 10, suppl.2. – P. 39.
251. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study / W.T. Longstreth [et al.] // *Arch. Neurol.* – 1998. – Vol.55, N 9. – P.1217–1225.
252. Laloux P. Lacunar infarction due to cholesterol emboli / P. Laloux, J.M. Brucher // *Stroke.* – 1991. – P. 1440 – 1444.
253. Laughlin G.A. Low serum testosterone and mortality in older men / G.A. Laughlin, E. Barrett-Connor, J. Bergstrom // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, № 1. – P. 68–75.
254. Ledwoyn A. Lipid peroxidation and atherosclerosis / A. Ledwoyn // *Clinica Chimica Acta.* – 1986. – Vol. 155. – P. 275–284.
255. Levy D. Left ventricular hypertrophy. Epidemiological insights from the Framingham Heart Study/ D. Levy // *Drugs.* – 1988. – Vol. 56, Suppl. 5. – P. 1–5.
256. Long Term follow-up of asymptomatic carotid stenosis / V. Beletsky V. [et al.] // *Stroke.* – 2000. – Vol. 10, suppl. 2 – P. 103. Abstracts.
257. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing / P.E. Peppard [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 2000. – Vol. 284. – P. 3015–3021.
258. Low serum testosterone and mortality in male veterans / M.M. Shores [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166, N 15. – P. 1660–1665.
259. Mackenzie H.S. Congenital oligonephropathy: The fetal flaw in essential hypertension? / H.S. Mackenzie, E.V. Lawler, B.M. Brenner // *Kidney Int. Suppl.* – 1996. – Vol. 55. – P. S30–S44.
260. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology / Van de

- Werf F. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, N 23. – P. 2909–2945.
261. Manolis A. Does vasopressin interfere with left ventricular hypertrophy? / A. Manolis // *Clin. & Exp. Hipertens.* – 1993. – Vol. 15. – P. 539–555.
262. Markus H. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus / H. Markus, S. Harrison // *Stroke.* – 1992. – Vol. 23. – P. 668–673.
263. Mathias C. Autonomic disorders and their recognition / C. Mathias // *New Engl. J. Med.* – 1997 – Vol. 336. – P. 721–724.
264. Mechanism involved in the contactation of endothelial cells by hydrogen peroxide / S. Lopez-Ongil [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine.* – 1999. – Vol. 26, N 5/6. – P.501–510.
265. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina / P.A. Heidenreich [et al.] // *JAMA.* – 1999. – Vol. 281, N 20. – P. 1927–1936.
266. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope / A. Fitzpatrick [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1991 – Vol. 17. – P. 125–130.
267. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension / R. Pedrinelli [et al.] // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 14–18.
268. Microembolic signals with serial transcranial Doppler monitoring in acute focal ischemic deficit. A local phenomenon? / M. Del Sette [et al.] // *Stroke.* – 1997. – Vol. 28, N 7. – P. 1311–1313.
269. Modrego P.J., Labrador F.T., Torres N.J. Silent brain infarctions in patients with coronary heart disease. A Spanish population survey / P.J. Modrego, F.T. Labrador, N.J. Torres // *J. Neurol.* – 1998. – Vol. 245, N 2. – P. 93–97.
270. Monteiro R., Azevedo I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome / R. Monteiro, I. Azevedo // *Mediators Inflamm.* – 2010. – Vol. 2010. pii: 289645.
271. Montorsi F. Testosterone and sleep-related erections: an overview / F. Montorsi, M. Oettel // *J. Sex. Med.* – 2005. – Vol. 2, N 6. – P. 771–84.

272. MR imaging of cerebral ischemia: findings in the first 24 hours / W.T. Yuh [et al.] // *Am. J. Neuroentgenol.* – 1991. – Vol. 12. – P. 621–629.
273. Multivessel coronary revascularization in patients with and without diabetes mellitus: 3-year follow-up of the ARTS-II (Arterial Revascularization Therapies Study-Part II) trial / J. Daemen J. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1957–1967.
274. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification / A.S. Levey [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139, N 2. – P. 137–47.
275. Neel J.V. Diabetes mellitus: a ‘thrifty’ genotype rendered detrimental by progress? / J.V. Neel // *Am. J. Hum. Genet.* – 1962. – Vol. 14. – P. 352–362.
276. Noguchi K. Diffusion-weighted echo-planar MRI of lacunar infarcts / K. Noguchi, T. Nagayoshi, N. Watanabe // *Neurorediology.* – 1998. – Vol.40, N 7. – P. 448–451.
277. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome / G. Marchesini [et al.] // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37. – P. 917– 923.
278. Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individual and patients with internal carotid artery occlusions / E.B. Ringelstein [et al.] // *Stroke.* – 1988. – Vol. 19. – P. 963–969.
279. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events / ONTARGET Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1547–1559.
280. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease / W.E. Boden [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 1503–1516.
281. Outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke / D. Inzitary [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2000. – Vol.10, suppl.2 – P. 94.
282. Outcomes and complications with off-label use of drug-eluting stents: results from the STENT (Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies) group / B.R. Brodie [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2008. – Vol. 1. – P. 405–414.

283. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial / S. Julius, S.E. Kjeldsen [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363, N 9426. – P. 2022–2031.
284. Overell J.R. Association between carotid disease and ipsilateral lacunar stroke / J.R. Overell, I. Sim, K.R. Lee // *Cerebrovasc Dis*. – 2000. – Vol. 10, suppl. 2. – P. 42.
285. Pathogenesis, diagnosis and epidemiology of stroke / C. Fieschi [et al.] // *CNS Drugs*. – 1998. – Vol. 9, suppl. 1. – P. 1–9.
286. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity / H.E. Bays [et al.] // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2008. – Vol. 6, N 3. – P. 343–368.
287. Patients with symptomatic carotid artery occlusion: prognostic value of hemodynamic characteristics / C.J.M. Klijn [et al.] // *Cerebrovasc. Dis*. – 2000. – Vol. 10, suppl. 2 – P. 34.
288. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Canau [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 1550–1558.
289. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis / T.A. Trikalinos [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – P. 911–918.
290. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease / P.W. Serruys [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 961–972.
291. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry / S.P. Sedlis [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40, N 9. – P. 1555–1566.
292. Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke / M. Koenig [et al.] // *Radiology*. – 1998. – Vol. 209, N 1. – P. 85–93
293. Polynitroxylated hemoglobin-based oxygen carrier: inhibition of free radical-induced microcirculatory dysfunction / R.K.

- Saetzler [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine*. – 1999. – Vol.27, N 1/2. – P. 1–6.
294. Prevalence and predictors of nocturia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome – a retrospective study / I.A. Hajduk [et al.] // *Sleep*. – 2003. – Vol. 26. – P.61–64.
295. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men / A.B. Araujo [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, N 11. – P. 4241–4247.
296. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlöf [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.
297. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at time of emergency room admission, in acute stroke patients / M. Wintermark [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2002. – N 4. – P. 417–432.
298. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X) / S.M. Haffner [et al.] // *Diabetes*. – 1992. – Vol. 41, N 6. – P. 715–722.
299. Psychological risk factors and the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study / B.E. Cohen [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2010. – Vol. 175. – P. 133–137.
300. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003 / Y. Shimizu [et al.] // *BMJ*. – 2010. – Vol. 340. – P. b5349.
301. Reaven G.M. Pathophysiology of Insulin Resistance in Human Disease / G.M. Reaven // *Phys. Rev.* – 1995. – Vol. 75, N 486. – P. 473–486.
302. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
303. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study / P. Verdecchia [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36, N 6. – P. 1072–1078.

304. Renin-angiotensin system involvement in pressure-overload cardiac hypertrophy in rats / K. Baker K. [et al.] // *Am.J. Physiol.* – 1990. – Vol. 259. – P. H324–H332.
305. Risk factors for stroke in middle aged British men / A.G. Shaper [et al.] // *Br. Med. J.* – 1991. – Vol. 302. – P. 1111–1115.
306. Risk stratification of patients with syncope / T.P. Martin [et al.] // *Ann. Emerg. Med.* – 1997. – Vol. 29. – P. 459–466.
307. Role of renin-angiotensin system blockade in atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension / D.G. Hackam [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 50. – P. 998–1003.
308. Rosen G.M. Free radical and phagocytic cells / G.M. Rosen // *FASEB J.* –1995. – Vol. 9. – P. 200–209.
309. Rosén T. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism / T. Rosén, B.A. Bengtsson // *Lancet.* – 1990. – Vol. 336, N 8710. – P. 285–288.
310. Rowe J.W. Systolic hypertension in the elderly / J.W. Rowe // *N. Engl. J. Med.* – 1983. – Vol. 309. – P. 1246–1247.
311. Samsonov M., Nassonov E., Werner-Felmayer G. et al. Captopril and the effect of interferon gamma on monocytes // *Arch. Intern. Med.* – 1993. – Vol.153. –P.1138-1142.
312. Savage D.D. Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects / D.D. Savage, J.M. Drayer, W.L. Henry // *Circulation.* – 1979. – Vol. 59. – P. 623–632.
313. Schwalm T. Modern tilt table testing and non-invasive monitoring. Traditional and innovative applications in theory and practice / T. Schwalm. – Berlin : ABW Wissenschaftsverlag GmbH, 2006. – 151 p.
314. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study / J.H. Chen [et al.] // *Arthritis Rheum.* –2009. – Vol. 61, N 2. – P. 225–232.
315. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure / A.V. Chobanian [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 42, N 6. – P. 1206–1252.

316. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference) / J.B. Kostis [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96, N 2. – P. 313–21.
317. Shepard J.W. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea / J.W. Shepard // *Clin. Chest. Med.* – 1992. – Vol. 13. – P. 437–458.
318. Simmons Z. Cerebellar infarction: comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging / Z. Simmons, J. Biller, H. Adams // *Ann. Neurol.* – 1986. – Vol. 19. – P.291–293.
319. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery / J.W. Moses [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, N 14. – P. 1315–1323.
320. Statin treatment after a recent TIA or stroke: is effectiveness shown in randomized clinical trials also observed in everyday clinical practice? / H.F. Lingsma [et al.] // *Acta Neurologica Scandinavica.* – 2010. – Vol. 122, N 6. – P.15–20
321. Stroke caused by atrial fibrillation: an European challenge for 2000 / A. Lamassa [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2000. – Vol. 10, suppl. 2 – P. 59
322. Stroke subtypes in diabetics / G. Devuyst [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2000. – Vol. 10, suppl. 2. – P. 31.
323. Subcortical infarction: classification and Terminology / G.A. Donnan [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 1993. – Vol. 3. – P. 248–251.
324. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association : AHA Scientific Statement / G.W. Albers [et al.] // *Stroke.* – 1999. – Vol. 30. – P. 2502–2511.
325. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke: the Framingham Study / W.B. Kannel [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 1981. – Vol. 245. – P. 1225–1229.
326. Testosterone concentration in young patients with diabetes / A. Chandel [et al.] // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31, N 10. – P. 2013–2017.

327. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) / V.J. Dzau [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, N 25. – P. 2850–2870.
328. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions / V.J. Dzau [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, N 25. – P. 2871–2891.
329. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009) / T. Ogihara [et al.] // *Hypertens Res.* – 2009. – Vol. 32. – P. 3–107.
330. The metabolic syndrome / M.A. Cornier [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2008. – Vol. 29, N 7. – P. 777–822.
331. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K.G. Alberti [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1059–1062.
332. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project / J.M. Bamford [et al.] // *Stroke*. – 1987. – Vol. 18. – P. 545–551.
333. The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity and related disorders / R.A. Kenny [et al.] // *Heart*. – 2000 – Vol. 83 – P. 564–569.
334. The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil / Saenz de Tejada I. [et al.] // *Int. J. Impot. Res.* – 2001. – Vol. 13, N 5. – P. 282–290.
335. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers / V.K. Ivanov [et al.] // *Health Phys.* – 2006. – Vol. 90, N 3. – P. 199–207.
336. The triad of erectile dysfunction, hypogonadism and the metabolic syndrome / R. Shabsigh [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 62, N 5. – P. 791–798.
337. The usefulness of head-up tilt testing and hemodynamic investigations in the workup of syncope of unknown origin / F. Abi-Samra [et al.] // *PACE*. – 1988. – Vol. 11. – P. 1202–1214.

338. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction // Thygesen K., J.S. Alpert, H.D. White // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, N 20. – P. 2525–2538.
339. Tilt table testing for evaluation of neurally-mediated (cardioneurogenic) syncope: rationale and proposed protocols / D.G. Benditt [et al.] / *PACE.* – 1991. – Vol. 14. – P. 1528–1537.
340. Tissue factor in the atherosclerosis / E. Tremoli E. [et al.] // *Atherosclerosis.* – 1999. – Vol. 97. – P. 441–449.
341. Tonkin A.L. Drugs, toxins and chemicals that alter autonomic function / A.L. Tonkin, D.B. Frewin // *Autonomic failure* / C.J. Mathias, R. Bannister eds. – 4th edn. – Oxford : Oxford University Press, 1999. – P. 527–533.
342. Transcranial Doppler monitoring during head upright tilt table testing in patients with suspected neurocardiogenic syncope / G. Albina [et al.] // *Europace.* – 2004. – Vol. 6. – P. 63–69.
343. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention / C. Rosendorff [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 2761–2788.
344. Type and extent of hemispheric brain infarction and clinical outcome in early and delayed middle cerebral artery recanalization / E.B. Ringelstein [et al.] // *Neurology.* – 1992. – Vol. 42. – P. 289–298.
345. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study / M.J. Bos [et al.] // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37, N 6. – P. 1503–1507.
346. Value of non-invasive and invasive studies in patients with bundle branch block, syncope and history of myocardial infarction / B. Brembilla-Perrot [et al.] // *Europace.* – 2001 – Vol. 3, N 3. – P. 187–194.
347. Vardenafil restores erectile function to normal range in men with erectile dysfunction / H. Padma-Nathan H. [et al.] // *J. Sex. Med.* – 2007. – Vol. 4, N 1. – P. 152–161.

348. Vemmos K. Blood pressure monitoring in acute stroke subtype / K. Vemmos, A. Synetos, K. Takis // *Cerebrovasc. Dis.* – 2000. – Vol. 10, suppl. 2. – P. 70.
349. Weber K. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors / K. Weber, C. Brilla, J. Janicki // *Cardio-vasc. Res.* – 1993. – Vol. 27. – P.341–348.
350. Wiernsperger N. Fructose and Cardiometabolic Disorders: The Controversy Will, and Must, Continue / N. Wiernsperger, A. Geloen, J.-B. Rapin // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2010. – Vol. 65, N 7. – P. 729–738.

Сайты:

351. Всероссийское научное общество кардиологов. – Режим доступа: <http://www.cardiosite.ru>.
352. Российское общество специалистов по сердечной недостаточности. – Режим доступа: <http://ossn.ru>.
353. Российский центр атеросклероза. – Режим доступа: <http://athero.ru>.
354. Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: <http://www.who.int>.
355. Международный интернет-ресурс кардиологической информации inCirculation. – Режим доступа: <http://www.incirculation.net>

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 3.5.2

**Лекарства для внутривенного применения с целью купирования
осложненных гипертонических кризов**

Лекарственные препараты	Механизм действия	Предпочтительные показания	Дозы	Начало и длительность эффекта		Побочные эффекты и основные <i>противопоказания</i>
				Начало (мин)	Длительность (ч)	
Эналаприлат	Ингибция ангиотензинпревращающего фермента с подавлением активности ренин-ангиотензиновой системы, вазодилатация – снижение периферического сопротивления	Сердечная недостаточность, острая гипертоническая энцефалопатия	Внутривенное введение 1,25 мг за 5 мин, возможно повторное введение каждые 6 ч в дозе, большей на 1,25 (до 5 мг)	15	6	Возможно провоцирование почечной недостаточности и гиперкалиемии – главным образом при реноваскулярной гипертензии или гиповолемии. <i>Следует применять с осторожностью в периоперационном периоде</i>
Эсмолол (бревиблок)	Кардиоселективная β-адреноблокада – уменьшение частоты ритма и сократимости миокарда – уменьшение сердечного выброса	Острый коронарный синдром, при этом эсмолол используется в комбинации с нитроглицерином	Насыщающая доза – 500–1000 мкг/кг в течение 1 мин, затем инфузия 25–50 мкг/(кг • мин), скорость можно увеличивать на 25 мкг/(кг • мин) каждые 10–20 мин до 300 мкг/(кг • мин)	1	0,6–0,3 (дольше при анемии)	Побочные эффекты – типичные для кардиоселективных β-адреноблокаторов. <i>Исходное активное лечение β-адреноблока-торами, брадикардия, блокады проведения, декомпенсированная сердечная недостаточность</i>

Лабеталол	Сочетание неконкурентного α -адреноблолирующего и неселективного β -адреноблолирующего эффектов – уменьшение сердечного выброса и снижение периферического сопротивления	Большинство гипертонических кризов, кроме сопровождающихся острой сердечной недостаточностью	Вначале струйное введение 20 мг, повторные инъекции 20–80 мг или инфузия с возрастающей скоростью от 1–2 мг/мин. Максимальная кумулятивная доза – 300 мг/сут	5–10	3–6	Гипотензия, головокружение, тошнота и рвота; парестезии; шум в голове, бронхоспазм. <i>Сердечная недостаточность, бронхиальная астма, брадикардии и атриовентрикулярная блокада</i>
Никардипин	Блокада медленных кальциевых каналов (дилатация артериол) – снижение периферического сопротивления	Большинство гипертонических кризов, кроме сопровождающихся острой сердечной недостаточностью; при коронарной недостаточности требуется осторожность	5–15 мг/ч внутривенно струйно или капельно	5–10	0,25–0,5 до 4 и более	Головная боль, головокружение, ощущение прилива крови к лицу, тошнота, отеки, тахикардия, <i>Декомпенсированные коронарная и сердечная недостаточность</i>
Нифедипин (адалат)	Блокада медленных кальциевых каналов (дилатация артериол) – снижение периферического сопротивления, устранение коронарспазма	Большинство гипертонических кризов, кроме сопровождающихся острой сердечной недостаточностью. Эффективен при стенокардии Принцметала, в остальном	Внутривенные инфузии со скоростью 0,63–1,25 мг/ч	5–10	До 3–4	Головокружение, кардиалгии, тахикардия, <i>потливость, одышка, инъекционный флебит, кожные высыпания</i> <i>Декомпенсированные коронарная и сердечная недостаточность.</i> <i>Нельзя назначать вме-</i>

		при коронарной недостаточности требуется осторожность				<i>сте с рифампицином</i>
Клевидипин	Блокада кальциевых каналов (дилатация артериол) – снижение периферического сопротивления	Периоперационные гипертонические кризы	Внутривенные инфузии со скоростью 0,4–8,0мкг/(кг•мин) в 20 % липидном растворе для инфузии	2 (снижение систолического АД ≥ 15 % за 6–8 мин)	0,6–0,4	Довольно безопасен, не вызывает значительного снижения давления заполнения сердца и выраженной рефлекторной тахикардии. <i>Декомпенсированная коронарная и сердечная недостаточность</i>
Нитроглицерин (перлинганит)	В основном вызывает дилатацию вен, но в высоких дозах – и артерий. Артериальное давление снижается за счет снижения периферического сопротивления и сердечного выброса	В качестве вспомогательного средства при сочетании гипертонического криза с острым коронарным синдромом или отеком легких (в малых дозах и вместе с другими средствами)	Внутривенные инфузии с начальной скоростью 5–10 мг/мин, затем 50–100 мг/мин	2	0,6–0,3	Артериальная гипотензия, гипоксемия, метгемоглобинемия, тахикардия, тахифилаксия, головная боль. <i>Гипертоническая энцефалопатия, инсульты. Тяжелая цефалгия. Внутричерепная гипертензия. Закрытоугольная глаукома</i>
Нитропруссид натрия	Дилатация вен и артерий. Артериальное давление снижается за счет снижения периферического сопротив-	Большинство осложненных гипертонических кризов при необходимости быстро снизить очень высокое арте-	Внутривенные инфузии с начальной скоростью 0,5–10 мг/мин., затем 50–100 мг/мин.	Непосредственно после введения	1–2 мин.	Симптомы отравления тиоцинатами и цианидами; головная боль, тошнота и рвота, мышечный спазм, ощущение прилива крови к

	тивления и сердечного выброса	ри-альное давление и безуспешности других средств. Отек легких				лицу. <i>Внутричерепная гипертензия и почечная недостаточность – относительные противопоказания</i>
Фуросемид (лазикс)	Стимуляция экскреции натрия и воды, уменьшение объема циркулирующей крови, венодилатация, снижение давления заполнения левого желудочка	Сочетание гипертонического криза с острой левожелудочковой сердечной недостаточностью, отеками, задержкой жидкости, гиперволиемий, нефропатий с низкой активностью ренина-плазмы в плазме	20–100 мг внутривенно медленно	3–4	4	Гиповолемия, дисэлектролитемия, увеличение риска тромбозов. Ототоксичность. <i>Гиповолемические состояния, в том числе и острая почечная недостаточность, анурия, гипокалиемия</i>
Дибазол	Механизмы центрального и периферического гипотензивного действия изучены недостаточно	Нетяжелые гипертонические кризы (вспомогательное средство)	Внутривенное струйное введение (10–50 мг)	15–25	2–3	Обычно хорошо переносится и не имеет противопоказаний, кроме индивидуальной непереносимости
Магния сульфат	Физиологический антагонизм магния по отношению к кальцию. Дилатация артерий (в том числе мозговых), слабое гипотензивное действие.	В качестве вспомогательного средства при большинстве гипертонических кризов, особенно при острой гипертонической энцефалопатии, преэкламп-	Внутривенное инфузия в дозе 2000–6000 мг или медленная струйная инъекция до 1000 мг/мин (возможно внутримышечное введение в дозе	Сведения недостаточны		Атриовентрикулярная блокада, брадикардия, подавление дыхательного центра. <i>Тяжелая почечная недостаточность, дефицит кальция</i>

	Уменьшение проницаемости гематоэнцефалического барьера, нейропротективный эффект. Анальгетическое, слабое диуретическое действия	псии и эклампсии.	6000 мг, и дополнительная инфузия – 2000 мг/ч)			
Фенолдопам	Воздействие на периферические рецепторы допамина первого типа, вызывающее периферическую вазодилатацию	Большинство гипертонических кризов, острая гипертоническая энцефалопатия; острая почечная недостаточность, симпатические кризы	Вначале инфузия 0,1 мкг/(кг • мин), скорость можно увеличивать на 0,05–0,1 мкг/(кг • мин) до 1,6 мкг/(кг • мин)	5	0,5–1	Тошнота, головная боль, ощущение прилива крови к лицу. <i>Внутричерепная гипертензия. Закрытоугольная глаукома</i>
Фентоламин	Адреноблокада на пре- (α_2) и постсинаптическом (α_1) уровне, преотвращающая нейрогенную вазоконстрикцию	Кризы при феохромоцитоме и другие симпатoadренальные кризы	Внутривенное струйное введение 1–5 мг, максимально – 15 мг	1–2	0, 02–0,6	Гиперемия лица, головокружение, тахикардия, тошнота, рвота