

# Содержание

## Лекции, обзоры

- Д.А. Напалков, А.В. Жиленко* — Тактика ведения пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском..... 4
- О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, В.Т. Ивашкин* — Микрофлора кишечника и ожирение ..... 12

## Исследования

- Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов, А.А. Пухаева, К.Р. Петросян, М.М. Федорова* — Структурно-функциональные изменения артерий у практически здоровых мужчин разных возрастных групп ..... 17
- Е.Л. Буеверова, О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин* — Нарушения липидного обмена у больных с метаболическим синдромом..... 23
- М.С. Булгаков, А.Г. Автандилов, И.А. Крутовцев* — Нарушения функции эндотелия у больных молодого возраста с нейроциркуляторной астенией..... 33
- С.С. Садыков, О.И. Евстигнеева, А.С. Белякова* — Объективная оценка значимости параметров в функциональной диагностике ..... 40
- А.В. Сабаев, О.П. Голева* — Смертность населения Омской области в результате острых алкогольных отравлений за 2002–2011 гг. .... 46
- Н.И. Жернакова, Т.В. Дмитриева, Е.В. Жернаков, В.Н. Дмитриев* — Демографическая ситуация и первичная заболеваемость населения по нозологическим формам – основным классам причин смерти в Белгородской области..... 49
- К.Б. Мирзаев, С.Н. Маммаев, Д.М. Гафуров, Р.Е. Казаков, Д.А. Сычев* — Распространенность полиморфного маркера *CYP2C19\*2* (сG681A, rs4244285) и его значение для персонализации фармакотерапии в популяции горцев Дагестана..... 57
- М.А. Кутлубаев, А.Р. Саитгареева, Л.Р. Ахмадеева* — Когнитивные нарушения в остром периоде церебрального инсульта: сравнительный анализ Краткой шкалы оценки психического статуса, Монреальской шкалы когнитивной оценки и теста рисования часов..... 63
- Опыт клинициста**
- О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина* — Ведение больных с язвенной болезнью, принимающих антитромбоцитарные препараты (Клинический разбор) ..... 68

## Информация

- Правила для авторов..... 73

# Contents

## Lectures, reviews

<i>D.A. Napalkov, A.V. Zhilenko</i> – Management of systemic hypertension patients with high risk of cardio-vascular complications .....	4
<i>O.M. Drapkina, O.N. Korneyeva, V.T. Ivashkin</i> – Intestinal microflora and obesity .....	12

## Investigations

<i>IYe.A. Ulubiyeva, A.G. Avtandilov, A.A. Pukhayeva, K.R. Petrosyan, M.M. Fedorova</i> – Structural and functional changes of arteries in generally healthy patients of different age groups .....	17
<i>Ye.L. Buyeverova, O.M. Drapkina, V.T. Ivashkin</i> – Disorders of lipid metabolism in patients with metabolic syndrome .....	23
<i>M.S. Bulgakov, A.G. Avtandilov, I.A. Krutovtsev</i> – Endothelial function disorders in young patients with neurocirculatory asthenia .....	33
<i>S.S. Sadykov, O.I. Yevstigneyev, A.S. Belyakova</i> – Objective assessment of functional diagnostics data value .....	40
<i>A.B. Sabayev, O.P. Goleva</i> – Acute alcohol-related mortality of the Omsk region population for 2002–2011. ....	46
<i>N.I. Zhernakova, T.V. Dmitriyeva, Ye.V. Zhernakov, V.N. Dmitriyev</i> – Demographic features and primary morbidity of the population according to disease entities – main death causes classes in the Belgorod area .....	49
<i>K.B. Mirzayev, S.N. Mammayev, D.M. Gafurov, R.E. Kazakov, D.A. Sychev</i> – Prevalence of CYP2C19*2 (cG681A, rs4244285) polymorphic markers in Dagestan mountaineers population, its role for pharmacotherapy individualization .....	57
<i>M.A. Kutlubayev, A.R. Saitgareyeva, L.R. Akhmadeyeva</i> – Cognitive impairment in acute period of cerebral stroke: comparative analysis of mini-mental state examination, the Montreal cognitive assessment and clock-drawing test .....	63

## Experience of clinician

<i>O.N. Korneyeva, O.M. Drapkina</i> – Management of peptic ulcer in patients, receiving antiplatelet therapy (Clinical analysis) .....	68
---	----

## Information

Rules for authors .....	73
-------------------------	----

Российская академия  
медицинских наук

Российская медицинская  
академия последипломного  
образования

# РОССИЙСКИЕ МЕДИЦИНСКИЕ ВЕСТИ

№ 2, Том XIX, 2014

## Учредитель и издатель:

ООО «Издательский дом  
«М-Вести»

Журнал зарегистрирован  
Комитетом РФ по печати  
20.03.1996 г.  
(№ 014612)

## Для корреспонденции:

127434, г. Москва, а/я 116, журнал  
«Российские медицинские вести»  
E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

## Адрес в сети Интернет:

<http://www.m-vesti.ru>

## Подписные индексы 36447, 84973

по каталогу  
«Газеты. Журналы»  
Агентства «Роспечать»

Журнал входит в Перечень ведущих  
рецензируемых научных журналов  
и изданий ВАК Минобрнауки  
России, в которых должны быть  
опубликованы основные научные  
результаты диссертаций  
на соискание ученой степени  
доктора и кандидата наук

Перепечатка материалов только  
с разрешения главного редактора  
и издателя

Ответственность за достоверность  
рекламных публикаций несут  
рекламодатели

© «Российские медицинские вести»

## Состав редакционной коллегии и редакционного совета журнала

### Главный редактор

В. Т. Ивашкин

### Исполнительный директор проекта – заместитель главного редактора

Г. Г. Пискунов

### Заместители главного редактора

О. М. Драпкина

И. В. Маев

### Ответственный секретарь

Д. С. Гацолаева

### Редакционная коллегия

С. А. Булгаков

Ю. А. Васюк

И. А. Викторова

Е. З. Голухова

Ю. И. Гринштейн

Л. И. Дворецкий

Н. Ш. Загидуллин

Ж. Д. Кобалава

О. Н. Корнеева

В. В. Кухарчук

Е. А. Лукина

М. В. Маевская

С. Н. Маммаев

А. И. Мартынов

А. М. Мкртумян

Л. К. Мошетова

И. Г. Никитин

Ч. С. Павлов

Д. Ю. Пушкарь

А. И. Синопальников

А. В. Сусеков

А. С. Трухманов

И. Е. Хатьков

А. М. Шилов

Е. Н. Широкова

О. С. Шифрин

Ю. О. Шульпекова

Э. Г. Щербакова

Н. Д. Ющук

Н. В. Ярыгин

### Редакционный совет

О. П. Алексеева (Нижний Новгород)

Р. Р. Бектаева (Астана)

Л. А. Галашевская (Архангельск)

А. С. Галявич (Казань)

А. В. Говорин (Чита)

Л. Н. Елисеева (Краснодар)

О. Б. Ершова (Ярославль)

Ш. З. Загидуллин (Уфа)

Е. В. Казакевич (Архангельск)

А. В. Кононов (Омск)

О. А. Конради (Санкт-Петербург)

О. Ю. Кореннова (Омск)

В. А. Кузнецов (Тюмень)

М. А. Ливзан (Омск)

М. Ф. Осипенко (Новосибирск)

А. А. Симаков (Самара)

М. Е. Стаценко (Волгоград)

А. В. Ткачев (Ростов-на-Дону)

В. В. Цуканов (Красноярск)

### Editor-in-chief

V. T. Ivashkin

### Production Manager

G. G. Piskunov

### Deputy editor-in-chief

O. M. Drapkina

I. V. Maev

### Editorial Manager

D. S. Gatsolaeva

### Editorial Board

S. A. Bulgakov

Yu. A. Vasyuk

I. A. Viktorova

Ye. Z. Golukhova

Yu. I. Grinshtein

L. I. Dvoretzky

N. Sh. Zagidullin

Zh. D. Kobalava

O. N. Korneeva

V. V. Kukharchuk

Ye. A. Lukina

M. V. Mayevskaya

S. N. Mammayev

A. I. Martynov

A. M. Mkrtumyan

L. K. Moshetova

I. G. Nikitin

Ch. S. Pavlov

D. Yu. Pushkar

A. I. Sinopalnikov

A. V. Susekov

A. S. Trukhmanov

I. Ye. Hat'kov

A. M. Shilov

E. N. Shirokova

O. S. Shifrin

Yu. O. Shulpekova

E. G. Sherbakova

N. D. Yushchuk

N. V. Yarygin

### Editorial Council

O. P. Alekseyeva (Nizhni Novgorod)

R. R. Bektayeva (Astana)

L. A. Galashevskaya (Arkhangelsk)

A. S. Galyavich (Kazan)

A. V. Govorin (Chita)

L. N. Yeliseeva (Krasnodar)

O. B. Yershova (Yaroslavl)

Sh. Z. Zagidullin (Ufa)

Ye. V. Kasakevich (Arkhangelsk)

A. V. Kononov (Omsk)

O. A. Konradi (Saint-Petersburg)

O. Yu. Korennova (Omsk)

V. A. Kusnetsov (Tumen)

M. A. Livzan (Omsk)

M. F. Osipenko (Novosibirsk)

A. A. Simakov (Samara)

M. Ye. Statsenko (Volgograd)

A. V. Tkachov (Rostov-on-Don)

V. V. Tsukanov (Krasnoyarsk)

## Лекции, обзоры

## Тактика ведения пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском

Д.А. Напалков, А.В. Жиленко

ГБОУ ВПОУ «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Напалков Дмитрий Александрович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 1 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

**Цель обзора.** Определить оптимальную тактику антигипертензивной терапии при лечении пациентов, у которых высок риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Основные положения.** В качестве универсальных антигипертензивных препаратов, обладающих протективными свойствами в отношении органов-мишеней, давно используют *ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента* (иАПФ). При анализе результатов сравнительной оценки различных иАПФ наибольшая доказательная база оказалась у рамиприла, положительные результаты при его применении получены на наиболее широкой популяции больных, у которых имеются не только АГ (HYCAR, PLUR), но и хроническая сердечная недостаточность (AIRE, AIREX), ишемическая болезнь сердца и перенесенный инфаркт миокарда (AIRE, AIREX, HEART, HOPE, LORAMI, SECURE), сахарный диабет (DIAB-HYCAR, HOPE, MICRO-HOPE), хроническая почечная недостаточность (MICRO-HOPE, REIN) и инсульт (HOPE).

**Заключение.** Рамиприл можно рассматривать как «золотой стандарт» лечения пациентов с АГ, у которых высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, рамиприл.

## Management of systemic hypertension patients with high risk of cardio-vascular complications

D.A. Napalkov, A.V. Zhilenko

**The aim of review.** To determine optimum approach of antihypertensive therapy at treatment of patients with high risk of cardio-vascular complications.

**Key points.** *Angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACEi) are used for a long time as universal antihypertensive preparations drugs with protective properties for target organs. At comparative estimation of various ACEi ramipril had the largest evidential base, positive results were received on the widest patient group with not only SH (HYCAR, PLUR), but also chronic heart failure (AIRE, AIREX), ischemic heart disease and post-myocardial infarction (AIRE,

AIREX, HEART, HOPE, LORAMI, SECURE), diabetes mellitus (DIAB-HYCAR, HOPE, MICRO-HOPE), chronic renal failure (MICRO-HOPE, REIN) and cerebral stroke (HOPE).

**Conclusion.** Ramipril can be considered as «the gold standard» drug for patients with SH at high and very high risk of cardio-vascular complications.

**Key words:** systemic hypertension, risk of cardio-vascular complications, angiotensin-converting enzyme inhibitors, ramipril.

В настоящее время наблюдается смена стратегии лечения кардиологических больных, в частности пациентов с *артериальной гипертензией* (АГ). В рекомендациях и схемах лечения все чаще акцент делают не на показателях *артериального давления* (АД), а на оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, пациентам, у которых установлен умеренный или высокий риск, даже при невысокой степени повышения АД показана комбинированная антигипертензивная терапия. За десятилетия существования доказательной медицины и проведения крупных рандомизированных клинических исследований было четко продемонстрировано, что применение антигипертензивных препаратов позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако лишь часть снижения этого риска реализуется благодаря собственно гипотензивному эффекту, а другая, довольно существенная, часть – благодаря особым свойствам лекарственных средств. Этими особенностями антигипертензивных препаратов различных классов и определяется целесообразность их применения в различных популяциях пациентов.

В группу очень высокого риска относят больных с АГ так называемыми ассоциированными клиническими состояниями – *сахарным диабетом* (СД), *ишемической болезнью сердца* (ИБС), поражением почек, перенесенным инсультом или *транзиторной ишемической атакой* (ТИА), и независимо от степени повышения АД.

Наиболее универсальными антигипертензивными препаратами с протективными свойствами в отношении органов-мишеней давно считают *ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента* (иАПФ).

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что АГ может сопровождаться повышенной продукцией в периферических тканях ангиотензина II, который играет важную роль в развитии вазоконстрикции и оказывает прямое повреждающее действие на органы-мишени [1]. В связи с этим иАПФ не только снижают АД

вследствие подавления активности ренин-ангиотензиновой системы, но и предотвращают реализацию патологических эффектов повышенного уровня ангиотензина II, непосредственно не связанных с изменениями АД.

Таким образом, иАПФ действительно имеют предпосылки для того, чтобы считать их приоритетными препаратами при лечении кардиологических больных с разнообразной сопутствующей патологией, повышающей риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В эквивалентных терапевтических дозах все иАПФ обуславливают приблизительно одинаковое снижение уровня АД. Но в одинаковой ли мере проявляются дополнительные свойства этих препаратов?

В связи с этим очень интересен обзор А.И. Корзун и М.В. Кирилловой (2003) в журнале «Экология человека», в котором приведена сравнительная характеристика иАПФ, в том числе с позиции доказательной медицины [2]. С одной стороны, мы часто говорим о «класс-эффекте» этих препаратов, в то время как, с другой стороны, эти препараты изучены совершенно в разной степени. В первую очередь необходимо отметить исследования с «твердыми» конечными точками, в которых иАПФ показали свое превосходство над плацебо или не меньшую эффективность, чем другие антигипертензивные препараты.

С позиции доказательной медицины наиболее оправдавшим себя препаратом является рамиприл (10 исследований, включая последнее – ONTARGET), далее следуют эналаприл (8), каптоприл (5), лизиноприл (3), фозиноприл (2), периндоприл, трандолаприл, зофеноприл, спираприл (по 1). При этом в исследованиях с использованием рамиприла оказалась и более сложная выборка пациентов, благодаря чему положительные результаты были получены на наиболее широкой популяции больных, у которых имелись не только АГ (HYCAR, PLUR), но и *хроническая сердечная недостаточность* – ХСН (AIRE, AIREX), ИБС и перенесенный *инфаркт миокарда* – ИМ (AIRE, AIREX, HEART, HOPE, LORAMI, SECURE), СД (DIAB-HYCAR,

НОРЕ, MICRO-НОРЕ), *хроническая почечная недостаточность* – ХПН (MICRO-НОРЕ, REIN) и перенесенный инсульт (НОРЕ).

В связи с этим рамиприл можно рассматривать как один из лучших представителей класса иАПФ, который не только характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью, но и достоверно снижает смертность пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой и другой патологией.

Далее приведены основные результаты крупных рандомизированных исследований, в которых был применен рамиприл в качестве либо основного изучаемого препарата, либо препарата сравнения.

**НОРЕ.** В широкомасштабном многоцентровом исследовании НОРЕ приняли участие 9287 пациентов в возрасте 55 лет и более, у которых в анамнезе имелось как минимум одно из следующих патологических состояний: ИБС, перенесенный инсульт или ТИА, заболевания периферических артерий, СД в сочетании хотя бы с одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (АГ, гиперхолестеринемия, снижение уровня *липопротеидов высокой плотности* – ЛПВП, микроальбуминурия, курение). В исследование не включали пациентов с ХСН и *фракцией выброса левого желудочка* (ФВ ЛЖ) менее 40%, неконтролируемой АГ, а также ИМ или инсультом, с момента возникновения которого прошло менее 1 мес. Аспирин (или другие антиагрегганты) принимали 76% больных,  $\beta$ -блокаторы – 39%, антагонисты кальция – 47%, гиполипидемические средства – 28%. Больные были рандомизированы на две группы: пациенты, вошедшие в 1-ю группу (4645), принимали рамиприл в дозе 10 мг/сут, включенные во 2-ю группу (4652) – плацебо.

Первоначально запланированный срок наблюдения составлял 5 лет, однако в связи с явным терапевтическим преимуществом рамиприла перед плацебо исследование по этическим соображениям было прекращено на полгода раньше. Через 4,5 года наблюдения в группе рамиприла было отмечено достоверное ( $p < 0,001$ ) уменьшение (на 22% в сравнении с группой плацебо) числа пациентов, достигших первичной конечной точки – комбинированного показателя «ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть». Анализ, проведенный в различных клинических подгруппах пациентов, показал, что рамиприл высокоэффективен независимо от возраста и пола пациентов, а также от сопутствующей пато-

логии. При анализе вторичных конечных точек установлено, что рамиприл достоверно снижал риск смерти от сердечно-сосудистой патологии на 26%, развития ИМ – на 20%, инсульта – на 22%, СН – на 22%, остановки сердца – на 38%, реваскуляризации – на 15%, возникновения новых случаев СД – на 34% [3].

Исследование НОРЕ расценивают как одно из важных событий в кардиологии, поскольку в нем впервые установлена способность иАПФ предупреждать развитие тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высоким риском, у которых еще нет признаков систолической дисфункции ЛЖ и СН.

Последующий углубленный анализ результатов исследования НОРЕ показал, что описанный выше превентивный эффект рамиприла не мог быть обусловлен лишь снижением АД под его влиянием. Так, по данным ВОЗ и Международного общества гипертонии, снижение *систолического АД* (САД) на 10–15 мм рт. ст. в течение 4–5 лет позволяет снизить риск развития ИМ на 15%, а инсульта – примерно на 40% [4].

В этом исследовании снижение САД на фоне приема рамиприла составило в среднем 3,3 мм рт. ст., чему должно было бы соответствовать снижение риска развития ИМ на 5,5%, а инсульта на 13%. Между тем реально достигнутое снижение риска возникновения указанных выше осложнений составило в НОРЕ 20 и 32% соответственно и оказалось сопоставимым в группах больных с различным исходным уровнем САД и *диастолического АД* (ДАД). Это дало основание сделать вывод, что профилактический эффект рамиприла в отношении развития сердечно-сосудистых катастроф в первую очередь обусловлен иными, так называемыми негемодинамическими, механизмами его действия. В качестве таковых обсуждаются свойственные рамиприлу фибринолитическое действие, улучшение эндотелиальной функции и сопряженное с ней вазопрокторное (антиатерогенное) действие препарата.

**SECURE.** Наличие у рамиприла вазопротективных свойств было продемонстрировано в субисследовании SECURE, в которое были включены 732 пациента, участвовавших в исследовании НОРЕ. У них с помощью ультразвукового метода изучали динамику толщины комплекса интима–медиа сонных артерий на фоне лечения рамиприлом (по 2,5 и 10 мг/сут) и приема плацебо. У пациентов, принимавших рамиприл, наблюдали дозозависимое (наиболее выражен-



ное при дозе препарата 10 мг/сут) замедление прогрессирования каротидного атеросклероза, состоявшее в снижении на 37% скорости утолщения комплекса интима-медиа за 4-летний срок наблюдения ( $p=0,028$ ) в сравнении с группой плацебо [5].

**MICRO-HOPE.** В исследование MICRO-HOPE, выполненное в рамках крупного мультицентрового международного проекта HOPE, были включены 3577 пациентов с СД в возрасте 55 лет и более, у которых оценивали влияние рамиприла на частоту возникновения макро- и микровазкулярных осложнений. Группу пациентов, принимавших в дополнение к стандартной терапии рамиприл в дозе 10 мг/сут, составили 1804 человека, принимавших плацебо – 1789. В течение 4,5 лет наблюдения в группе рамиприла отмечена достоверно более низкая частота развития ХПН по сравнению с таковой в группе плацебо (на 24%;  $p=0,027$ ). Комбинированной конечной точки (ХПН, необходимость проведения гемодиализа или ретинопатия, для устранения которой потребовалась лазерная терапия) достигли на 16% меньше ( $p=0,036$ ) пациентов в группе рамиприла [6].

**HOPE-TOO.** Результаты HOPE послужили поводом к продолжению исследования, которое получило название HOPE-TOO (The Ongoing Outcomes, 2005). В нем согласились продолжить участие 4528 пациентов из исследования HOPE: 72% из группы рамиприла и 68% из группы плацебо. Период наблюдения в HOPE-TOO составил 2,6 года, в течение которых рамиприл принимали 90% пациентов из обеих групп. Первичная комбинированная конечная точка включала ИМ, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний. В результате суммарный риск возникновения этих событий на фоне продолжения приема рамиприла снизился дополнительно на 17% ( $p=0,0002$  по сравнению с плацебо). Преимущества рамиприла в снижении сердечно-сосудистой смертности, частоты развития ИМ, инсульта и госпитализации, обусловленной ХСН, сохранялись в течение всего периода наблюдения после окончания исследования HOPE. Частота развития ИМ снизилась на 19%, новых случаев развития СД 2-го типа – на 31%, мозгового инсульта – на 21%, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – на 14%. Дополнительное снижение частоты развития ИМ, потребности в реваскуляризации миокарда и новых случаев развития СД 2-го типа наблюдалось на фоне лечения рамиприлом, несмотря на сравнимую

частоту приема иАПФ в обеих группах. Анализ в подгруппах продемонстрировал, что дополнительные преимущества терапии рамиприлом распространяются на всех пациентов независимо от исходного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Исследователями был сделан вывод, что снижение частоты возникновения сердечно-сосудистых событий, продемонстрированное в HOPE, вероятно, было недооценено в сравнении с более полным эффектом длительного приема рамиприла [7].

**AIRE и AIREX.** Влияние рамиприла на клинический прогноз у пациентов с ИМ, осложненным развитием СН, было изучено в многоцентровом исследовании AIRE. Пациентам (2006) с клиническими признаками СН, получавшим стандартную терапию, в период от 3 до 10 сут с момента возникновения ИМ назначали рамиприл (2,5 мг/сут, затем, при наличии возможности, – 5 мг/сут; 1014 больных) либо плацебо (992). Продолжительность наблюдения за пациентами составляла не менее 6 мес (в среднем 15 мес). К концу наблюдения было установлено, что в группе рамиприла смертельные исходы независимо от их причины наблюдались достоверно реже на 27% ( $p=0,002$ ), чем в группе плацебо. Количество случаев смерти, развития повторных ИМ, инсульта либо развития тяжелой или рефрактерной СН (комбинированная конечная точка) в группе пациентов, леченных рамиприлом, было на 19% меньше ( $p=0,008$ ), а внезапной смерти – на 30% меньше ( $p=0,011$ ), чем в группе пациентов, принимавших плацебо. Необходимо отметить, что статистически значимое снижение смертности в группе рамиприла в сравнении с группой плацебо стало проявляться уже спустя 30 дней с момента начала терапии и не зависело от возраста, пола, наличия стенокардии, АГ и проводимой исходной фармакотерапии [8].

Продолжением AIRE стало исследование AIREX с участием 603 пациентов, проживавших в Великобритании и наблюдавшихся в 30 клинических центрах в рамках исследования AIRE, соответствующее наблюдение за которыми продолжалось около 5 лет. К концу срока наблюдения было отмечено снижение смертности на 36% в группе лиц, принимавших рамиприл, в сравнении с группой плацебо, что послужило убедительным свидетельством долгосрочности действия данного препарата [9].

**ДИАБ-НУСАР.** Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование ДИАБ-НУСАР было проведено с целью оценить влияние небольших

доз рамиприла (1,25 мг/сут) на частоту развития патологии сердечно-сосудистой системы и почек у 4912 пациентов с СД 2-го типа и нефропатией, проявлявшейся микроальбуминурией или протеинурией. Применение препарата в такой низкой дозе способствовало незначительному снижению АД и уменьшению экскреции белка с мочой, однако не привело к значимому снижению ни сердечно-сосудистых, ни почечных конечных точек [10]. Этот результат еще раз подчеркивает, что благоприятные эффекты рамиприла реализуются в случае применения его в соответствующей дозе – 10 мг/сут.

**RACE.** Наряду с антигипертензивным действием рамиприл вызывает и обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных с АГ [11]. В рандомизированном исследовании RACE (RAMipril Cardioprotective Evaluation) пациенты принимали рамиприл по 2,5 мг/сут или ателолол по 50 мг/сут однократно, при сохранении высокого АД через 2 нед дозу увеличивали в 2 раза. По мере необходимости еще через 2 нед допускалось включение в схему лечения диуретика. Группу наблюдения составили 193 пациента (115 мужчин и 78 женщин) в возрасте 27–70 лет с «мягкой» и умеренно выраженной АГ. Период наблюдения – 6 мес. САД и ДАД достоверно снизилось в обеих группах и было практически одинаковым. Эхокардиографическое исследование, которое проводили слепым методом в момент набора больных, через 3 и 6 мес с момента начала лечения, показало значительное *уменьшение массы миокарда ЛЖ* (ММ ЛЖ) у пациентов, принимавших рамиприл ( $p < 0,001$  по сравнению с исходным значением ММ ЛЖ;  $p = 0,04$  по сравнению с уменьшением ММ ЛЖ у больных, принимавших ателолол, через 6 мес) [12].

**HEART.** В двойном слепом исследовании HEART (The Healing and Early Afterload Reducing Therapy) у 352 больных с ИМ были сопоставлены безопасность и эффективность ранней (с 1-го дня) и отсроченной (через 2 нед) терапии рамиприлом в отношении функции ЛЖ, которую оценивали с помощью эхокардиографии [13]. Рамиприл применяли в стандартной (10 мг/сут) и очень низкой (0,625 мг/сут) дозах. В течение первых 14 дней ФВ ЛЖ увеличилась во всех группах, однако наиболее значительно при ранней терапии рамиприлом в дозе 10 мг/сут – на 4,9%, в то время как при ранней терапии в низкой дозе – на 3,9%, при отсроченной терапии – на 2,4% ( $p < 0,05$ ). Кроме того, только в этой группе не было отмечено значимого

увеличения конечного диастолического размера ЛЖ. Полученные данные свидетельствуют о том, что раннее начало терапии рамиприлом в дозе 10 мг/сут, т.е. с 1-х суток после развития ИМ, замедляет ремоделирование ЛЖ и способствует более выраженному улучшению его систолической функции в дальнейшем.

**APRES.** В 2000 г. были опубликованы результаты исследования APRES (Angiotensin-converting enzyme inhibition Post-REvascularization Study), в котором было изучено влияние рамиприла на прогноз у пациентов со стабильной стенокардией и умеренно выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ 30–50%) без симптомов СН, перенесших чрескожное реваскуляризационное вмешательство или аортокоронарное шунтирование. Больные, получавшие клинически оптимизированное (за исключением иАПФ) лечение, были рандомизированы в две группы. Пациенты, включенные в одну из них, уже в течение первых нескольких суток получали рамиприл в дозе 2,5 мг/сут, затем 5 мг/сут, а через 1 месяц – 10 мг/сут, а больные, вошедшие в другую группу, вместо рамиприла принимали плацебо. По всем основным клиническим и гемодинамическим показателям, базисной фармакотерапии, а также по числу пациентов с полной реваскуляризацией (85 и 86% соответственно) группы не различались.

К концу периода наблюдения, составившего в среднем 33 мес, по сравнению с группой плацебо в группе рамиприла наблюдалось достоверное уменьшение числа случаев достижения комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, клинические признаки СН) на 58% ( $p = 0,031$ ), которого удалось добиться преимущественно благодаря снижению частоты случаев сердечно-сосудистой смерти (на 88%;  $p = 0,032$ ) [14]. Результаты исследования APRES свидетельствуют, что применение рамиприла в дозе 10 мг/сут целесообразно при лечении пациентов с исходно умеренно выраженной дисфункцией ЛЖ даже в случае его успешно выполненной реваскуляризации.

**PHARAO.** Важными с точки зрения влияния на стратегию лечения АГ могут стать результаты исследования PHARAO (Prevention of Hypertension with the ACE inhibitor Ramipril in patients with high-normal blood pressure). Оно было одним из немногих исследований (а фактически вторым после TROPHY), в которых изучали возможности фармакологической коррекции высокого нормального АД. В него были



включены 1008 лиц старше 50 лет с высоким нормальным АД при офисном измерении, не получавших антигипертензивных препаратов. Все пациенты были случайным образом распределены в две группы: получающие иАПФ рамиприл, который назначали в возрастающих дозах, максимальная – 5 мг/сут (505), и принимающие плацебо (503). Длительность наблюдения составила около 3 лет. Для контроля за уровнем АД дополнительно проводили его суточное мониторирование. Первичной конечной точкой исследования было появление выраженной АГ. Частота достижения первичной конечной точки в группе рамиприла составила 30,7%, в группе плацебо – 42,9% ( $p=0,0001$ ). В обеих группах частота цереброваскулярных и сердечно-сосудистых событий (вторичная конечная точка) была невысокой, различия статистически незначимы. Исследователи полагают, что рамиприл тормозит прогрессирование АГ не только вследствие непосредственного снижения АД, но и благодаря влиянию на нейрогуморальные механизмы регуляции сосудистого тонуса [15].

**REIN.** В исследовании REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathy) приняли участие 352 пациента с недиабетической нефропатией, которые были разделены на две группы: 1-я – больные с протеинурией 1–2,9 г/сут (186), 2-я – с протеинурией более 3 г/сут (166). Каждая группа была разделена на подгруппы – больных, принимавших рамиприл в дозе 1,25–5 мг/сут (с учетом необходимости достижения целевого ДАД ниже 90 мм рт. ст.) и плацебо. Помимо рамиприла и плацебо, было разрешено принимать другие антигипертензивные препараты (кроме иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II).

В течение всего срока наблюдения, составившего в среднем 31 мес для больных из 1-й группы и до 24 мес для пациентов с тяжелой протеинурией, АД контролировали на одинаковом уровне как у пациентов, принимавших рамиприл, так и у получавших плацебо. Основными исследуемыми конечными точками были снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и время до возникновения терминальной стадии ХПН, при которой требуется проведение диализа или трансплантация почки. Среди пациентов с тяжелой протеинурией скорость прогрессирования снижения СКФ была достоверно ниже у лиц, принимавших рамиприл, по сравнению с получавшими плацебо (0,53 и 0,88 мл/мин в месяц соответственно;  $p=0,03$ ). На фоне приема рамиприла в 2 раза снижался комбинированный

показатель «достижение терминальной стадии ХПН, или удвоение уровня креатинина плазмы» по сравнению с таковым в группе плацебо. Уровень протеинурии достоверно ( $p<0,001$ ) снижался уже через 1 мес приема рамиприла и в дальнейшем сохранялся на достигнутом уровне в течение всего периода исследования, чего не наблюдалось в группе плацебо [3].

В связи с полученными результатами пациенты с тяжелой протеинурией, принимавшие плацебо, были переведены (через 2 года по этическим соображениям) на открытый прием рамиприла. Во время последующего 3-летнего наблюдения у 30% этих пациентов развилась терминальная стадия ХПН, в то время как ни у одного из больных, принимавших рамиприл с начала исследования, этого не отмечено [16]. У пациентов 1-й группы длительный прием рамиприла сопровождался снижением риска развития терминальной стадии ХСН в 2,7 раза и тяжелой протеинурии в 2,4 раза в сравнении с группой плацебо [17].

**ONTARGET.** В исследовании ONTARGET (The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) изучали влияние блокатора ангиотензиновых рецепторов телмисартана, иАПФ рамиприла и комбинации этих препаратов на течение сердечно-сосудистых заболеваний [18]. В него включали больных с клиническими проявлениями поражения коронарных, периферических, церебральных артерий и СД. После рандомизации в рамках двойного слепого исследования 8576 больных в среднем в течение 56 мес получали рамиприл в дозе 10 мг/сут, 8542 – телмисартан в дозе 80 мг/сут. В качестве первичной конечной точки была выбрана комбинация следующих событий: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ, инсульт и госпитализация в связи с СН. В ходе исследования первичной конечной точки достигли 1412 (16,5%) больных в группе рамиприла и 1423 (16,7%) больных в группе телмисартана (достоверных различий между группами не выявлено). Хотя гипотеза, которая лежала в основе этого исследования («телмисартан не хуже рамиприла предотвращает развитие осложнений у больных с высоким сердечно-сосудистым риском»), подтвердилась, иАПФ оказались непревзойденными по эффективности у данной когорты больных.

Таким образом, в настоящее время рамиприл можно рассматривать как «золотой стандарт» лечения пациентов с АГ, у которых высокий

и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

С учетом необходимости повышения приверженности лечению особый акцент делают на применении качественных дженериков оригинальных препаратов, особенно тех, по которым проводили клинические исследования. Так, дженерик рамиприла компании «КРКА» «Амприлан» был включен в исследовательскую программу ATRACTIV, которая проводилась в Чехии в 2006–2007 гг. [19]. Задачей программы была разработка подходов к ведению пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, причем ключевыми аспектами лечения считали антигипертензивную и гиполипидемическую терапию. В исследование в общей сложности были включены 4427 пациентов (из них 2372 мужчины), средний возраст которых составил 62,9 года. У 96,9% пациентов диагностирована АГ, у 98,6% – дислипидемия, у 46,5% – СД 2-го типа, у 41% – абдоминальное ожирение,

35,2% больных имели длительный стаж курения. Пациентам проводили терапию иАПФ (амприлан или периндоприл компании «КРКА»), при его непереносимости назначали лозартан, при недостижении целевого уровня АД добавляли амлодипин. В качестве гиполипидемической терапии применяли аторвастатин.

Данное исследование продемонстрировало эффективность антигипертензивной и гиполипидемической терапии при лечении пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений: снижение исходного АД 152,5/90,5 мм рт. ст. до 132,5/80,2 мм рт.ст. по завершении лечения; снижение уровня общего холестерина на 23%, ЛПНП на 28%, триглицеридов на 22%, повышение уровня ЛПВП на 4,5%.

Рамиприл компании «КРКА» («Амприлан») рекомендован для использования при лечении пациентов с АГ и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений для снижения заболеваемости и смертности.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lonn E.M., Yusuf S., Jha P., et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90:2056-69.
2. Корзун А.И., Кириллова М.В. Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ. *Экология человека* 2003; 2:16-22.
3. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
4. Chalmers J., Mac Mahon S., Mancina G., et al. WHO-ISH hypertension guidelines committee. 1999 World Health Organisation – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21:1009-60.
5. Lonn E.M., Yusuf S., Dzavik V., et al. Effect of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103:919-25.
6. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-53.
7. Liebson P.R. ASCOT-Blood Pressure Trial (ASCOT-BPLA) and HOPE-TOO. *Prev Cardiol* 2006; 9(1):60-3.
8. The AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342:821-8.
9. Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. on behalf of the AIREX Study Investigators. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIREX Extension (AIREX) Study. *Lancet* 1997; 349:1493-7.
10. Marre M., Lievre M., Chatellier G., et al. on behalf of the DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIAB-HYCAR study). *Br Med J* 2004; 328:495.
11. Eichstadt H.W., Felix R., Langer M., et al. Use of nuclear magnetic resonance imaging to show regression of hypertrophy with ramipril treatment. *Am J Cardiol* 1987; 59:98D-103D.
12. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palu C., et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation) study. *J Hypertens* 1995; 13:1225-334.
13. Pfeffer M., Greaves S., Arnold M., et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation* 1997; 95:2643-51.

14. Kjoller-Hansen L., Steffensen R., Grande P. The angiotensin-converting enzyme inhibition post revascularization study (APRES). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:881-8.
15. Luders S., Schrader J., Berger J., et al. The PHARAO Study: Prevention of Hypertension with the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Patients with High-Normal Blood Pressure: a Prospective, Randomized, Controlled Prevention Trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008; 26(7):1487-96.
16. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G., et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. Lancet* 1998; 352:1252-6.
17. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G., et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-64.
18. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-59.
19. Vrablík M., Freiburger T., Lánská V., Češka R. on behalf of the Project Investigators. The ATTRACTIV Project: Improved Cardiovascular Prevention in the Context of Primary Care in the Czech Republic. *Vnitř Lék* 2008; 54(12):871-8.

# Микрофлора кишечника и ожирение

О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева, В. Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко УКБ № 2

## Драпкина

**Оксана Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Контактная информация: drapkina@yandex.ru; 119992, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко

## Корнеева

**Ольга Николаевна** – кандидат медицинских наук, врач отделения кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Контактная информация: doctorok@land.ru; 119992, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко

**Цель обзора.** Раскрыть механизмы развития ожирения под действием микробиоты кишечника и предложить возможные терапевтические меры по нормализации кишечной микрофлоры.

**Основные положения.** Доказано, что кишечная микрофлора служит потенциальной мишенью для влияния на процессы отложения жира и развития инсулинорезистентности. При ожирении отмечаются выработка дополнительной энергии вследствие превращения пищевой клетчатки в короткоцепочечные жирные кислоты, влияние микроорганизмов на образование гормонов кишечника, увеличение проницаемости стенки кишки, сопровождающееся повышением уровня липополисахаридов, активацию эндоканнабиноидной системы. Применение пре- и пробиотиков может скорректировать изменения микрофлоры и оказать положительное влияние на метаболические расстройства.

**Заключение.** При ожирении нарушается состав кишечной микрофлоры. Результаты научных исследований позволят определить возможность включения в схемы лечения больных с ожирением пребиотиков и пробиотических препаратов с индивидуально подобранным составом штаммов бактерий.

**Ключевые слова:** ожирение, кишечная микрофлора, микробиота, пробиотики, пребиотики, бифидобактерии, лактобактерии.

## Intestinal microflora and obesity

O.M. Drapkina, O.N. Korneyeva, V.T. Ivashkin

**The aim of review.** To reveal mechanisms of obesity development due to activity of intestinal microbiota and to propose possible therapeutic actions for intestinal microflora normalization.

**Key points.** It was proven, that intestinal microflora is a potential target for adipopexia and insulin resistance development. At obesity there is excessive energy production due to transformation of food fiber to short-chain fatty acids, effect of microorganisms on intestinal hormone release, increase of intestinal wall permeability, accompanied by elevation of lipopolysaccharides level and activation of endocannabinoid system. Application of pre- and probiotics can correct microflora disorders and provide positive effect on metabolic distress.

**Conclusion.** At obesity the pattern of intestinal microflora is impaired. According to results of scientific studies prebiotics and probiotic drugs with individually adjusted bacterial strains can be included in treatment modes of obesity.

**Key words:** obesity, intestinal microflora, microbiota, probiotics, prebiotics, Bifidobacteria, Lactobacilli.

## ВВЕДЕНИЕ

Ожирение обусловлено нарушениями энергетического баланса в организме, т. е. регуляции потребления, расхода и хранения энергии. Безусловно, высокой распространенности ожирения в настоящее время способствует увеличение потребления высококалорийных пищевых продуктов в сочетании со снижением физической активности. В то же время отмечено, что при одинаковом потреблении пищевых продуктов и режиме физических нагрузок у людей наблюдается разная степень увеличения либо уменьшения массы тела [1, 2]. Возможной причиной этого служит различный состав кишечной микрофлоры, к которой в последнее время проявляют повышенный интерес в научном мире.

Биомасса микробов, заселяющих кишечник человека, составляет примерно 5% его массы тела. Микробиота (микрофлора) доминирует в клеточном составе организма человека. В 1 г содержимого слепой кишки обнаруживают около 2 млрд микробных клеток (более 500 видов). Число генов кишечной микрофлоры в 100–150 раз превышает собственный геном человека [3]. Жизненные формы кишечной микрофлоры представлены эукариотами, археями и значительно преобладающими бактериями, причем *Bacteroidetes* и *Firmicutes* составляют более 90% всех филотипов бактерий. Влияние, оказываемое микрофлорой на процессы жизнедеятельности макроорганизма, огромно. Микробиота представляет собой отдельный орган с множеством функций, который участвует в разнообразных процессах — от переваривания пищи до выделения различных биологически активных веществ: *короткоцепочечных жирных кислот* (КЖК), газов, антибиотиков, нейромодуляторов и др. Изменения микрофлоры кишечника могут привести к развитию не только заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), например синдрома раздражённой толстой кишки, но также ожирения, *сахарного диабета* (СД) и *метаболического синдрома* (МС) [4].

### Кишечная микрофлора при ожирении

В опытах доказано, что у мышей с ожирением и нормальной массой тела состав кишечной микрофлоры различен. Более того, колонизация кишечной микрофлорой от мышей с ожирением безмикробным мышам, выросшим в стерильной среде, приводила к увеличению массы тела: за 2 нед происходило увеличение массы жировой ткани на 60% без каких-либо изменений в питании, что

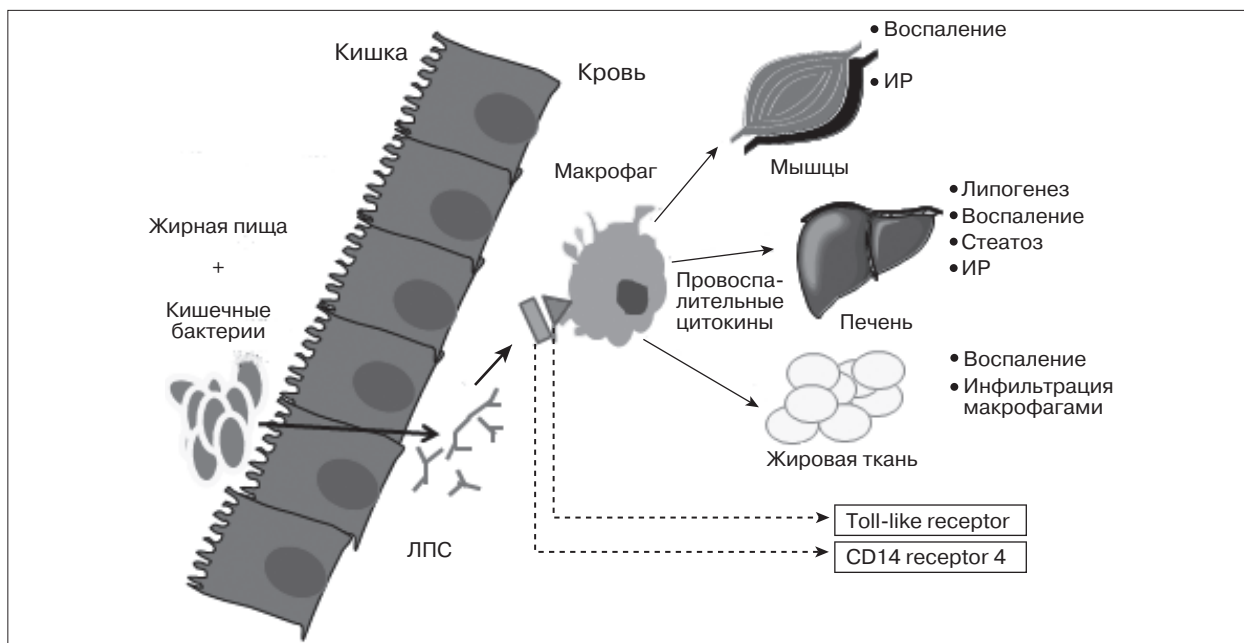
сопровождалось развитием *инсулинорезистентности* (ИР), гипертрофией адипоцитов, повышением уровней лептина и глюкозы в крови [5, 6].

Известно, что при ожирении отмечается хроническое системное воспаление, развитие которого объясняют секрецией провоспалительных цитокинов (*интерлейкины* — ИЛ, С-реактивный белок, *фактор некроза опухоли альфа* — ФНО $\alpha$  и др.) из висцеральной жировой ткани. Изменения в составе кишечной микрофлоры приводят к увеличению выраженности системного воспаления. Хроническая эндотоксемия обусловлена повышением концентрации бактериальных *липополисахаридов* (ЛПС), которые способствуют продукции провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ . В экспериментах на мышах установлено, что высококалорийная диета приводит к увеличению концентрации ЛПС в плазме крови вследствие преобладания грамотрицательных микроорганизмов и уменьшения количества бифидо- и лактобактерий. Схожие данные получены в ходе наблюдения за людьми. Повышение концентрации ЛПС отмечается у здоровых мужчин при потреблении высококалорийной пищи [7], а также у лиц с ожирением.

Установлена положительная корреляция эндотоксемии с гликемией, уровнем инсулина натощак, *общего холестерина* (ОХС), *триглицеридов* (ТГ) у больных с СД 2-го типа [8]. Хроническая эндотоксемия способствует развитию метаболических нарушений, в том числе ожирения, ИР, СД, *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) [18]. Предполагают, что ЛПС через CD14-рецепторы и рецепторы *toll like* оказывают влияние на выделение цитокинов из макрофагов. Провоспалительные цитокины вызывают снижение чувствительности к инсулину, усиление липогенеза в печени, воспаление в ней с развитием стеатогепатита, воспаление в жировой ткани (рис. 1).

Кишечная микрофлора оказывает влияние на энергобаланс благодаря не только эффективному извлечению энергии из питательных веществ, но и воздействию на гены, регулирующие ее расход и накопление. В исследовании MetaНIT project был изучен генный состав кишечной микрофлоры. Доказано, что у тучных лиц отсутствуют гены 6 видов бактерий («*low gene*»), уменьшение количества которых может способствовать развитию ИР и дислипидемии [9], причем речь идет о снижении концентрации бифидо- и лактобактерий. Небольшое содержание генов определенных микроорганизмов приводит к повышению





**Рис. 1.** Механизм развития метаболических расстройств при хронической эндотоксемии.

уровня глюкозы, инсулина, ОХС, ТГ, индекса ИР и повышению концентрации липопротеидов высокой плотности.

Установлено, какие изменения кишечной микрофлоры происходят при ожирении. При сравнительной оценке бактериального генома у тучных и худых людей, а также у больных с СД и без него отмечено увеличение количества бактерий из группы *Firmicutes* (*Esherichia coli*, *Cl. coccoides*, *Cl. leptum*) и уменьшение количества *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Prevotella*) и *Actinobacteria* (*Bifidumbacterium*) у пациентов с ожирением и СД. Таким образом, увеличивается количество грамотрицательных микроорганизмов, способных к выделению ЛПС, и уменьшается доля бифидо- и лактобактерий. В то же время назначение низкокалорийной диеты с ограничением потребления жиров или углеводов способствовало значительному уменьшению численности *Firmicutes* и увеличению количества *Bacteroidetes*, причем эти изменения коррелировали со степенью уменьшения массы тела [10].

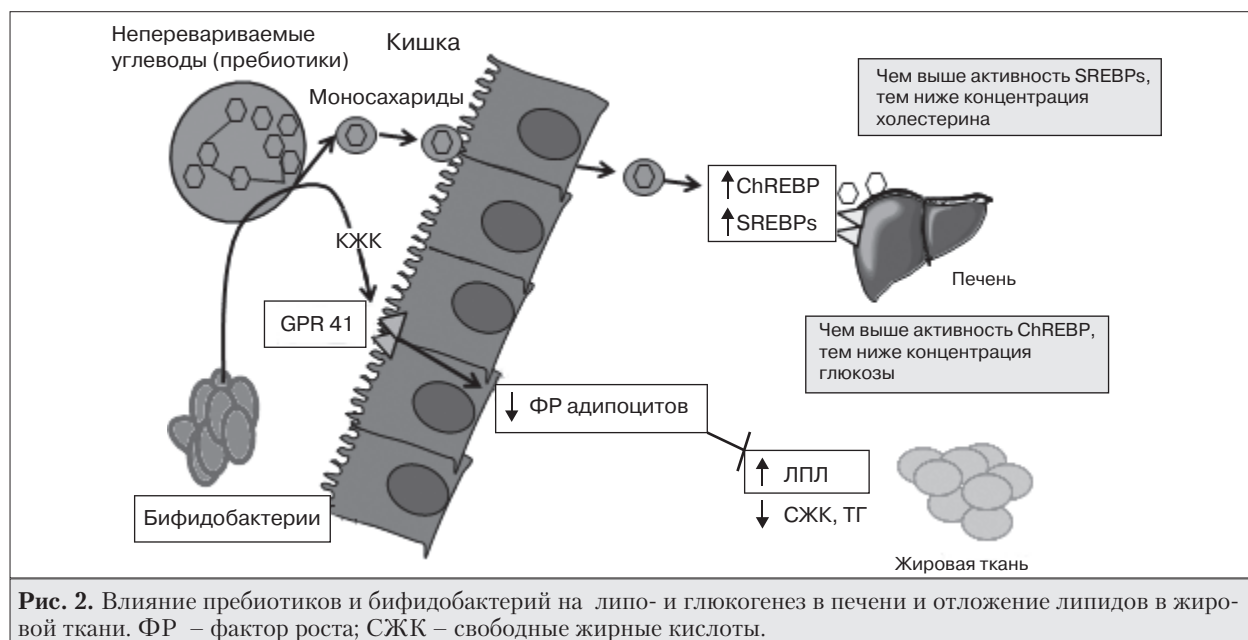
### Пути нормализации кишечной микрофлоры

Подобные благоприятные изменения состава кишечной микрофлоры выявлены при добавлении в пищу пре- и пробиотиков. Пробиотики — субстраты роста, используемые в качестве «удобрения» для микрофлоры кишечника. Эти вещества не перевариваются ферментами ЖКТ

и ферментируются нормальной микрофлорой (бифидо- и лактобактериями), стимулируя ее рост и активность. К пребиотикам относят фруктоолигосахариды — инулин и олигофруктозу. Пребиотики содержатся во многих продуктах питания: зерновых, луке, чесноке, цикории, артишоках, спарже, бананах, отрубях и др. В результате потребления пребиотиков увеличивается количество бифидо- и лактобактерий, которые в свою очередь, оказывая влияние на систему рецепторов *G-протеина 41* (GPR 41), обуславливают снижение активности фактора роста адипоцитов, воздействуют на активность *липопротеидлипазы* (ЛПЛ) в жировых клетках, тем самым предотвращая накопление ТГ в жировой ткани и уменьшая размеры жировых клеток (рис. 2).

Результаты ряда исследований подтвердили положительную роль пребиотиков в лечении больных с ожирением и МС. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, в котором приняли участие 48 взрослых с ожирением, включение в комплекс лечебных мероприятий приема инулина в дозе 20 г в день в течение 12 нед приводило к уменьшению массы тела, количества жира и снижению уровня глюкозы в отличие от обследованных, получавших плацебо [11].

Перспективно включение в схемы лечения пациентов с ожирением не только пребиотиков, но и пробиотиков. Пробиотики — непатогенные для человека бактерии, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных



**Рис. 2.** Влияние пребиотиков и бифидобактерий на липо- и глюкостаз в печени и отложение липидов в жировой ткани. ФР – фактор роста; СЖК – свободные жирные кислоты.

и условно-патогенных бактерий, обеспечивающие восстановление нормальной микрофлоры. Пробиотики могут быть включены в состав различных пищевых продуктов, лекарственных препаратов и пищевых добавок, оказывающих положительное влияние на функции микрофлоры. В качестве пробиотиков чаще всего используют штаммы лакто- и бифидобактерий, а также пивоваренные дрожжи и некоторые штаммы кишечной палочки. При высокой концентрации бифидо- и лактобактерий в кишечнике снижается липогенез и уменьшается отложение ТГ в печени. Напомним, что бифидо- и лактобактерии относятся к сахаролитическим бактериям, которые способны к выработке КЖК и подавлению грам-отрицательной флоры. КЖК вырабатываются в процессе жизнедеятельности микрофлоры при гидролизе углеводов, преимущественно неперевариваемых (пребиотики). Они обеспечивают до 20% ежедневной энергетической потребности организма, в том числе трофику эпителия, стимулируют деление эпителиальных клеток и регулируют их созревание, оказывают антимикробное действие, регулируют обмен ионов и липидов.

Доказано, что моносахариды, образующиеся во время гидролиза пребиотиков бифидо- и лактобактериями, способствуют повышению активности двух белков в печени – белка, связывающего стеролрегуляторный элемент (*sterol regulatory element-binding proteins* – SREBPs), и белка, связывающего углеводно-регуляторный элемент (*carbohydrate-responsive element-binding protein* – ChREBP). Активация SREBPs при-

водит к снижению концентрации холестерина и уменьшению отложения липидов в печени, что обуславливает растущий интерес к проблеме возможного влияния кишечной микрофлоры на течение НАЖБП. При увеличении активности ChREBP снижается концентрация глюкозы. Таким образом, пробиотики способны оказывать влияние на основные процессы накопления и расщепления жира.

Использование *Lactobacillus rhamnosus* PL60, вырабатывающих конъюгированную линолеовую кислоту, в опытах на мышах с диетиндуцированным ожирением способствовало уменьшению у них депо жира [12]. После 8 нед перорального приема *L. rhamnosus* PL60 у мышей уменьшалась масса тела без изменений в потреблении энергии, причем уменьшение массы белой жировой ткани происходило в основном вследствие уменьшения количества адипоцитов, а не их размера [13].

Доказано также, что применение *Lactobacillus* у мышей с СД приводило к снижению уровня глюкозы, ингибированию продукции CD4+-Т-лимфоцитов и цитокинов (интерферон-альфа и ИЛ-2) [14].

Другим видом бактерий, который потенциально может занять приоритетное место при лечении ожирения, являются бифидобактерии. У детей установлена отрицательная корреляция количества бифидобактерий с риском развития ожирения. Более низкий уровень бифидобактерий регистрируют у больных с ожирением и СД 2-го типа по сравнению с худыми пациентами. В исследованиях доказано, что при применении

бифидобактерий снижаются уровень инсулина и выраженность ИР [15].

Патогенетически обосновано применение при ожирении пробиотических препаратов, обогащающих кишечник бифидо- и лактобактериями, количество которых у лиц с ожирением уменьшено. Установлено, что именно различные виды бифидо- и лактобактерий способствуют стабилизации массы тела и запускают механизмы, ускоряющие ее уменьшение. Однако перед практикующим врачом встает проблема выбора пробиотика. Причин нарушений кишечной микрофлоры множество: антибиотикотерапия, заболевания ЖКТ, инфекционная диарея, неправильное питание, ожирение и др., поэтому логичен вывод, что одним пробиотическим препаратом нельзя эффективно воздействовать на все заболевания.

В настоящее время создают пробиотики с индивидуальным составом специально для каждой нозологии. Линейка препаратов «Флорасан» представлена тремя формами: «Флорасан А», «Флорасан плюс» и «Флорасан Д». Изучение влияния препарата «Флорасан» на течение различных заболеваний уже активно проводят в Клинике пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. В состав

препарата «Флорасан Д» входят 3 вида бифидобактерий (*Bifidum bifidum*, *Bifidum infantis*, *Bifidum longum*) и лактобактерии (*L. rhamnosus*). Учитывая новые научные данные о влиянии бифидо- и лактобактерий на процессы отложения жира, развития СД и НАЖБП, применение пробиотических препаратов со специально разработанным составом перспективно, в связи с чем необходимо дальнейшее проведение исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемия ожирения и сахарного диабета обуславливает необходимость искать новые факторы, способствующие развитию этих заболеваний. Кишечная микрофлора служит потенциальной мишенью при курации больных с ожирением и инсулинорезистентностью. Доказано, что при ожирении изменяется состав кишечной микрофлоры. Многообещающие результаты научных исследований свидетельствуют о возможности в будущем включать в схемы лечения тучных пациентов пребиотики и пробиотические препараты с индивидуально подобранным составом штаммов бактерий.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Levin B.E., Keesey R.E. Defense of differing body weight set points in diet-induced obese and resistant rats. *Am J Physiol* 1998; 274(2 Pt 2):R412-9.
2. Tappy L. Metabolic consequences of overfeeding in humans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7(6):623-8.
3. Xu J., Gordon J.I. Inaugural Article: Honor thy symbionts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(18):10452-9.
4. Cani P.D., Delzenne N.M. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10(6):729-34.
5. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon J.I. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:11070-5.
6. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444:1027-31.
7. Erridge C., Attina T., Spickett C.M., Webb D.J. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1286-92.
8. Al-Attas O., Al-Daghri N., Al-Rubeaan K. Changes in endotoxin levels in T2 DM subjects on anti-diabetic therapies. *Cardiovasc Diabet* 2009; 8 :20-9.
9. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473:174-80.
10. Delzenne N.M., Neyrinck A.M., Cani P.D. Gut microbiota and metabolic disorders: How prebiotic can work? *Br J Nutr* 2013; 109 (Suppl 2):S81-5.
11. Parnell J.A., Reimer R.A. Prebiotic fiber modulation of the gut microbiota improves risk factors for obesity and the metabolic syndrome. *Gut Microbes* 2012; 3(1):29-34.
12. Lee H.Y., Park J. H., Seok S.H., et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1761 (7):736-44.
13. Тишкина А.А., Ворохобина Н.В., Барановский А.Ю. Роль изменений микрофлоры кишечника в патогенезе сахарного диабета 2-го типа и ожирения. Возможные пути коррекции. *Лечащий врач* 2010; (3):19-24.
14. Matsuzaki T., Yamazaki R., Hashimoto S., Yokokura T. Antidiabetic effects of an oral administration of *Lactobacillus casei* in a non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) model using KKAY mice. *Endocr J* 1997; 44:357-65.
15. Tsukumo D.M., Carvalho B.M., Carvalho-Filho M.A., Saad M.J. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53(2):139-44.

## Исследования

# Структурно-функциональные изменения артерий у практически здоровых мужчин разных возрастных групп

Е. А. Улубиева, А. Г. Автандилов, А. А. Пухаева,  
К. Р. Петросян, М. М. Федорова

**Цель исследования.** Оценить морфофункциональные изменения артерий (общих сонных и плечевых) у практически здоровых мужчин в возрастном аспекте; проанализировать динамику и взаимосвязь эхокардиографических показателей ремоделирования сердца и сосудов.

**Материал и методы.** Проведено комплексное обследование 90 практически здоровых мужчин в возрасте от 20 до 75 лет, включавшее клиническое обследование, лабораторные исследования, ультразвуковое исследование сосудов и сердца с определением параметров внутрисердечной гемодинамики, выполнением пробы с реактивной гиперемией и измерением толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, а также объемную компрессионную осциллометрию.

**Результаты.** В ходе исследования выявлены прямая корреляционная связь возраста с толщиной комплекса интима-медиа общих сонных артерий, индексом массы миокарда левого желудочка, со скоростью распространения пульсовой волны и обратная связь с *эндотелийзависимой вазодилатацией* (ЭЗВД).

**Выводы.** Возраст является фактором, обуславливающим комплекс изменений структуры и нарушений функций сосудов. В процессе старения ЭЗВД прогрессивно ухудшается, вплоть до развития парадоксальных реакций в виде вазоконстрикции, что отражается в обратной корреляционной связи ЭЗВД с возрастом. Корреляционные связи эхокардиографических параметров и результатов ультразвуковых исследований демонстрируют развитие единого процесса сосудистого ремоделирования в различных бассейнах сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** возраст, эндотелий, комплекс интима-медиа, эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация.

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

**Улубиева**

**Елена Арсеновна** – кандидат медицинских наук, очный докторант кафедры терапии и подростковой медицины ГБОУ ДПО РМАПО.

Контактная информация: elena.ulubieva@yandex.ru; 127411, г. Москва, ул. Лобненская, д. 10, Городская клиническая больница № 81.

**Автандилов**

**Александр Георгиевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины ГБОУ ДПО РМАПО.

Контактная информация: algav@mail.ru; 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

**Пухаева**

**Алена Алексеевна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и подростковой медицины ГБОУ ДПО РМАПО.

Контактная информация: alena\_puhaeva@mail.ru; 127411, г. Москва, ул. Лобненская, д. 10, Городская клиническая больница № 81.

## Structural and functional changes of arteries in generally healthy patients of different age groups

Ye .A. Ulubiyeva, A. G. Avtandilov, A. A. Pukhayeva,  
K. R. Petrosyan, M. M. Fedorova

**Aim of investigation.** To estimate morphofunctional changes of arteries (common carotid and humeral artery) in generally healthy patients according to age; to assess dynamics of changes and interrelation of echocardiographic features of heart and vessels remodeling.

**Material and methods.** Complex investigation of 90 generally healthy men aged 20 to 75 years, included physical examination, laboratory tests, ultrasound study of blood vessels and the heart with assessment of intracardiac hemodynamics data, reactive hyperemia test and measurement of thickness of intima-media complex of common carotid arteries, and volumetric volume-clamp oscillometry implementation.

**Results.** At investigation positive correlation to age with thickness of intima-media complex of common carotid arteries, left ventricular myocardium weight index, pulse wave velocity and negative correlation – with endothelium-dependent vasodilation feedback (EDVF) was revealed.

**Conclusions.** Age is the factor causing a complex of structural and functional vascular changes. During ageing EDVF progressively deteriorates, up to development of paradoxical vasoconstriction reflected by negative correlation of EDVF to age. Correlations of echocardiographic parameters and results of ultrasound investigations show development of single process of vascular remodeling in different pools of cardio-vascular system.

**Key words:** age, endothelium, intima-media complex, endothelium-dependent and endothelium - independent vasodilation.

### ВВЕДЕНИЕ

В большинстве стран мира *сердечно-сосудистые заболевания* (ССЗ) остаются доминирующей хронической патологией, являющейся основной причиной инвалидизации и смертности населения.

Известно, что целостность и физиологическая функция эндотелия сосудов — основа здоровья сердечно-сосудистой системы. Именно эндотелиальная функция находится под влиянием сосудистых факторов риска [1, 2].

В настоящее время очевидно, что эндотелий сосудов — активная система, поддерживающая сосудистый гомеостаз, контролирующая следующие процессы: модулирование тонуса сосудов и поддержание их анатомического строения, регуляцию гемостаза и местного воспаления [3, 4]. Эндотелий также выполняет защитную функцию и регулирует хемотаксические и репаративные процессы, развивающиеся в ответ на локальное повреждение [5].

Дисфункция эндотелия как наиболее ранняя фаза повреждения сосудов обусловлена прежде

всего дефицитом синтеза *оксида азота* (NO) — важнейшего регулятора сосудистого тонуса, который играет еще более важную роль как фактор, определяющий структурные изменения сосудистой стенки [6]. Предполагают, что снижение активности синтеза NO является одним из физиологических механизмов старения организма [7].

ССЗ наблюдаются у большинства лиц в возрасте 65 лет и более. Возрастные изменения в органах и тканях человека представляют собой тот своеобразный фон, на котором часто возникают и легко развиваются различные заболевания [8, 9]. Даже в отсутствие других факторов риска возраст служит независимым патогенетическим стимулом повышения частоты развития инфаркта миокарда и церебрального инсульта и смерти от них [10]. В течение последних 10 лет показано, что влияние возраста как фактора риска развития ССЗ реализуется через увеличение выраженности нарушений структуры и функций сосудов [11, 12].

В качестве маркеров сосудистого (артериального) возраста предлагают определять уже известные показатели: *толщину комплекса инти-*



ма-медиа (ТКИМ), функцию эндотелия [13], скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) [14], однако единая концепция, которая интегрально отражала бы возрастные, атеросклеротические, гипертензивные, обменные, функциональные изменения в стенке сосудов, пока не разработана [15].

С учетом изложенного выше очевидна необходимость подробного изучения динамики возрастных изменений сосудистой системы.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 90 практически здоровых мужчин в возрасте от 20 до 75 лет (средний возраст  $42 \pm 14,2$  года). Обследуемые были разделены на возрастные группы согласно классификации ВОЗ: 1-я группа — 20–39 лет ( $n=40$ ), 2-я — 40–59 лет ( $n=32$ ), 3-я — 60–75 лет ( $n=18$ ). Критериями исключения из исследования служили: ожирение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и другие заболевания сердечно-сосудистой системы, болезни органов внутренней секреции и почек.

Обследование включало опрос со сбором подробного анамнеза, определение антропометрических показателей: роста и массы тела с расчетом *индекса массы тела* (ИМТ) по формуле Кетле. Всем обследуемым проводили лабораторно-инструментальные исследования: определение биохимических показателей крови — уровней глюкозы, общего холестерина, липидных фракций, *эхокардиографию* (ЭхоКГ), *ультразвуковое дуплексное сканирование* (УЗДС) сонных артерий и *плечевой артерии* (ПА) с определением *вазодилатации — эндотелийзависимой* (ЭЗВД) и *эндотелийнезависимой* (ЭНЗВД) и ТКИМ, объемную компрессионную осциллометрию. С целью исключения ишемической болезни сердца обследуемым старше 60 лет проводили велоэргометрическую пробу и стресс-ЭхоКГ.

УЗДС сонных артерий и ПА выполняли на аппарате «Toshiba 690 — Arlio XG» (Япония) линейным датчиком с частотой 7,5 МГц.

ТКИМ *общей сонной артерии* (ОСА) измеряли по стандартной методике в В-режиме по задней стенке (относительно датчика) проксимальнее бифуркации на 1 см. Из динамических показателей кровотока оценивали: *пиковую систолическую скорость кровотока* ( $V_{ps}$ ), *максимальную конечную диастолическую скорость кровотока* ( $V_{ed}$ ), *усредненную по времени максимальную скорость кровотока* (ТАМХ), а также показатели

периферического сопротивления: *индекс пульсации* (PI), *индекс резистивности* (RI).

ЭЗВД ПА изучали, используя метод, предложенный D. Celermajer (1992) [16, 17]. Исследование проводили в режиме двухмерного сканирования с синхронной записью ЭКГ. ПА лоцировали на 3–10 см выше локтевого сгиба, диаметр артерии измеряли в фазу диастолы в В-режиме, в доплер-режиме оценивали изменение скорости кровотока до и во время пробы с реактивной гиперемией. Стимулом ЭЗВД была гипоксия тканей, создаваемая манжетой, наложенной проксимальнее исследуемого участка. Диаметр ПА измеряли в покое (через 10–15 мин отдыха). В манжете в течение 5 мин создавали давление, на 50 мм рт. ст. превышавшее исходное систолическое; диаметр и скорость кровотока определяли сразу после снятия манжеты в течение 5 мин с интервалом 30 с. Увеличение диаметра ПА на 10% и более через 60 с на фоне реактивной гиперемии считали нормальной реакцией. Более низкую степень выраженности дилатации и вазоконстрикцию расценивали как патологическую реакцию. ЭЗВД рассчитывали как относительное изменение диаметра (D) ПА в течение пробы с реактивной гиперемией, выраженное в процентах:

$$\text{ЭЗВД} = (\text{D}_{\text{прг}} - \text{D}_{\text{исх}}) / \text{D}_{\text{исх}} \times 100\%,$$

где  $\text{D}_{\text{прг}}$  — диаметр ПА через 60–90 с после снятия манжеты;  $\text{D}_{\text{исх}}$  — исходный диаметр ПА.

Через 15 мин после восстановления диаметра ПА обследуемый принимал сублингвально 0,5 мг нитроглицерина, который использовали в качестве эндотелийнезависимого стимула, вызывающего релаксацию периферических сосудов. Измерение повторяли через 2 и 5 мин после приема нитроглицерина. Реакцию на нитроглицерин рассчитывали на 2-й минуте после его приема по формуле:

$$\text{ЭНЗВД} = (\text{D}_{\text{ntg}} - \text{D}_{\text{исх}}) / \text{D}_{\text{исх}} \times 100\%,$$

где  $\text{D}_{\text{ntg}}$  — диаметр ПА через 2 мин после приема нитроглицерина;  $\text{D}_{\text{исх}}$  — исходный диаметр ПА.

Нормальным считали увеличение диаметра ПА на 20% и более.

Для оценки состояния эндотелиальной и миогенной составляющих сосудистой реакции в ответ на проводимые пробы рассчитывали *индекс вазодилатации* (ИВД):

$$\text{ИВД} = \text{ЭНЗВД} / \text{ЭЗВД}.$$

В норме ИВД равен 1,5–2,0.

Объемную компрессионную осциллометрию выполняли с помощью аппарата АПКО-8-РИЦ-М (ООО «СИМТ», Россия). Рассчитывали

Таблица 1. Показатели УЗДС общих сонных артерий

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
D, мм	5,2±0,8	5,9±0,7	6,4±0,8
Vps, см/с	112,2±2,3	88,7±12,5	77,7±11,3*
Ved, см/с	23,9±1,3	20,2±7,9	17,2±1,5*
TAMX, см/с	38,1±1,2	33,7±5,9	28,9±3,9
PI	1,8±0,1	2,1±0,4	2,5±0,8
RI	0,77±0,01	0,79±0,04	0,82±0,03
ТКИМ, мм	0,55±0,07	0,77±0,09	0,97±0,08*

Примечание. В табл. 1–4 данные представлены в виде  $M \pm sd$ . \* $p < 0,05$  – при сравнении 1-й и 3-й групп.

основные сосудистые показатели: СРПВ (м/с) и податливость ПА (ППА, мл/мм рт. ст.).

ЭхоКГ проводили по стандартной методике в состоянии покоя, используя секторный датчик в диапазоне частот 1,5–3,0 МГц. Систolicескую функцию левого желудочка (ЛЖ) оценивали в М-режиме парастернальной позиции с определением ударного объема и фракции выброса (ФВ) ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС ЛЖ) ЛЖ в диастолу, конечно-диастолического и конечно-систолического размеров и объемов (КДР, КСР, КДО, КСО) ЛЖ, с расчетом массы миокарда (ММ) ЛЖ по формуле, предложенной R. Devereux и соав., определяли также индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ, относительную толщину стенок миокарда (ОТСМ) ЛЖ как отношение суммы ТМЖП и ТЗС ЛЖ к КДР ЛЖ. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по характеристикам трансмитрального кровотока в режиме импульсной доплерографии из верхушечной 4-камерной позиции.

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ STATISTICA 6,0 для Windows (StatSoft, USA) и Microsoft Excel (Microsoft office 2003, USA), полученные данные представляли в виде средней величины и стандартного отклонения ( $M \pm sd$ ). Для оценки значимости различий между группами использовали U-тест Манна–Уитни. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ выполнен путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Скоростные показатели кровотока в ОСА — Vps, Ved, TAMX — с возрастом снижались. Так, средние значения Vps по мере старения соста-

вили 112,2±7,3, 88,7±12,5 и 77,7±11,3 см/с соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах (табл. 1). Отмечена слабая корреляционная связь между диаметром ОСА и возрастом ( $r=0,19$ ).

Согласно результатам дуплексного сканирования ОСА, средняя величина ТКИМ составила 0,71±0,19 (от 0,43 до 1,24) мм. Анализ ТКИМ в каждой возрастной группе показал, что с увеличением возраста она достоверно увеличивалась. Выявлена тесная корреляционная связь между ТКИМ и возрастом ( $r=0,78$ ;  $p < 0,05$ ). В возрастных группах 20–39 и 40–59 лет значения ТКИМ находились практически в пределах нормы, тенденция к увеличению отмечалась с 60 лет.

Проведен детальный анализ типов реакций ЭЗВД. Нормальная ЭЗВД отмечалась у 52 (57%) обследуемых, чаще всего в 1-й и 2-й группах (табл. 2).

Сниженная реакция ПА установлена у 30 (33%) обследованных во всех возрастных группах с преобладанием в 3-й группе. У 3 (4%) человек реакция ПА на реактивную гиперемия отсутствовала, парадоксальная реакция наблюдалась у 5 (6%) мужчин старше 60 лет, что свидетельствует о наиболее тяжелых нарушениях эндотелиальной функции.

При сопоставлении ЭЗВД и возраста выявлена отрицательная корреляционная связь ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ).

Результаты измерения диаметра ПА через 2 мин после приема нитроглицерина характеризуют ЭНЗВД (миогенный механизм регуляции сосудистого тонуса) в ответ на экзогенное введение NO. У всех обследованных ЭНЗВД незначительно уменьшалась или оставалась в норме. Возможно, это свидетельствует о сохранении реакции гладкой мускулатуры в ответ на экзогенное введение нитроглицерина на фоне снижения способности эндотелия к продукции NO.

Таблица 2. Показатели УЗДС плечевых артерий

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
D, мм	3,4±0,3	3,7±0,5	4,1±0,4
Vps, см/с	100,9±11,1	90,1±7,1	77,2±7,1*
Ved, см/с	5,1±0,9	7,1±0,8	5,9±1,4
TAMX, см/с	19,5±7,4	18,3±4,5	15,9±9,2
PI	4,8±1,4	5,1±2,7	5,7±1,5
RI	0,85±0,3	0,87±0,09	0,98±0,09
ЭЗВД, %	12,2±2,8	10,1±4,1	7,1±1,9*
ЭНЗВД, %	22,3±3,9	20,9±4,9	21,2±2,9
ИВД	1,8±0,08	2,0±0,07	2,8±0,2

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
ТМЖП, см	0,87±0,07	0,95±0,04	1,04±0,09*
ТЗС ЛЖ, см	0,90±0,09	0,97±0,07	1,1±0,04*
КДР ЛЖ, см	5,02±0,03	5,1±0,09	5,11±0,07
КСР ЛЖ, см	2,9±0,05	3,11±0,02	3,09±0,09
КДО ЛЖ, см	123,7±5,1	122,8±3,2	121±1,2
ФВ ЛЖ, %	71,1±2,3	70,3±7,1	67,9±3,7
ММ ЛЖ, г	157,9±2,2	178±8,7	191±1,2*
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	78,9±9,1	82,2±5,2	92,2±8,3*
ОТСМ ЛЖ	0,33±0,01	0,34±0,03	0,35±0,01*

Таблица 4. Результаты объемной компрессионной осцилометрии

Группа	СРПВ, см/с	ППА, мл/мм рт. ст.
1-я	774±37,1	0,085±0,023
2-я	791±23,2	0,082±0,022
3-я	839±49,1*	0,065±0,025*

Результаты определения ИВД свидетельствовали об его увеличении в соответствии с возрастом обследованных, преимущественно за счет эндотелиальной составляющей. Среднее значение ИВД в 1-й, 2-й и 3-й группах составило 1,8±0,08, 2,0±0,07 и 2,8±0,2 (p<0,005) соответственно.

При сравнении эхокардиографических показателей у пациентов разных возрастных групп установлено, что все показатели, характеризующие толщину стенок сердца и массу миокарда, статистически значимо увеличивались от 1-й группы к 3-й (p<0,05), а КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО ЛЖ и КСО ЛЖ существенно не изменялись. При анализе полученных данных установлено, что ИММ ЛЖ увеличивался с возрастом. Так, если в 1-й группе он составил 78,9±9,1 г/м<sup>2</sup>,

во 2-й — 82,2±5,2 г/м<sup>2</sup>, то в 3-й группе достоверно увеличивался по сравнению с таковым в 1-й группе и достигал 92,2±8,3 г/м<sup>2</sup> (табл. 3).

На основании результатов корреляционного анализа показателей ЭхоКГ и УЗДС сосудов установлены прямые корреляционные связи ИММ ЛЖ с возрастом (r=0,53; p=0,0045) и ТКМ (r=0,41; p=0,0002), обратная корреляционная связь с ЭЗВД (r= -0,44; p=0,0058), а также слабая обратная корреляционная связь ОТСМ ЛЖ со степенью нарушения ЭЗВД (r= -0,23; p=0,004).

При анализе показателей, представленных в табл. 4, отмечены повышение СРПВ и снижение ППА по мере увеличения возраста, причем отличия были минимальны в 1-й и 2-й группах, с возрастом разница в показателях увеличилась, и в 3-й возрастной группе значения СРПВ и ППА составили 839±49,1 см/с и 0,065±0,025 мл/мм рт. ст. соответственно.

При проведении корреляционного анализа выявлены прямые корреляционные связи средней силы СРПВ с возрастом (r=0,38; p<0,05) и ИММ ЛЖ (r=0,33; p<0,001).

Сосудистое ремоделирование в виде увеличения ТКМ проявлялось прежде всего в арте-

риях эластического и мышечно-эластического типов, таких как аорта и ОСА.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о необходимости рассматривать возраст как независимый фактор риска развития ССЗ, что подтверждают результаты представленных выше исследований и данные литературы [11, 15].

## ВЫВОДЫ

1. Возраст является фактором, вызывающим изменения структуры и нарушения функций сосудов. ЭЗВД в процессе старения прогрессивно ухудшается, вплоть до развития парадоксальных реакций в виде вазоконстрикции, что отражается в обратной корреляционной связи ЭЗВД с возрастом.

2. ТКИМ тесно коррелирует с возрастом. Увеличение ТКИМ ОСА в процессе старения

является следствием структурной перестройки артериального русла.

3. Показатели артериальной ригидности — СРПВ ПА и ППА — имеют отчетливую тенденцию к изменению в процессе старения и отражают процессы ремоделирования в периферических артериях, практически не подверженных атеросклеротическому процессу.

4. При анализе корреляционных связей некоторых параметров ЭхоКГ и результатов ультразвуковых исследований сосудов установлены прямая корреляционная связь ИММ ЛЖ с возрастом и ТКИМ ОСА и обратная корреляционная связь с ЭЗВД ПА, также выявлена слабая корреляционная связь между ОТСМ ЛЖ и динамикой ЭЗВД в разных возрастных группах, что свидетельствует о развитии единого процесса сосудистого ремоделирования в различных бассейнах сердечно-сосудистой системы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Трещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии. Укр мед журн 2011; (5):85.
- Perez-Vizcaino F., Duarte J., Andriantsitohaina R. Endothelial function 2and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols. Free Radic Res 2006; 40(10):1054-65.
- Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. Prog Cardiovasc Dis 1997; 39: 287-324.
- Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Международн мед журн 2001; (3): 1-10.
- Pepine C.J., Celermajer D.S., Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. University of Florida; 1998.
- Семенкин А.А., Дронина А.В. и др. Влияние терапии препаратом магния на жесткость артерий у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Лечащий врач 2013; (2):98-101.
- Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы). Журн АМН України 2004; 10: 340-52.
- Lin K.Y., Ito A., Asagami T. et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Circulation 2002; 106: 987-92.
- Loscalzo J., Morris S.M. Symposium on Arginine: Conference Summary. J Nutr 2004; 134: 2896-7.
- Csiszar A., Wang M., Lakatta E.G., Ungvari Z. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-kappa B. J Appl Physiol 2008; 105:1333-41.
- Петросян К.Р., Столетова И.О. Возрастная динамика сосудистой реактивности у курящих мужчин. Успехи теоретической и клинической медицины: Сборник научных статей ГБОУ ДПО «РМАПО Росздрава». М.; 2008. - Вып. 7, т. 1. - С. 13-15.
- Najjar S.S., Scuteri A., Lakatta E.G. Arterial aging. It is an immutable cardiovascular risk factor? Hypertension 2005; 46:454-62.
- Nilson P.M., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular Aging. A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment. Hypertension 2009; 54:3-10.
- Stein J.H., Fraizer M.C., Aeschlimann S.E., et al. Vascular Age: Integrating Carotid Intima-Media The Thickness Measurements with Global Coronary Risk Assessment. Clin Cardiol 2004; 27:388-92.
- Протасов К.В., Синкевич Д.А., Федоришина О.В., Дзизинский А.А. Сосудистый возраст как интегральный показатель ремоделирования сердца и сосудов у больных артериальной гипертензией. Сибирск мед журн 2011; (6):37-40.
- Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound. J Cardiovasc Pharm 1992; 32: 29-32.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340 (8828):1111-5.

# Нарушения липидного обмена у больных с метаболическим синдромом

Е. Л. Буюверова, О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин

**Цель исследования.** Определить особенности нарушений липидного обмена у больных с *метаболическим синдромом* (МС) и разработать направления улучшения результатов гиполлипидемической терапии.

**Материал и методы.** В исследование включены 77 пациентов с МС, обследованные по единому плану: физическое обследование, лабораторно-инструментальные исследования, в том числе изучение показателей инсулинового обмена натощак с последующей оценкой *инсулинорезистентности* (ИР), определение генотипа N291S *липопротеидлипазы* (ЛПЛ). Все больные рандомизированы в 3 группы в зависимости от схемы лечения.

**Результаты.** В структуре нарушений липидного обмена выявлены низкий уровень *липопротеидов высокой плотности* (ЛПВП) у 70,8% мужчин (n=17) и 90,6% женщин (n=48); гипертриглицеридемия у 91,7% (n=22) и 83% (n=44) соответственно. Гомозиготный GG-генотип N291S ЛПЛ обнаружен у 48% больных, установлена его достоверная связь с более выраженными изменениями показателей, характеризующих основные компоненты МС ( $p < 0,05$ ). *Неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП) диагностирована у 100% больных (n=77), доказана необходимость считать ее одним из критериев МС. Сравнительный анализ схем лечения показал наибольшую эффективность комбинированной терапии (симвастатин и *урсодезоксихолевая кислота* – УДХК;  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Наиболее часто выявляемые изменения липидного спектра у обследованных больных с МС – низкий уровень ЛПВП и гипертриглицеридемия. Гомозиготный GG-генотип N291S ЛПЛ ассоциирован с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. НАЖБП следует рассматривать как критерий МС. Комбинация симвастатина и УДХК эффективна и безопасна при лечении дислипидемии у больных с МС.

**Ключевые слова:** атерогенная дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, генотип N291S *липопротеидлипазы*, симвастатин, *урсодезоксихолевая кислота*.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России

**Буюверова Елена Леонидовна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, врач-терапевт Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко УКБ № 2. Контактная информация: [ele-bueverova@yandex.ru](mailto:ele-bueverova@yandex.ru). 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

## Disorders of lipid metabolism in patients with metabolic syndrome

Ye. L. Buyeverova, O. M. Drapkina, V. T. Ivashkin

**Aim of investigation.** To determine features of lipid metabolism disorders in patients with *metabolic syndrome* (MS) and to determine trends in improvement of hypolipidemic therapy results.



**Material and methods.** Overall 77 patients included in original study with MS, were investigated on uniform outline: physical examination, laboratory and instrumental investigations, including evaluation of parameters of fasting insulin metabolism with the subsequent estimation of *insulin resistance* (IR), assessment of N291S genotype of *lipoprotein-lipase* (LPL). All patients were randomized to 3 groups in relation to treatment mode.

**Results.** In the pattern of lipid metabolism disorders low level of high density lipoproteins (HDLP) was revealed in 70,8% of men (n=17) and 90,6% of women (n=48); hypertriglyceridemia in 91,7% (n=22) and 83% (n=44) respectively. Homozygous GG-genotype N291S LPL was found in 48% of patients, significant correlation to more pronounced MS signs ( $p<0,05$ ) was detected. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was diagnosed in 100% of patients (n=77). It was proven, that NAFLD should be used as one of MS criteria. Comparative analysis of treatment modes has demonstrated the highest efficacy of combined treatment (simvastatin and ursodeoxycholic acid, UDCA;  $p<0,05$ ).

**Conclusions.** Most frequent changes of lipid spectrum at investigated patients with MS are low HDLP level and hypertriglyceridemia. Homozygous GG-genotype of N291S LPL is associated with high risk of cardio-vascular morbidity. Presence of NAFLD should be considered as MS criterion. Combination of simvastatin and UDCA is effective and safe at treatment of dyslipidemia in MS patients.

**Key words:** atherogenic dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, N291S genotype of lipoprotein-lipase, simvastatin, ursodeoxycholic acid.

## ВВЕДЕНИЕ

Россия находится на первых позициях среди индустриально развитых стран мира по заболеваемости сердечно-сосудистой патологией, смертности и инвалидизации трудоспособного населения [1, 2]. Важнейшим фактором риска развития и прогрессирования *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ), связанных с атеросклерозом, служат нарушения липидного обмена [3–5]. Атерогенная дислипидемия — одно из основных звеньев «порочного круга» *метаболического синдрома* (МС). Распространённость МС неумолимо растёт, он привлекает к себе внимание врачей многих специальностей многообразием и тяжестью клинических проявлений [6–9].

При МС печень не только участвует в развитии атерогенной дислипидемии, но и сама выступает в роли органа-мишени, следствием чего является *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП) [10–12]. Известно, что НАЖБП на стадии *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ) может прогрессировать в цирроз печени, приводить к печеночной недостаточности и даже развитию гепатоцеллюлярной карциномы [13–15].

«Золотым стандартом» в лечении атерогенной дислипидемии служат статины. Однако в нашей стране по разным причинам приверженность терапии препаратами данной группы низкая [16, 17]. Актуальной представляется разработка оптимальной схемы гиполипидемической терапии, характеризующейся сочетани-

ем эффективности и безопасности при лечении больных с МС. Кроме того, недостаточно изучен ряд вопросов, касающихся патофизиологических и клинических аспектов МС: разноречивы данные об изменениях липидного спектра у таких пациентов [18, 19], мало изучены характер поражений печени при МС и влияние гиполипидемической терапии на их течение. Все приведенные выше аргументы определили актуальность изучения нарушений липидного обмена у больных с МС и послужили предпосылкой для постановки цели и основных задач настоящего исследования.

*Цель исследования* — определение особенностей нарушений липидного обмена у больных с МС и разработка направления улучшения результатов гиполипидемической терапии. В связи с поставленной целью были сформулированы следующие задачи:

- определить особенности нарушений липидного обмена у больных с МС, выявить влияние полиморфизма N291S *липопротеидлипазы* (ЛПЛ) на развитие дислипидемии у больных с МС;
- изучить характер поражения печени у больных с МС и рассмотреть возможность включения выявленных изменений в диагностические критерии МС;
- оценить степень выраженности *инсулинорезистентности* (ИР) с помощью расчётного количественного контрольного индекса чувствительности к инсулину (*QUantitative Insulin Sensiti-*

*vity Check Index* — QUICKI) и выявить её взаимосвязь с основными компонентами МС;

- провести комплексную оценку эффективности и безопасности гиполипидемической терапии симвастатином при лечении больных с МС;

- изучить влияние *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК) в виде монотерапии и комбинированной терапии с симвастатином на липидный спектр;

- на основании полученных результатов разработать алгоритм диагностики и лечения нарушений липидного обмена у больных с МС с учётом характера поражения печени.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 86 пациентов с избыточной массой тела: *индекс массы тела* (ИМТ) более 25 кг/м<sup>2</sup>. Из них в соответствии с поставленными целями и задачами для последующего обследования и лечения согласно диагностическим критериям Международной диабетической федерации (IDF, 2005) отобраны 77 пациентов с МС: 24 (31,2%) мужчины и 53 (68,8%) женщины. Средний возраст включенных в исследование мужчин составил 48,08±8,35 года, женщин — 54,26±10,37 года.

Пациенты находились на обследовании и лечении в отделении кардиологии (заведующая — доктор медицинских наук О.М. Драпкина) Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (директор клиники — академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин) в период с 2007 по 2008 г. Все больные подписывали «Информированное согласие пациента» на проводимое клинико-лабораторно-инструментальное обследование в рамках научно-исследовательской работы.

Критериями исключения из исследования служили: участие в любом другом исследовании в настоящее время; аллергические реакции, нежелательные явления, возникавшие на фоне приёма статинов и УДХК, либо наличие противопоказаний к их применению; приём гиполипидемических препаратов на момент включения в исследование; острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес до включения в исследование; семейные формы дислипидемии; тяжёлые сопутствующие заболевания печени, почек, лёгких, желудочно-кишечного тракта с нарушением их функций;

онкологические заболевания в анамнезе менее 5-летней давности; алкоголизм и наркомания; другие поражения печени (алкогольные, вирусные, аутоиммунные и т. д.); беременность и кормление грудью.

Все пациенты обследованы по единому плану, который в соответствии с задачами настоящего исследования предусматривал 4 визита (первичное обследование, через 1, 3 и 6 мес) и включал:

- физическое обследование — жалобы и история заболевания, осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация;

- лабораторные исследования — клиническое и биохимическое исследования крови, исследование липидного спектра (*триглицериды* — ТГ, *общий холестерин* — ОХС, *липопротеиды высокой плотности* — ЛПВП, *липопротеиды низкой плотности* — ЛПНП, *липопротеиды очень низкой плотности* — ЛПОНП), коагулограмма, определение показателей инсулинового обмена (*иммунореактивный инсулин* — ИРИ и С-пептид) натощак с последующей оценкой степени выраженности *инсулинорезистентности* (ИР) количественным методом — рассчитывали QUICKI по формуле:  $1 / [\log (I_0) + \log (G_0)]$ , где  $I_0$  — базальное содержание инсулина в крови (мг/дл),  $G_0$  — базальное содержание глюкозы в крови (мкМЕ/мл), исследование крови на полиморфизм генов липидного обмена — определяли генотип N291S ЛПЛ;

- инструментальные исследования — электрокардиография, *суточное мониторирование артериального давления* (СМАД), *трансторакальная эхокардиография* (ЭхоКГ), *ультразвуковое исследование* (УЗИ) органов брюшной полости, при необходимости — биопсия печени.

После первичного обследования, учитывая цели и задачи проводимого исследования, больные рандомизированы в 3 группы:

1-я — больные с дислипидемией, получавшие УДХК (n=22);

2-я — больные с дислипидемией, получавшие симвастатин (n=27);

3-я — больные с МС, включая дислипидемию и повышенный уровень печёночных трансаминаз, получавшие комбинированную терапию (n=28).

Гиполипидемическую терапию проводили в сочетании с осуществлением мер по изменению образа жизни. Больные получали комплексное медикаментозное лечение, направленное в основном на устранение ИР — патогенетическое звено в развитии всех компонентов МС.

В течение как минимум 2 нед больные находились на стационарном лечении в клинике, после чего их выписывали под амбулаторное наблюдение с рекомендациями соблюдения всех немедикаментозных мер лекарственной терапии. Через 1 мес от начала лечения в амбулаторных условиях проводили плановое обследование пациентов для оценки переносимости и эффективности лечения. Спустя 3 мес от начала терапии в схему лечения больных 1-й и 2-й групп при необходимости дополнительно включали симвастатин (в случае сохранения атерогенной дислипидемии) или УДХК (при уровне печёночных трансаминаз выше 3 норм или сохранении атерогенной дислипидемии на фоне лечения симвастатином) соответственно. Обязательно проводили клинико-лабораторный контроль. Через 6 мес от начала терапии осуществляли полное обследование пациентов.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализировав распространённость различных компонентов МС (*артериальная гипертензия* — АГ, гипергликемия, гипертриглицеридемия, низкий уровень ЛПВП), мы пришли к выводу, что из них у больных чаще всего отмечались АГ и нарушения липидного обмена: АГ выявлена у 100% мужчин ( $n=24$ ) и 98% женщин ( $n=52$ ), низкий уровень ЛПВП — у 70,8% ( $n=17$ ) и 90,6% ( $n=48$ ) соответственно (различия по полу для этого показателя статистически достоверны —  $p=0,027$ ), гипертриглицеридемия — у 91,7% ( $n=22$ ) и 83% ( $n=44$ ).

Согласно результатам изучения семейного анамнеза, сердечно-сосудистая патология была у ближайших родственников 81,8% больных ( $n=63$ ). При выяснении анамнеза жизни обращал на себя внимание тот факт, что практически половина пациентов, включённых в исследование, были курильщиками со стажем: средний индекс курящего человека у курящих мужчин составил  $181,5 \pm 125,07$ , у женщин —  $47,54 \pm 76,58$  ( $p=0,001$ ). Курение способствует стойкому повышению АД, снижает эффективность антигипертензивной терапии, оказывает негативное воздействие на липидный спектр, выраженность *абдоминального ожирения* (АО) и ИР, что в целом обуславливает более тяжёлое течение болезни у курящих пациентов с МС в сравнении с некурящими.

У всех пациентов в качестве обязательной составляющей МС имелось АО (средний ИМТ

$32,3 \pm 4,5$  кг/м<sup>2</sup>, *окружность талии* — ОТ —  $103,9 \pm 18,7$  см), у большей части (52%,  $n=40$ ) II степени. Обнаружены статистически значимые различия в уровне гликемии: наибольшая выраженность гипергликемии установлена у 5 (83,3%) пациентов с АО III степени ( $p=0,02$ ).

Одним из наиболее часто выявляемых компонентов МС была АГ. *Систолическое АД* ( $AD_{\text{сист.}}$ ) у больных с АО II степени оказалось достоверно выше, чем у больных с АО I степени (различия достоверны;  $p=0,008$ ). При проведении трансторакальной ЭхоКГ у больных с АО III степени установлен достоверно больший размер *левого предсердия* (ЛП) ( $p=0,001$ ). Такие же зависимости получены для *толщины задней стенки левого желудочка* (ТЗС ЛЖ) ( $p=0,003$ ) и *толщины межжелудочковой перегородки* (ТМЖП) ( $p=0,02$ ).

Согласно результатам проведённого СМАД, нарушение суточного профиля АД в виде недостаточного снижения его в ночные часы (тип пациента — *non dipper*) выявлено у 67% мужчин и 49% женщин с АГ.

У всех больных, включённых в протокол, обнаружены изменения липидного спектра, которые нашли отражение как в клинической картине, так и в результатах лабораторно-инструментальных исследований. Жалобы на боли в ногах, возникающие при ходьбе (перемежающаяся хромота), предъявляли 14,3% больных ( $n=11$ ), похолодание конечностей — 42,9% ( $n=33$ ). При сборе анамнеза установлено, что 75,3% больных ( $n=58$ ) не знают, какой у них уровень холестерина в крови.

При осмотре выявлены симптомы, которые свидетельствовали о наличии дислипидемии: липоидная дуга роговицы (*arcus cornealis*) у 16,9% ( $n=13$ ), положительный симптом Фрэнка у 13% ( $n=10$ ), ксантелазмы у 9,1% ( $n=7$ ) и ксантомы у 1,3% ( $n=1$ ) больных. При пальпации сосудов нижних конечностей также обнаружены признаки атеросклеротического поражения: снижение пульсации подколенной, задней большеберцовой артерий, артерии тыла стопы — у 44,2% больных ( $n=34$ ), систолический шум при аускультации сонных артерий — у 62,3% ( $n=48$ ). Установлены статистически значимые корреляции выявленных симптомов нарушений липидного обмена (перемежающаяся хромота, липоидная дуга роговицы, систолический шум над сонными артериями, симптом Фрэнка, ксантелазмы) с ИМТ ( $p<0,05$ ), что можно объяснить значительным прогрессированием атеросклеротического процесса у больных с АО в рамках МС.

Таблица 1. Распределение показателей липидного спектра в зависимости от пола больных (n=77)

Показатель, мг/дл	Мужчины (n=24)	Женщины (n=53)	p
ОХС	238,2±40,6	238,6±43,6	0,54
ТГ	289,4±133,01	225,2±110,04	0,03*
ЛПВП	36,7±12,8	36,2±12,3	0,54
ЛПНП	143,5±34,8	158,1±40,5	0,15
ЛПОНП	57,9±21,4	44,8±24,7	0,015*

\* p&lt;0,05

По результатам лабораторного исследования липидного спектра крови больные распределились следующим образом в зависимости от пола (табл. 1). При распределении больных по типу гиперлипидемии (по классификации Фредриксона) у большинства обнаружены III (у 34% больных, n=26) и IV (58% больных, n=45) типы, что не противоречит данным отечественной и зарубежной литературы. При трансторакальной ЭхоКГ у 58,4% больных (n=45) выявлены признаки атеросклеротического поражения аорты.

Для оценки роли генетической составляющей в развитии атерогенной дислипидемии при МС определяли полиморфизм N291S ЛПЛ – ключевого фермента в метаболизме липидов. Известно, что прогностически неблагоприятным является гомозиготный GG-генотип N291S ЛПЛ, который ассоциирован с высоким риском развития ССЗ [20–22]. Гомозиготный AA-генотип N291S ЛПЛ выявлен у 48% больных (n=37), гетерозиготный AG-генотип N291S ЛПЛ – у 25% больных (n=19), гомозиготный GG-генотип N291S ЛПЛ – у 27% больных (n=21). В ходе исследования установлена достоверная связь гомозиготного GG-генотипа N291S ЛПЛ с более выра-

женными изменениями показателей, характеризующих основные компоненты МС (p<0,05; табл. 2). Ценность определения полиморфизма N291S ЛПЛ заключается в раннем выявлении пациентов групп высокого риска развития ССЗ, что позволит своевременно провести профилактические мероприятия на доклинической стадии МС.

Печень играет важную роль в регуляции липидного обмена, а в условиях ИР сама служит органом-мишенью для атерогенной дислипидемии, что приводит к развитию НАЖБП. В данном исследовании НАЖБП выявлена у всех больных (n=77). Среди многообразия жалоб на первый план выступали общая слабость и утомляемость (у 42% больных, n=32), реже отмечались тяжесть в правом подреберье (у 18% больных, n=14) и тупые боли в этой области (у 23% больных, n=18). При физическом обследовании у 63,6% больных (n=49) печень не выступала из-под края рёберной дуги по правой срединно-ключичной линии. У остальных больных отмечалась гепатомегалия (печень не более чем на 3 см выступала из-под края рёберной дуги по правой срединно-ключичной линии).

Таблица 2. Статистически значимые различия некоторых показателей у больных с МС в зависимости от генотипа N291S ЛПЛ

Показатель (среднее значение)	AA-генотип	AG-генотип	GG-генотип
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,1±3,2	30,1±2,7	36,2±5,5*
ИРИ	20,96±5,35	19,37±4,46	24,48±6,64*
АД <sub>сис.</sub> , мм рт. ст.	156,9±18,5	154,7±26,5	171,7±31,5*
ТЗС ЛЖ, мм	1,07±0,14	1,01±0,16	1,18±0,09*
ТМЖП, мм	1,09±0,13	1,02±0,20	1,14±0,12*
ЛП, см	3,76±0,36	3,55±0,29	4,09±0,35*
ЛЖ, см	4,91±0,45	4,79±0,41	5,09±0,42*
ТГ, мг/дл	226,9±115,1	219,6±85,5	300,5±142,7*
ЛПОНП, мг/дл	47,3±22,4	41,8±20,9	58,2±28,4*

\* p&lt;0,05



При УЗИ органов брюшной полости у 29,6% больных (n=22) определяли печень нормальных размеров. У 14,3% больных (n=11) отмечена гепатомегалия за счёт увеличения левой доли печени, у 5,2% больных (n=4) — вследствие увеличения правой доли. Обе доли были увеличены у 51,9% больных (n=40). У 100% больных (n=77) выявлены 3 ультразвуковых признака, характерных для стеатоза печени: повышенная эхогенность печени, размытый сосудистый рисунок, диффузная неоднородность ткани печени. Эти изменения свидетельствовали о наличии у всех обследованных жировой инфильтрации печени. У большинства из них (у 64% больных, n=49) обнаружена жировая инфильтрация умеренной степени выраженности, т. е. умеренное повышение эхогенности печени с незначительным ухудшением визуализации печёночных сосудов. Установлены статистически значимая прямая корреляционная связь степени выраженности жировой инфильтрации с ИМТ (коэффициент корреляции 0,63;  $p < 0,05$ ) и умеренно выраженная обратная корреляционная связь с QUIСКИ (коэффициент корреляции  $-0,37$ ;  $p < 0,05$ ). Полученные данные позволяют рассматривать степень выраженности жировой инфильтрации в качестве дополнительного критерия диагностики МС.

Распространённость НАСГ в группе больных с МС составила 35,1% (n=27). У большинства больных с МС и НАСГ (у 85,2%) был повышен уровень и *аспарагиновой аминотрансферазы* (АсАТ), и *аланиновой аминотрансферазы* (АлАТ); изолированное повышение уровня АлАТ отмечено у 14,8% больных с НАСГ (n=4), изолированное повышение уровня АсАТ не зарегистрировано. Максимальный уровень АлАТ составил 144 ед/л, АсАТ — 103 ед/л, причем чаще отмечалось повышение уровня АлАТ. Максимальное значение коэффициента де Ритиса — АсАТ/АлАТ — равнялось 1,01. Для неинвазивного определения вероятности развития фиброза у больных с МС в сочетании с НАЖБП рассчитывали индекс APRI. У 5,2% больных с НАЖБП (n=4) индекс APRI был выше 1,0, что свидетельствовало о высокой вероятности развития фиброза.

У 55,5% больных с МС и НАСГ (n=15) была произведена пункционная биопсия печени с последующим морфологическим исследованием полученных биоптатов. Во всех случаях выявлена морфологическая картина, характерная для НАСГ. У 40% больных (n=6) с МС и НАСГ, подтверждённым морфологически, установлена

I стадия фиброза, у 26,7% (n=4) — II. Учитывая распространённость НАЖБП среди больных с МС, её взаимосвязь с основными компонентами МС, возможность трансформации в цирроз в стадии НАСГ, целесообразно рассматривать НАЖБП (как в стадии жировой дистрофии, так и в стадии НАСГ) в качестве одного из основных критериев диагностики МС.

По мнению большинства исследователей, ключевым звеном патогенеза МС служит ИР. Для оценки выраженности ИР у наблюдавшихся нами больных применяли расчётный индекс QUIСКИ, а также определяли уровни ИРИ и С-пептида. Значения QUIСКИ составили  $0,299 \pm 0,011$  у мужчин и  $0,300 \pm 0,016$  у женщин, что свидетельствовало о высокой степени выраженности ИР. Выявлены статистически значимые различия в уровнях С-пептида, ИРИ и QUIСКИ: чем больше ИМТ, тем выше уровни С-пептида и ИРИ, а также обратная зависимость QUIСКИ от степени ожирения ( $p < 0,05$ ). Уровень С-пептида у больных с МС, имеющих гомозиготный GG-генотип N291S ЛПЛ, оказался выше, чем у больных с AA- и AG-генотипом, но различия не были статистически достоверны. Установлена статистически значимая взаимосвязь уровня ИРИ с гомозиготным GG-генотипом N291S ЛПЛ ( $p = 0,04$ ).

При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимые обратные корреляционные взаимосвязи между степенью выраженности ИР (определяемой по QUIСКИ) и ОТ ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$ ), уровнями глюкозы ( $r = -0,72$ ;  $p < 0,05$ ), С-пептида ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,05$ ) и ТГ ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о необходимости выявления ИР и оценки степени ее выраженности как на этапе диагностики, так и при оценке эффективности проводимого лечения.

По окончании настоящего исследования установлено, что только 42% больных (n=32) принимали назначенные препараты (условно низкая степень приверженности), 26% больных (n=20) периодически соблюдали диету и режим физических нагрузок в сочетании с постоянным приёмом препаратов (условно средняя степень приверженности), 32% больных (n=25) соблюдали все рекомендации (условно высокая степень приверженности).

На фоне соблюдения гипокалорийной гиполипидемической диеты и режима физических нагрузок через 6 мес от начала лечения у больных с МС статистически значимо уменьшились показатели ИМТ и ОТ ( $p < 0,05$ ). Выявлено ста-



Таблица 3. Динамика показателей липидного обмена у больных с МС на фоне лечения

Показатель, мг/дл	Исходно	Через 6 мес	P (критерий Вилкоксона*)
ОХС	238,5±42,4	206,2±23,3	<0,05
ТГ	245,2 ±120,6	169,3±48,3	<0,05
ЛПВП	36,3±12,4	44,2±9,8	<0,05
ЛПОНП	48,9±24,3	34,0±7,6	<0,05
ЛПНП	153,6±39,2	127,99±18,94	<0,05

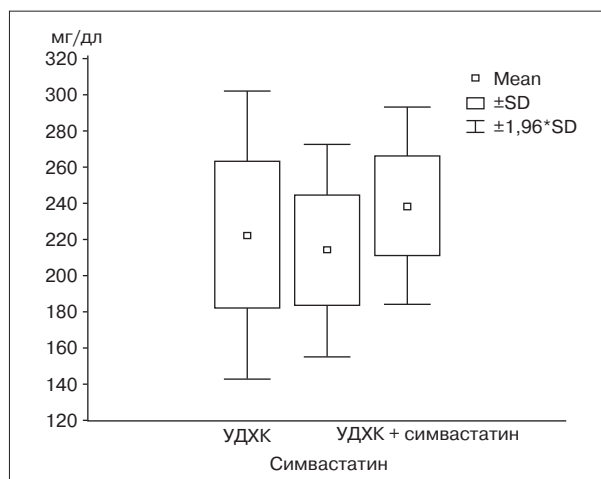


Рис. 1. Динамика уровня общего холестерина через 3 мес в зависимости от схемы лечения.

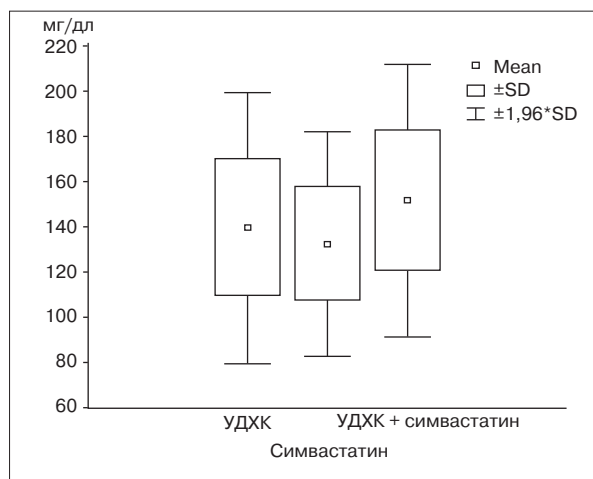


Рис. 3. Динамика уровня ЛПНП через 3 мес в зависимости от схемы лечения.

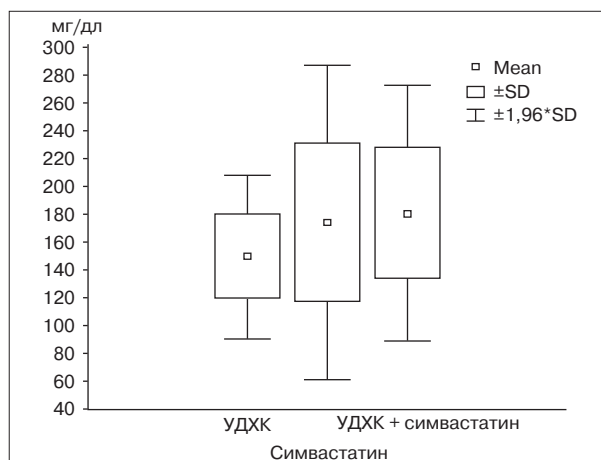


Рис. 2. Динамика уровня триглицеридов через 6 мес в зависимости от схемы лечения.

статистически значимое снижение уровней глюкозы, инсулина, С-пептида, увеличение QUICKI ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о снижении степени выраженности ИР. При изучении эффективности антигипертензивной терапии у больных с МС также было установлено статистически значимое снижение АД, которое достигло целевых значений ( $p < 0,05$ ).

Через 6 мес на фоне проведения терапии нарушений липидного обмена (диета, статины, УДХК) отмечено достоверное снижение уровней ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП и повышение уровня ЛПВП (табл. 3). В каждой группе больных проведен анализ эффективности липидкорректирующей терапии, при этом выявлены статистически значимые положительные изменения всех показателей липидного обмена ( $p < 0,05$ ) во всех группах, что свидетельствует об эффективности УДХК и симвастатина в качестве гиполипидемических средств при их применении как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Сравнительный анализ влияния симвастатина, УДХК и их комбинации на липидный обмен показал статистически значимые изменения следующих показателей липидного спектра. Во-первых, уровня ОХС (рис. 1): при лечении с использованием комбинации препаратов уже через 3 мес выявлено его достоверно более значительное снижение в сравнении с таковым в группе больных, получавших симвастатин ( $p < 0,05$ ). Во-вторых, уровня ТГ (рис. 2): в случае применения при лечении комбинации пре-

Таблица 4. Динамика печёночных тестов на фоне гиполипидемической терапии у больных с МС и НАЖБП

Показатель	Исходно	На фоне лечения в течение			Р (критерий Вилкоксона)
		1 мес	3 мес	6 мес	
АсАТ, ед/л	43,3±27,2	40,1±17,9	36,5±15,5	30,8±10,6	<0,05
АлАТ, ед/л	51,7±33,2	48,3±21,8	44,8±18,3	37,1±11,9	<0,05
АсАТ/АлАТ	0,9±0,2	–	–	0,8±0,1	0,12
ГГТ, ед/л	54,3±32,3	–	–	44,3±17,3	<0,05
Билирубин, мг/дл	0,8±0,2	–	–	0,8±0,1	0,65
Индекс APRI	0,5±0,3	–	–	0,3±0,1	<0,05

паратов через 6 мес отмечено его достоверно более значительное снижение, чем в группе больных, леченных УДХК ( $p < 0,05$ ). В-третьих, уровня ЛПНП (рис. 3): при использовании комбинации препаратов через 3 мес установлено его достоверно более значительное снижение в сравнении с таковым в группе больных, получавших симвастатин ( $p < 0,05$ ). При оценке степени достижения целевых значений показателей липидного спектра статистически значимых различий между группами не выявлено. Недостаточно меньшее число больных достиг-

ли целевых уровней всех изученных показателей липидного спектра в группе больных с МС и НАСГ (у большинства из них был GG-генотип N291S ЛПЛ), получавших комбинированную терапию.

На фоне лечения нарушений липидного обмена у больных с МС и НАЖБП как в стадии стеатоза, так и в стадии НАСГ оценивали не только его эффективность, но и безопасность (табл. 4). Случаев развития миопатии и рабдомиолиза не зарегистрировано. Нужно также отметить, что на фоне соблюдения диеты и проведения ком-

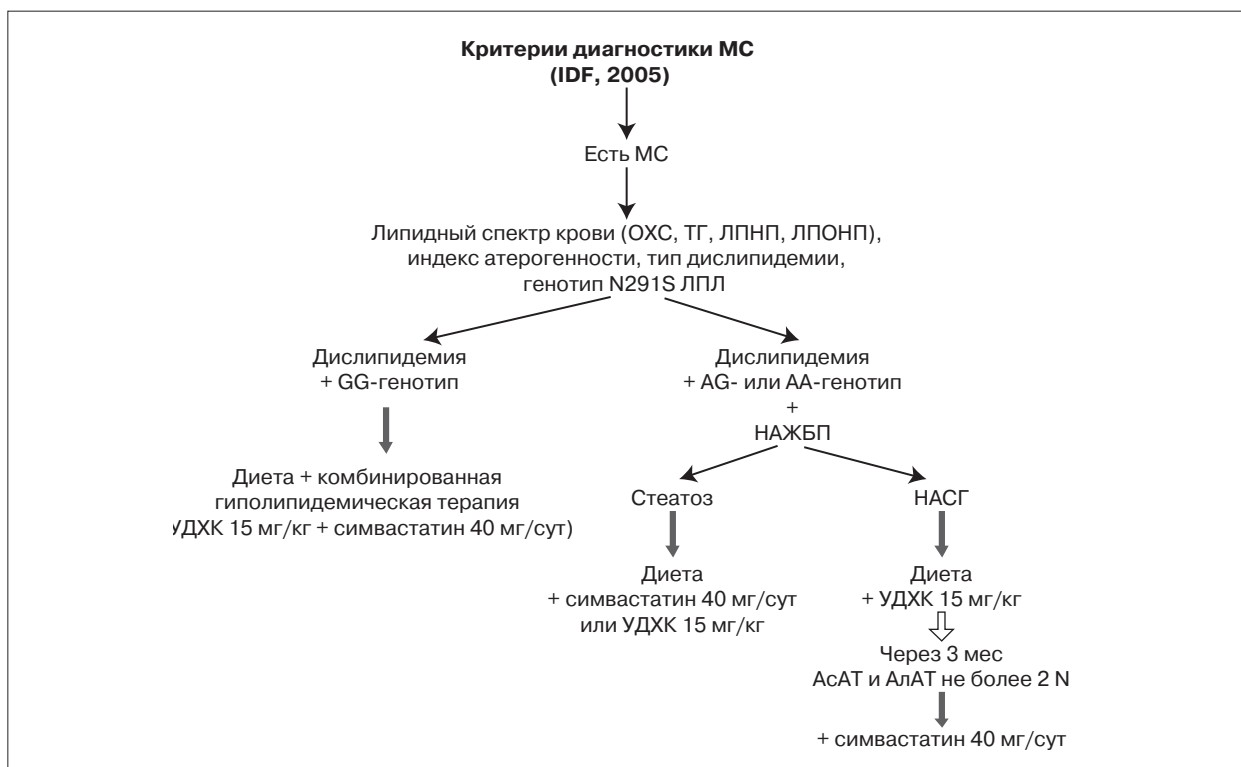


Рис. 4. Алгоритм диагностики и лечения нарушений липидного обмена у больных с МС (В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, Е.Л. Буеверова).

Примечание. Контроль показателей липидного спектра и уровня сывороточных трансаминаз через 1, 3 и 6 мес лечения, а далее 1 раз в 6 мес.

бинированной терапии (симвастатин и УДХК) при выполнении УЗИ в динамике отмечены достоверное снижение степени выраженности жировой инфильтрации печени и нормализация ее размеров (различия достоверны;  $p < 0,05$ ).

На основании результатов проведенного научного исследования в помощь практикующему врачу разработан алгоритм диагностики и лечения нарушений липидного обмена у больных с МС (рис. 4), а также даны практические рекомендации.

- При выявлении неблагоприятного GG-генотипа N291S ЛПЛ необходимо начать комплексное лечение в ранние сроки. Рекомендуют использовать следующую схему: диета в сочетании с комбинированной гиполипидемической терапией (УДХК в дозе 15 мг/кг + симвастатин в дозе 40 мг/сут).

- НАЖБП следует рассматривать как диагностический критерий МС. В качестве критериев оценки прогноза течения НАЖБП у больных с МС целесообразно использовать такие показатели, как степень выраженности ИР и жировой инфильтрации, коэффициент де Ритиса, индекс АРР1.

- В случае выявления НАЖБП в стадии жировой дистрофии у больных с МС рекомендуется использование диеты в сочетании с приёмом одного из препаратов (УДХК в дозе 15 мг/кг или симвастатин в дозе 40 мг/сут). У больных с МС и НАСГ в случае повышения уровня сывороточных трансаминаз более чем в 2 раза целесообразно назначение УДХК в дозе 15 мг/кг. Через 3 мес терапии рекомендуется добавление симвастатина в дозе 40 мг/сут.

## ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования [23] позволили сделать следующие выводы.

1. Наиболее часто выявляемыми изменениями липидного спектра у обследованных больных с МС были низкий уровень ЛПВП (у 70,8% мужчин и 90,6% женщин;  $p = 0,027$ ) и гипертриглицеридемия (у 91,7 и 83% соответственно). При исследовании липидного спектра крови выявлена дислипидемия, которая определяет высокий атерогенный потенциал МС.

2. Гомозиготный GG-генотип N291S ЛПЛ ассоциирован с высоким риском развития ССЗ. Установлена достоверная связь данного генотипа, выявленного у 27% больных, с более выраженными изменениями показателей, характери-

зующих основные компоненты МС (различия достоверны для следующих параметров: ИМТ, уровень ИРИ,  $АД_{сис.}$ , ТЗС ЛЖ и ТМЖП, размеры ЛП и ЛЖ;  $p < 0,05$ ).

3. НАЖБП выявлена у всех больных с МС, у 35,1% из них — в стадии НАСГ. Достоверная корреляционная связь степени выраженности жировой инфильтрации с ИМТ ( $p < 0,05$ ) и QUICKI ( $p < 0,05$ ) позволяет рассматривать ее в качестве критерия прогноза у больных с МС, сочетающегося с НАЖБП.

4. Установлена достоверная взаимосвязь степени выраженности ИР, определяемой с помощью расчётного индекса QUICKI, с основными параметрами МС ( $p < 0,05$ ). Показатели ИР (уровни С-пептида и ИРИ) коррелируют с гомозиготным GG-генотипом N291S ЛПЛ ( $p < 0,05$ ).

5. Коррекция нарушений липидного обмена должна быть комплексной в рамках лечения МС. Выявленные статистически значимые положительные изменения показателей липидного спектра ( $p < 0,05$  для всех показателей) демонстрируют эффективность УДХК и симвастатина в качестве гиполипидемических средств при их применении как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

6. На фоне соблюдения диеты и проведения комбинированной терапии (симвастатин и УДХК) в группе больных с МС и НАСГ отмечены снижение уровня сывороточных трансаминаз, достоверное снижение степени выраженности жировой инфильтрации печени, нормализация размеров печени ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об эффективности и безопасности гиполипидемической терапии.

Таким образом, выявленные у всех больных, включённых в исследование, нарушения липидного обмена обуславливают необходимость тщательного изучения не только всего липидного спектра, но и полиморфизма генов липидного обмена у пациентов, имеющих избыточную массу тела, отягощенную по ССЗ наследственность, а также другие факторы риска (особенно курение и АГ). При обнаружении неблагоприятного генотипа у таких пациентов нужно в ранние сроки (возможно, до развития развёрнутой стадии клинических проявлений МС) начать комплексное лечение (немедикаментозные меры в сочетании с гиполипидемическими препаратами), что позволит значительно улучшить прогноз. Установленные достоверные корреляционные взаимосвязи между степенью выраженности ИР и значениями основных параметров МС под-

чёркивают важность ее определения как до лечения, так и в процессе его проведения в качестве маркера эффективности терапии. В разработанном алгоритме диагностики и лечения нарушений липидного обмена у больных с МС учтены генотипы N291S ЛПЛ и наличие НАЖБП, определен индивидуальный подход к больным. Применение данного алгоритма в общей врачебной практике дает возможность значитель-

но снизить как риск развития сердечно-сосудистых осложнений, так и риск прогрессирования патологии печени. Доказанная эффективность и безопасность гиполипидемической терапии симвастатином (как в качестве монотерапии, так и в комбинации с УДХК) при лечении больных с МС, имеющих НАЖБП в стадии НАСГ, позволяет широко использовать данные схемы на практике.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самородская И.В. Сердечно-сосудистая заболеваемость и факторы риска сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4:4-7.
2. Heart and Stroke Statistical Update, 2002.
3. Мамедов М.Н. Проблемы использования статинов в России. Consilium medicum 2007; 9:5.
4. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART study). Lancet 2004; 364:937-52.
5. McQueen M.J., Hawken S., Wang X., et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. Lancet 2008; 372:224-33.
6. Мамедов М.Н. Метаболический синдром: от разного взгляда к компромиссу. Болезни сердца и сосудов 2006; 4:18-23.
7. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. Diabet Med 2003; 20(9):693-702.
8. Cornier M.-A., Dabelea D., Hernandez T. L., et al. The Metabolic Syndrome. Endocr Rev 2008; 29(7):777-822.
9. Kohli P., Greenland P. Role of the metabolic syndrome in risk assessment for coronary heart disease. JAMA 2006; 295:819-21.
10. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. Клинический перспект гастроэнтерол, гепатол 2005; 4:24-7.
11. Marchesini G. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. Lancet 2001; 358:893-4.
12. Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002; 346:1221-31.
13. Caldwell S.H. et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999; 29:664-9.
14. Poonawala A. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis, a case control study. Hepatology 2000; 32:689-92.
15. Takamatsu S., Noguchi N., et al. Influence of risk factors for metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease on the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 2008; 55:609-14.
16. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы лечим больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике. Тер арх 2003; 8:5-11.
17. Сусеков А.В. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы при вторичной профилактике атеросклероза: 30 лет спустя. Consilium medicum 2006; 7(11):24-7.
18. Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Особенности дислипидемий и методы их коррекции у больных сахарным диабетом типа 2. Consilium medicum 2002; 4(10):16-9.
19. Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т. Новые методы лечения дислипидемии. Рос мед вести 2007; 2:18-25.
20. Ferencak G., Pasalic D., et al. Lipoprotein lipase gene polymorphisms in Croatian patients with coronary artery disease. Clin Chem Lab Med 2003; 41(4):541-6.
21. Jema R., Fumeron F., et al. Lipoprotein lipase gene polymorphisms: associations with myocardial infarction and lipoprotein levels. The ECTIM study. J Lipid Res 1995; 36(10):2141-6.
22. Sagoo G., Tatt L., et al. Seven lipoprotein lipase gene polymorphisms, lipid fractions, and coronary disease: a HuGE association review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2008; 168(11):1233-46.
23. Буеверова Е.Л. Нарушения липидного обмена у больных с метаболическим синдромом: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009. 174 с.

# Нарушения функции эндотелия у больных молодого возраста с нейроциркуляторной астенией

М. С. Булгаков, А. Г. Автандилов, И. А. Крутовцев

**Цель исследования.** Провести сравнительную оценку влияния хронических инфекций и стресса на функцию эндотелия сосудистой стенки у пациентов молодого возраста ( $20,8 \pm 4,9$  года) с *нейроциркуляторной астенией* (НЦА).

**Материал и методы.** Из 62 обследованных у 32 диагностирована НЦА, протекавшая на фоне частых обострений хронической инфекции (1-я группа), у 18 наблюдался высокий уровень психоэмоционального стресса (2-я группа) и 12 были практически здоровы (контрольная группа). Обследуемым была выполнена компрессионная проба по методике, предложенной D.S. Celermajer, с одновременным мониторингом показателей кровотока с помощью фотоплетизмографа «Pulse Trace» («Mikro Medical», UK, 2000).

**Результаты.** Диаметр *плечевой артерии* (ПА) в 1-й группе был меньше исходного ( $-5,74 \pm 6,48\%$ ), во 2-й группе отмечено недостаточное увеличение диаметра ( $2,31 \pm 7,68\%$ ) по сравнению с данным показателем в контрольной группе ( $17,74 \pm 2,38\%$ ). *Индекс жесткости* (SI) в 1-й группе составил  $6,28 \pm 0,54$  м/с, во 2-й —  $6,11 \pm 0,69$  м/с, в контрольной группе —  $5,77 \pm 0,63$  м/с. *Индекс отражения* (RI) имел значения  $51,5 \pm 12,78$ ,  $49,73 \pm 19,18$  и  $44,0 \pm 14,03$  соответственно. *Период времени между систолическим и диастолическим пиками цифровой волны* (PPT) составил  $288,75 \pm 24,22$  мс (1-я группа),  $293,13 \pm 30,61$  мс (2-я группа) и  $313,83 \pm 25,84$  мс (контрольная группа).

**Выводы.** При проведении компрессионной пробы у пациентов 1-й группы наблюдалась парадоксальная реакция в виде уменьшения диаметра ПА относительно исходного, во 2-й группе отмечено его недостаточное увеличение. Согласно результатам фотоплетизмографии, в изучаемых группах установлены повышение SI и RI и уменьшение PPT по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе.

**Ключевые слова:** нейроциркуляторная астения, очаги хронической инфекции, эндотелиальная дисфункция, стресс, индекс жесткости, индекс отражения.

Кафедра терапии и подростковой медицины ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; Городская клиническая больница № 81 г. Москвы.

**Булгаков Михаил Сергеевич** — аспирант кафедры терапии и подростковой медицины ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». Контактная информация: strannik\_01-85@mail.ru

**Автандилов Александр Георгиевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». Контактная информация: algav@mail.ru

**Крутовцев Игорь Анатольевич** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и подростковой медицины ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». Контактная информация: krutovcevi@mail.ru

## Endothelial function disorders in young patients with neurocirculatory asthenia

M. S. Bulgakov, A. G. Avtandilov, I. A. Krutovtsev

**Aim of investigation.** To carry out comparative rating of effect of chronic infections and stress on vascular wall endothelial function in young patients ( $20,8 \pm 4,9$  year old) with *neurocirculatory asthenia* (NCA).



**Material and methods.** NCA developed on a background of frequent relapses of chronic infection in 32 of 62 investigated patients (1<sup>st</sup> group), high level of psychoemotional stress was observed in 18 patients (2<sup>nd</sup> group) and 12 generally healthy patients constituted the control group. D. S. Celermajer compression test with simultaneous monitoring of blood flow scores by «Pulse Trace» photoplethysmograph («Mikro Medical», UK, 2000) was carried out for patients in the study.

**Results.** *Brachial artery* (BA) diameter in the 1-st group has decreased ( $-5,74 \pm 6,48\%$ ), in the 2<sup>nd</sup> group insignificant increase of diameter ( $2,31 \pm 7,68\%$ ) in comparison to that of control group ( $17,74 \pm 2,38\%$ ) was marked. The *stiffness index* (SI) in the 1-st group was  $6,28 \pm 0,54$  m/s, in the second –  $6,11 \pm 0,69$  m/s, in comparison group –  $5,77 \pm 0,63$  m/s. The *reflection index* (RI) values were:  $51,5 \pm 12,78$ ,  $49,73 \pm 19,18$  and  $44,0 \pm 14,03$  respectively. *Peak-to-peak time* (PPT) was  $288,75 \pm 24,22$  ms (1<sup>st</sup> group),  $293,13 \pm 30,61$  ms (2<sup>nd</sup> group) and  $313,83 \pm 25,84$  ms (control group).

**Conclusions.** At compression test in the 1st group of patients paradoxical response i.e. reduction of BA diameter in relation to baseline was observed, in the 2<sup>nd</sup> group insufficient increase was marked. According to photoplethysmography results, in investigated groups elevation of SI and RI and reduction of PPT was detected in comparison to that of control group.

**Key words:** neurocirculatory asthenia, foci of chronic infection, endothelial dysfunction, stress, stiffness index, reflection index.

## ВВЕДЕНИЕ

Дисфункция *вегетативной нервной системы* (ВНС) в молодом возрасте — одна из наиболее значимых медико-социальных проблем [1, 2]. В настоящее время общепризнано положение, согласно которому *нейроциркуляторная астения* (НЦА) является неотъемлемым компонентом клинической картины неврозов, которые в свою очередь служат наиболее частой причиной ее развития [3, 4] и рассматриваются в рамках психосоматических расстройств [5, 6], возникающих при взаимодействии психических и соматических нарушений.

Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что у молодых людей ведущую роль в развитии НЦА, помимо конституциональных особенностей, играют хронический стресс [7] и предшествующие органические поражения ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта, кожи, нервной, сердечно-сосудистой и других систем организма [2, 8]. При этом от доминирующего фактора «запуска» многозвенного механизма развития заболевания будет зависеть преимущественный вариант дисфункции ВНС [Классификация нейроциркуляторной дистонии (Н. Н. Савицкий, В. И. Маколкин, Л. С. Гиткин, 1985–1986 гг.)].

Известно, что тип НЦА с годами может изменяться, чаще переходя из ваготонического или смешанного в симпатико-тонический [9]. Динамическое равновесие симпатического и парасимпатического отделов ВНС, гуморальных влияний обеспечивает оптимальную адап-

тацию к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды [10]. В структуре *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ), выявляемых у подростков, вегетативные расстройства сердечной деятельности составляют около 75% [11]. Актуальность проблемы обусловлена широким распространением вегетативных расстройств среди подростков и их трансформацией из преморбидного состояния в стадию манифестации таких заболеваний, как *артериальная гипертензия* (АГ), ишемическая болезнь сердца, атеросклероз в молодом, трудоспособном возрасте [9].

Несмотря на кажущуюся очевидность развития патологического процесса НЦА, сложно предположить, что такие значительные изменения системного характера обусловлены лишь нарушением гуморального влияния ВНС. Вероятно, существует морфологический субстрат болезни, который первоначально развивается только на молекулярном, субклеточном или клеточном уровне. В исследованиях, проведенных в последние годы, установлено, что под влиянием дисбаланса вегетативной деятельности у больных с НЦА нарушается регуляция тонуса сосудистой стенки, что проявляется в изменении соотношения вазоактивных веществ (окись азота, С-реактивный белок, интерлейкины 1 и 8, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ), синтезируемых эндотелием [12, 13]. В результате этого происходит нарушение вазодилатации и вазоконстрикции, запускаются рост и пролиферация гладкомышечных клеток, повышение прокоагулянтных

факторов [14, 15], что позволяет предположить развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов данной категории [12].

Установлено, что при стрессе, тревоге, депрессии нарушается эндотелиальная функция [16], наблюдаются активация воспаления и тромбообразования [17], гиперактивность симпатической нервной системы [18], достоверное увеличение комплекса интима–медиа [13]. Все эти механизмы изолированно или в сочетании друг с другом приводят к изменению сосудов, оказывают влияние на заболеваемость и смертность от ССЗ в последующие годы. Данные литературы о том, что атеросклеротические изменения магистральных артерий возникают уже в молодом возрасте [19], обосновывают необходимость выявления ранних форм заболевания и проведения активных профилактических мероприятий с целью устранения факторов риска развития атеросклероза у больных с НЦА. В связи с этим повышается значимость новых методов исследования, позволяющих выявить изменения стенки сосудов на ранней стадии. За последнее десятилетие накоплено достаточно данных, свидетельствующих о важности определения жесткости артериальной стенки как показателя, характеризующего ремоделирование сосудов. В рекомендациях по проблеме АГ Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (2007 г.) жесткость сосудистой стенки включена в число параметров, тестируемых при поиске субклинических поражений органов-мишеней при АГ, а также в число факторов, оказывающих выраженное влияние на прогноз у пациентов с АГ [20].

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено клинко-инструментальное обследование 62 молодых людей. На этапе отбора в исследование включены 50 пациентов мужского пола с НЦА, средний возраст которых составил  $20,8 \pm 4,9$  года. До проведения любых процедур все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Субъективный статус (жалобы, результаты первичного осмотра) больных оценивали с помощью специально подготовленного опросника.

Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу включили 32 пациента с НЦА, протекавшей на фоне частых обострений хронической инфекции (острая респираторная вирусная инфекция, герпес, синуситы, хронические

тонзиллиты, фарингиты, отиты, фурункулез). Во 2-ю группу вошли 18 пациентов с высоким уровнем психоэмоционального стресса, который оценивали на основании жалоб, анамнеза, клинического состояния и поведения больных, а также по результатам тестирования с помощью шкалы самооценки уровня тревожности Спилберга–Ханина, которую использовали во всех исследуемых группах.

Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц, сопоставимых с пациентами с НЦА по возрасту, у которых отсутствовали клинические признаки недостаточности функции ВНС. Всем лицам из контрольной группы проведен такой же комплекс клинко-анамнестических исследований, как и больным из исследуемых групп.

В исследуемые группы включены пациенты с предварительно установленным клиническим диагнозом синдрома вегетативной дистонии. Всем пациентам проводили клинко-анамнестическое обследование для выявления симптомов дистонии артерий верхних конечностей, а также общих признаков нарушений функций ВНС, включая уровень системного артериального давления (диапазон изменчивости), наличие головной боли, головокружения, сердцебиения, тремора, колебаний эмоционально-психического статуса, вегетативных кризов. К симптомам сосудистой дистонии дистальных отделов нижних конечностей отнесены: похолодание, онемение, парестезии, дистальный гипергидроз, нарушения поверхностной чувствительности, положительная ортостатическая проба. При объективном клинческом осмотре дистальных отделов верхней конечности (кисти) оценивали цвет, температуру и влажность кожи, наличие нарушений чувствительности (болевой, температурной, тактильной).

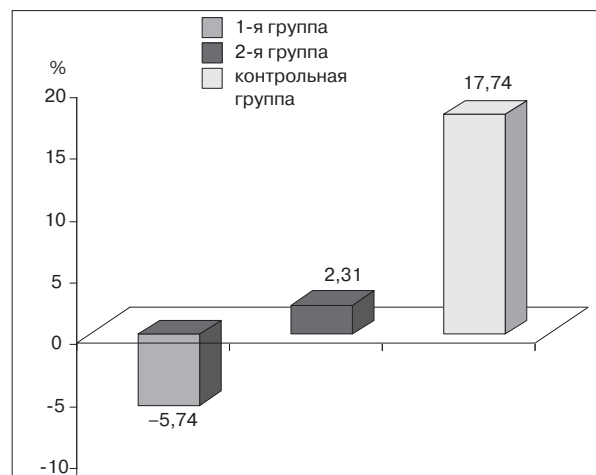
Всем пациентам проводили компрессионную пробу с оценкой выраженности *эндотелийзависимой вазодилатации* (ЭЗВД) по классической методике, предложенной D.S. Celermajer, в модификации О.В. Ивановой. Для измерения диаметра сосуда использовали линейный датчик с частотой 7,5 МГц, с доплеровской функцией на аппарате «Toshiba 690 — Aplio» (Япония). Определяли базальный диаметр сосуда. Стимулом, вызывающим вазодилатацию *плечевой артерии* (ПА), являлась ее 5-минутная компрессия. После быстрого снижения давления в манжете измеряли диаметр изучаемого сегмента артерии на 1-й, 2-й и 3-й минутах после репер-

фузии, в фазу диастолы. Нормальной реакцией считали увеличение диаметра артерии более чем на 10% от исходного, менее выраженную вазодилатацию и вазоконстрикцию рассматривали как патологическую реакцию, свидетельствующую о снижении вазомоторной функции эндотелия. Одновременно с оценкой выраженности ЭЗВД проводили мониторинг показателей кровотока в артерии указательного пальца левой руки в положении лежа с помощью фотоплетизмографа «Pulse Trace» («Mikro Medical», UK, 2000) до (в покое) и после выполнения компрессионной пробы. При проведении количественных оценок во всех группах измеряли и рассчитывали следующие показатели: *индекс жесткости (SI)*, *индекс отражения (RI)*, *период времени между систолическим и диастолическим пиками цифровой волны (PPT)*, а также осуществляли анализ *индекса Кердо (ИК)* до и после *велоэргометрической (ВЭМ) нагрузки*.

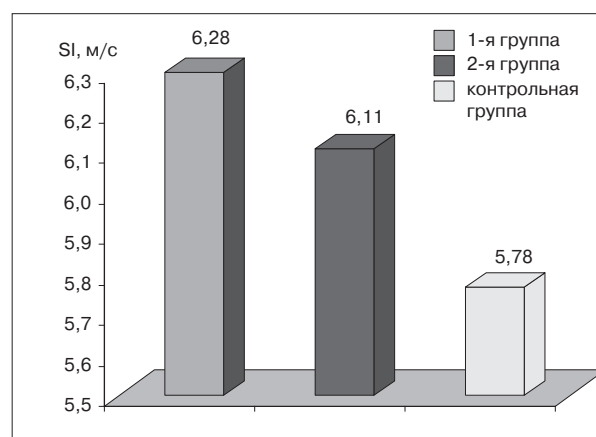
Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью компьютерных программ MS-Excel for Windows, Statistica 6.0. Определяли средние значения показателей (M) и стандартную ошибку среднего (m). Оценка достоверности нормально распределенных признаков выполнена с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали различия при 0,95 вероятности безошибочного суждения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом данных, свидетельствующих о нарушении регуляции тонуса сосудистой стенки у пациентов с НЦА вследствие изменений в соотношении вазоактивных веществ, синтезируемых эндотелием, а также данных литературы, указывающих на важную роль бактериально-вирусных инфекций носоглоточной области и их хронизации, были получены следующие результаты. У пациентов 1-й группы при проведении компрессионной пробы средние показатели изменения диаметра ПА относительно исходного составили  $-5,74\% \pm 6,48$  (в абсолютных значениях исходный диаметр составил  $3,66 \pm 0,23$  мм, после выполнения пробы он уменьшился до  $3,45 \pm 0,24$  мм), что свидетельствовало о парадоксальной вазомоторной реакции и сужении сосуда после компрессионной пробы. В то же время во 2-й группе было отмечено недостаточное увеличение диаметра ПА — с  $3,74 \pm 0,4$  до  $3,83 \pm 0,4$  мм, или на  $2,31 \pm 7,68\%$ . В контроль-



**Рис. 1.** Изменение диаметра плечевой артерии (в процентах) в изучаемых группах при проведении пробы с оценкой выраженности ЭЗВД.



**Рис. 2.** Индекс жесткости в изучаемых группах.

ной группе зафиксировано увеличение диаметра ПА с  $3,1 \pm 0,42$  до  $3,65 \pm 0,42$  мм, т. е. более чем на 10% от исходного ( $17,74 \pm 2,38\%$ ; рис. 1).

Согласно результатам фотоплетизмографии, установлена прямая связь показателей кровотока между собой как внутри изучаемой группы, так при сравнении каждой из групп пациентов в отдельности. SI в 1-й группе составил  $6,28 \pm 0,54$  м/с, во 2-й —  $6,11 \pm 0,69$  м/с, в контрольной группе —  $5,77 \pm 0,63$  м/с (рис. 2). RI в процентном выражении имел значения  $51,5 \pm 12,78$ ,  $49,73 \pm 19,18$  и  $44,0 \pm 14,03$  соответственно (рис. 3). PPT внутри каждой группы составил  $288,75 \pm 24,22$ ,  $293,13 \pm 30,61$  и  $313,83 \pm 25,84$  мс. ИК до и после проведения ВЭМ-пробы также имел существенные различия в группах: в покое во 2-й и контрольной группах были зарегистрированы средние значения, близкие к функци-

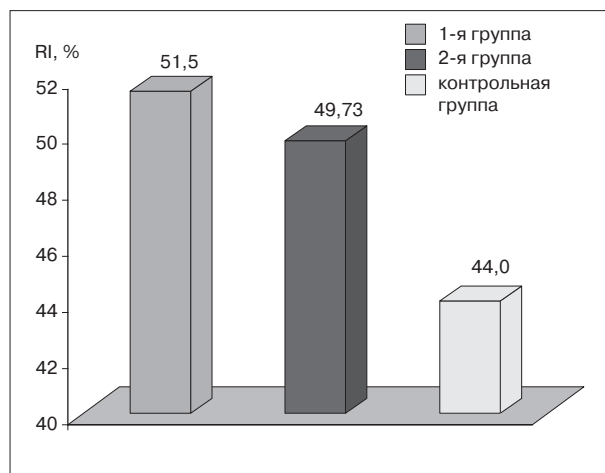


Рис. 3. Индекс отражения в изучаемых группах.

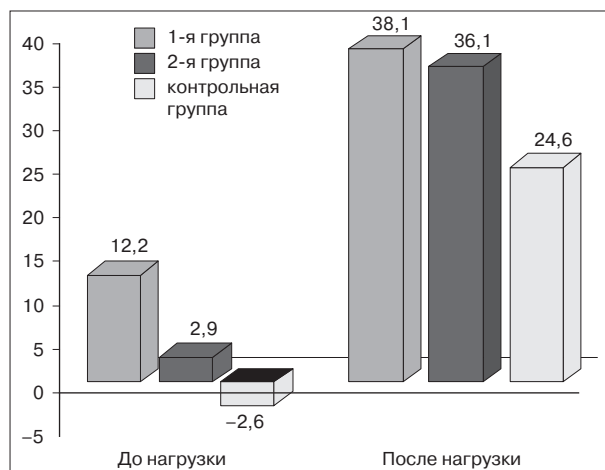


Рис. 4. Динамика показателей вегетативного индекса Кердо до и после ВЭМ-пробы.

ональному равновесию ( $2,9 \pm 15,46$  и  $-2,6 \pm 23,8$  соответственно), тогда как в 1-й группе отмечено изначальное преобладание симпатической активности в деятельности ВНС (среднее значение ИК  $12,2 \pm 16,36$ ). После выполнения нагрузочной пробы у пациентов всех групп наблюдались увеличение ИК (симпатикотония), наиболее выраженное в 1-й и во 2-й группах ( $38,1 \pm 25,62$  и  $36,1 \pm 23,21$ ). В контрольной группе среднее значение данного показателя не превышало  $24,6 \pm 30,36$  (рис. 4). Средние значения показателей в группах представлены в таблице.

Результаты предварительного исследования свидетельствуют о нарушениях функции эндотелия сосудистой стенки у молодых больных с НЦА. При проведении пробы с оценкой выраженности ЭЗВД у пациентов 1-й и 2-й групп наблюдалась извращенная реакция ПА, что

#### Динамика сосудистых изменений у пациентов с НЦА согласно результатам компрессионной пробы и фотолегтизмографии ( $M \pm m$ )

Группа	Диаметр ПА, мм		Изменение диаметра ПА, %	SI, м/с	RI, %	PPT, мс	ИК	
	исходный	после выполнения пробы					до нагрузки	после нагрузки
1-я – пациенты с НЦА, протекающей на фоне частых обострений хронической инфекции (n=32)	$3,66 \pm 0,23$	$3,45 \pm 0,24$	$-5,74 \pm 6,48^{**}$	$6,28 \pm 0,54$	$51,5 \pm 12,78$	$288,75 \pm 24,22$		
2-я – пациенты с НЦА, протекающей на фоне стресса (n=18)	$3,74 \pm 0,4$	$3,83 \pm 0,4$	$2,31 \pm 7,68^*$	$6,11 \pm 0,69$	$49,73 \pm 19,18$	$293,13 \pm 30,61$	$2,9 \pm 15,46$	$36,1 \pm 23,21$
Контрольная – здоровые подростки (n=12)	$3,1 \pm 0,42$	$3,65 \pm 0,42$	$17,74 \pm 2,38$	$5,77 \pm 0,63$	$44,0 \pm 14,03$	$313,83 \pm 25,84$	$-2,6 \pm 23,8$	$24,6 \pm 30,36$

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$  по сравнению с показателями в контрольной группе.

указывает на снижение вазомоторной функции эндотелия, причем в группе пациентов с НЦА, имеющих очаги хронической инфекции, это сопровождалось атипичной (уменьшение диаметра артерии на  $-5,74\% \pm 6,48$  от исходного) реакцией сосудов в виде стойкого (более 3 мин) спазма ПА после декомпрессии (см. рис. 1).

Можно предположить, что возникновение такой парадоксальной реакции у пациентов 1-й группы связано с нарушениями функции эндотелия, одной из причин которых может быть развитие оксидативного стресса на фоне хронического воспаления сосудистой стенки при частых обострениях инфекций. Об этом свидетельствуют изменения показателей кровотока, выявленные при анализе контура пульсовой волны: установлена тенденция не только к увеличению жесткости стенок крупных артерий (средний показатель SI был наиболее выражен в 1-й и 2-й группах —  $6,28 \pm 0,54$  и  $6,11 \pm 0,69$  м/с соответственно, а в контрольной группе зафиксированы минимальные значения —  $5,77 \pm 0,63$  м/с), но и к повышению тонуса мелких артерий (увеличение средних показателей RI в 1-й и 2-й группах —  $51,5 \pm 12,78$  и  $49,73 \pm 19,18\%$  по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе —  $44 \pm 14,03\%$ ). Одновременно с ростом значений SI и RI отмечалось уменьшение PPT внутри каждой группы:  $288,75 \pm 24,22$  мс (1-я группа),  $293,13 \pm 30,61$  мс (2-я группа) и  $313,83 \pm 25,84$  мс (группа здоровых подростков). Эти изменения свидетельствуют о дополнительной нагрузке на сосудистую систему в целом.

Другой причиной парадоксальной реакции может быть дисбаланс ВНС с преобладанием в ней симпатико-тонических влияний в покое, подтверждением чего служат значения ИК. Вместе с тем известно, что в норме данный показатель стремится к нулю, т. е. к функциональному равновесию, поэтому средние значения ИК во 2-й ( $2,9 \pm 15,46$ ) и контрольной ( $-2,6 \pm 23,8$ )

группах в покое, изменения которых в ту или иную сторону весьма незначительны, чтобы говорить о дисбалансе ВНС, могут быть приняты за вариант нормы. Однако после физической нагрузки (ВЭМ-проба) значения ИК в обеих исследуемых группах пациентов были выше ( $38,1 \pm 25,62$  и  $36,1 \pm 23,21$  соответственно), чем в контрольной группе ( $24,6 \pm 30,36$ ), что позволяет предположить значительное преобладание симпатико-тонических реакций у данных пациентов.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс сосудистой системы, в частности эндотелия. Согласно полученным данным, более выраженные нарушения функции эндотелия наблюдаются у пациентов, у которых часто возникают обострения хронической инфекции, что позволяет предположить ведущую роль инфекции в развитии НЦА.

## ВЫВОДЫ

У пациентов с НЦА, у которых имеются очаги хронической инфекции, при проведении компрессионной пробы с оценкой выраженности ЭЗВД наблюдалась парадоксальная реакция в виде уменьшения диаметра плечевой артерии по сравнению с исходным.

У пациентов, с высоким уровнем психоэмоционального стресса, при проведении компрессионной пробы выявлен недостаточный прирост диаметра плечевой артерии.

Согласно результатам фотоплетизмографии, в изучаемых группах отмечены повышение индекса жесткости и индекса отражения, а также уменьшение периода времени между систолическим и диастолическим пиками цифровой волны по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов А.Г., Васильева С.Н., Федорова Н.В. Нейроциркуляторная дистония у подростков. Врач 2007; 4:35-8.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. М.; 2000. 400 с.
3. Карвасарский Б.Д. Неврозы. М.: Медицина; 1990. 573 с.
4. Морозова О.Г. Синдром вегетативной дистонии. Междунаrodn мед журн 1998; 1:64-8.
5. Kertner D.K., Salomon T.P. Psychosomatic Medicine. Chicago: Chicago Un. Pres; 2005. 346 p.
6. Tomaka J., Blascivich J., Kibler J., Ernst J.M. Cognitive and physiological antecedents of treat and challenge appraisal. J Person Soc Psychol 1997; 1:63-72.
7. Lucini D., Norbiato G., Clerici M., et al. Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in humans. Hypertension 2002; 39:184-8.
8. Спивак Е.М. Клинико-патогенетические варианты и основы формирования вегетативной дисфунк-



- ции в раннем и дошкольном детском возрасте: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Н. Новгород; 1993. 46 с.
9. Маколкин В. И., Аббакумов С. А. Диагностические критерии нейроциркуляторной дистонии. *Клин мед* 1996; 3:22-4.
  10. Паранич А. В., Лад С. Н., Фролова Н. А. О патогенетическом значении нарушений состояния антиокислительного гомеостаза у больных гипертонической болезнью. *Вопр мед химии*. 2000; 46(6):591-6.
  11. Левина Л. И., Щеглова Л. В., Строев Ю. И. Заболевимость сердечно-сосудистой системы у подростков – проблемы, пути решения. В сб.: *Экология детства: социальные и медицинские проблемы: Материалы Всероссийской научной конференции (22–24 ноября 1994 г.)*. СПб.: Изд. ППМИ; 1994. С. 108-10.
  12. Муха Н. В. Патогенетические механизмы развития эндотелиальной дисфункции у больных нейроциркуляторной дистонией. Чита; 2004. 105 с.
  13. Шаврин А. П., Головской Б. В. Взаимосвязь психоэмоциональных нарушений с увеличением комплекса интима-медиа и развитием сосудистого воспаления. *Клиницист* 2011; 4:17-20.
  14. Затейщикова А. А., Затейщиков Д. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: исследования и клиническое значение. *Кардиология* 1998; 9:68-80.
  15. Иванова О. В., Балахонова Т. В., Соболева Г. Н. Состояние эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология* 1997; 7:41-7.
  16. Speiker L. E., Hurlimann D., Ruachitzka F., et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. *Circulation* 2002; 103(24):2817-21.
  17. Suarez E. C. C-reactive protein is associated with psychological risk factors of cardiovascular disease in apparently healthy adults. *Psychosom Med* 2004; 66:684-91.
  18. Rozanski A., Blumenthal J. A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99(2):2192-217.
  19. Автандилов Г. Г. Динамика атеросклеротического процесса у человека (вопросы морфогенеза и патогенеза). М.: Медицина; 1970. 208 с.
  20. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105-87.

## Объективная оценка значимости параметров в функциональной диагностике

С. С. Садыков, О. И. Евстигнеева, А. С. Белякова

Муромский институт (филиал) ГБОУ ВПО «Владимирский государственный университет» Минздрава России

### Садыков

**Султан Сидыкович** – доктор технических наук, профессор кафедры информационных систем, Муромский институт (филиал) ГОУ ВПО «Владимирский государственный университет им. Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых»

### Белякова

**Анна Сергеевна** – старший преподаватель кафедры Информационные системы, Муромский институт (филиал) ГОУ ВПО «Владимирский государственный университет имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых». Контактная информация: asbelyakova@rambler.ru

### Евстигнеева

**Ольга Ивановна** – заведующая отделением функциональной диагностики НУЗ Отделенческая больница ОАО «РЖД» на станции Муром

**Цель исследования.** Объективно оценить значимость параметров, используемых врачом-кардиологом при диагностике сердечно-сосудистых заболеваний.

**Материал и методы.** Обследованы 1000 пациентов разного возраста и профессий, которые были разделены на 10 групп. Проведена объективная оценка показателей работы сердца с помощью факторного анализа, выявлены основные диагностические характеристики для каждой группы обследованных и комплексные факторы, объединяющие исследуемые показатели работы сердца.

**Результаты.** Для большинства исследуемых групп основными диагностическими параметрами являются артериальное давление, ожирение и стрессовые факторы, выделенные как комплексные факторы. У всех обследованных пациентов наблюдалась связь этих характеристик с параметром «возраст». Параметры ЭКГ были менее ярко выражены. У пациентов женского пола во всех группах выявлена зависимость между характеристиками работы сердца и избыточной массой тела. У мужчин один из решающих факторов – подверженность влиянию стрессовых факторов, особенно ярко проявляющаяся в возрасте 40 лет и более.

**Выводы.** Выявлены комплексные факторы, оказывающее влияние на сердечно-сосудистую систему, проведена объективная оценка значимости каждого параметра.

**Ключевые слова:** диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы, параметр, значимость, факторный анализ, артериальное давление, вариабельность, индекс времени, электрокардиограмма.

## Objective assessment of functional diagnostics data value

S. S. Sadykov, O. I. Yevstigneyeva, A. S. Belyakova

**Aim of investigation.** To estimate objectively value of the parameters used by cardiologist at cardio-vascular disease diagnostics.

**Material and methods.** Overall 1000 patients of different age and occupations which have been divided to 10 groups were investigated. The objective estimation of cardiac function scores by factorial analysis was carried out, main diagnostic features for each patient group and complex factors representing investigated scores of cardiac function were revealed.

**Results.** For the majority of studied groups the main diagnostic parameters were blood pressure, obesity and stress factors, that were determined as complex factors. At all

investigated patients correlation of these characteristics to age was observed. Parameters of ECG were less pronounced. In female patients in all groups the relation between features of cardiac function and excessive body weight was revealed. In male patients one of determinants is stressful factors liability especially pronounced in the age of 40 years and over.

**Conclusions.** Complex factors, influencing cardio-vascular system were revealed, objective assessment of weight of each parameter was carried out.

**Key words:** diagnostics of cardio-vascular diseases, parameter, value, factorial analysis, blood pressure, variability, time index, electrocardiogram.

## ВВЕДЕНИЕ

*Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)* — основная причина смерти населения во всем мире: в европейских странах на их долю приходится около 50% от всех летальных исходов [1, 2], в России — до 57% [3, 4].

Разработка и внедрение в клиническую практику новых подходов к диагностике и оценка их значимости, а также совершенствование уже существующих представляются важными и актуальными задачами. Часто правильный диагноз ССЗ может поставить только врач-кардиолог, основываясь на собственном опыте и применяя современные компьютерные методы диагностики [3].

Классически диагностику любого заболевания начинают с опроса больного, детализации его жалоб (боли в области сердца, одышка, головокружения, нарушения сердцебиения и перебои в работе сердца и т. д.), изучения анамнеза заболевания. Важна также информация об имеющихся факторах риска и вредных привычках [2].

Хотя результаты субъективной оценки очень важны при постановке диагноза, неопределимое значение имеют показатели, выявляемые в ходе проведения лабораторных и инструментальных исследований, без результатов которых постановка точного диагноза невозможна [2, 3].

*Цель настоящего исследования* — объективная оценка значимости параметров, используемых врачом-кардиологом при диагностике ССЗ.

В качестве инструмента исследования использован факторный анализ, позволяющий выявить основные диагностические характеристики для различных групп людей и комплексные факторы, объединяющие исследуемые показатели работы сердца [5, 6].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общий объем анализируемой выборки составляют результаты обследования 1000 человек в кардиологическом отделении больницы

г. Муром Владимирской области. Пациенты разделены на группы в зависимости от возраста, пола, условий труда (горячие и холодные цеха) и наличия стрессовых факторов. В *группу 1* вошли мужчины в возрасте 20–40 лет, *группу 2* — мужчины в возрасте 41–60 лет, *группу 3* — мужчины старше 60 лет, *группу 4* — женщины в возрасте 20–40 лет, *группу 5* — женщины в возрасте 41–60 лет, *группу 6* — женщины старше 60 лет, *группу 7* — мужчины в возрасте 35–55 лет, работа которых не связана с профессиональными вредностями, *группу 8* — женщины в возрасте 30–50 лет, работа которых не связана с профессиональными вредностями, *группу 9* — мужчины в возрасте 35–55 лет, подверженные воздействию профессиональных вредностей, *группу 10* — женщины в возрасте 30–50 лет, работа которых связана с воздействием профессиональных вредностей. Выбор возрастного диапазона пациентов для оценки влияния факторов риска осуществлен в основном в зависимости от пенсионного возраста.

В качестве исследуемых использованы традиционные показатели состояния *сердечно-сосудистой системы* (ССС), регистрируемые в ходе диспансерного обследования:

- индивидуальные характеристики пациента: возраст, пол, *индекс массы тела* (ИМТ), конституционный тип (нормостеник, астеник, гиперстеник), *частота сердечных сокращений* (ЧСС);
- факторы риска, воздействию которых подвергается пациент: ожирение, вредные привычки, артериальная гипертензия, стресс;
- параметры ЭКГ (зубец *P*, интервалы *P–Q*, *Q–T*, комплекс *QRS*). Исследование выполнено с помощью программно-технического комплекса «Миокард 12» (ОАО НИМП «ЕЧН», г. Саров).
- параметры суточного мониторинга *артериального давления* (АД). Исследование выполнено с помощью суточного монитора АД «BPLab» (ООО «Петр Телегин», г. Нижний Новгород). Известно, что классическое трех- и четырехкратное измерение АД по методу

Таблица 1. Исходная выборка данных (группа 1)

№	Возраст,	САД	ДАД	ИВ САД	ИВ ДАД	Вариабельность САД	Вариабельность ДАД	P-Q	P	QRS	Q-T	ИМТ	Конституционный тип	ЧСС	Вредные привычки	Стресс
1	38	131	83	32	18	17	17	0,070	0,150	0,090	0,380	23	1	99	1	1
2	30	124	74	29	15	14	17	0,110	0,210	0,100	0,440	39	3	101	1	1
3	21	124	77	38	18	16	15	0,110	0,140	0,110	0,370	33	3	70	1	0
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
99	40	129	77	27	19	14	11	0,070	0,170	0,080	0,370	29	3	94	0	1
100	26	121	71	35	15	13	14	0,080	0,110	0,080	0,340	30	3	67	1	0

Таблица 2. Матрица взаимокорреляций параметров

	Возраст	САД	ДАД	ИВ САД	ИВ ДАД	Вариабельность САД	Вариабельность ДАД	P-Q	P	QRS	Q-T	ИМТ	Конституционный тип	ЧСС	Вредные привычки	Стресс
Возраст	1															
САД	<b>0,91</b>	1														
ДАД	<b>0,78</b>	<b>0,87</b>	1													
ИВ САД	<b>-0,81</b>	-0,61	-0,53	1												
ИВ ДАД	-0,16	0,19	0,16	<b>0,51</b>	1											
Вариабельность САД	-0,06	<i>0,36</i>	<i>0,32</i>	<b>0,40</b>	<b>0,86</b>	1										
Вариабельность ДАД	-0,12	0,12	0,07	0,27	<i>0,45</i>	<b>0,56</b>	1									
P-Q	-0,12	-0,14	-0,12	0,09	-0,04	-0,05	-0,01	1								
P	0,23	0,25	0,23	-0,19	0,01	0,07	0,05	0,42	1							
QRS	0,16	0,15	0,17	-0,13	-0,03	-0,01	-0,01	<b>0,76</b>	<b>0,55</b>	1						
Q-T	<b>-0,38</b>	-0,32	-0,29	0,22	0,08	0,02	0,08	0,21	0,26	0,06	1					
ИМТ	-0,17	-0,07	-0,06	-0,04	0,06	0,16	0,10	<b>-0,30</b>	-0,07	-0,08	-0,22	1				
Конституционный тип	0,10	0,16	0,11	-0,06	0,14	0,15	0,05	-0,23	-0,06	-0,11	<b>-0,44</b>	<b>0,62</b>	1			
ЧСС	0,14	0,19	0,17	0,02	0,27	0,24	0,15	-0,02	0,19	0,16	-0,26	0,04	0,14	1		
Вредные привычки	0,24	<b>0,47</b>	0,21	<b>0,47</b>	0,15	<b>0,34</b>	<b>-0,31</b>	0,04	<b>0,34</b>	0,19	0,13	<i>0,35</i>	0,12	0,26	1	
Стресс	<b>0,74</b>	0,55	<b>0,45</b>	<b>0,37</b>	0,24	0,23	0,27	0,17	<b>0,36</b>	-0,21	0,13	0,18	<b>0,41</b>	0,23	0,29	1

С. Н. Короткова предоставляет лишь тысячную часть информации, характеризующей 24-часовой профиль АД [7].

Статистический анализ проведен с помощью Microsoft Excel.

Процесс выполнения факторного анализа рассматривается на выборке пациентов группы 1, состоящей из 100 записей. К анализируемым параметрам отнесены: возраст, количество полных лет; среднесуточное *систоли-*

Таблица 3. Факторные нагрузки показателей ( $p \geq 0,7$ )

	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Возраст	0,969	-0,162	0,035	0,001
САД	0,953	0,227	0,030	0,037
ДАД	0,893	0,207	0,043	0,013
ИВ САД	-0,750	0,522	-0,055	-0,068
ИВ ДАД	-0,028	0,918	-0,023	0,036
Вариабельность САД	0,114	0,942	-0,005	0,077
Вариабельность ДАД	-0,030	0,696	0,019	-0,002
<i>P-Q</i>	-0,172	-0,049	0,846	-0,213
<i>P</i>	0,233	0,068	0,743	-0,068
<i>QRS</i>	0,123	-0,025	0,915	0,006
<i>Q-T</i>	-0,381	0,096	0,194	-0,579
ИМТ	-0,139	0,065	-0,086	0,825
Конституционный тип	0,091	0,078	-0,087	0,868
ЧСС	0,191	0,325	0,235	0,296
Вредные привычки	0,214	0,213	0,714	-0,247
Стресс	0,701	-0,136	0,114	0,456

Таблица 4. Собственные значения полученных факторов (группа 1)

Фактор	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Значение	3,42	3,00	2,56	1,14	0,98	0,88	0,84	0,78	0,62	0,52	0,48	0,34	0,21	0,14	0,08	0,01

ческое АД (САД), мм рт. ст.; среднесуточное диастолическое АД (ДАД), мм рт. ст.; индекс времени САД (ИВ САД), %; индекс времени ДАД (ИВ ДАД), %; вариабельность САД, %; вариабельность ДАД, %; длительность зубца *P*, интервалов *P-Q*, *Q-T*, комплекса *QRS*, с; ИМТ, кг/м<sup>2</sup>; конституционный тип (нормостеник, астеник, гиперстеник); ЧСС, в 1 мин; наличие вредных привычек; подверженность влиянию стрессовых факторов.

Вариабельность САД — стандартное отклонение от среднего значения САД, вариабельность ДАД — стандартное отклонение от среднего значения ДАД [7, 8].

Индекс времени определяет процент значений САД и ДАД соответственно, превышающих нормальные показатели, различные днем и ночью [7].

Конституционный тип оценивают в баллах [9]: нормостеник — 1 балл, астеник — 2 балла, гиперстеник — 3 балла. Параметр «наличие вредных привычек» принимает значение 0, если вредные привычки отсутствуют, или 1 — при наличии одной вредной привычки и более. Аналогичные значения присваивают параметру, описывающе-

му подверженность влиянию стрессовых факторов.

Фрагмент выборки исходных данных для анализа представлен в табл. 1.

**Оценка силы взаимовлияния параметров.** На основе значений исходной выборки определяют силу связи между исследуемыми показателями. Для этого рассчитывают матрицу взаимокорреляций параметров, симметричную относительно главной диагонали. Связь является сильной, если коэффициент взаимокорреляции  $|r| > 0,7$ , средней, если  $0,3 \leq |r| \leq 0,7$ , слабой, если  $|r| < 0,3$  (табл. 2).

Затем вычисляют нагрузки по каждому фактору, являющиеся весовым коэффициентом исследуемого показателя для данного фактора. В табл. 3 приведены факторообразующие нагрузки показателей, входящие в состав соответствующего комплексного фактора и несущие смысловую нагрузку.

По табл. 3 выделено 4 скрытых фактора: фактор 1 является линейной комбинацией переменных: возраст, САД, ДАД, ИВ САД, подверженность стрессам; фактор 2 отражает переменные ИВ ДАД, вариабельность САД; фактор 3 «отве-



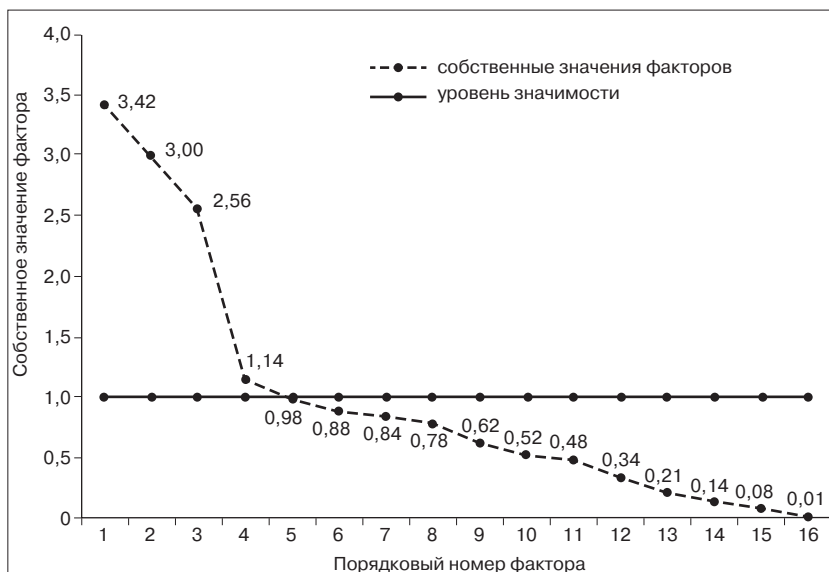


График собственных значений факторов (группа 1).

**Вычисление собственных значений факторов.** Собственное значение каждого фактора — это вклад каждого комплексного фактора в формирование диагноза (табл. 4).

**Анализ полученных собственных значений факторов.** По табл. 4 выделено 4 фактора, собственные значения которых больше 1: 3,42; 3,00; 2,56; 1,14 соответственно. Факторы 5–16 не являются значимыми, поэтому их опускают. Графически это можно представить следующим образом (см. рисунок).

**Обсуждение.** По описанной выше методике выявлены значимые факторы для установления диагноза пациентам из остальных групп. Полученные

данные для 1000 пациентов представлены в табл. 5. Параметры, относящиеся к одному фактору, имеют одинаковое значение в ячейках таблицы. Чем больше значение в ячейке, тем выше значимость данного параметра при оценке состояния ССС пациентов из данной группы.

данные для 1000 пациентов представлены в табл. 5. Параметры, относящиеся к одному фактору, имеют одинаковое значение в ячейках таблицы. Чем больше значение в ячейке, тем выше значимость данного параметра при оценке состояния ССС пациентов из данной группы.

данные для 1000 пациентов представлены в табл. 5. Параметры, относящиеся к одному фактору, имеют одинаковое значение в ячейках таблицы. Чем больше значение в ячейке, тем выше значимость данного параметра при оценке состояния ССС пациентов из данной группы.

Таблица 5. Результаты выделения скрытых факторов (группы 1–10)

Группа	Возраст	САД	ДАД	ИВ САД	ИВ ДАД	Вариабельность САД	Вариабельность ДАД	P-Q	P	QRS	Q-T	ИМТ	Конституционный тип	ЧСС	Вредные привычки	Стресс
1	4	4	4	4	3	3		1	1	1	2	2	2		2	2
2	3	4	4	3	3	3	2	2	1	3	1	2	2	2	4	4
3	3	4	4	4	3	3	3	2	2	2	1	2	2	1	3	3
4	2	4	4	4	3	3	3		1	1	2	3	3	1	2	3
5	3	4	4	3	3	3	2	1	2	3	1	3	3	2	3	4
6	3	4	4	4	3	3	3	1	1	2	3	3	3	1	3	3
7	3	4	4	3	3	2	3	3	2	1	2	2	2	3	3	3
8	3	4	4	3	2	2	3	3	2	2	2	2	2	3	2	3
9	3	4	4	4	4	3	3	2	3	2	2	1	1	3	3	3
10	3	4	4	3	3	3	3	2	2	1	1	3	3	3	2	3

## ВЫВОДЫ

1. Во всех исследуемых группах основными диагностическими параметрами были АД и ожирение. У всех обследованных пациентов наблюдалась связь этих характеристик с параметром «возраст». Параметры ЭКГ выражены менее ярко.

2. У пациентов женского пола во всех группах выявлена зависимость между характеристиками работы сердца и избыточной массой тела.

3. У мужчин одним из основных факторов является подверженность влиянию стрессовых факторов, особенно выраженная в возрасте 40 лет и более.

4. Для групп 1–3 наибольшую значимость имеют параметры САД, ДАД, ИВ САД и ИВ ДАД, наличие стрессовых факторов.

5. В группах 2, 4, 6 важную роль играют параметры САД и ДАД, имеющие сильную связь с параметрами «индекс массы тела» и «конституционный тип».

6. У людей «вредных» профессий (группы 9 и 10) параметры ЭКГ и ЧСС наиболее изменены по сравнению с их значениями у остальных пациентов.

7. Для людей «невредных» профессий (группы 7 и 8) характеристики САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД, ЧСС имеют большее значение по сравнению с параметрами ЭКГ.

8. У людей, часто подвергающихся влиянию стрессовых факторов, значительным изменениям подвержены показатели САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД.

9. В целом используемые параметры являются объективными и значимыми в диагностике ССЗ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белякова А.С. Основные признаки оценки состояния сердечно-сосудистой системы. Алгоритмы, методы и системы обработки данных: Сборник научных статей. Вып. 14. М.: Центр информационных технологий в природопользовании; 2009. С. 24-9.
2. Евстигнеева О.И., Сафиулова И.А., Белякова А.С. Влияние факторов риска на работу сердечной мышцы: наблюдение на кардиовизоре. Здоровье населения и среда обитания; 2011. 4:34-7.
3. Садыков С.С., Сафиулова И.С., Белякова А.С. Автоматическая объективная оценка и выбор наиболее значимых параметров для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Автоматизация и современные технологии; 2012. 3:27-33.
4. Российский статистический ежегодник. 2009. Стат. сб. Росстат. М.: 2009. 795 с.
5. Евстигнеева О.И., Максимов Д.В. О новых методах исследования сердца в функциональной диагностике. Алгоритмы, методы и системы обработки данных: Сборник научных статей. Вып. 13. М.: Центр информационных технологий в природопользовании; 2007. С. 60-72.
6. Харман Г. Современный факторный анализ. М.: Статистика; 1972. 221с.
7. Рогоза А.А., Никольский В.П. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. Функциональная диагностика. 2004; (4):29-44.
8. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Национальные клинические рекомендации. М.: Меди Экспо; 2009. 389с.
9. Сумароков А.Б. Дифференциальный диагноз болей в грудной клетке. Атмосфера. Кардиология; 2003. (2):17-9.

# Смертность населения Омской области в результате острых алкогольных отравлений за 2002–2011 гг.

А. В. Сабаев<sup>1</sup>, О. П. Голева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>БУЗ Омской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1».  
<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России.

## Сабаев

**Александр Владимирович** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением острых отравлений (у психически больных) БУЗ Омской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1»  
Контактная информация: alesabaev@yandex.ru

## Голева

**Ольга Петровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом истории медицины и био-медицинской этики ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России.  
Контактная информация: goleva50@mail.ru

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ динамики показателей смертности городского и сельского населения Омской области в результате острых алкогольных отравлений за период с 2002 по 2011 г.

**Материал и методы.** При проведении исследования использованы материалы Территориального органа государственной статистики по Омской области, БУЗ Омской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы» и «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1». Для статистической обработки материала использованы традиционные методы вычисления экстенсивных и интенсивных показателей, средней ошибки показателя, достоверности различий.

**Результаты.** За анализируемый период произошло снижение смертности населения региона в результате острых алкогольных отравлений на 28,9%. Снижение смертности в результате данной патологии отмечено как среди городского населения региона, так и среди сельского, при этом установлено, что показатели смертности при данной патологии выше среди сельского населения.

**Выводы.** Проводимый мониторинг смертности населения Омской области в результате острых алкогольных отравлений обеспечит формирование информационной основы для принятия эффективных управленческих решений, направленных на профилактику данного вида травматизма в Омской области.

**Ключевые слова:** смертность населения, острые алкогольные отравления.

## Acute alcohol-related mortality of the Omsk region population for 2002–2011.

A. V. Sabayev, O. P. Goleva

**Aim of investigation.** To carry out the comparative analysis of dynamics of mortality rate of urban and rural population of Omsk region as a result of acute alcoholic intoxication for period of 2002 to 2011.

**Material and methods.** At investigation data of the Omsk Regional state statistics organization for Omsk region, state-funded healthcare intuition «Forensic medical examination

bureau» and «City clinical ambulance hospital #1 » were used. Statistical analysis by traditional methods of extensive and intensive parameters, mean error calculation, statistical probability of differences estimation were used.

**Results.** There was decrease in alcohol-related mortality of the region population for 28,9% at the analyzed period. Mortality decrease was noted both in urban and rural population of the region, anyhow mortality rate was higher for rural population for this pathology.

**Conclusions.** Monitoring of mortality as a result of acute alcoholic intoxication for Omsk region will provide information background for development of effective administrative decisions to prevent this type of morbidity in Omsk region.

**Key words:** population mortality, acute alcoholic intoxications.

## ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологические и социально-гигиенические аспекты острых отравлений химической этиологии в последние годы служат предметом исследований отечественных и зарубежных ученых, изучающих значимость данной патологии как проблемы общественного здоровья и здравоохранения. Особенностью эпидемиологических исследований в токсикологии, которая часто имеет общие точки соприкосновения с психиатрией и наркологией, является усложнение методологических подходов, в связи с чем необходимо обратить более пристальное внимание на социальные, средовые, экономические, психологические и поведенческие факторы [1–3].

В нашей стране *алкогольные отравления* (АО) в течение многих лет занимают ведущее место среди бытовых отравлений по абсолютному числу летальных исходов: более 60% всех смертельных отравлений составляют АО. Из них около 98% летальных исходов наступает до оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе, и лишь 1–2% больных умирают в медицинских учреждениях [4].

*Цель настоящего исследования* — изучение и сравнительная оценка динамики показателей смертности городского и сельского населения Омской области в результате острых алкогольных отравлений за период с 2002 по 2011 г.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При изучении смертности населения в результате острых АО использованы материалы Территориального органа государственной статистики по Омской области, БУЗ Омской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы» и «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1». Проведен анализ показателей смертности городского и сельского

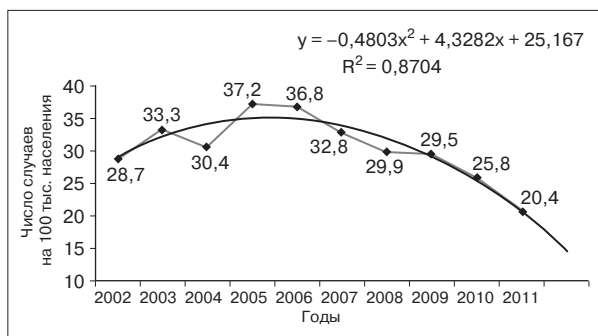
населения Омской области в результате острых АО за период с 2002 по 2011 г. При статистической обработке материала использованы традиционные методы вычисления экстенсивных и интенсивных показателей, средней ошибки показателя, достоверности различий.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За анализируемый период смертность населения Омской области в результате острых АО снизилась на 28,9% ( $t=5,9$ ;  $p=0,0000$ ). Увеличение смертности населения в результате АО отмечалось в 2003 и 2005 гг. на 16,0 и 22,3% соответственно. Максимальный показатель смертности населения в результате АО зарегистрирован в 2005 г. —  $37,2 \pm 1,3$  случая на 100 тыс. населения. С 2006 г. отмечается ежегодное снижение смертности при данной патологии, и уже в 2011 г. смертность достигла минимального значения за весь период наблюдения —  $20,4 \pm 1,0$  случая на 100 тыс. населения.

Сглаживание кривой показателей на основе аппроксимирующей функции с помощью полинома 2-й степени свидетельствует о тенденции к дальнейшему снижению смертности при данной патологии ( $R^2 = 0,8704$ ) (рис. 1).

При изучении динамики смертности сельского населения Омской области в результате АО установлено, что наиболее высокие показатели отмечены в 2003 г. ( $44,0 \pm 2,6$  случая на 100 тыс. населения) и 2006 г. ( $48,0 \pm 2,7$  случая на 100 тыс. населения). Снижение показателя отмечено в 2004 г. (на 22,2%) и 2007 г. (на 21,4%), однако в 2008 г. вновь зафиксирован рост показателя (на 10,3%). С 2009 по 2011 г. происходило постепенное снижение показателя смертности сельского населения, минимальное значение которого отмечено в 2011 г. —  $29,8 \pm 2,3$  случая на 100 тыс. населения. Таким образом, показатель



**Рис. 1.** Динамика показателя смертности населения Омской области в результате острых алкогольных отравлений за период с 2002 по 2011 г. (на 100 тыс. населения).



**Рис. 2.** Динамика показателей смертности городского и сельского населения Омской области в результате острых алкогольных отравлений за период с 2002 по 2011 г. (на 100 тыс. населения).

смертности сельского населения в результате острых АО за весь период исследования снизилась на 12,0% ( $t=1,1$ ;  $p=0,2713$ ) (рис. 2).

Среди городского населения Омской области до 2005 г. также наблюдался рост показателя смертности в результате острых АО. Максимальное значение этого показателя, составившее  $34,3 \pm 1,5$  случая на 100 тыс. населения, зафиксировано в 2005 г. С 2006 г. отмечается ежегодное снижение этого показателя, минимальное значение которого достигнуто в 2011 г. —  $16,7 \pm 1,0$  случая на 100 тыс. населения. Таким образом, за период с 2002 по 2011 г. смертность городского населения в результате острых АО снизилась на 37,2% ( $t=6,1$ ;  $p=0,0000$ ).

При сравнении динамики показателей смертности городского и сельского населения Омской области установлено, что в течение всего периода наблюдения смертность сельского населения в результате АО превышала смертность городского населения ( $t=8,6$ ;  $p=0,0000$ ). Это обусловлено, с одной стороны, спецификой производственных, коммуникационных, социально-бытовых условий в сельской местности, с другой — своевременностью и высоким качеством оказания медицинской помощи пострадавшим городским жителям.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вялков А. И., Райзберг Б. А., Шиленко Ю. В. Управление и экономика здравоохранения: Учебное пособие. 2-е изд., стереотипное. М.: ГЭОТАР-Мед; 2004. 328 с.
2. Остапенко Ю.Н. Информатизация как важный раздел работы центров лечения острых отравлений. В кн.: Острые отравления и эндогенные интоксикации. Екатеринбург; 1998. С. 44-6.

#### ВЫВОДЫ

1. За период с 2002 по 2011 г. отмечено снижение показателя смертности населения Омской области в результате острых АО на 28,9%, при этом наблюдается тенденция к дальнейшей положительной динамике этого показателя.

2. Снижение смертности городского населения региона в результате острых АО статистически достоверно, в то время как среди сельского населения этот процесс нельзя считать статистически значимым.

3. При сравнении показателей смертности городского и сельского населения Омской области в результате острых АО установлено, что этот показатель выше среди сельского населения.

4. Проводимый мониторинг показателя смертности населения Омской области в результате острых АО, а также детальное изучение влияющих на него факторов обеспечит формирование информационной основы для принятия эффективных управленческих решений, направленных на профилактику данного вида травматизма в Омской области.

3. Лужников Е. А., Суходолова Г.Н. Клиническая токсикология: Учебник. 4-е изд., перераб. и доп. М.: МИА; 2008. 576 с.
4. Спектор Ш.И. Медико-социальные последствия алкоголизма и экономический ущерб обществу от отравлений алкоголем. Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та; 2006. 268 с.



# Демографическая ситуация и первичная заболеваемость населения по нозологическим формам – основным классам причин смерти в Белгородской области

Н.И. Жернакова, Т.В. Дмитриева, Е.В. Жернаков, В.Н. Дмитриев

**Цель исследования.** Оценить демографическую ситуацию и провести анализ уровня, структуры и динамики смертности, первичной заболеваемости населения по нозологическим формам, относящимся к основным классам причин смерти, в Белгородской области в период с 1995 по 2011 г.

**Материал и методы.** Использованы сведения Белгородстата о численности, составе и смертности населения, данные из отчетной формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения». Исследование проводили сплошным методом. Расчет и статистическую обработку показателей выполняли с использованием статистического пакета Statistica 6.0. Для оценки статистической значимости различий использовали z-тест.

**Результаты.** В Белгородской области с начала 90-х годов прошлого столетия отмечаются неблагоприятные демографические тенденции, характеризующиеся депопуляцией населения вследствие снижения рождаемости и роста смертности. С 1991 г. смертность населения превышает рождаемость. Увеличилось число умерших от болезней органов пищеварения, системы кровообращения и новообразований, уменьшилось число умерших от болезней органов дыхания и внешних причин. В структуре смертности по причинам смерти преобладают болезни системы кровообращения, новообразования и внешние причины. Отмечается негативная динамика показателей первичной заболеваемости во всех возрастных группах населения и по большинству нозологических форм, являющихся основными классами причин смерти.

**Выводы.** Демографические процессы в Белгородской области с начала 90-х годов имеют неоднозначную, но в целом негативную динамику. Общая численность населения устойчиво увеличивается, но исключительно за счет миграционного прироста.

Естественная убыль населения, негативная динамика показателей заболеваемости и смертности по основным причинам смерти обуславливают необходимость углубленного изучения и практического решения проблем улучшения здоровья населения, профилактики заболеваемости, лечения и реабилитации больных с целью предотвращения случаев преждевременной смерти, увеличения ожидаемой продолжительности жизни и улучшения демографической ситуации в регионе.

**Ключевые слова:** Белгородская область, демографическая ситуация, первичная заболеваемость и смертность населения по основным классам причин смерти.

ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

**Жернакова  
Нина Ивановна** –  
доктор медицинских наук,  
профессор, декан факультета  
лечебного дела и педиатрии.  
Контактная информация:  
zhernakova@bsu.edu.ru

## Demographic features and primary morbidity of the population according to disease entities — main death causes classes in the Belgorod area

N. I. Zhernakova, T. V. Dmitriyeva, Ye. V. Zhernakov, V. N. Dmitriyev

**Aim of investigation.** To estimate demographic situation and to carry out analysis of level, pattern and dynamics of mortality, primary morbidity of the population according to nosological forms representing main death causes classes, in Belgorod area in 1995–2011.

**Material and methods.** Byelgorodstat data on the number, pattern and mortality of the population, data of N 12 formal account «Data on number of the diseases registered in patients, living in medical institution service area» were used. Study was carried out by continuous method. Calculation and statistical analysis of raw data was carried out with application of statistical software pack Statistica 6.0. Z-test was used to determine statistical significance of distinctions.

**Results.** In the Belgorod area from the beginning of 90ties of the last century unfavorable demographic trend characterized by depopulation owing to decrease of birth rate and increase of mortality were marked. Since 1991 mortality of the population exceeds birth rate. The number of people died of digestive, circulatory diseases and neoplasms has increased, mortality due to respiratory diseases and external cause has decreased. In total mortality numbers diseases of circulatory system, neoplasm and external causes prevail. Negative dynamics of primary morbidity scores in all age groups of the population and in the majority of disease entities being main classes of mortality causes is marked.

**Conclusions.** Demographic processes in the Belgorod region from beginning of 90ties are equivocal, but having generally negative dynamics. The total number of population is steadily growing, but exclusively due to migratory gain.

Natural decline in population, negative dynamics of morbidity and mortality scores on principal causes of death requires profound studying and the practical decision of problems of improvement of health of the population, prevention of morbidity, treatment and rehabilitation of patients to decrease premature death, increase expected life duration and improvement of demographic situation in the region.

**Key words:** Belgorod area, demographic situation, primary morbidity and mortality of the population according to main classes of mortality causes.

### ВВЕДЕНИЕ

Современная демографическая ситуация в Российской Федерации неблагоприятна. Масштабные социально-экономические реформы, проводимые в стране с начала 90-х годов прошлого столетия, привели к обострению медико-демографической ситуации, значительному ухудшению состояния общественного здоровья населения почти во всех ее регионах. Осуществление реформ по «шоковому» сценарию способствовало увеличению смертности в середине 90-х годов в сравнении с ее показателями в предреформенном периоде — конце 80-х годов — более чем в 1,5 раза [1].

В настоящее время стремительно уменьшается численность населения вследствие существенного преобладания смертности над рождаемостью (естественная убыль населения), что является одной из наиболее значимых угроз национальной безопасности страны [2, 3]. Миграционный прирост не компенсирует естественные потери населения. Основная тенденция в эволюции России — постарение населения, обусловленное как снижением рождаемости, так и увеличением среднего возраста граждан [2, 4]. По важнейшим показателям здоровья населения Россия уступает многим странам мира. Так, продолжительность жизни в России на 12 лет мень-

ше, чем в США, на 8 лет меньше, чем в Польше, на 5 лет меньше, чем в Китае, по этому показателю наша страна находится на последнем месте в Европе [5]. По данным, приводимым Комитетом Государственной Думы по охране здоровья, в отсутствие централизованной политики высока вероятность уменьшения численности населения России к 2025 г. по сравнению с 2005 г. на 29,5 млн. человек [6]. Неслучайно высшее руководство страны подчеркивает, что главная проблема, стоящая перед государством, — демографическая.

Среди критериев оценки общественного здоровья, принятых Всемирной организацией здравоохранения, наиболее информативными и достоверными являются базисные медико-демографические показатели, прежде всего численность, возрастно-половой состав и воспроизводство населения (рождаемость, смертность, естественный прирост/убыль, средний возраст и ожидаемая средняя продолжительность жизни при рождении).

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

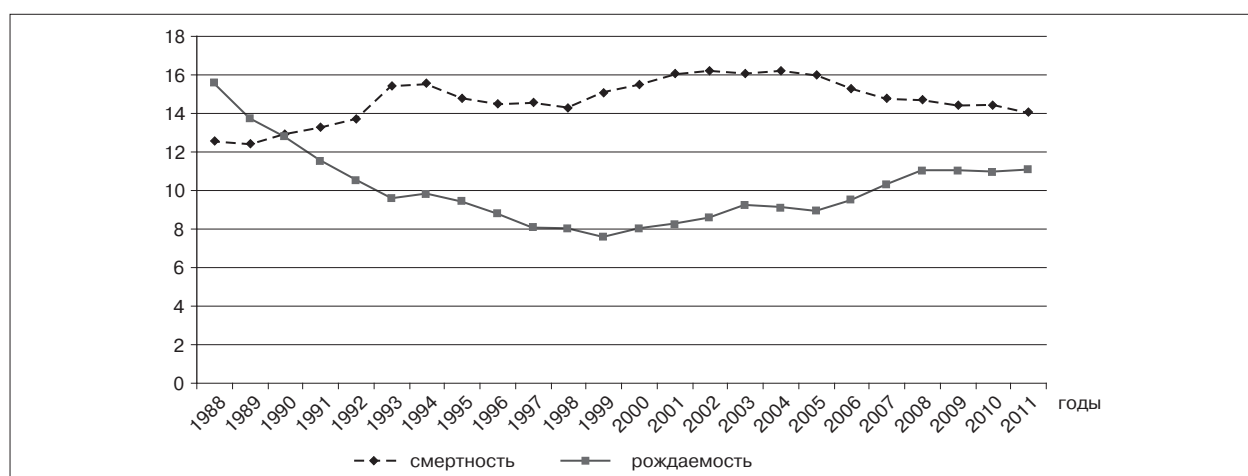
Источниками информации послужили сведения Белгородстата о численности, составе и смертности населения, данные из отчетной формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения». Исследование проводили сплошным методом. Расчет и статистическую обработку показателей выполняли с использованием статистического пакета Statistica 6.0. Для оценки

статистической значимости различий использовали z-тест.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Белгородская область — единственный за пределами Московской агломерации регион Центрального федерального округа с положительной динамикой показателя общей численности населения: с 1991 по 2011 г. общая численность населения увеличилась на 10,5% (с 1 387 455 до 1 532 526 человек). Однако в 1990 г. рождаемость сравнялась со смертностью («демографический перекрест»), а с 1991 г., несмотря на увеличение общей численности населения, в области отмечаются признаки его регрессивности (естественная убыль) вследствие снижения рождаемости и роста смертности. Общий прирост численности населения обеспечивается исключительно за счет миграционного прироста. Пик увеличения смертности пришелся на 1993–1994 и 2005 гг. С 2006 г. смертность населения стабилизировалась, в настоящее время наблюдается ее некоторое снижение, однако показатели не достигли исходного предреформенного уровня (рис. 1).

Важным критерием оценки общественного здоровья являются показатели смертности населения по причинам смерти. В Белгородской области в 2011 г. в сравнении с 1995 г. общий коэффициент смертности на 100 тыс. населения обоих полов уменьшился на 4,9% от исходного уровня (с 1481,1 до 1408,5;  $p < 0,05$ ), в том числе от внешних причин на 40,9% (со 166,8 до 98,6;  $p < 0,05$ ) и болезней органов дыхания на 36,3%



**Рис. 1.** Рождаемость и смертность в Белгородской области в 1988–2011 гг. (на 1000 населения).  
\*  $p < 0,05$ .

**Таблица 1. Коэффициенты смертности населения Белгородской области по основным классам причин смерти (на 100 тыс. населения)**

Причина смерти	1995 г.	2000 г.	2005 г.	2010 г.	2011 г.	1995–2011 г., %	M±δ
Все причины	1481,1	1548,3	1598,9	1439,3	1408,5	-4,9	1495,2±69,9
Болезни системы кровообращения	878,8	975,2	1097,9	975,0	969,8	+10,4	979,3±69,7
Новообразования	189,2	191,7	189,7	199,6	197,4	+4,3*	193,5±4,2
Внешние причины	166,8	163,3	139,7	101,3	98,6	-40,9	133,9±29,3
Болезни органов дыхания	61,5	54,2	39,8	31,1	39,2	-36,3	45,2±11,1
Болезни органов пищеварения	32,7	32,6	43,1	39,9	41,1	+25,7	37,9±4,4

\* Различие недостоверно (p > 0,05).

(с 61,5 до 39,2; p<0,05). В то же время отмечено увеличение коэффициента смертности от болезней органов пищеварения на 25,7% (с 32,7 до 41,1; p<0,05), системы кровообращения на 10,4% (с 878,8 до 969,8; p<0,05) и новообразований на 4,3% (с 189,2 до 197,4; p>0,05) (табл. 1; рис. 2).

Основными причинами смерти населения Белгородской области за исследуемый период являлись болезни системы кровообращения (65,5%), новообразования (12,9%) и внешние причины (9,0%), их доля составляет 87,4% от всех случаев смерти (рис. 3).

В динамике с 1995 по 2011 г. в структуре причин смерти увеличилась доля болезней системы кровообращения — на 16,2% (с 59,3 до 68,9%), новообразований — на 9,4% (с 12,8 до 14%) и болезней органов пищеварения — на 31,8% (с 2,2 до 2,9%), значительно уменьшилась доля внешних причин — на 38,1% (с 11,3 до 7%)

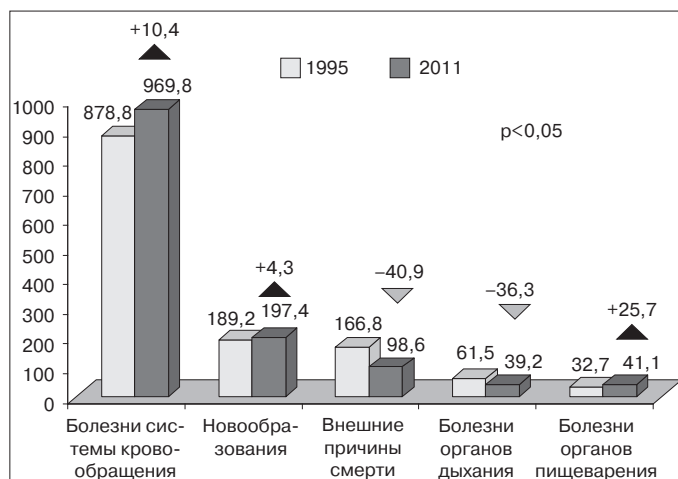
и болезней органов дыхания — на 33,3% (от 4,2 до 2,8%).

Исходно коэффициенты смертности мужчин от всех причин (1549,1), новообразований (234,1), внешних причин (295,2), болезней органов дыхания (84,9) и пищеварения (45,0) статистически значимо превышают значения аналогичных показателей у женщин (1423,0; 150,8; 57,2; 41,6; 22,2 на 100 тыс. жителей соответствующего пола; p<0,05), а коэффициент смертности от болезней системы кровообращения у мужчин ниже, чем у женщин (780,9 и 962,3 соответственно; p<0,05; табл. 2).

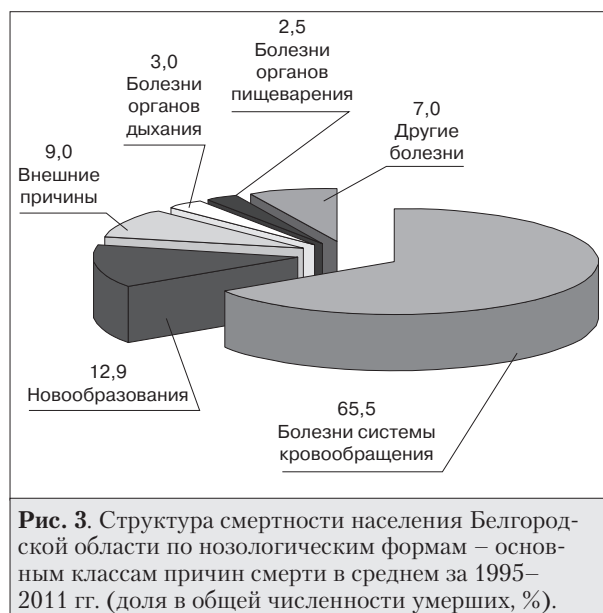
Коэффициент смертности мужчин от всех причин превышает таковой женщин в 1,1–1,2 раза, в том числе от внешних причин в 4,5–5,2 раза, от болезней органов дыхания в 2–2,8 раза, от болезней органов пищеварения в 2–2,2 раза и от новообразований в 1,1 раза. Коэффициент смертности от болезней системы кровообращения женщин превышает таковой мужчин в 1,1–1,2 раза.

С 1995 по 2011 г. общий коэффициент смертности на 100 тыс. мужского населения уменьшился на 0,7% (с 1549,1 до 1537,3; p>0,05), в том числе от внешних причин на 42,5% (с 295,2 до 169,6; p<0,05) и от болезней органов дыхания на 29,6% (с 84,9 до 59,8; p<0,05); коэффициент смертности от болезней органов пищеварения увеличился на 29,1% (с 45,0 до 58,1; p<0,05), системы кровообращения — на 19,2% (с 780,9 до 931,2; p<0,05) и новообразований — на 6,1% (с 234,1 до 248,4; p>0,05) (см. табл. 2).

В структуре коэффициента смертности мужского населения увеличилась доля умерших от болезней органов пищеварения на 31% (с 2,9 до 3,8%), системы кровообращения на 20,2% (с 50,4 до 60,6%) и новообразований на 7,3% (с 15,1 до 16,2%), уменьшилась доля умерших от внешних



**Рис. 2.** Коэффициенты смертности населения Белгородской области по основным классам причин смерти в 1995 и 2011 гг. (на 100 тыс. населения; темп изменения в %).



причин на 42,4% (с 19,1 до 11,0%) и болезней органов дыхания на 29,1% (с 5,5 до 3,9%).

С 1995 по 2011 г. общий коэффициент смертности на 100 тыс. женского населения уменьшил-

ся на 8,7% (с 1423,0 до 1298,8;  $p < 0,05$ ), от болезней органов дыхания – на 47,8% (с 41,6 до 21,7;  $p < 0,05$ ), от внешних причин на 33,6% (с 57,2 до 38,0;  $p < 0,05$ ); коэффициент смертности от болезней органов пищеварения увеличился на 19,8% (с 22,2 до 26,6;  $p > 0,05$ ), системы кровообращения – на 4,2% (с 962,3 до 1002,6;  $p < 0,05$ ) и новообразований – на 2,1% (с 150,8 до 153,9;  $p > 0,05$ ) (см. табл. 2).

В структуре коэффициента смертности женского населения увеличилась доля умерших от болезней органов пищеварения на 25% (с 1,6 до 2,0%), системы кровообращения на 14,2% (с 67,6 до 77,2%) и новообразований на 11,3% (с 10,6 до 11,8%), уменьшилась доля умерших от болезней органов дыхания на 41,4% (с 2,9 до 1,7%) и от внешних причин на 27,5% (с 4,0 до 2,9%).

Проанализирована первичная заболеваемость населения Белгородской области по нозологическим формам, относящимся к основным классам причин смерти (болезни системы кровообращения, новообразования, последствия воздействия внешних причин, болезни органов дыхания

**Таблица 2. Коэффициенты смертности населения Белгородской области по основным классам причин смерти и их структура в 1995 и 2011 гг.**

Причина смерти	Коэффициент смертности на 100 тыс. населения				Удельный вес, %		
	1995 г.	2011 г.	1995–2011 г., %	$M \pm \delta$	1995 г.	2011 г.	1995–2011 г.
<b>Мужчины</b>							
Все причины	1549,1	1537,3	-0,7*	1610,4±96,6	100,0	100,0	-
Болезни системы кровообращения	780,9	931,2	+19,2	916,1±94,3	50,4	60,6	+20,2
Новообразования	234,1	248,4	+6,1*	241,5±5,6	15,1	16,2	+7,3
Внешние причины	295,2	169,6	-42,5	234,4±54,7	19,1	11,0	-42,4
Болезни органов дыхания	84,9	59,8	-29,6	69,0±12,7	5,5	3,9	-29,1
Болезни органов пищеварения	45,0	58,1	+29,1	54,2±6,4	2,9	3,8	+31,0
<b>Женщины</b>							
Все причины	1423,0	1298,8	-8,7	1385,3±71,5	100,0	100,0	-
Болезни системы кровообращения	962,3	1002,6	+4,2	1024,4±55,9	67,6	77,2	+14,2
Новообразования	150,8	153,9	+2,1*	151,1±1,7	10,6	11,8	+11,3
Внешние причины	57,2	38,0	-33,6	47,9±8,2	4,0	2,9	-27,5
Болезни органов дыхания	41,6	21,7	-47,8	24,7±10,5	2,9	1,7	-41,4
Болезни органов пищеварения	22,2	26,6	+19,8*	23,7±3,2	1,6	2,0	+25,0

\* различие недостоверно ( $p > 0,05$ ).



Таблица 3. Возрастные уровни и структура первичной заболеваемости по нозологическим формам – основным классам причин смерти населения Белгородской области в 1995 и 2011 гг.

Наименование классов и отдельных болезней	Уровень заболеваемости			Удельный вес, %		
	1995 г.	2011 г.	1995–2011 г., %	1995 г.	2011 г.	1995–2011 гг.
	На 100 тыс.					
Все население						
Зарегистрировано заболеваний – всего	60903,7	89044,8	+46,2	100,0	100,0	–
Болезни системы кровообращения	1186,1	5167,2	+335,6	1,9	5,8	+205,3
Новообразования	685,6	1429,1	+108,4	1,1	1,6	+45,5
Последствия воздействия внешних причин	8672,3	9850,4	+13,6	14,2	11,1	–21,8
Болезни органов дыхания	24756,1	29592,4	+19,5	40,6	32,2	–20,7
Болезни органов пищеварения	1389,0	3472,2	+150,0	2,3	3,9	+69,6
Дети (–14)						
Зарегистрировано заболеваний – всего	112172,0	165401,2	+47,5	100,0	100,0	–
Болезни системы кровообращения	779,7	2049,1	+162,8	0,7	1,2	+71,4
Новообразования	100,7	259,0	+157,2	0,1	0,2	+100,0
Последствия воздействия внешних причин	6142,2	10972,1	+78,6	5,5	6,6	+20,0
Болезни органов дыхания	69524,1	86982,5	+25,1	62,0	52,6	–15,2
Болезни органов пищеварения	2431,3	6129,6	+152,1	2,2	3,7	+68,2
Подростки (15–17)						
Зарегистрировано заболеваний – всего	74702,1	139619,8	+86,9	100,0	100,0	–
Болезни системы кровообращения	605,0	3090,9	+410,9	0,8	2,2	+175,0
Новообразования	154,1	380,2	+146,7	0,2	0,3	+50,0
Последствия воздействия внешних причин	16772,0	12698,9	–24,3	22,5	9,1	–59,6
Болезни органов дыхания	32204,6	64521,8	+100,3	43,1	46,2	+7,2
Болезни органов пищеварения	2177,9	4949,0	+127,2	2,9	3,5	+20,7
Взрослые (18+)						
Зарегистрировано заболеваний – всего	46122,7	60548,9	+31,3	100,0	100,0	–
Болезни системы кровообращения	1329,2	4991,9	+275,6	2,9	8,2	+182,8
Новообразования	874,8	1451,8	+66,0	1,9	2,4	+26,3
Последствия воздействия внешних причин	8920,1	8047,4	–9,8	19,3	13,3	–31,1
Болезни органов дыхания	12077,0	13979,0	+15,7	26,2	23,1	–11,8
Болезни органов пищеварения	1060,7	2435,1	+129,6	2,3	4,0	+73,9

и пищеварения), в том числе по основным возрастным группам (дети, подростки и взрослые) за период с 1995 по 2011 г.

За этот период повысился уровень первичной заболеваемости с 60903,7 до 89044,8 на 100 тыс. населения (на 46,2% от исходного уровня;  $p < 0,05$ ), в том числе при болезнях системы кровообращения с 1186,1 до 5167,2 (на 335,6%;  $p < 0,05$ ), новообразованиях с 685,6 до 1429,1 (на 108,4%;  $p < 0,05$ ), последствиях воздействий внешних причин с 8672,3 до 9850,4 (на 13,6%;  $p < 0,05$ ), болезнях

органов дыхания с 24756,1 до 29592,4 (на 19,5%;  $p < 0,05$ ), болезнях органов пищеварения с 1389,0 до 3472,2 (на 150%;  $p < 0,05$ ; табл. 3).

В общей первичной заболеваемости в течение всего изучаемого периода 1-е ранговое место по удельному весу занимали болезни органов дыхания (40,6–32,2%, убыль 20,7%), 2-е – последствия воздействия внешних причин (14,2–11,1%, убыль 21,8%), на 3-м месте в 1995 г. были болезни органов пищеварения (2,3–3,9%, прирост 69,6%), а в 2011 г. – болезни системы кровообращения

(1,9–5,8%, прирост 205,3%). Доля новообразований составила 1,1% в 1995 г. и 1,6% в 2011 г. (прирост 45,5%).

Уровень первичной заболеваемости детского населения (0–14 лет) повысился на 47,5% (с 112 172,0 до 165 401,2 на 100 тыс. детей;  $p < 0,05$ ), в том числе при болезнях системы кровообращения на 162,8% (с 779,7 до 2049,1;  $p < 0,05$ ), новообразованиях на 157,2% (с 100,7 до 259,0;  $p < 0,05$ ), последствиях воздействия внешних причин на 78,6% (с 6142,2 до 10972,1;  $p < 0,05$ ), болезнях органов дыхания на 25,1% (с 69 524,1 до 86 982,5;  $p < 0,05$ ) и болезнях органов пищеварения на 152,1% (с 2431,3 до 6129,6;  $p < 0,05$ ).

В общей первичной заболеваемости в течение всего изучаемого периода 1-е ранговое место по удельному весу занимали болезни органов дыхания (62–52,6%, убыль 15,2%), 2-е – последствия воздействия внешних причин (5,5–6,6%, прирост 20%), 3-е – болезни органов пищеварения (2,2–3,7%, прирост 68,2%); увеличилась доля болезней системы кровообращения (с 1,9 до 5,8%, прирост 205,3%) и новообразований (с 0,1 до 0,2%, прирост 100%).

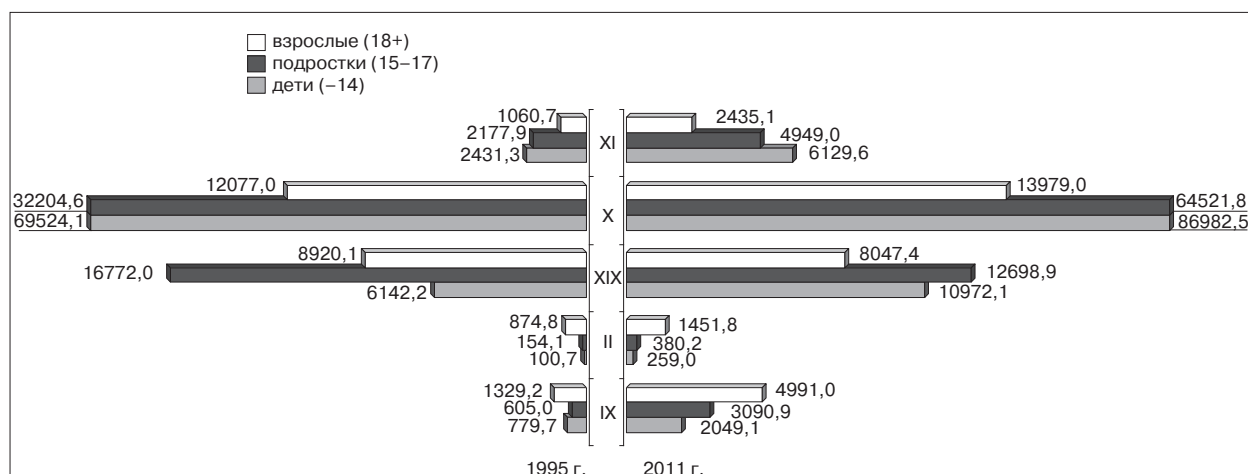
Уровень первичной заболеваемости подросткового населения (15–17 лет) повысился на 86,9% (с 74 702,1 до 139 619,8 на 100 тыс. подростков;  $p < 0,05$ ), в том числе при болезнях системы кровообращения на 410,9% (с 605,0 до 3090,9;  $p < 0,05$ ), новообразованиях на 146,7% (от 154,1 до 380,2;  $p < 0,05$ ), болезнях органов дыхания на 100,3% (с 32 204,6 до 64 521,8;  $p < 0,05$ ) и болез-

нях органов пищеварения на 127,2% (с 2177,9 до 4949,0;  $p < 0,05$ ), уровень первичной заболеваемости при последствиях воздействия внешних причин снизился на 24,3% (с 16 772,0 до 12 698,9;  $p < 0,05$ ).

В общем уровне первичной заболеваемости в течение всего изучаемого периода 1-е ранговое место по удельному весу занимали болезни органов дыхания (43,1–46,2%, прирост 7,2%), на 2-м месте были последствия воздействия внешних причин (22,5–9,1%, убыль 59,6%), на 3-м – болезни органов пищеварения (2,9–3,5%, прирост 20,7%); увеличилась доля болезней системы кровообращения (с 0,8 до 2,2%, прирост 175%) и новообразований (с 0,2 до 0,3%, прирост 50%).

Уровень первичной заболеваемости взрослого населения (18 лет и старше) повысился на 31,3% (с 46 122,7 до 60 548,9 на 100 тыс. взрослого населения;  $p < 0,05$ ), в том числе при болезнях системы кровообращения на 275,6% (с 1329,2 до 4991,9;  $p < 0,05$ ), болезнях органов пищеварения на 129,6% (с 1060,7 до 2435,1;  $p < 0,05$ ), новообразованиях на 66% (с 874,8 до 1451,8;  $p < 0,05$ ), болезнях органов дыхания на 15,7% (с 12 077,0 до 13 979,0;  $p < 0,05$ ); снизился уровень первичной заболеваемости при последствиях воздействия внешних причин на 9,8% (с 8 920,1 до 8 047,4;  $p < 0,05$ ).

В общей первичной заболеваемости в течение всего изучаемого периода 1-е ранговое место по удельному весу занимали болезни органов дыхания (26,2–23,1%, убыль 11,8%), на 2-м месте находились последствия воздействия внешних



**Рис. 4.** Возрастные уровни первичной заболеваемости по нозологическим формам – основным классам причин смерти населения Белгородской области в 1995 и 2011 гг. (на 100 тыс. населения). Класс болезней по МКБ-10: IX – болезни системы кровообращения, II – новообразования, XI – болезни органов пищеварения, X – болезни органов дыхания, XIX – травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин

причин (19,3–13,3%, убыль 31,1%), на 3-м — болезни системы кровообращения (2,9–8,2%, прирост 182,8%); увеличилась доля болезней органов пищеварения (с 2,3 до 4%, прирост 73,9%) и новообразований (с 1,9 до 2,4%, прирост 26,3%; рис. 4).

## ВЫВОДЫ

1. Демографические процессы в Белгородской области с начала 90-х годов прошлого столетия имеют неоднозначную, но в целом негативную динамику.

Общая численность населения устойчиво увеличивается, но исключительно за счет миграционного прироста. С 1991 г. смертность населения превышает рождаемость. С 2006 г. отмечается снижение смертности населения, однако преобладание смертности над рождаемостью и естественная убыль населения (депопуляция) не преодолены.

Увеличилось число умерших от болезней органов пищеварения, системы кровообращения и новообразований, уменьшилось число умерших от болезней органов дыхания и от внешних причин.

В структуре причин смертности преобладают болезни системы кровообращения, новообразования и внешние причины. Число умерших от всех причин незначительно уменьшилось, в частности от болезней органов дыхания и от внешних причин. Увеличилось число умерших от болезней органов пищеварения, системы кровообращения и новообразований.

2. Наблюдается негативная динамика показателей первичной заболеваемости во всех возрастных группах населения и по большинству нозологических форм, являющихся основными классами причин смерти. Позитивная динамика уровня первичной заболеваемости отмечается в группах подросткового и взрослого населения при последствиях воздействия внешних причин.

3. Естественная убыль населения и негативная динамика показателей заболеваемости и смертности по основным причинам смерти обуславливают необходимость углубленного изучения и практического решения проблем улучшения здоровья населения, профилактики заболеваемости, лечения и реабилитации больных с целью предотвращения случаев преждевременной смерти и улучшения демографической ситуации в регионе.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванова А. Е., Федоткина С. А. Проблемы смертности российской молодежи. *Здравоохранение РФ* 2011; 2:3-6.
2. Герасименко Н. Ф. Сверхсмертность населения — главная демографическая проблема России в контексте Европейских тенденций здоровья. *Здравоохранение РФ* 2009; 3:10-4.
3. Демографический ежегодник Белгородской области за 2007 год: стат. сб. / Федер. служба гос. статистики (РОССТАТ), Территор. орган федер. службы гос. статистики по Белгор. обл. (БЕЛГОРОДСТАТ). Офиц. изд. Белгород: Белгородстат; 2008. 242 с.
4. Демографический ежегодник Белгородской области за 2009 год: стат. сб. / Федер. служба гос. статистики (РОССТАТ), Территор. орган федер. службы гос. статистики по Белгор. обл. (БЕЛГОРОДСТАТ). Офиц. изд. Белгород: Белгородстат; 2009. 259 с.
5. *Здравоохранение в Белгородской области*: стат. сб. / Белгор. обл. комитет гос. статистики. Офиц. изд. [Белгород]; 2003. 100 с.
6. *Здравоохранение в России. 2005*: стат. сб. / Федер. служба гос. статистики (Росстат). Москва: Федер. служба гос. статистики; 2006. 390 с.

# Распространенность полиморфного маркера *CYP2C19\*2* (сG681A, rs4244285) и его значение для персонализации фармакотерапии в популяции горцев Дагестана

К.Б. Мирзаев<sup>1</sup>, С.Н. Маммаев<sup>2</sup>, Д.М. Гафуров<sup>2</sup>,  
Р.Е. Казаков<sup>3</sup>, Д.А. Сычев<sup>3,4</sup>

**Цель исследования.** Изучить распространенность полиморфных маркеров гена *CYP2C19* среди представителей трех аутохтонных этнических групп Дагестана и сравнить ее с частотой носительства этих маркеров в популяции русского населения Московского региона.

**Материал и методы.** В исследование включены 30 человек (13 мужчин и 17 женщин, средний возраст 22±3 года). *CYP2C19\*2* определяли с помощью полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** Частота носительства аллели *CYP2C19\*2* составила 6,7%. При сравнении с частотой носительства данной аллели среди русских, проживающих в Московском регионе, статистически значимых различий не обнаружено (6,7 и 13,4% соответственно;  $p=0,236$ ).

**Выводы.** Установлена более низкая частота носительства аллельного варианта *CYP2C19\*2* у представителей трех этнических групп Дагестана.

**Ключевые слова:** *CYP2C19\*2*, цитохром P450, этнические группы, фармакогенетика, этнофармакология.

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России, г. Москва.  
<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Махачкала.

<sup>3</sup> Центр клинической фармакологии, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва.

<sup>4</sup> ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва.

## Мирзаев

**Карин Бадавиевич** – студент 6-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», г. Москва

Контактная информация: karin05doc@yandex.ru

## Маммаев

**Сулейман Нураттинович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 Дагестанской государственной медицинской академии, г. Махачкала

## Гафуров

**Даниял Мусаевич** – ординатор второго года, кафедра госпитальной терапии № 1 Дагестанской государственной медицинской академии, г. Махачкала

## Казаков

**Руслан Евгеньевич** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», г. Москва

## Сычев

**Дмитрий Алексеевич** – доктор медицинских наук, профессор, начальник сектора персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО, г. Москва

## Prevalence of *CYP2C19\*2* (cG681A, rs4244285) polymorphic markers in Dagestan mountaineers population, its role for pharmacotherapy individualization

K. B. Mirzayev, S. N. Mammayev, D. M. Gafurov, R. E. Kazakov, D. A. Sychev

**Aim of investigation.** To study prevalence of polymorphic markers of *CYP2C19* gene in representatives of three Dagestan autochthonous ethnic groups and to compare to prevalence of these markers in Moscow region Russian population.

**Material and methods.** Thirty Dagestan inhabitants (13 men and 17 women, mean age  $22 \pm 3$ ) were included in original study. *CYP2C19\*2* was determined by polymerase chain reaction.

**Results.** Frequency of *CYP2C19\*2* allele was 6,7%. No statistically significant differences were revealed at comparison to frequency in Moscow region Russian population (6,7 and 13,4% respectively;  $p=0,236$ ).

**Conclusions.** Lower frequency of *CYP2C19\*2* allelic variant in three Dagestan ethnic groups was detected.

**Key words:** *CYP2C19\*2*, cytochrome P450, ethnic groups, pharmacogenetics, ethnopharmacology.

### ВВЕДЕНИЕ

Генетические особенности пациентов — одна из основных причин индивидуальных различий ответа на фармакотерапию. Основой данных различий служат однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих разные изоферменты цитохрома P450, что приводит к выработке ферментов с повышенной, пониженной или «нулевой» активностью. *CYP2C19* — изофермент, ответственный за биотрансформацию многих лекарственных средств (ЛС) в организме человека (клопидогрела, прогуанила, барбитуратов, диазепамы, лансопразола, нелфинавира, клоназепама, циклофосамида, омепразола и др.) [1], а также за метаболизм таких эндогенных соединений, как стероидные гормоны, жирные кислоты, ретиноиды, желчные кислоты, биогенные амины, лейкотриены и ксенобиотики.

Генетический полиморфизм изофермента (*S*)-мефенитоин-4'-гидроксилазы (*CYP2C19*) открыт А. Курфег и соавт. [2] в 1979 г. в Университете Вандербильта в ходе изучения стереоселективного гидроксилирования антиконвульсанта (*S*)-мефенитоина. Один из участников был исключен из исследования через 5 дней в связи с чрезмерным седативным эффектом (*S*)-мефенитоина в дозе 300 мг/день. В дальнейшем при изучении метаболического профиля мочи данного участни-

ка была установлена недостаточность *CYP2C19*. Позже, в 1993 г., S. A. Wrighton и соавт. [3] установили, что (*S*)-мефенитоин является субстратом *CYP2C19*, а уже через год J. A. Goldstein и S. M. deMorais [4] определили молекулярные основы полиморфизма одноименного гена *CYP2C19* (10-я хромосома, локус 10q.1–24.3), кодирующего изофермент *CYP2C19*.

В настоящее время известно 28 аллельных вариантов гена *CYP2C19* (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm>), из которых клиническое значение имеют: *CYP2C19\*2* (c.G681A; rs4244285), *CYP2C19\*3* (c.G636A; rs4986893) и *CYP2C19\*17* (c.C806T; rs12248560). У носителей аллельного варианта *CYP2C19\*2* наблюдается замена нуклеотидного основания G на A в экзоне 5, в результате чего возникает дефект сплайсинга с формированием преждевременного стоп-кодона. В случае же наличия *CYP2C19\*3* происходит замена нуклеотидного основания G на A в экзоне 4 того же гена. Эти изменения приводят к образованию усеченного белка и как следствие неактивного фермента. У носителей *CYP2C19\*17* наблюдается замена нуклеотидного основания C на T в 5'-концевом участке, в результате чего образуется фермент с повышенной активностью.

В зависимости от ферментативной активности *CYP2C19* в человеческой популяции выделяют следующие фенотипы: «экстенсив-



ные метаболитаторы» (ЕМ; носители генотипа *CYP2C19*\*1/\*1), «промежуточные метаболитаторы» (ИМ; носители генотипов *CYP2C19*\*1/\*2, \*1/\*3, \*2/\*17, \*3/\*17), «медленные метаболитаторы» (РМ; носители генотипов *CYP2C19*\*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3) и «сверхбыстрые метаболитаторы» (УМ; носители генотипов *CYP2C19*\*1/\*17, \*17/\*17) (<http://www.pharmgkb.org/>). У индивидов с фенотипами РМ и ИМ вырабатывается *CYP2C19* с пониженной ферментативной активностью, что приводит к повышению концентрации ЛС в плазме (замедляется превращение ЛС в неактивный метаболит), несмотря на проведение терапии в стандартной дозе. При этом повышение плазменной концентрации ЛС до токсичной закономерно вызывает развитие *нежелательных лекарственных реакций* (НЛР), вплоть до летального исхода. Если же ЛС является пролекарством и требуется его биоактивация в организме человека, то у пациентов с фенотипами РМ и ИМ наблюдается недостаточная эффективность фармакотерапии (замедление образования активного метаболита). У лиц с фенотипом УМ отмечаются выработка *CYP2C19* с повышенной ферментативной активностью и как следствие снижение фармакологического эффекта ЛС, принятых в стандартной дозе (в случае применения пролекарств риск возникновения НЛР, наоборот, повышается).

Распространенность аллелей и генотипов *CYP2C19* среди населения имеет выраженные межэтнические различия. Так, носителями *CYP2C19*\*2 являются около 50% монголоидов, 34% негроидов, 18% европеоидов и 19% американцев мексиканского происхождения [5–8]. Частота носительства аллели *CYP2C19*\*3 среди европеоидов, негроидов и монголоидов составляет <1, <1 и 7% соответственно [9]. *CYP2C19*\*17 обнаружены у 25,7% немцев [10], 22% норвежцев [11], 20% шведов [12], 0,3% корейцев [12], 4% китайцев [13], 1,3% японцев [14]. При этом *CYP2C19*\*2 составляет до 75% всех функционально дефектных аллелей среди монголоидов [15] и 93% среди европеоидов [16]. На *CYP2C19*\*3 приходится около 25% всех функционально дефектных аллелей, выявляемых у монголоидов [17], в то время как у европеоидов он встречается крайне редко [18]. «Медленные метаболитаторы» (РМ) составляют около 3% среди европеоидов и 4–7% среди негроидов [1], в то же время они гораздо чаще встречаются среди монголоидов: 12–16% корейцев [19], 18–23% японцев [20], 15–17% китайцев [21]. Фенотип РМ

наследуется как аутосомно-рецессивный признак [15], поэтому во всех популяциях гораздо чаще встречаются ЕМ и ИМ. Следует отметить необычно высокую распространенность аллельных вариантов *CYP2C19*\*2 (63,3%) и *CYP2C19*\*3 (14,4%) среди жителей тихоокеанских островов в Папуа–Новой Гвинее и Вануату [22].

Таким образом, изучение частоты носительства полиморфных маркеров гена *CYP2C19* особенно актуально для такой многонациональной страны, как Российская Федерация, в частности для регионов Поволжье, Северный Кавказ, Дальний Восток, Сибирь. Примером такого региона является Республика Дагестан, где проживают 26 из 50 аутохтонных кавказских этнических групп, в том числе аварцы (наиболее многочисленные), даргинцы (вторые по численности) и лакцы. Незначительное смешение с соседними народами (влияние исламских традиций, особенности рельефа местности), высокая частота инбридинга (близкородственное скрещивание), относительно постоянная численность популяции и патрилокальность (супруги живут в роду отца) способствовали возникновению генетически однородных генофондов в отдельных популяциях горцев Дагестана, а также сохранению существенных генетических различий между ними [23].

*Цель настоящего исследования* — изучить распространенность аллелей и генотипов гена *CYP2C19* среди представителей трех аутохтонных этнических групп Дагестана и сравнить ее с частотой их носительства в популяции русских, проживающих в Московском регионе.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Изучаемая популяция.** В исследование включены 30 здоровых добровольцев (13 мужчин и 17 женщин, средний возраст 22±3 года) — представителей трех аутохтонных этнических групп Дагестана: аварцев, даргинцев и лакцев. От каждого участника получено добровольное информированное согласие (в письменной форме) на хранение и анализ генетических, клинических и персональных данных. Набор студентов-добровольцев осуществляли на базе кафедры госпитальной терапии № 1 ГБОУ ВПО ДГМА (г. Махачкала) и кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (г. Москва).

**Выделение ДНК и генотипирование.** Материалом для исследования послужили 4 мл крови,

**Сравнение частоты носительства аллелей и генотипов по полиморфному маркеру *CYP2C19* (G681A) среди народностей Дагестана (аварцы, даргинцы, лакцы) с таковой в популяции русских, проживающих в Московском регионе**

Популяция	n	<i>CYP2C19</i>					Ссылка	Значимость различий (F), p
		аллели, %		генотипы, абс. число (%)				
		G	A	GG	A	AA		
Дагестанцы (аварцы, даргинцы, лакцы) <sup>1</sup>	30	93,3	6,7	26 (86,7)	4 (13,3)	0	Настоящее исследование	0,236
Русские	146	86,6	13,4	111 (76,1)	31 (21,2)	4 (2,7)	Мирзаев К.Б. и соавт. [25]	

<sup>1</sup>Учитывая небольшой объем выборки, мы посчитали нецелесообразным рассчитывать частоты выявления аллелей и генотипов по отдельным этническим группам.

полученной из вен локтевого сгиба и помещенной в пробирки с *этилендиаминтетраацетатом* (ЭДТА). Геномная ДНК была получена из венозной крови с помощью наборов для выделения ДНК фирмы «Fermentas» (КО512) (Литва). Для определения полиморфного маркера *CYP2C19\*2* (с.G681A, rs4244285) использовали *полимеразную цепную реакцию* (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. Праймеры для ПЦР подобраны с помощью программы Primer Select 4.05©1993–2000 DNASTAR Inc и синтезированы ЗАО «Синтол» (Россия). Последовательность праймеров для G681A (rs4244285): 5'-AGAAGAATTGTTGTA AAAAGTAAG-3' 5'-ATAAAGTCCCGAGGGTTGTTGATG-3'.

ПЦР осуществляли с помощью амплификатора «Терцик ТП-4-ПЦР01» (НПО «ДНК-Технология», Россия). Программа состояла из стадии плавления (95 °С, 1 мин) и 35 циклов, включавших 3 температурных режима (95 °С, 10 с; 60 °С, 40 с; 72 °С, 10 с). Объем ПЦР-смеси составлял 12 мкл, концентрация хлорида магния — 1,7 мМ. 1 мкл полученного ампликона подвергали рестрикции с помощью рестриктазы MspI (фирма «Fermentas», Литва) при 37 °С в течение ночи в буфере производителя. После рестрикции полученные фрагменты разделяли путем электрофореза в 10% полиакриламидном геле, прокрашивали бромистым этидием и визуализировали в ультрафиолетовом свете с помощью трансиллюминатора.

Аллели дикого типа разрезали на фрагменты длиной 112 и 329 bp, аллели *CYP2C19\*2* (rs4244285) не резали (441 bp). Гетерозиготы имели все 3 полосы.

**Статистическая обработка.** Различия между ожидаемой и действительной частотой выявления генотипов и аллелей с целью проверки рав-

новесия Харди–Вайнберга определяли с использованием точного критерия Фишера. Этот критерий был применен также для оценки различий в распределении *CYP2C19\*2* между выборкой дагестанцев (аварцы, даргинцы и лакцы) в проведенном нами исследовании и русских, проживающих в Московском регионе. Для всех показателей статистически значимым считали значение  $p < 0,05$ . Обработку результатов проводили в SPSSStatistic 20.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 30 здоровых добровольцев у 26 (86,7%) выявлен генотип *CYP2C19\*1/\*1*, у 4 (13,3%) — *CYP2C19\*1/\*2*. Генотип *CYP2C19\*2/\*2* не обнаружен. Соответственно частота аллельного варианта *CYP2C19\*2* составила 6,7%. При сравнении полученных результатов с частотой носительства аллелей и генотипов среди русских, проживающих в Московском регионе, статистически значимых различий не выявлено (см. таблицу). Существенных отклонений от равновесия Харди–Вайнберга не наблюдалось (*CYP2C19\*2*:  $\chi^2 = 0,150$ ,  $p = 0,927$ ).

Применение фармакогенетических методов для персонализации лекарственной терапии позволяет снизить частоту возникновения НЛР, повысить эффективность фармакотерапии, а также уменьшить стоимость лечения благодаря снижению затрат на коррекцию последствий возникших НЛР и резистентности к ЛС. Однако для масштабного внедрения фармакогенетических методов в клиническую практику необходимо предварительно изучить особенности распределения тех или иных полиморфных маркеров в конкретном регионе. Результатом

изучения этнических особенностей носительства клинически значимых полиморфных маркеров могут стать выявление повышенной предрасположенности к развитию тяжелых (в ряде случаев летальных) НЛР и разработка региональных формуляров и рекомендаций по коррекции фармакотерапии определенными препаратами.

В данном исследовании впервые изучена распространенность полиморфного маркера *CYP2C19\*2*, ассоциированного с резистентностью к терапии антиагрегантами, ингибиторами протонной помпы, антидепрессантами и другими ЛС, среди представителей трех аутохтонных этнических групп Дагестана. Частота носительства *CYP2C19\*2* в проведенном нами исследовании оказалась в 3 раза ниже средней частоты обнаружения его среди европеоидов и почти в 7 раз ниже распространенности в азиатской популяции: 6,7; 18 и 45% соответственно [5, 6]. Среди этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации, наибольшая частота выявления *CYP2C19\*2* среди калмыков, наименьшая — среди ингушей (25 и 8% соответственно) [24]. Таким образом, распространенность

данного аллельного варианта среди кавказских народов значительно меньше, чем в других этнических группах. Однако такие результаты могут быть обусловлены небольшим объемом выборки, поэтому для экстраполяции полученных данных на более широкую популяцию необходимо увеличить число участников исследования.

## ВЫВОДЫ

Выявлена тенденция к более низкой частоте выявления аллельного варианта *CYP2C19\*2* среди представителей трех этнических групп Дагестана по сравнению с таковой в русской популяции Московского региона, однако статистически значимых различий не обнаружено (6,7 и 13,4% соответственно;  $p=0,236$ ).

Для экстраполяции полученных данных на более широкую популяцию необходимо увеличить объем выборки и оценить распространенность носительства аллелей и генотипов гена *CYP2C19* отдельно в каждой этнической группе Республики Дагестан.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Goldstein J. A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 349-55.
2. Kupfer A., Desmond P. V., Schenker S. B. R. Family study of a genetically determined deficiency of mephenytoin hydroxylation in man (letter). *Pharmacologist* 1979; 21:173.
3. Wrighton S. A., Stevens J. C., Becker G. W., et al. Isolation and characterization of human liver cytochrome P450 2C19: correlation between 2C19 and S-mephenytoin 4'-hydroxylation. *Arch Biochem Biophys* 1993; 306(1):240-5.
4. Goldstein J. A., de Morais S. M. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics* 1994; 4(6):285-99.
5. Mega J. L., Close S. L., Wiviott S. D., et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360(4):354-62.
6. Luo H. R., Poland R. E., Lin K. M., et al. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in Mexican Americans: a cross-ethnic comparative study. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80:33-40.
7. Giusti B., Gori A. M., Marcucci R., et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009; 103(6):806-11.
8. Bonello L., Armero S., Ait Mokhtar O., et al. Clopidogrel loading dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients carrying the 2C19\*2 loss of function polymorphism. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(20):1630-6.
9. Collet J. P., Hulot J. S., Pena A., et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373:309-17.
10. Geisler T., Schaeffeler E., Dippon J., et al. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics* 2008; 9(9):1251-9.
11. Pedersen R. S., Brasch-Andersen C., Sim S. C., et al. Linkage disequilibrium between the CYP2C19\*17 allele and wildtype CYP2C8 and CYP2C9 alleles: identification of CYP2C haplotypes in healthy Nordic populations. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(12):1199-205.
12. Ramsjo M., Aklillu E., Bohman L., et al. CYP2C19 activity comparison between Swedes and Koreans: effect of genotype, sex, oral contraceptive use, and smoking. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(9):871-7.
13. Sim S. C., Risinger C., Dahl M. L., et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79(1):103-13.
14. Sugimoto K., Uno T., Yamazaki H., et al. Limited frequency of the CYP2C19\*17 allele and its minor role in a Japanese population. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(3):437-9.

15. De Morais S. M., Wilkinson G. R., Blaisdell J., et al. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem* 1994; 269(22):15419-22.
16. Chang M., Dahl M. L., Tybring G., et al. Use of omeprazole as a probe drug for CYP2C19 phenotype in Swedish Caucasians: comparison with S-mephenytoin hydroxylation phenotype and CYP2C19 genotype. *Pharmacogenetics* 1995; 5(6):358-63.
17. De Morais S. M., Wilkinson G. R., Blaisdell J., et al. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol* 1994; 46(4):594-8.
18. Brøsen K., de Morais S. M., Meyer U. A., et al. A multifamily study on the relationship between CYP2C19 genotype and s-mephenytoin oxidation phenotype. *Pharmacogenetics* 1995; 5(5):312-7.
19. Sohn D. R., Kusaka M., Ishizaki T., et al. Incidence of S-mephenytoin hydroxylation deficiency in a Korean population and the interphenotypic differences in diazepam pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52:160-9.
20. Nakamura K., Goto F., Ray W. A., et al. Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquine and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38:402-8.
21. Bertilsson L., Lou Y.-Q., Du Y.-L., et al. Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylation of debrisoquine and S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51:388-97.
22. Kaneko A., Lum J. K., Yaviong J., et al. High and variable frequencies of CYP2C19 mutations: medical consequences of poor drug metabolism in Vanuatu and other Pacific islands. *Pharmacogenetics* 1999; (5):581-90.
23. Caciagli L., Bulayeva K., Bulayev O., et al. The key role of patrilineal inheritance in shaping the genetic variation of Dagestan highlanders. *J Hum Genet* 2009; 54(12):689-94.
24. Кантемирова Б. И., Тимофеева Н. В., Сычев Д. А. и др. Сравнительное изучение полиморфизма гена *CYP2C19* у детей, проживающих в Астраханском регионе. *Астраханск мед журн* 2011; 3:153-5.
25. Мирзаев К. Б., Сычев Д. А., Каркищенко В. Н. и др. Частота полиморфных маркеров *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *CYP2C19\*17* среди русской популяции и сравнение распространенности *CYP2C19\*2* у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих терапию клопидогрелем, и здоровых добровольцев. *Биомедицина* 2013; 1:117-28.

# Когнитивные нарушения в остром периоде церебрального инсульта: сравнительный анализ Краткой шкалы оценки психического статуса, Монреальской шкалы когнитивной оценки и теста рисования часов

М.А. Кутлубаев<sup>1</sup>, А.Р. Сайтгареева<sup>2</sup>, Л.Р. Ахмадеева<sup>2</sup>

**Цель исследования.** Сравнение возможностей русскоязычных версий *Краткой шкалы оценки психического статуса* (MMSE), *Монреальской шкалы когнитивной оценки* (MoCA) и теста рисования часов в выявлении когнитивных нарушений в остром периоде церебрального инсульта.

**Материал и методы.** В исследовании согласились принять участие 44 больных на 2–3 неделях после перенесенного инсульта. Диагноз инсульта устанавливался клинически и подтверждался с помощью нейровизуализации. В работе использованы MMSE, MoCA, Госпитальная шкала тревоги и депрессии, Шкала Национального института здоровья США для регистрации тяжести инсульта, модифицированная Шкала Рэнкина для оценки функциональных исходов инсульта.

**Результаты.** По шкале MoCA когнитивные нарушения выявлены у 36 (82%) больных, в то время как по MMSE – только у 16 (36,4%). С тестом рисования часов не полностью справились 24 (54,4%) больных.

**Выводы.** Таким образом, в отличие от MMSE и теста рисования часов MoCA позволяет выявить как выраженные, так и легкие/умеренные когнитивные нарушения в остром периоде инсульта.

**Ключевые слова:** церебральный инсульт, когнитивные нарушения, оценка, Краткая шкала оценки психического статуса, Монреальская шкала когнитивной оценки.

## Cognitive impairment in acute phase of stroke: comparative analysis of Mini-mental state examination, the Montreal cognitive assessment and clock-drawing test

M. A. Kutlubaev, A. R. Saitgareeva, L. R. Akhmadeeva

**Aim of investigation.** Comparison of potentials of Russian versions of *Mini-mental state examination* (MMSE), the *Montreal cognitive assessment* (MoCA) and clock-drawing test for assessment of cognitive impairments in acute phase of stroke.

<sup>1</sup>ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа.  
<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа.

**Кутлубаев Мансур Амирович** – кандидат медицинских наук, врач-невролог ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова.  
Контактная информация: mansur.kutlubaev@yahoo.com

**Сайтгареева Айгуль Рамилевна** – врач-клинический ординатор кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

**Ахмадеева Лейла Ринатовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»



**Material and methods.** Overall 44 patients have consented to take part in the study 2–3 weeks after stroke. Stroke was diagnosed clinically and confirmed by neuroimaging. The following scales were used: MMSE, MoCA Hospital anxiety and depression scale, National institutes of health stroke scale to assess stroke severity, modified Rankin scale to estimate functional outcomes of stroke.

**Results.** According to the MoCA scale cognitive impairment was revealed in 36 (82 %) patients, while by MMSE scale – only in 16 (36,4%). 24 (54,4%) patients made errors on clock-drawing test.

**Conclusions.** Thus, in contrast to MMSE and clock-drawing test MoCA allows detecting both severe and mild/moderate cognitive disorders in acute phase of stroke.

**Key words:** cerebral stroke, cognitive impairments, estimation, mini-mental state examination, the Montreal cognitive assessment.

Когнитивные нарушения часто развиваются у больных, перенесших церебральный инсульт, и являются независимым предиктором ранней смерти и необходимости в постороннем уходе [1]. У пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями чаще развиваются апатия и депрессия [2, 3]. Из когнитивных нарушений, развивающихся после инсульта, наиболее часто наблюдается дисфазия, однако нередко также нарушения памяти, внимания, исполнительных функций [1]. Наиболее тяжелая форма когнитивных нарушений – деменция, которая после первого инсульта развивается у 10% пациентов, после повторного – у 30% [4]. Ранняя диагностика когнитивных нарушений в остром периоде инсульта важна для своевременного начала лечения и реабилитации.

В настоящее время одним из основных скрининговых инструментов для оценки когнитивных функций в клинической практике является *Краткая шкала оценки психического статуса* (MMSE) [5]. Одним из недостатков этой шкалы является то, что она создана для выявления только выраженных когнитивных нарушений и мало чувствительна в отношении легких и умеренных расстройств [5]. В связи с этим актуален поиск альтернативных методов выявления когнитивных нарушений, в частности у больных после инсульта.

*Монреальская шкала когнитивной оценки* (MoCA) создана относительно недавно и предназначена для выявления как выраженных, так и умеренных и легких когнитивных нарушений [6–8]. Она в отличие от MMSE включает задания для оценки внимания, отсроченного воспроизведения и исполнительных функций, нарушение которых нередко развивается при цереброваскулярной патологии. В оригинальной (англоязычной) версии шкала MoCA пока-

зала относительно высокую чувствительность в отношении легкого и умеренного когнитивного дефицита при болезни Паркинсона, начальных формах болезни Альцгеймера и инсульте [6–8]. Однако версию данной шкалы на русском языке до недавнего времени использовали относительно редко, по популярности она уступает MMSE.

*Цель данной работы* – сравнить способность русскоязычных версий шкал MMSE, MoCA и теста рисования часов выявлять когнитивные нарушения в остром периоде церебрального инсульта.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на базе неврологического отделения Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова (г. Уфа). В него включали пациентов в остром периоде (2–3-я неделя после острого нарушения мозгового кровообращения – ОНМК) первого или повторного ишемического либо геморрагического инсульта. Диагноз «инсульт» устанавливали на основании клинических проявлений в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения и подтверждали с помощью компьютерной томографии головного мозга. Критериями исключения из исследования служили: субарахноидальное кровоизлияние без формирования внутримозговой гематомы, невозможность продуктивного контакта с пациентом (наличие выраженной дисфагии, дизартрии, нарушения сознания), ранее диагностированная деменция и тяжелое общее состояние.

Клинические характеристики пациентов оценивали по следующим шкалам: MMSE [5], MoCA [6], *Госпитальная шкала тревоги и депрессии* (HADS) [9]. Тяжесть инсульта оценивали по *Шкале Национального института*

здоровья США (NIHSS) [10], функциональные исходы – по модифицированной Шкале Рэнкина [11], регистрировали также бассейн, в котором произошло ОНМК.

Когнитивные нарушения диагностировали при общем количестве баллов по MMSE менее 27, по MoCA менее 26. Оценку по тесту рисования часов получали из MoCA, в норме она составляла 3 балла: по 1 баллу за контур циферблата, цифры и стрелки.

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS 17,0, используя методы непараметрической статистики. Результаты представлены в виде медианы и *межквартильного интервала* (МКИ). Связь между показателями, полученными по трем исследуемым шкалам, устанавливали с помощью корреляционного анализа Спирмана.

Работа была одобрена этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета и выполнена в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Участие в исследовании было предложено 47 пациентам, отвечавшим критериям включения. Из них 44 человека в возрасте от 27 до 87 лет согласились принять участие в исследовании. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Показатели MMSE были смещены в сторону более высоких значений (рис. 1, а), в то время как показатели шкалы MoCA имели распределение ближе к нормальному (рис. 1, б).

Согласно результатам оценки с помощью MMSE, нарушение когнитивных функций было отмечено у 16 (36,4%) обследованных, а по MoCA 36 (82%) больных набрали менее 26 баллов. С тестом рисования часов не полностью справились 24 (54,4%) человека.

В группе пациентов, у которых когнитивные нарушения были диагностированы на основании показателей обеих шкал (MoCA<26, MMSE<27), медиана общего балла по MoCA составила 17 (МКИ 14,5–19,5). В группе, в которой пациент с когнитивными нарушениями был выявлен только с помощью MoCA (MoCA<26, MMSE>27), медиана общего балла по MoCA равнялась 23 (МКИ 21–24), в группе, в которой когнитивные нарушения у обследованных не обнаружены при использовании обеих шкал (MoCA>26, MMSE>27), – 26,5 (МКИ 26–29). Эти данные свидетельствуют о том, что с помощью MMSE не удалось выявить пациентов с легким/умеренным когнитивным дефицитом.

При корреляционном анализе установлена прямая достоверная связь между показателями, полученными при использовании всех трех методов оценки когнитивных функций: между MMSE и MoCA ( $r=0,6$ ;  $p<0,001$ ), MMSE и тестом рисования часов ( $r=0,447$ ;  $p=0,002$ ), MoCA и тестом рисования часов ( $r=0,436$ ;  $p=0,003$ ).

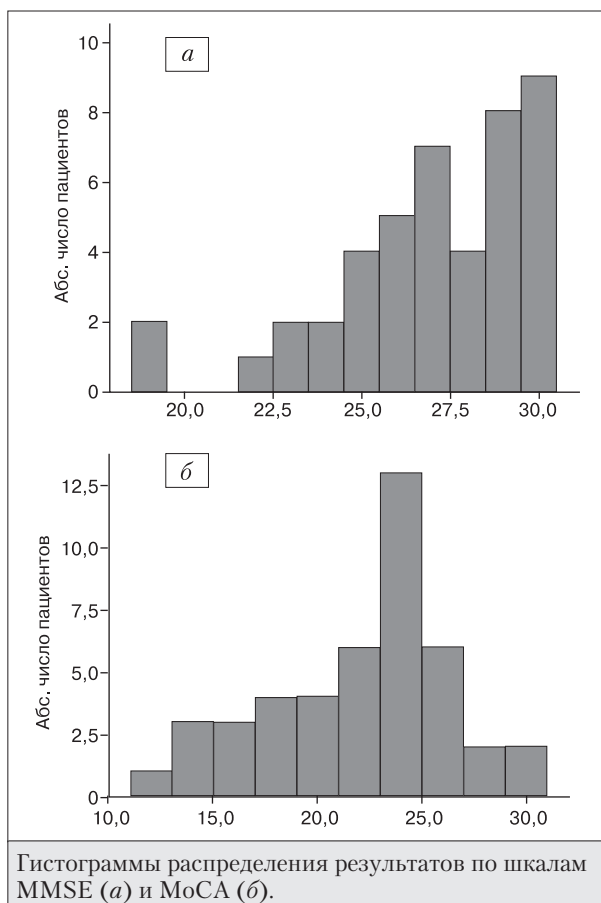
В табл. 2 представлены средние значения (медианы) баллов, набранных обследованными

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Показатель
Пол (м/ж)	25/19
Возраст, годы	56 (50–65)**
Тип инсульта (ишемический/геморрагический)	39/5
Бассейн, в котором произошло ОНМК (ПК/ЛК/ВББ)*	14/12/18
NIHSS	1 (0–2)
Шкала Рэнкина	1 (0–2)
MoCA	23 (18–24)
MMSE	27 (25–29)
HADS-Депрессия	4 (2–7)
HADS-Тревога	7 (4–9)

\* ПК – правый каротидный бассейн, ЛК – левый каротидный, ВББ – вертебробазилярный.

\*\* В скобках – МКИ.



при выполнении различных заданий по шкалам MMSE и MoCA. Для сравнения приведены максимально возможные значения по каждому типу заданий. Наиболее значимое снижение показателей отмечено при выполнении заданий «Память», «Внимание» и «Речь» по MoCA и

заданий «Память» и «Речь, чтение, письмо» по MMSE. В заданиях на восприятие и ориентацию по MMSE, называние и ориентацию по MoCA большинство пациентов набрали максимальное количество баллов.

Для оценки роли каждого типа заданий в формировании общего балла проведен корреляционный анализ показателей по различным типам заданий и общих баллов по шкалам MoCA и MMSE. Выявлена достоверная прямая корреляция между общим баллом по MoCA и результатом выполнения заданий по оценке памяти ( $r=0,82$ ;  $p<0,001$ ), зрительно-конструктивных навыков и исполнительных функций ( $r=0,68$ ;  $p<0,001$ ), внимания ( $r=0,5$ ;  $p=0,001$ ), речи ( $r=0,43$ ;  $p=0,004$ ), называния ( $r=0,42$ ;  $p=0,005$ ), абстрактного мышления ( $r=0,38$ ;  $p=0,012$ ). В случае с MMSE отмечалась прямая сильная достоверная взаимосвязь общего балла и результатов выполнения заданий для оценки внимания, памяти и речи ( $r=0,7$ ;  $p<0,001$  во всех трех случаях) и слабая прямая достоверная связь между общим баллом по MMSE и результатами выполнения заданий на ориентацию ( $r=0,4$ ;  $p=0,009$ ).

Наиболее точным методом оценки состояния когнитивных функций у конкретного пациента является стандартизированное нейропсихологическое исследование, однако для его выполнения требуется много времени, это исследование должен проводить специалист – психолог, часто оно слишком трудоемкое для использования в повседневной клинической практике. В связи с этим широкое распространение получили скрининговые тесты, основная цель которых – выявление пациентов с когнитивными нарушениями

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей MoCA и MMSE по различным заданиям

Тип задания	MoCA		MMSE	
	значение в исследуемой группе*	максимально возможное значение	значение в исследуемой группе*	максимально возможное значение
«Зрительно-конструктивные навыки»	4 (2–5)	5	–	–
«Называние»	3 (0)	3	–	–
«Память»	2 (0,5–4)	5	2 (1–3)	3
«Внимание»	5 (4–6)	6	5 (4–5)	5
«Речь, чтение, письмо»**	1 (0–2)	3	8 (7–9)	9
«Абстрактное мышление»	2 (1–2)	2	–	–
«Ориентация»	6 (6–6)	6	10 (10–10)	10
«Восприятие»	–	–	3***	3

\* Данные представлены в виде медианы и МКИ.

\*\* В MoCA – «Речь».

\*\*\* Все пациенты набрали максимально возможное количество баллов.

для их дальнейшего более детального обследования. С помощью относительно непродолжительных и нетрудоемких скрининговых тестов в идеале можно выявлять когнитивный дефицит различной степени выраженности – от легкого до выраженного (деменция) [12].

Результаты проведенного нами небольшого исследования свидетельствуют, что выявляемость когнитивных нарушений, возникающих после инсульта, с помощью русскоязычной версии шкалы МоСА, как и ее оригинального (англоязычного) варианта [6–8], значительно выше, чем при использовании MMSE или теста рисования часов. Превосходство МоСА перед MMSE обусловлено тем, что МоСА включает задания, позволяющие более детально исследовать когнитивные функции. В частности, МоСА в отличие от MMSE содержит задания для оценки исполнительных функций, отражающих в первую очередь дисфункцию лобных долей. Задания для оценки памяти и внимания в МоСА сложнее, чем в MMSE. В MMSE большое внимание уделено ориентации (10 из 30 возможных

баллов), нарушения которой развиваются лишь при выраженном когнитивном дефиците.

Технические аспекты работы с МоСА и MMSE сопоставимы. Длительность исследования по МоСА незначительно больше (в среднем на 5–7 мин), чем по MMSE; для проведения тестирования с помощью МоСА не требуется специальная подготовка [6].

## ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные нами данные подтверждают тот факт, что шкала MMSE пригодна для скрининга лишь тяжелых когнитивных нарушений, возникающих у больных после инсульта, в то время как МоСА позволяет выявлять как выраженный, так и легкий/умеренный когнитивный дефицит. Тест рисования часов по диагностической эффективности сопоставим с MMSE при скрининге деменции, но значительно уступает МоСА в выявлении когнитивного дефицита в остром периоде инсульта.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gottesman R.F., Hillis A.E. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9:895-905.
- Скворцова В.И., Концевой В.А., Петрова Е.А., Савина М.А. Депрессия и парадепрессивные расстройства при церебральном инсульте: эпидемиология, патогенез и факторы риска. *Журн неврол и психиатр* 2009; 109;4-10.
- Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Постинсультная апатия. *Журн неврол и психиатр* 2012; 112:99-102.
- Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009; 8:1006-18.
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12:129-138.
- Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:695-9.
- Zadikoff C., Fox S.H., Tang-Wai D.F., et al. A comparison of the Mini-Mental State Exam to the Montreal Cognitive Assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2008; 23:297-9.
- Pendlebury S.T., Cuthbertson F.C., Welch S.J.V., Mehta Z., Rothwell P.M. Versus the Montreal Cognitive Assessment in Patients With Transient Ischemic Underestimation of Cognitive Impairment by Mini-Mental State Examination Attack and Stroke: A Population-Based Study. *Stroke* 2010; 41:1290-3.
- Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
- Spilker J., Kongable G., Barch C., et al. Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. *J Neurosci Nurs* 1997; 29:384-92.
- Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957; 2:200-15.
- Godefroy O., Fickl A., Roussel M., et al. Is the Montreal Cognitive Assessment superior to the Mini-Mental State Examination to detect poststroke cognitive impairment? A study with neuropsychological evaluation. *Stroke* 2011; 42:1712-6.

## Опыт клинициста

## Ведение больных с язвенной болезнью, принимающих антитромбоцитарные препараты

(Клинический разбор)

О. Н. Корнеева, О. М. Драпкина

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2

**Корнеева**

**Ольга Николаевна** – кандидат медицинских наук, врач отделения кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: doctorok@land.ru; 119992, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Драпкина**

**Оксана Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: drapkina@yandex.ru; 119992, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко

В последние годы отмечается увеличение частоты назначения антитромбоцитарных препаратов с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим актуальна проблема ведения больных с язвенной болезнью, принимающих антитромбоцитарные препараты. Доказано, что *ингибиторы протонной помпы* (ИПП) снижают риск развития желудочно-кишечных осложнений у кардиологических пациентов, принимающих антитромбоцитарные препараты. В статье описана тактика ведения пациента с язвенной болезнью, перенесшего стентирование коронарных артерий, освещены вопросы, касающиеся факторов риска негативного влияния *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП) и антитромбоцитарных препаратов на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, определены группы пациентов, нуждающихся в совместном назначении антитромбоцитарных препаратов и ИПП. Пациентам данной группы может быть рекомендован препарат с наиболее обширной доказательной базой, характеризующийся высокой безопасностью и эффективностью, – омепразол (омез).

**Ключевые слова:** гастропатия, ассоциированная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, антитромбоцитарная терапия, аспирин, клопидогрел, омепразол, желудочно-кишечные кровотечения.

## Management of peptic ulcer in patients, receiving antiplatelet therapy (Clinical analysis)

O. N. Korneyeva, O. M. Drapkina

**The aim of publication.** In last years increase of frequency of prescription of antiplatelet drugs is marked with the purpose of cardio-vascular diseases prevention. In this relation the issue of management of patients with peptic ulcer, who receive antiplatelet drugs is actual. It was proved, that proton pump inhibitors (PPI) reduce risk of gastro-intestinal complications in cardiological patients receiving antiplatelet drugs.

**Key points.** In the article management approach of the patient with peptic ulcer, after stenting of coronary arteries is described, risk of negative effect of *nonsteroid anti-inflamma-*



О. Н. Корнеева, О. М. Драпкина. Ведение больных с язвенной болезнью, принимающих антитромбоцитарные препараты

*tory drugs* (NSAID) and antiplatelet agents on mucosa of gastro-intestinal tract are covered, groups of the patients requiring combined prescription of antiplatelet drugs and PPI are determined.

**Conclusions.** Patients of this group require the drug with most extensive evidential base, characterized by high safety and efficacy, i.e. omeprazole (omez).

**Key words:** NSAID-related gastropathy, antiplatelet therapy, aspirin, clopidogrel, omeprazole, gastro-intestinal bleedings.

## ВВЕДЕНИЕ

Использование антитромбоцитарных препаратов и *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП) ассоциируется с повреждением слизистой оболочки верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Доказано, что *ингибиторы протонной помпы* (ИПП) уменьшают частоту возникновения рецидивов желудочно-кишечных кровотечений у пациентов высокого кардиологического риска, получающих антитромбоцитарные препараты. В связи с этим для лечения таких больных может быть рекомендован ИПП с наиболее обширной доказательной базой, характеризующийся высокой безопасностью и эффективностью, — омепразол (omez). В качестве примера ведения больных с язвенной болезнью, получающих антитромбоцитарные препараты, приводим клинический разбор.

### Клинический разбор

Пациент Т., 65 лет, обратился в отделение кардиологии с жалобами на головную боль, возникающую на фоне повышения *артериального давления* (АД) максимально до 180/100 мм рт. ст., изжогу, отрыжку кислым, слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что в течение последних 15 лет страдает *артериальной гипертензией* (АГ); принимает антигипертензивные препараты. В последние 2 года стал отмечать за грудиной боли и одышку при ходьбе. У больного диагностирована *ишемическая болезнь сердца* (ИБС). При коронароангиографии выявлен 75% стеноз средней трети *передней межжелудочковой ветви* (ПМЖВ), для устранения которого 3 мес назад выполнена *чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика* (ЧТКА) со стентированием ПМЖВ.

Из сопутствующих заболеваний у пациента следует отметить язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии. В возрасте 63 лет он проходил лечение в Клинике пропедевтики внутренних болезней по поводу обострения язвенной болезни двенадцатиперст-

ной кишки: была проведена эрадикационная терапия.

Из анамнеза жизни известно, что пациент курит в течение 30 лет по 10 сигарет в сутки.

Подобные клинические ситуации часто встречаются в практике врачей-терапевтов. Современные тенденции таковы, что ежегодно во всем мире в коронарные артерии устанавливаются более 2 млн стентов. Для профилактики тромбоза стентов больным показана двойная антитромбоцитарная терапия клопидогрелем или другими антитромбоцитарными препаратами (тикагрелор, прасугрел) и аспирином. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по ведению больных со стабильной стенокардией (2013 г.), при установке в коронарные артерии металлических стентов двойную антитромбоцитарную терапию проводят не менее 3 мес (предпочтительнее в течение 1 года), при установке стентов с лекарственным покрытием — в течение 1 года [1].

При объективном осмотре состояние больного расценено как относительно удовлетворительное. Кожа бледно-розовая. Периферических отеков нет. Рост 185 см, масса тела 108 кг, индекс массы тела 32 кг/м<sup>2</sup>. Абдоминальное ожирение: окружность талии 106 см. В легких — жесткое дыхание, хрипы не выслушиваются. Смещение перкуторных границ сердца влево (левая граница относительной тупости сердца по левой срединно-ключичной линии). Тоны сердца ритмичные, акцент II тона на аорте, *частота сердечных сокращений* (ЧСС) 80 в 1 мин. АД 150/100 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жирового слоя, умеренно безболезнен при пальпации в эпигастральной области; печень выступает на 2 см из-под реберной дуги по правой срединно-ключичной линии, край закруглен, поверхность гладкая, консистенция эластическая.

При биохимическом исследовании крови выявлена атерогенная дислипидемия с повышением уровня общего холестерина до 284 мг/дл,

## Оценка риска воздействия НПВП и антитромбоцитарных препаратов на желудочно-кишечный тракт [5]

### Высокий риск

В анамнезе осложнённая язва, особенно недавно образовавшаяся

Множественные (более 2) факторы риска

### Умеренно выраженный риск (1–2 фактора)

Возраст более 65 лет

Прием НПВП в высокой дозе

В анамнезе неосложненная язва

Одновременный приём аспирина, в том числе в низких дозах, кортикостероидов, антикоагулянтов

### Низкий риск

Нет факторов риска

\**H. pylori* – независимый и дополнительный фактор риска, который нужно рассматривать отдельно.

гипертриглицеридемией до 300 мг/дл, повышением уровня липопротеидов низкой плотности до 172 мг/дл, снижением концентрации липопротеидов высокой плотности до 45 мг/дл. В клиническом анализе крови и общем анализе мочи все показатели в пределах референсных значений.

На электрокардиограмме: синусовый ритм, ЧСС 72 в 1 мин, признаки гипертрофии *левого желудочка* (ЛЖ).

Эхокардиография: умеренная гипертрофия ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ 1,3 см); систолическая функция удовлетворительная (фракция выброса 58%); признаки диастолической дисфункции.

Суточное мониторирование АД: систоло-диастолическая АГ днем и диастолическая АГ ночью с повышением индексов гипертонической нагрузки и нарушением суточного профиля (*non-dipper*).

Согласно результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости, у пациента имелись проявления неалкогольной жировой болезни печени: печень увеличена, левая доля 68 мм, правая доля 141 мм, контуры ровные, паренхима повышенной эхогенности с признаками жировой инфильтрации; желчный пузырь 60×24 мм с перегибом в теле, просвет неоднородный, стенки плотные, не утолщены.

Эзофагогастродуоденоскопия: недостаточность кардии, катаральный рефлюкс-эзофагит; антральный гастрит; деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Тест на *Helicobacter pylori* отрицательный.

На основании результатов обследования сформулирован клинический диагноз: ИБС; стенокардия напряжения II функционально-

го класса; ЧТКА со стентированием ПМЖВ в 2013 г.; гипертоническая болезнь III стадии, степень 3, очень высокого риска; атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий; абдоминальное ожирение; атерогенная дислипидемия; *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ): недостаточность кардии, катаральный рефлюкс-эзофагит; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии; хронический *H. pylori*-негативный гастрит.

Пациенту была назначена терапия, направленная на лечение АГ, ИБС, атерогенной дислипидемии (бисопролол по 5 мг /сут, эналаприл по 20 мг /сут, аторвастатин по 20 мг/сут). Больной также получал двойную антитромбоцитарную терапию (ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг/сут и клопидогрел в дозе 75 мг/сут).

Кроме того, возникал вопрос о целесообразности назначения пациенту ИПП в связи с наличием неэрозивной формы ГЭРБ и язвенной болезни в стадии ремиссии. Как известно, риск возникновения кровотечения из верхних отделов ЖКТ на фоне лечения аспирином в малых дозах (75–100 мг/сут) увеличивается в 2 раза по сравнению с таковым при лечении плацебо. Он не уменьшается при использовании особых форм аспирина (таблетки с кислотозащитной оболочкой или формы с ионами магния) [2].

Клопидогрел также обладает ulcerогенными свойствами. На фоне его приема в 2–4 раза повышается риск образования гастродуоденальных язв, которые часто протекают бессимптомно и манифестируют кровотечением [3]. Особенно значительно (в 7 раз) возрастает риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений на фоне лечения клопидогрелем в сочетании с аспирином [4].



У пациента имелся высокий риск негативного воздействия НПВП и антитромбоцитарных препаратов на ЖКТ: возраст более 65 лет, наличие неосложненной язвы в анамнезе, одновременный прием двух антитромбоцитарных препаратов (см. таблицу).

Согласно алгоритму снижения риска негативного воздействия антитромбоцитарных средств на ЖКТ, пациенту были показаны ИПП, в связи с чем к проводимой терапии был добавлен омепразол (омез) в профилактической дозе 20 мг/сут. Следует отметить, что через 1 год пациенту не нужна будет двойная антитромбоцитарная терапия и клопидогрел будет отменен. Однако пациенту придется продолжить прием омеза в дозе 20 мг/сут на фоне монотерапии аспирином в связи с сохраняющимися факторами риска: язвенным анамнезом, возрастом более 65 лет, наличием ГЭРБ (см. рисунок).

У пациентов с ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию аспирином и клопидогрелем, назначение ИПП с профилактической целью приводит к снижению частоты возникновения кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Прием ИПП ассоциировался со снижением риска возникновения кровотечений как у принимавших аспирин в низких дозах (на 32%), так и у получавших клопидогрел (на 19%).

Добавление омепразола в дозе 20 мг/сут к комбинации аспирина и клопидогрела сопровождалось достоверным уменьшением риска возникновения желудочно-кишечных кровотечений на 45% [7–9].

Актуален вопрос изменения эффективности клопидогрела на фоне приема ИПП. Результаты клинических исследований различаются от установления статистически недостоверных данных об увеличении риска сердечно-сосудистых событий под влиянием ИПП до получения сведений о значимой связи между приемом ИПП и сердечно-сосудистым риском. В ретроспективном когортном исследовании с участием 13 608 пациентов, принимавших клопидогрел или прасугрел после стентирования, М. L. O'Donoghue и соавт. [10] не выявили влияния ИПП на частоту сердечно-сосудистой смерти, развития инфаркта миокарда или инсульта (ОР для клопидогрела 0,94; 95% ДИ 0,80–1,11).

Не установлено различий между препаратами группы ИПП, включая омепразол (n=1675), лансопразол (n=441), эзомепразол (n=613) и пантопразол (n=1844). ИПП не увеличивали частоту сердечно-сосудистых событий даже у пациентов — «медленных метаболизаторов», у которых снижена функция аллеля CYP2C19. Однако в исследовании CREDO (Clopidogrel for Reduction of Events During Observation) прием ИПП ассоци-

ировался с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий как в случае применения их в сочетании с клопидогрелем, так и без него [11].

Только одно рандомизированное клиническое исследование — COGENT — было проведено с целью установления взаимосвязи клопидогрела и ИПП. Доказано отсутствие увеличения сердечно-сосудистого риска под влиянием ИПП при параллельном статистически достоверном снижении риска развития желудочно-кишечных осложнений. В последних рекомендациях не выделен какой-либо определенный ИПП для приоритетного назначения на фоне антитромбоцитарной терапии. Результаты последнего мета-анализа, проведенного S. Shukla и S. Guba (2011), не позволяют сделать вывод о том, что ИПП снижают активность клопидогрела. В ретроспективном исследовании, выполненном W. A. Ray [12], в котором приняли участие 20 596 больных, не установлено значимого влияния ни одного из используемых ИПП (эзомепразол, лансопразол, омепразол, рабепразол, пантопразол) на частоту сердечно-сосудистых событий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует тактику ведения пациентов с язвенной болезнью, принимающих антитромбоцитарные препараты. Наличие или отсутствие язвенного анамнеза и других факторов риска обуславливают необходимость оценки риска поражения ЖКТ на фоне длительного приёма антитромбоцитарных препаратов. При дополнительном приёме ИПП с профилактической целью достоверно снижается риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений. В последних рекомендациях не выделен какой-либо приоритетный ИПП для назначения таким пациентам. Из ИПП наиболее изученным и широко применяемым препаратом является омепразол (омез). Он показан кардиологическим пациентам, у которых высок риск развития желудочно-кишечных осложнений, в связи с чем они вынуждены постоянно принимать антитромбоцитарные препараты.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003 - doi:10.1093/eurheartj/eh296.
- Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin - what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:897-908.
- Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T., et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:507-15.
- Hallas J., Dall M., Andries A., et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *Br Med J* 2006; 333:726.
- Lanza F., Chan F., Quigley E. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:728-38.
- Abraham N., Hlatky M., Antman E., et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2051-66.
- Rostom A., Wells G., Tugwell P., et al. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2000; 27:2203-14.
- Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T., et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:507-15.
- Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F., et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1909-17.
- O'Donoghue M.L., Braunwald E., Antman E.M., et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374:989-97.
- Dunn S.P., Macaulay T.E., Brennan D.M., et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without use of clopidogrel in the CREDO trial. *Circulation* 2008; 118:S815. Abstract.
- Ray W.A., Murray K.T., Griffin M.R., et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152:337-45.

## Правила для авторов

Редакция журнала «**Российские медицинские вести**» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть написана на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных. Целесообразно привести ссылку на решение этического комитета, одобряющего проведение исследования.

2. Статья должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. При наличии ссылки на изобретение и рационализаторское предложение необходимо представить копию авторского свидетельства или удостоверения. В сопроводительной должно быть указание на то, что автор передает редакции журнала и Издательству права на публикацию статьи в журнале, размножение и распространение опубликованного материала.

3. В редакцию направляют (через почтовое отделение связи или по электронной почте [mvinfo@m-vesti.ru](mailto:mvinfo@m-vesti.ru)):

а) текст статьи, набранный в программе Microsoft Word. Параметры

страницы: формат А4 (210×297 мм), текст печатать через два интервала, размер шрифта 12 пт. Допустимый объем:

– в рубрике «Оригинальные исследования» – до 15 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы,

– «Лекции и обзоры» – до 20 страниц,

– «Обмен опытом и «Клинические наблюдения», «Рецензии» – до 10 страниц;

б) резюме на русском языке объемом не более 1/2 страницы;

в) сопроводительное письмо и страницу статьи с подписями авторов в отсканированном виде (при пересылке статьи по электронной почте).

4. В рукописях статей из рубрики «Оригинальные исследования» целесообразно выделить разделы: «Введение», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», «Выводы» (IMRAD format – Introduction, Methods, Research [and] Discussion).

5. Резюме к статье из рубрики «Оригинальные исследования» должно быть представлено в виде разделов: «Цель исследования», «Материал и методы», «Результаты», «Выводы», «Ключевые слова» (3–10 слов или коротких фраз, отражающих основные проблемы, обсуждаемые в статье). В качестве ключевых слов следует использовать термины из списка



медицинских предметных заголовков (**Medical Subject Headings**), приведенного в **Index Medicus**. Резюме к статье из рубрики «Лекции и обзоры» должно быть представлено в виде разделов: «Цель обзора», «Основные положения», «Заключение», «Ключевые слова». Резюме к статье из рубрик «Опыт клинициста» и «Клинический случай» должно содержать конкретные положения, отражающие суть статьи.

6. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения (в том числе и на английском языке).

**7. В тексте статьи обязательно указание сведений о всех авторах:**

- фамилия, имя, отчество полностью, научная степень и ученое звание;
- должность и название учреждения, в котором работает автор;
- контактная информация для переписки: почтовый адрес и адрес электронной почты;
- сведения об авторе, ответственном за переписку, должны быть представлены на русском и английском языках.

Ответственность за правильность и своевременность предоставления информации об авторах статьи и названии учебных, лечебных и научных учреждений несут авторы статьи.

8. Материал статьи должен быть тщательно выверен, в ней не должно быть обширных исторических и литературных сведений.

9. Иллюстрации (фотографии, графики, схемы, карты и др.) обязательно должны иметь подрисовочные подписи с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

10. Таблицы должны быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы – точно соответствовать содержанию графа. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным.

11. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов

и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ).

12. Пристатейный список литературы (представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках) должен быть оформлен в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля». Все источники следует пронумеровать последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам необходимо обозначать арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка.

13. Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятым в **Index Medicus**.

### **Статьи в журналах:**

#### **1. Стандартная журнальная статья**

Указывают всех авторов:

Vega K.J., Pina I., Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1; 124(11):9803.

Если в томе сохраняется последовательная нумерация страниц, как это делается в большинстве медицинских журналов, месяц выпуска и номер журнала не указывают.

#### **2. Организация в качестве автора**

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Austr* 1996; 164:282-4.

#### **3. Автор не указан**

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

#### **4. Том с приложением**

Shen H.M., Zhang Q.F. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ. Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 1):275-82.

**5. Номер с приложением**

Payne D.K., Sullivan M.D., Massie M.J. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 231 (Suppl 2):8997.

**6. Том, разделенный на части**

Ozben T., Nacitarhan S., Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in noninsulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32 (Pt 3):3036.

**7. Номер, разделенный на части**

Poole G.H., Mills S.M. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994; 107 (986 Pt 1):3778.

**8. Журнал, номера которого не объединяют в тома**

Turan I., Wredmark T., FellanderTsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):1104.

**9. Журнал без деления на тома или номера**

Browell D.A., Lennard T.W. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:32533.

**Книги и другие монографии****10. Физические лица в качестве авторов**

Ringsven M.K., Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

**11. Редакторы, составители в качестве авторов**

Norman I.J., Redfem S.J., editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

**12. Организация в качестве автора и издателя**

Institute of Medicine (US). *Looking at the future of the Medicaid program*. Washington: The Institute; 1992.

**13. Материалы конференции**

Kimura J., Shibasaki H., editors. *Recent advances in clinical neurophysiology*. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15–19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

**14. Доклад на конференции**

Bengtsson S., Solheim B.G. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun K.C., Degoulet P., Piemme T.E., Rienhoff O., editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6–10; Geneva, Switzerland*. Amsterdam: North Holland; 1992. p. 15615.

**15. Диссертация**

Kaplan S.J. *Posthospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]*. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

**16. Патент**

Larsen C.E., Trip R., Johnson C.R., inventors; Novoste Corporation, assignee. *Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart*. US patent 5,529,067. 1995 Jun 25.

**Другие опубликованные материалы****17. Газетная статья**

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50 000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col.5).

**Неопубликованные материалы****18. В печати**

**Примечание:** вместо формулировки «в печати» НМБ предпочитает формулировку «готовится к выходу», так как не все статьи будут напечатаны.

Leshner A.I. *Molecular mechanisms of cocaine addiction*. *N Engl J Med*. In press 1996.

**Электронные материалы****19. Журнальная статья в электронном формате**

Morse S.S. Factors in the emergence of infectious disease. *Emerg Infect Dis [serial on line]* 1995 Jan–Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

**20. Монография в электронном формате**

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD ROM]. Reeves J.P.T., Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

14. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

15. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылают, всю работу с ними проводят по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращают. Переписку между авторами и редакцией в таких случаях не ведется. Авторский гонорар за статьи, не заказанные редакцией, не выплачивают.

16. Редакция оставляет за собой право размещать статьи и их фрагменты (резюме) в массо-

вых электронных базах данных и на электронных страницах в сети Интернет.

17. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимают.

**Адрес для корреспонденции:**

127434, г. Москва, а/я 116, журнал «Российские медицинские вести».

**Адрес редакции:** г. Москва, ул. Складочная, д. 3, стр. 3.

**Телефон/факс:** (095)9808928.

**Эл. почта:** mvinfo@m-vesti.ru

Правила также доступны в сети Интернет по адресу: **www.m-vesti.ru**