

Г.А. Игнатенко¹, И.В. Мухин¹, В.Г. Гавриляк³, А.С. Дзюбан², С.А. Коваль², Е.Н. Чеботарева²

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

³Санаторий «Ливадия», Крым, Российская Федерация

СИНДРОМ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ КОМОРБИДНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В последнее время внимание исследователей привлекает проблема синдрома метаболических нарушений при кардиальной коморбидности [1]. Гиперурикемия, инсулинорезистентность и дислипидемия у больных артериальной гипертензией (АГ) встречается в такой совокупности значительно чаще, чем в общей популяции – от 25 до 50% [2]. Еще выше частота гиперурикемии у больных ИБС и у постинфарктных пациентов – до 75–80% [3].

Важность изучения комплекса метаболических нарушений заключается в их преобладающей патогенетической роли в процессе формирования/прогрессирования гипертензивного синдрома и стабильной стенокардии (СС) [4, 5, 10]. В этой связи, продолжается изучение роли общности метаболических патофизиологических звеньев формирования кардиальной коморбидности и разработка оптимальных корригирующих мероприятий.

Цель работы заключалась в оценке синдрома метаболических нарушений и сравнительном анализе влияния разных режимов корригирующей терапии на комплекс метаболических параметров у гипертензивных больных СС при продолжительном периоде наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 228 гипертензивных больных СС (основная группа) и 30 здоровых лиц аналогичного пола и возраста (группа сравнения), которые были ознакомлены с целью, задачами, длительностью исследования, частотой визитов и добровольно подписали информированное согласие на участие в проекте.

Критерии включения: возраст больных и здоровых от 42 до 56 лет, эссенциальная АГ 1-2 стадии и 1-3 степени, СС 1-2 функциональных классов по NYHA, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 1-2А стадии (по Василенко-Стражеско).

Верификацию СС и установление ее функционального класса осуществляли посредством хол-

теровского кардиомониторирования с лестничными пробами (кардиомониторы «Pardio Tens», «Meditech», Венгрия и «Кардиотехника»–04-АД-3(М), «Incart», Россия); велоэргометрии (велоэргометр «Ergometrics 900», «Jaeger», Германия), и/или (по показаниям) чреспищеводной электрокардиостимуляции (стимулятор «Servocard SP 100 T-Hellige», Германия). 49(22,4%) пациентам выполнена коронароангиоэнцефалография (ангиограф «Philips Integris 3000», Голландия), подтверждающая наличие гемодинамически значимых нарушений (ограничений) коронарного кровотока.

Методом случайной выборки больные были рандомизированы в три статистически гомогенные группы наблюдения, которые не различались между собой по полу ($\chi^2=0,9$, $p=0,2$; $\chi^2=2,2$, $p=0,07$; $\chi^2=0,4$, $p=0,6$), возрасту ($t=1,7$, $p=0,1$; $t=1,9$, $p=0,09$; $t=0,8$, $p=0,12$), продолжительности ($t=1,1$, $p=0,08$; $t=0,5$, $p=0,4$; $t=1,3$, $p=0,06$) и клиническим проявлениям стенокардитического и гипертензивного синдромов ($\chi^2=1,3$, $p=0,10$; $\chi^2=1,9$, $p=0,09$; $\chi^2=0,3$, $p=0,4$). Группы больных и здоровых были так же статистически однотипными по возрасту ($t=1,5$, $p=0,07$; $t=0,8$, $p=0,3$; $t=0,2$, $p=0,8$) и полу ($\chi^2=1,3$, $p=0,08$; $\chi^2=0,4$, $p=0,5$; $\chi^2=1,1$, $p=0,09$).

В 1-ю группу наблюдения включены 78 пациентов, которые получали только стандартное медикаментозное лечение гипертензивного и стенокардитического синдромов (бета-адреноблокатор и/или ивабрадин, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, антагонист кальция и/или ингибитор АПФ или сартан, статин (ингибитор ГМГ-КоА редуктазы), тиазидный/тиазидоподобный диуретик).

Пациенты 2-ой группы (72 человека) в дополнении к стандартной терапии получали липосомальные препараты как компонент проти-

воишемической/антигипоксической терапии. «Липин» (липосомальный фосфатидилхолин) по 0,5 г внутривенно капельно утром на 50 мл физиологического раствора хлорида натрия. «Липофлакон» (27,5 мг липосомального лецитина стандарта и 0,75 мг кверцетина вечером) внутривенно вечером (производственное объединение «Биолек», Харьков, Украина). В дополнении 0,5 г «Липина» вводили ингаляционно при помощи ультразвукового небулайзера. Базовый курс лечения составил 10 дней. В последующем аналогичные курсы липосомального лечения проводили 4 раза в год по 10 дней каждый.

3-ей группе наблюдения (78 пациентов) проводили как стандартную, так и липосомальную терапию, но в сопровождении с сеансами интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ), продолжительностью по 60 минут на протяжении 20 дней (гипоксикаторы «ГИП 10-1000-0», «Трейд Медикал», Россия и «Тибет-4», «Newlife», Россия-США) в режиме дозирования 5x5x5. В течение последующего года наблюдения пациенты получали суммарно 4 курса гипокситерапии (1 раз в квартал) по 20 дней каждый, одновременно с липосомальными препаратами.

Сывороточную концентрацию липидов крови определяли при помощи полного биохимического анализатора «Cobas 4000» (Япония) с использованием наборов фирмы «Roshe».

С помощью биоанализатора «BS-200» (Китай) определяли уровень мочевой кислоты крови в реакции с фосфорно-вольфрамового реактивом.

Содержание инсулина в сыворотке крови изучали посредством набора Insulin Elisa KIT № 104-2935, производства компании DRG (США).

Для оценки инсулинорезистентности использовали метод гомеостатической модели (homeostasis model assessment - HOMA), который рассчитывали по формуле: глюкоза натощак (мкЕд/мл-инсулин натощак, ммоль/л) / 22,5.

Исследование проводили в несколько этапов. На этапе 1 изучали исходные параметры, на этапе 2 – через 20 дней от начала лечения, на этапе 3 – оценивали результаты через год.

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программы Statistica v. 6 (StatSoft, США). Данные представляли в виде медианы (Me) и доверительного интервала (ДИ). Нормальность распределения оценивали в тесте Колмогоров-Смирнова. Межгрупповое сравнение параметров проводили при помощи критерия Крускал-Уоллиса (kKW), а внутригрупповое сравнение между разными этапами лечения – при помощи критерия Вилкоксона (W). За уровень статистической значимости различий принимали величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана и доверительный интервал для эндогенного инсулина в крови больных 1, 2 и 3-ей групп при исходном исследовании на 1-м этапе: Me=30,12; при 95% ДИ от 28,9 до 32,2 мкЕд/мл; Me=31,04; при 95% ДИ от 30,1 до 32,14; Me=30,50; при 95% ДИ от 29,9 до 31,70 соответственно. Различия между группами больных при исходном исследовании были статистически не значимыми. В группе контроля медиана и доверительный интервал равнялись Me=21,65; при 95% ДИ от 20,59 до 21,97 мкЕд/мл. При сравнении абсолютных величин эндогенного инсулина в группах больных до лечения со здоровыми, были установлены статистически достоверные различия (kKW=4,9, $p=0,02$; kKW=5,1, $p=0,01$; kKW=4,3, $p=0,03$). В 1-ой группе наблюдения на 2-м этапе исследования медиана и доверительный интервал равнялись: Me=28,04; при 95% ДИ от 27,98 до 28,25. На 3-м этапе Me=27,04; при 95% ДИ от 26,94 до 27,21. При сравнении величины эндогенного инсулина между 1-м и 2-м, 2-м и 3-м и 1-м и 3-м этапами в этой же группе больных статистически достоверной разницы установлено не было ($W=1,2$, $p=0,13$; $W=0,8$, $p=0,27$; $W=2,3$, $p=0,11$ соответственно). Во 2-ой группе наблюдения на 2-м этапе Me эндогенного инсулина равнялась 27,02; при 95% ДИ от 26,89 до 27,18 мкЕд/мл, а на 3-м этапе – 27,13; при 95% ДИ от 27,05 до 27,30 мкЕд/мл. При сравнении значений уровня эндогенного инсулина между 1-м и 2-м этапами установлены статистически достоверные различия величины показателя ($W=4,2$, $p=0,03$). Значимых различий в этой группе между 2-м и 3-м этапами не получено ($W=0,9$, $p=0,24$), в то время как между 1-м и 3-м этапами исследования установлены статистически достоверные различия ($W=3,4$, $p=0,04$). В 3-ей группе больных были получены статистически значимые различия концентрации эндогенного инсулина между 1-м и 2-м ($W=3,9$, $p=0,04$), между 2-м и 3-м ($W=4,1$, $p=0,03$), а так же между 1-м и 3-м этапами ($W=4,5$, $p=0,02$). Следует отметить, что если между 2-м этапом и уровнем контрольной группы были установлены значимые различия (kKW=3,6, $p=0,04$), то между 3-м этапом и здоровыми – нет (kKW=1,3, $p=0,25$).

Исходные значения в группах больных медианы для индекса НОМА составили: Me=3,05; при 95% ДИ от 2,95 до 3,21; Me=3,01; при 95% ДИ от 2,89 до 3,16; Me=3,12; при 95% ДИ от 3,01 до 3,24. В группе контроля аналогичные значения равнялись Me=1,70; при 95% ДИ от 1,24 до 1,88. Следует подчеркнуть, что индекс НОМА в группах больных статистически значимо превосходил аналогичную величину у здоровых (kKW=5,2,

$p=0,001$; $kKW=5,1$, $p=0,01$; $kKW=4,8$, $p=0,02$). В 1-ой группе наблюдения на 2-м этапе Ме индекса НОМА равнялась 2,94; при 95% ДИ от 2,80 до 3,12, что не имело достоверной разницы с исходной величиной до лечения на 1-м этапе исследования ($W=1,2$, $p=0,27$), но статистически достоверно отличалось от группы здоровых ($kKW=3,8$, $p=0,04$). На 3-м этапе в этой же группе Ме=2,88; при 95% ДИ от 2,70 до 2,92 без наличия статистически значимых отличий как с 1-м и 2-м этапами исследования ($W=2,4$, $p=0,19$; $W=2,1$, $p=0,17$ соответственно). Между тем, величина индекса НОМА на 3-м этапе статистически значимо различалась с группой здоровых ($W=4,0$, $p=0,03$), т.е. величина данного показателя через год по-прежнему не соответствовала нормативному значению у здоровых. Во 2-ой группе на 2-м этапе исследования Ме=2,95; при 95% ДИ от 2,80 до 3,02 и не имела достоверных различий с предыдущем (т.е. 1-м) этапом исследования ($kKW=2,0$, $p=0,22$). Величина индекса НОМА на 2-м этапе исследования по-прежнему, как и на 1-м статистически значимо отличалась от аналогичной величины у здоровых ($kKW=2,8$, $p=0,04$). На 3-м этапе в этой же группе Ме=2,80; при 95% ДИ от 3,70 до 3,92. Различия между 2-м и 3-м этапами исследования в этой группе оказались статистически недостоверными ($W=2,5$, $p=0,10$). Напротив, между 1-м и 3-м этапами были установлены статистически значимые различия ($W=4,0$, $p=0,04$). На 3-м этапе исследования НОМА имел статистически достоверные различия с группой контроля ($kKW=4,2$, $p=0,03$), что указывает на несоответствие результатов лечения через год с аналогичными значениями в группе здоровых. В 3-ей группе больных на 1-м этапе исследования Ме индекса НОМА равнялась 3,14; при 95% ДИ от 2,94 до 3,21. На 2-м этапе в этой же группе Ме=2,25; при 95% ДИ от 2,21 до 2,33. На 3-м этапе исследования Ме=2,01; при 95% ДИ от 1,96 до 2,14. На всех этапах исследования, величина индекса НОМА статистически достоверно отличалась от уровня здоровых ($kKW=3,5$, $p=0,02$; $kKW=3,2$, $p=0,03$; $kKW=3,0$, $p=0,04$ соответственно). В этой группе имела место устойчивая тенденция снижения индекса НОМА, но так и не достигшая уровня здоровых людей к концу исследования на 3-м этапе.

Исходная величина Ме общего холестерина крови у представителей 1-ой группы равнялась 5,7 ммоль/л; при 95% ДИ от 5,2 до 6,0. Ме группы контроля составила 4,9; при 95% ДИ от 4,4 до 5,2 ммоль/л. На 2-м этапе Ме равнялась 5,4 ммоль/л; при 95% ДИ от 5,2 до 5,8 ммоль/л. Между 1-м и 2-м этапами исследования для концентрации общего холестерина крови не установлено статистически достоверных разли-

чий ($W=2,8$, $p=0,15$). На 3-м этапе исследования Ме=5,0; при 95% ДИ от 4,7 до 5,2. Напротив, между 1-м и 3-м этапами исследования по величине данного показателя установлены статистически значимые различия ($W=4,7$, $p=0,03$). Результаты лечения на 3-м этапе относительно данной величины статистически не отличались от группы контроля ($kKW=3,2$, $p=0,04$). Во 2-ой группе больных Ме=5,6% при 95% ДИ от 5,4 до 6,0. На 2-м этапе Ме=5,5; при 95% ДИ от 5,3 до 5,9. Между 1-м и 2-м этапами не установлено статистически значимой разницы ($W=2,4$, $p=0,14$). На 3-м этапе Ме=5,0; при 95% ДИ от 4,8 до 5,3. При этом статистически достоверные различия были получены при сравнении только между 1-м и 3-м этапами ($W=4,4$, $p=0,04$). Напротив, между 3-м этапом и аналогичным значением в группе здоровых, статистически достоверных различий не получено ($kKW=0,9$, $p=0,34$). В 3-ей группе больных для холестерина крови Ме=5,8; при 95% ДИ от 5,3 до 6,1. Между 1-м этапом исследования и здоровыми установлены статистически достоверные различия ($kKW=3,9$, $p=0,04$). На 2-м этапе исследования в этой же группе наблюдения Ме=5,3; при 95% ДИ от 5,2 до 5,8. Между 2-м этапом исследования и здоровыми так же установлены значимые различия ($kKW=4,3$, $p=0,03$). На 3-м этапе исследования Ме=4,8; при 95% ДИ от 4,4 до 5,0. При этом различия между 3-м этапом и группой контроля не выявлены, т.е. снижение уровня холестерина достигло значений, приближенных к оптимальным у практически здоровых людей. Между 1-м этапом исследования в этой же группе и здоровыми установлены статистически достоверные различия ($kKW=5,2$, $p=0,02$). Также различия установлены в этой группе больных между 1-м и 2-м и 2-м и 3-м этапами исследования ($W=4,8$, $p=0,03$ и $W=4,2$, $p=0,04$ соответственно).

На исходном этапе исследования триглицеридов сыворотки крови в 1-ой группе Ме=2,1; при 95% ДИ от 1,9 до 2,4 ммоль/л. Различия этого этапа с группой здоровых были статистически значимыми ($kKW=3,7$, $p=0,04$), что указывает на наличие гипертриглицеридемии. На 2-м этапе исследования в этой же группе Ме=2,2; при 95% ДИ от 1,9 до 2,5. Различия значений этого этапа исследования с группой здоровых оказались статистически значимыми ($kKW=3,9$, $p=0,03$). Напротив, различия между 1-м и 2-м этапами по величине триглицеридемии оказались статистически не достоверными ($W=0,2$, $p=0,77$). На 3-м этапе исследования у представителей этой же группы Ме=1,7; при 95% ДИ от 1,6 до 2,0. Между 3-м этапом и группой контроля установлены статистически значимые различия ($kKW=3,9$, $p=0,03$). Во 2-ой группе наблюдения на 1-м этапе

Me=2,1; при 95% ДИ от 2,0 до 2,5. При сравнении исходных значений триглицеридов с группой здоровых установлены статистически значимые различия (кKW=3,6, p=0,04). На 2-м этапе Me=2,2; при 95% ДИ от 2,0 до 2,4. Различия в сравнении с исходными параметрами на 1-м этапе отсутствовали (W=0,3, p=0,68), а в сравнении с группой здоровых, были статистически значимыми (кKW=3,8, p=0,03). На 3-м этапе Me=1,9; при 95% ДИ от 1,8 до 2,1. Статистически значимых различий между 1-м и 3-м и 2-м и 3-м этапами не установлено (W=1,6, p=0,21; W=1,5, p=0,24 соответственно). Так же, как и в 1-ой группе больных, во 2-ой имели место статистически значимые различия с группой контроля на 3-м этапе (кKW=3,9, p=0,03). В 3-ей группе больных на исходном (1-м) этапе Me=2,1; при 95% ДИ от 2,0 до 2,3. Имели место статистически значимые различия с группой контроля (кKW=3,8, p=0,03). На 2-м этапе в 3-ей группе Me=1,9; при 95% ДИ от 1,8 до 2,2. Различия между 1-м и 2-м этапами в этой группе оказались статистически не значимыми (W=1,1, p=0,29), а между 2-м этапом и здоровыми – напротив статистически достоверными (кKW=4,1, p=0,02). На 3-м этапе в 3-ей группе больных Me=1,4; при 95% ДИ от 1,2 до 1,6. При сравнении значений в этой группе между 1-м и 3-м этапами установлены статистически достоверные различия (W=3,6, p=0,03). Напротив, между 2-м и 3-м этапами, а также между 3-м этапом и здоровыми, достоверных различий не установлено (W=0,5, p=0,49; кKW=1,1, p=0,23 соответственно).

Ме мочево́й кислоты на 1-м (исходном) этапе исследования в 1-ой группе наблюдения равнялась 529,2; при 95% ДИ от 520 до 534 мкмоль/л. Ме в группе здоровых составила 392,2; при 95% ДИ от 385 до 400,1 мкмоль/л. Различия исходных значений мочево́й кислоты с контролем были достоверными (кKW =5,5, p=0,02). Ме на 2-м этапе в этой же группе равнялась 531,8; при ДИ от 524 до 544 мкмоль/л. Различия между 1-м и 2-м этапами не имели статистической разницы (W=0,3, p=0,68), зато результаты исследования на 2-м этапе статистически различались с контролем (кKW =5,6, p=0,02). На 3-м этапе в 1-ой группе Me=508,2; при 95% ДИ от 502,2 до 520,3. При сравнении между 1-м и 3-м и между 2-м и 3-м этапами по величине значений мочево́й кислоты крови установлены статистически значимые различия (W=4,3, p=0,04 и W=4,6, p=0,03 соответственно). Статистически достоверные различия 3-го этапа с группой здоровых присутствуют (кKW=4,0, p=0,04). Во 2-ой группе на 1-м этапе Me=533,2; при 95% ДИ от 511,3 до 545,8 мкмоль/л. Имеют место статистически значимые различия между исходным значени-

ем и контролем (кKW=4,4, p=0,03). На 2-м этапе во 2-ой группе Me=528,8; при 95% ДИ от 510,3 до 535,8 мкмоль/л. Здесь также имеют место достоверные отличия от здоровых (кKW=3,9, p=0,04). Уровень урикемии в этой группе не различался между 1-м и 2-м этапами исследования (W=2,1, p=0,16). В 3-ей группе на 1-м этапе Me=530,8; при 95% ДИ от 522,5 до 544,8 мкмоль/л. При сравнении результатов этой группы на 1-м этапе со здоровыми, получены статистически значимые различия (кKW=4,5, p=0,02). На 2-м этапе Me=520,1; при 95% ДИ от 504,3 до 532,4 мкмоль/л. Здесь так же присутствуют статистически достоверные различия с группой контроля (кKW=4,3, p=0,03), однако между 1-м и 2-м этапами лечения в этой же группе различия статистически не значимы (W=2,9, p=0,10). На 3-м этапе Me=478,5; при 95% ДИ от 466,2 до 490,1 мкмоль/л. Различия в этой группе установлены между 3-м и 1-м, а также 2-м и 3-м этапами исследования (W=5,0, p=0,01; W=4,8, p=0,03 соответственно). Напротив, значимых различий уровня урикемии между 3-м этапом и здоровыми не установлено (кKW=3,9, p=0,06).

Ме клиренса мочево́й кислоты в 1-ой группе на 1-м этапе равнялась 7,8; при 95% ДИ от 7,1 до 8,8 мл/минуту. Величина клиренса у больных оказалась достоверно меньше, чем в контроле (кKW=5,6, p=0,01). На 2-м этапе Me=7,8; при 95% ДИ от 7,3 до 8,0 мл/минуту. Различия между 2-м этапом и группой здоровых, так же статистически достоверны (кKW=5,3, p=0,02). Напротив, различия в этой же группе между 1-м и 2-м этапами статистически не значимы (W=0,1, p=0,81). На 3-м этапе Ме клиренса мочево́й кислоты составила 8,0; при 95% ДИ от 7,6 до 8,5 мл/минуту. Различия с группой здоровых статистически достоверны (кKW=4,9, p=0,04). Различия между 3-м, а также между 2-м и 3-м этапами исследования статистически не значимы (W=2,1, p=0,40; W=2,6, p=0,32 соответственно). Во 2-ой группе больных Me=7,6; при 95% ДИ от 7,4 до 7,7 мл/минуту. Различия между 1-м этапом и здоровыми людьми группы контроля статистически значимы (кKW=4,6, p=0,03). Ме на 2-м этапе равнялась 7,7; при 95% ДИ от 7,5 до 7,9. При этом статистически значимые различия между 1-м и 2-м этапами исследования не установлены (W=2,1, p=0,09). Вместе с тем, различия изучаемого параметра между 1-м этапом и здоровыми людьми были статистически достоверными (кKW=4,1, p=0,04). На 3-м этапе Me=8,6; при 95% ДИ от 8,2 до 9,0. Между 2-м и 3-м, а также 1-м и 3-м этапами присутствуют достоверные различия (W=4,5, p=0,03; W=4,3, p=0,04 соответственно). В 3-ей группе на 1-м этапе Me=7,7; при 95% ДИ от 7,4 до 7,9. Установлены достоверные

различия как между величиной показателя на 1-м этапе в данной группе и здоровыми ($W=4,3$, $p=0,04$). На 2-м этапе в 3-ей группе $Me=8,3$; при 95% ДИ от 8,0 до 8,6. Различия между 1-м и 2-м этапом в этой же группе статистически не достоверны ($W=2,8$, $p=0,14$). Напротив, выявлены статистически значимые различия клиренсового показателя мочевого кислоты между 2-м этапом в 3-ей группе и группой здоровых ($kKW=4,4$, $p=0,03$). На 3-м этапе $Me=9,8$; при 95% ДИ от 8,2 до 10,3 мл/минуту. В этой группе больных между значениями на 1-м и 3-м, а также между 2-м и 3-м этапами установлены статистически достоверные отличия ($W=5,1$, $p=0,02$; $W=5,4$, $p=0,01$ соответственно). Напротив, между финальным (3-м) этапом исследования и здоровыми, статистических различий не установлено ($kKW=2,2$, $p=0,11$).

При анализе исходных величин метаболических параметров крови во всех группах больных, оказалось, что у пациентов с сочетанной кардиальной патологией имеет место синдром метаболических нарушений: инсулинорезистентность (гиперинсулинемия и повышение индекса НОМА), умеренная смешанная гиперлипидемия/гипертриглицеридемия, гиперурикемия со сниженным клиренсом мочевого кислоты. Если роль атеросклероза в формировании стенокардии напряжения является классической и неопровержимой, то роль гиперурикемии и ее взаимоотношение с атероматозным процессом во многом остается мало изученной.

Частота бессимптомной гиперурикемии в общей популяции колеблется от 18 до 45%. Она существенно зависит от возраста (возрастает с увеличением возраста) и пола (преимущественно у мужчин), наличия ИБС и артериальной гипертензии. В последние годы уровень мочевого кислоты рассматривают как маркер неблагоприятного кардиального прогноза у больных ИБС и как фактор доклинического поражения почек у больных с сочетанной кардиальной патологией [4, 7].

С одной стороны, мочевая кислота является одним из факторов специфического повреждения артериального эндотелия и, следовательно, может рассматриваться как фактор альтерации в доатеросклеротическую стадию поражения артерий у больных артериальной гипертензией и ИБС [6]. С другой стороны, мочевая кислота участвует в процессах сосудистого ремоделирования, приводящих к повышению жесткости сосудистой стенки, снижению ее податливости и способности к дилатации [9], что является весьма важным обстоятельством в рассмотрении неклассических механизмов, лежащих в основе повышения артериального давления на

ранних стадиях формирования гипертензивного синдрома.

В норме между синтезом и выделением мочевого кислоты существует относительное равновесие. Формирование гиперурикемии происходит путем либо активации избыточного синтеза мочевого кислоты из пуриновых оснований (так называемый метаболический тип гиперурикемии), либо нарушения ее элиминации почками (так называемый выделительный тип) [2]. Исходя из того, что в исследование мы не включали пациентов с явной патологией почек (мочевой синдром, снижение фильтрационной функции почек, врожденная/приобретенная почечная патология, подагра), следует полагать, что у обследованной категории больных нарушение соотношения синтеза мочевого кислоты над ее элиминацией может осуществляться за счет преимущественно тубулярных нарушений, затрудняющих/тормозящих элиминационные процессы, которые могут реализоваться в последующем, по мере прогрессирования гипертензивного синдрома. Формируется сложное многокомпонентное межсиндромальное взаимодействие, объединяющее артериальную гипертензию, ИБС и поражение почек по типу тубулоинтерстициального нефрита. В этой связи, формирование гиперурикемического синдрома у такой категории больных, очевидно, целесообразно рассматривать с позиции важного этиопатогенетического фактора, оказывающего повреждающее воздействие как на артерии среднего калибра, так и почечные структуры (преимущественно гломерулярные капилляры и тубулоинтерстиций). Таким образом, в и без того сложную, многоуровневую и многокомпонентную кардиальную синтропию через нарушения метаболизма мочевого кислоты, вовлекается новый элемент - почечный, что привносит дополнительные клинические и прогностические особенности в формирование и прогрессирование как ишемического, так и коморбидного гипертензивного синдрома.

Установлено, что гиперурикемия у пациентов с АГ, ИБС и ХСН является независимым предиктором прогрессирования заболевания, сердечно-сосудистой и общей смертности, особенно среди лиц с высоким кардиоваскулярным риском [2]. Установлена тесная взаимосвязь между гиперурикемией и АГ у больных с метаболическим синдромом [4, 6]. Также выявлена взаимосвязь гиперурикемии с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом II типа [7]. По данным метаанализа 18 исследований (55607 пациентов; длительность наблюдения – до 6 лет) установлено, что мочевая кислота за счет прямого влияния на гладкие мышцы и эндотелий сосудов приво-

дит к развитию гипертензивного синдрома [3]. При повышенном уровне мочевой кислоты риск развития гипертензивного синдрома возрастает до 40%. В то же время, сочетание нарушений пуринового обмена и АГ приводит к значительному увеличению шансов развития коронарного атеросклероза/коронарного атеротромбоза даже у пациентов молодого и среднего возраста без предшествующих клинических проявлений ИБС, что, по-видимому, обусловлено ускорением темпов формирования атеромы и прямым дестабилизирующим воздействием на целостность атеросклеротической бляшки [9].

Доказанными механизмами влияния на развитие/прогрессирование АГ в условиях гиперурикемии являются угнетение/извращение функции сосудистого эндотелия и активация локальной и системной ренин-ангиотензиновой системы, следствиями которых является стойкий сосудистый спазм, являющийся одним из пусковых механизмов формирования гипертензивного синдрома и спазма венечных артерий, независимо от наличия и выраженности коронарного атеросклероза [9]. Нарушение естественного секреторного эндотелиального баланса в свою очередь приводит не только к торможению/угнетению синтеза/высвобождения естественного вазодилататора оксида азота, но и к относительному увеличению вазоспастических и тромбогенных субстанций (например, тромбоксана А₂), что и существенно повышает риск коронарного атеротромбоза.

Основным антигипертензивным эффектом гипокситерапии является, напротив, активация синтеза/высвобождения оксида азота эндотелиальными клетками. Это приводит, с одной стороны, к расширению артерий среднего и крупного калибра, и, соответственно, понижению системного давления крови, а, с другой стороны, к артериолярной дилатации [11-13]. Это имеет весьма важное отношение и к больным стенокардией, имеющих ограничение коронарного кровотока, опосредованное атероматозным процессом.

Вазодилатирующий эффект ИНБГТ посредством активации синтеза/высвобождения оксида азота может лежать и в основе ренопротективного эффекта. Одним из гемодинамических факторов вовлечения в процесс почек при гипертонической болезни является дисфункция

интрагломерулярной гемодинамики, провоцируемая/потенцируемая эндотелиальной дисфункцией и негативным влиянием мочевой кислоты. Следствием таких влияний является стойкий спазм выносящей артериолы нефрона и «феномен гиперfiltrации», оказывающий негативное влияние на функциональное состояние, как гломерулы, так и межпочечной ткани. Гиперfiltrационный синдром с течением времени приводит к появлению микро-, а со временем, макроальбуминурии в результате повреждения базальной мембраны клубочка. Одновременно возникает воспалительная реакция межпочечной ткани почки с последующим ухудшением/утратой секреторно-реабсорбционных возможностей канальцевого аппарата, его гибелью и склерозированием. В этой связи, в перспективе планируется изучение функции почек (клубочковой filtration и канальцевой реабсорбции) на ранних стадиях их вовлечения в коморбидный патологический процесс у гипертензивных больных и СС. Гипотетически можно полагать, что «вазоактивные» эффекты гипокситерапии по влиянию на интрагломерулярный кровоток и почечное filtrationное давление могут оказаться полезными в плане превентивирования и ренопротекции у больных коморбидной кардиальной патологией.

Выводы

1. У гипертензивных больных СС развиваются многокомпонентные метаболические нарушения, участвующие в коморбидных патогенетических построениях и сопровождающиеся инсулинорезистентностью, умеренной смешанной дислипидемией и урикемией со сниженными клиренсовыми урикемическими показателями.

2. Традиционное медикаментозное лечение, как и терапия с добавлением метаболитотропных препаратов в липосомальной форме, способствовали тенденции к снижению уровня липидемии, инсулинорезистентности и урикемии.

3. ИНБГТ как компонент комплексной лечебной программы при кардиальной коморбидности значительно снижала резистентность тканей к инсулину, более активно понижала уровень общего холестерина, триглицеридов, сывороточный уровень мочевой кислоты, и увеличивала ее клиренс.

Г.А. Игнатенко¹, И.В. Мухин¹, В.Г. Гавриляк³, А.С. Дзюбан², С.А. Коваль², Е.Н. Чеботарева²

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

³Санаторий «Ливадия», Крым, Российская Федерация

СИНДРОМ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ КОМОРБИДНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В работе оценены кардио-метаболические нарушения у гипертензивных больных в условиях коморбидности и прослежена их динамика в процессе трех режимов терапии. В исследование включено 228 больных стенокардией напряжения и эссенциальной артериальной гипертензией (основная группа) и 30 здоровых лиц аналогичного пола и возраста (группа контроля). Пациенты основной группы методом случайной выборки разделены на три однотипные группы наблюдения. В 1-ю группу включены пациенты, которые получали только традиционное медикаментозное лечение. Во 2-ю группу вошли больные, которые кроме стандартного медикаментозного лечения получали липосомальные препараты фосфатидилхолина и кверцетина. В 3-ю группу – пациенты, которые кроме стандартного и липосомального лечения получали сеансы интервальной нормобарической гипок-

ситерапии. Исследование продолжалось год. По результатам исходного исследования показателей установлены комплексные кардио-метаболические нарушения, характеризующиеся гиперлипидемией, гиперинсулинемией и гиперурикемией, являющиеся важными патогенетическими механизмами прогрессирования коморбидной кардиальной патологии. Традиционное комплексное медикаментозное лечение, как и терапия с добавлением липосомальных препаратов, не продемонстрировали значимого влияния на метаболические нарушения. Трехкомпонентная терапия в 3-ей группе способствовала статистически значимому снижению гиперинсулинемии, общего холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты и увеличению ее клиренса.

Ключевые слова: метаболические нарушения, коррекция, сочетанная патология.

Г.А. Ignatenko¹, I.V. Mukhin¹, V.G. Gavrilyak³, A.S. Dzuban², S.A. Koval², E.N. Chebotareva²

¹M. Gorky Donetsk national medical university, Donetsk

²Donetsk region clinical territorial medical association, Donetsk

³Health resort «Livadiya», Crimea, Russia

METABOLIC DISORDERS SYNDROME AND ITS CORRECTION IN PATIENTS WITH COMORBID CARDIAC PATHOLOGY

Cardio metabolic disorders in hypertensive patients in the conditions of comorbidity are estimated in this work, and their dynamics in the process of 3 therapy regimens is investigated. This research includes 228 patients with exertional angina and essential arterial hypertension (main group) and 30 healthy of the same sex and age (control group). Patients of the main group by random sampling technique are divided into 3 study groups of the same type. First group includes patients, who received only conventional pharmacological treatment. Second group includes patients, who except standard drug treatment received liposomal drugs of phosphatidylcholine and quercetin. Third group includes patients, who except standard and liposomal treatment, received sessions of interval normobaric hypoxotherapy. The research lasted

a year. Based on the results of the initial research of the indicators, complex cardio metabolic disorders are determined, which are characterized by hyperlipidemia, hyperinsulinemia and hyperuricemia, which are important pathogenetic mechanisms of comorbid cardiac pathology progression. Conventional comprehensive pharmacological treatment, as well as the therapy with the addition of liposomal drugs, did not show the significant effect on metabolic disorders. Three-component therapy in third group contributed to a statistically significant decrease of hyperinsulinemia, total cholesterol, triglycerides, uric acid and increase of its clearance.

Key words: metabolic disorders, correction, comorbidity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинина А. М. и др. Артериальная гипертензия в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации. Артериальная гипертензия. 2016;23(1): 6-16.
2. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста. Архив внутренней медицины. 2017;1: 30-34.
3. Билецкий С. В., Бойко В. В., Казанцева Т. В., Петринич О. А. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-

REFERENCES

1. Kalinina A. M. i dr. Arterial'naya gipertenziya v real'noj praktike zdravoohraneniya: chto pokazuyayut rezul'taty dispanserizacii. Arterial'naya gipertenziya. 2016;23(1): 6-16 (in Russian).
2. Vatutin N.T., Sklyannaya E.V. Rasprostranennost' arterial'noj gipertenzii i faktorov riska u lic mladogo vozrasta. Arhiv vnutrennej mediciny. 2017;1: 30-34 (in Russian).
3. Bileckij S.V., Bojko V.V., Kazanceva T.V., Petrinich O.A. Giperurikemiya kak faktor riska serdechno-

- сосудистой заболеваемости и смертности. Буков. Мед. Вісник. 2016;20(78): 183-185.
4. Клиническое значение гиперурикемии и обмена мочевой кислоты в патологии сердечно-сосудистой системы / Б. Г. Ходжакулиев [и др.]. Молодой ученый. 2014;18: 178-184.
 5. Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2011;1: 35-43.
 6. Атюнина И.В. и др. Мочевая кислота и функция эндотелия микроциркуляторного русла у больных на ранних стадиях артериальной гипертензии. Систем. гипертензии. 2012; 2: 29-33.
 7. Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. 2014; 3(107).
 8. Arora A.R. Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms. Heart Fail Clin. 2012; 8(4):.3133-3140.
 9. Ohmori R. et al. Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation and coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2005;46 (2): P.379-380.
 10. Garber A.J. et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary. Endocr. Pract. 2017; 23(2): 207-238.
 11. Kong Z. et al. High-Intensity Interval Training in Normobaric Hypoxia Improves Cardiorespiratory Fitness in Overweight Chinese Young Women. Front. Physiol. 2017;23: 175-176.
 12. Kumar A., Dey D., Kochhar R., Dubey D. K. Hypobaric and normobaric hypoxia training in aircrew: a comparative study. Ind. J. Aerospace Med. 2013;57(1): 28-36.
 13. De Smet S. et al. Physiological Adaptations to Hypoxic vs. Normoxic Training during Intermittent Living High. Front. Physiol. 2017;31: 347-347.
 4. Klinicheskoe znachenie giperurikemii i obmena mochevoj kisloty v patologii serdechno-sosudistoj sistemy / B. G. Hodzhakuliev [i dr.]. Molodoy uchenyj. 2014;18: 178-184 (in Russian).
 5. Majorov A.YU. Insulinorezistentnost' v patogeneze sahnarnogo diabeta 2 tipa. Saharnyj diabet. 2011;1: 35-43 (in Russian).
 6. Atyunina I.V. i dr. Mochevaya kislota i funkciya ehndoteliya mikrociirkulyatornogo rusla u bol'nyh na rannih stadiyah arterial'noj gipertonii. Sistem. gipertenzii. 2012; 2: 29-33 (in Russian).
 7. Rekomendacii po diabetu, preddiabetu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2014; 3(107) (in Russian).
 8. Arora A.R. Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms. Heart Fail Clin. 2012; 8(4):.3133-3140.
 9. Ohmori R. et al. Associations between serum resisting levels and insulin resistance, inflammation and coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2005;46 (2): P.379-380.
 10. Garber A.J. et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary. Endocr. Pract. 2017; 23(2): 207-238.
 11. Kong Z. et al. High-Intensity Interval Training in Normobaric Hypoxia Improves Cardiorespiratory Fitness in Overweight Chinese Young Women. Front. Physiol. 2017;23: 175-176.
 12. Kumar A., Dey D., Kochhar R., Dubey D. K. Hypobaric and normobaric hypoxia training in aircrew: a comparative study. Ind. J. Aerospace Med. 2013; 57(1): 28-36.
 13. De Smet S. et al. Physiological Adaptations to Hypoxic vs. Normoxic Training during Intermittent Living High. Front. Physiol. 2017; 31: 347-347.