

сопровождается повышением уровня брадикинина, что предопределяет лучшую переносимость терапии лозартаном в сравнении с ИАПФ их взаимозаменяемость без потери клинической эффективности.

При утяжелении и численном возрастании контингента больных, их постарении, наличии множества сопутствующих заболеваний применение сартанов в целом является действительно рациональным, эффективным и безопасным способом многолетнего лечения пациентов, сохранения их жизни и предупреждения осложнений.

АГ и нарушения углеводного обмена в развитии коронарного атеросклероза.

Смоленская О.Г., Макарова В.Л., Зенин Д.М., Канюкова А.А.

Сердечно-сосудистые заболевания наиболее частая причина смерти и инвалидности и в развивающихся и в развитых странах мира в настоящее время. В прошлом столетии выделили три главных причины сердечно-сосудистых заболеваний: повышенное артериальное давление, повышенный уровень общего холестерина и курение. В результате многочисленных эпидемиологических исследований было подтверждено, что именно эти факторы способствуют росту таких тяжелых и часто фатальных состояний, как инсульт, инфаркт миокарда и сердечная недостаточность (1). Более 80% сердечно-сосудистых больных имеют эти факторы риска (2). АГ является одной из основных наиболее важных причин смерти в мире и второй причиной инвалидности после алиментарной дистрофии у детей (3). Значительное увеличение количества людей с нарушением углеводного обмена в последние десятилетия привносит изменения в структуру факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (4). Вне зависимости от перехода в сахарный диабет, нарушения углеводного обмена относятся к факторам риска развития как

метаболического синдрома, так и сердечно-сосудистых заболеваний (5,6). Ведущим звеном в патогенезе сердечно-сосудистой патологии при перечисленных выше факторах риска является атеросклероз (7).

До сих пор нет четкого единого представления об особенностях механизмов развития атеросклероза у больных с различными метаболическими нарушениями (СД 2 типа, ожирение, подагра, жировой гепатоз и пр.). Выраженные атеросклеротические изменения коронарных артерий встречаются у больных с АГ и без нее, с нарушением липидного обмена и с нормальным липидным спектром, с ожирением и нормальным весом. Имеется небольшое количество больных с выраженными изменениями сосудов без клиники ИБС и, наоборот, с клиническими проявлениями ИБС и нормальными коронарами по данным классической инвазивной коронарографии.

В связи с этим, уточнение взаимосвязи отдельных факторов риска с данными прямого рентгеноконтрастного исследования коронарных артерий может облегчить диагностику атеросклероза на ранних стадиях, до развития клинических проявлений ИБС.

Целью исследования было выяснение значения наличия АГ и нарушения углеводного обмена (НУО) в развитии коронарного атеросклероза.

Материалы и методы.

Обследовано 183 пациента с сердечно-болевым синдромом без клинических и функциональных проявлений ИБС. Мужчин было 160 человек (87,43%), женщин - 23 (12,56%). Средний возраст 52,4±7,2 года. Из основных факторов риска развития атеросклероза ДЛП 2а, 2б или 4 типа установлена у 124 больных (67,76%), АГ – у 123 больных (67,21%), нарушение углеводного обмена - у 72 больных (39,34%), из них 28 человек имели СД 2 типа, 24 - нарушение толерантности к глюкозе, 20 - гипергликемию натощак, избыточная масса тела (ИМТ > 25,0) была у 64 больных (34,97%), курили более 10 сигарет в день 62 пациента (33,88%).

Всем больным проводилось исследование липидного спектра сыворотки крови, определение ИМТ, исследование гликемии натощак, тест толерантности к глюкозе (гликемия через 2 часа после стандартного завтрака для больных с СД 2 типа), ВЭМ проба или Холтеровское мониторирование ЭКГ (для исключения ИБС), компьютерная коронарография.

Исследование коронарных сосудов производилось на компьютерном томографе Somatom Sensation 16 (низкодозный субсекундный спиральный КТ), толщина среза 0,625 мм, время сканирования 20 – 25 секунд. Ниже представлен анализ состояния ЛКА (1 сегмент), ПМЖА (3 сегмента), ОА (2 сегмента), ПКА (3 сегмента) с определением содержания кальция в коронарных сосудах по методике Ca-score (8) по которому прогностически значимым для развития ИБС считается содержание кальция более 75 перцентилей поло-возрастной нормы. Проприходимость коронарных артерий и распространенность атеросклеротического поражения исследовали с применением 3 мерного моделирования и объемных реконструкций (9). Всего проанализировано 1647 сегментов коронарных артерий.

Статистическая обработка материала проведена с использованием программы SPSS Inc. (версия 10) с применением методов корреляционного анализа. Расчет отношения шансов проводили с помощью программы «Epicalc». Данные в таблицах приведены в виде $M \pm \sigma$, достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение.

АГ была выявлена у 123 больных (67,21%), из них патологию коронарных сосудов имели 75 человек (60,98%), содержащие кальция > 75 перцентилей было у 17 человек (13,82%), поражение ПМЖА выявлено у 65 больных (52,84%), патология ПКА - у 17(13,8%) больных. Многососудистое поражение выявлено у 31 больного (25,03%), поражение 2 или 3 сегментов в сосуде установлено у 25 больных (20,33%).

Нормальное АД было у 60 больных (32,79%). В этой подгруппе обнаружено значительно меньше изменений, характерных для атеросклероза:

патология коронарных артерий установлена у 22 больных (36,67%), содержание кальция > 75 процентилей было выявлено у 6 пациентов (10%), изменения в ПМЖА были у 18 больных (30 %), несколько чаще по сравнению с гипертониками поражалась ПКА - 13 больных (21,66 %), многосудистое поражение было у 11 пациентов (18,33 %), значительная протяженность поражения в сосуде (2-3 сегмента) оказалась у 6 больных (10%).

О значении АГ, как фактора риска развития коронарного атеросклероза, мы судили по отношению шансов появления различных коронарографических признаков атеросклеротического поражения коронарных сосудов у больных с наличием и отсутствием артериальной гипертензии, результаты представлено в таблице 1.

Таблица 1

Отношения шансов развития атеросклеротических изменений коронарных артерий у пациентов с АГ и без АГ

Коронарографические показатели	АГ, 123 чел, n (%)	Без АГ, 60 чел, n (%)	ОШ (95% ДИ)
Патология коронарных артерий	75 (60,98)	22 (36,67)	2,70 (1,42-5,11)*
Прогностически значимое содержание кальция (>75 проц.)	17 (13,82)	6 (10)	1,44 (0,54-3,87)
Локализация:			
ПМЖА	65 (52,84)	18 (30)	2,61 (1,36-5,04)*
ПКА	17 (13,8)	13 (21,66)	0,58 (0,26-1,29)
Распространенность:			
2-4 сосуда	31(25,02)	11 (18,33)	1,5 (0,69-3,24)
Протяженность поражения:			
2 - 3 сегмента	25 (20,33)	6 (10)	2,30 (0,89-5,94)

* $p < 0,05$, различия между группами достоверны.

Как следует из приведенных данных шанс выявления атеросклеротической патологии коронарных артерий у гипертоников достоверно выше, чем у нормотоников (ОШ 2,70; 95% ДИ 1,42-5,11). Достоверно преобладает вероятность локализации патологического процесса в ПМЖА (ОШ 2,61; 95% ДИ 1,36-5,04). Поражение ПКА встречается несколько чаще у больных с нормальным АД (ОШ 0,58; 95% ДИ 0,26-1,29), но различия недостоверны. Шанс прогностически значимого для развития ИБС содержания кальция в сосудах и многососудистое поражение в 1,5 раза выше при АГ, диффузное распространение атеросклеротических изменений в одном сосуде (2-3 сегмента) в 2,3 раза выше, но различия недостоверны.

На рис. 1 представлено ОШ атеросклеротического поражения сосудов по основным показателям у больных с АГ и без АГ.

Следующим шагом нашего исследования было выяснение роли НУО в развитии атеросклеротических изменений коронарных артерий. Нарушение углеводного обмена выявлено у 72 больных (39,34%). Результаты исследования коронарных артерий и отношение шансов выявления различных патологических изменений коронарных сосудов у больных с НУО и с нормальным углеводным обменом представлены в таблице 2..

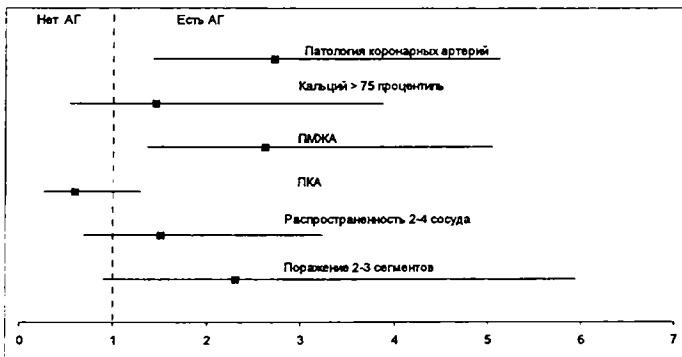


Рисунок 1 Отношение шансов атеросклеротического поражения сосудов у больных с АГ и без АГ.

Таблица 2

Отношение шансов выявления атеросклеротических изменений коронарных артерий у больных с нормальным и нарушенным углеводным обменом.

Показатель	НУО 72 чел., n (%)	Без НУО 111 чел., n (%)	ОШ (95% ДИ)
Патология коронарных артерий	47 (65,28)	50 (45,04)	2,29 (1,24-4,23)*
Содержание кальция > 75 процентилей	13 (18,06)	10 (9,01)	2,23 (0,92-5,39)
Локализация:			
ПМЖА	41 (56,94)	42 (37,84)	2,17 (1,19-3,97)*
ПКА	17 (23,61)	13(11,71)	2,33 (1,05-5,15)*
Многососудистое поражение (2-4 сосуда)	24 (33,33)	18 (16,22)	2,53 (1,28-5,22)*
Диффузное поражение	19 (26,39)	12 (10,81)	2,96 (1,33-6,56)*

* $p < 0,05$, различия между группами достоверны.

Как следует из приведенных в таблице 2 данных, установлено достоверное повышение шанса выявления атеросклеротических изменений коронарных артерий у больных с НУО (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,24-4,23), содержание кальция, прогностически значимое для развития ИБС, так же чаще встречается при НУО (ОШ 2,23; 95% ДИ 0,92-5,39), отношение шанса диффузного поражения сосудов 2,96, 95% ДИ 1,33-6,56, шанс многососудистого поражения и преимущественное поражение ПМЖА при НУО достоверно выше, чем при нормальном углеводном обмене (ОШ 2,53; 95% ДИ 1,28-5,22 и 2,17; 95% ДИ 1,19-3,97 соответственно, $p < 0,05$).

Шанс выявления всех остальных изученных показателей атеросклеротического поражения сосудов также преобладал у больных с НУО (рисунок 2).

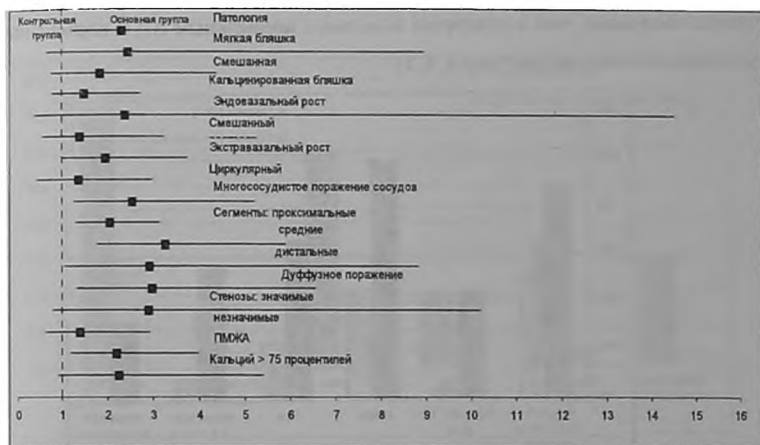


Рисунок 2. Отношения шансов развития атеросклероза исследуемых групп

Сочетание различных факторов риска часто встречается в повседневной клинической практике и в связи с этим прогностическое значение различных сочетаний факторов риска представляет большой интерес. Ярким примером неблагоприятного сочетания определенных факторов риска (ДЛП, АГ, инсулинорезистентность и избыточная масса тела) является метаболический синдром, при котором коронарный атеросклероз и его клинические проявления в виде ишемической болезни сердца встречаются во много раз чаще, чем у больных с отсутствием этого «смертельного квартета» (10). Мы попытались установить на сколько выше шанс развития коронарного атеросклероза у больных с НУО и АГ по сравнению с больными без этих ФР. Для решения этой задачи мы выделили 4 подгруппы больных:

- 1 группа - пациенты с НУО, без АГ (18 человек);
- 2 группа - пациенты с АГ без НУО (69 человек);
- 3 группа - пациенты без НУО и без АГ (42 человека);
- 4 группа - пациенты с НУО и АГ (54 человек).

Частота атеросклеротических изменений коронарных сосудов в подгруппах больных с НУО без АГ, с АГ без НУО и с двумя факторами риска была

значительно выше, чем в подгруппе больных с нормальным АД и нормальным углеводным обменом (рисунок 3, 4, 5).

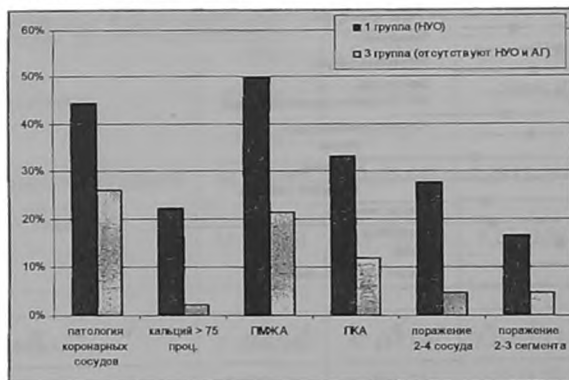


Рисунок 3. Сравнение патологии коронарных артерий у пациентов с НУО без АГ (1 подгруппа) и пациентов без НУО и без АГ (3 подгруппа).

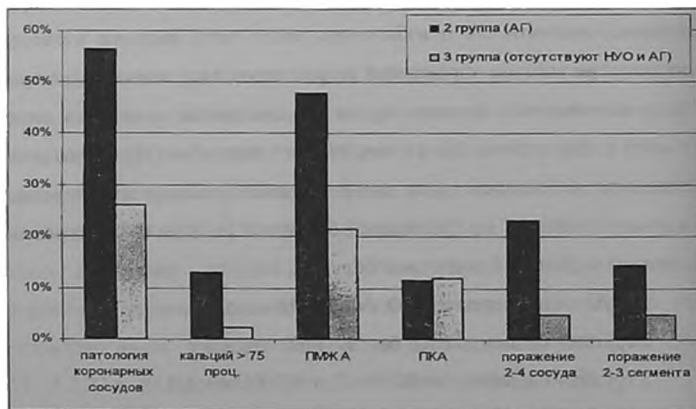


Рисунок 4. Сравнение патологии коронарных артерий у пациентов с АГ без НУО (2 подгруппа) и пациентов без НУО и без АГ (3 подгруппа).

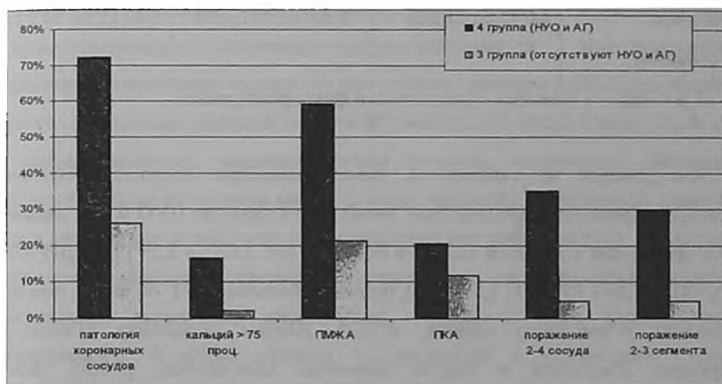


Рисунок 5. Сравнение патологии коронарных артерий у пациентов с НУО и АГ (4 подгруппа) и пациентов без НУО и без АГ (3 подгруппа).

Таблица 3

Отношение шансов развития коронарного атеросклероза у больных с различными факторами риска

КГ показатели	ОШ $_{1/3}$ (95% ДИ)	ОШ $_{2/3}$ (95% ДИ)	ОШ $_{4/3}$ (95% ДИ)
Патология коронарных артерий	2,25 (0,71-7,17)	3,66 (1,59-8,46) *	7,33(2,95-18,20) *
Содержание Са (>75 перцентилей)	11,71(1,21-3,81)*	6,15 (0,75-50,42)	8,21 (1,0-67,56) *
Локализация:			
ПМЖА	3,67 (1,12-1,96) *	3,36 (1,40-8,07) *	5,33(2,13-13,32) *
ПКА	3,70 (0,96-14,33)	0,97 (0,30-3,19)	1,89 (0,60-5,95)
Многососудистое поражение	7,69 (1,33-44,50)*	6,04 (1,31-27,78)*	10,86(2,36-49,94)*

Протяженность поражения: 2 - 3 сегмента	4,0 (0,62-26,35)	3,39 (0,70-16,30)	8,42 (1,81-39,11) *
--	------------------	-------------------	---------------------

* $p < 0,05$ – у больных с различными факторами риска

Как следует из таблицы 3, шанс выявления атеросклеротических изменений коронарных артерий был выше и при наличии НУО и при наличии АГ по сравнению с группой больных без этих ФР, ОШ_{1/3} 2,25 (95% ДИ 0,71-7,17), ОШ_{2/3} 3,66 (95% ДИ 1,59-8,46), причем у больных с АГ он выше, чем при нарушении углеводного обмена, $p < 0,05$. Шансы поражения ПМЖА и диффузных изменений в сосуде примерно одинаковые, $p > 0,05$. Шанс повышенного содержания кальция в стенке коронарных артерий и многососудистого поражения значительно выше при НУО, чем при АГ, $p < 0,05$. Атеросклеротические изменения в ПКА более характерны для больных с НУО, но различия недостоверны, $p > 0,05$. Сочетание 2 ФР (НУО и АГ) приводит к еще более значительному увеличению шанса развития атеросклероза. Отношение шансов выявления патологических изменений в коронарных артериях составляет 7,33 (95% ДИ 2,95-18,20) по сравнению с группой больных без этих ФР. В 10,86 раза выше шанс развития многососудистых изменений, в 8,21 раза выше шанс выраженной кальцинации коронарных артерий, в 8,42 раза выше шанс диффузного поражения сосуда.

Таким образом, было установлено, что шанс развития атеросклероза коронарных артерий у больных, имеющих АГ или НУО достоверно выше, чем в группах сравнения. По значению в развитии атеросклероза НУО примерно равно АГ. Сочетание НУО и АГ приводит к значительному увеличению шанса развития коронарного атеросклероза.

По данным Фрамингемского исследования сочетание трех и более факторов сердечно-сосудистого риска (АГ, курение, ожирение, дислипидемия и СД 2 типа) повышает риск развития ИБС в 2,4 раза у мужчин, в 5,9 раз у женщин (11). Выявление и борьба с ФР имеют огромное значение для

профилактики ССЗ. Но ФР могут лишь косвенно указывать на повышение вероятности развития атеросклероза, так как у многих больных атеросклеротические изменения сосудов развиваются при относительно нормальном липидном спектре и отсутствии ожирения (12,13). Наиболее жестко сцепленным с атеросклерозом ФР является АГ и СД 2 типа (14). В связи с вышеизложенным, медикаментозная терапия, назначаемая больным с множественными факторами риска, должна учитывать возможность влияния на них и отсутствие отрицательных метаболических эффектов (15). Антагонисты кальциевых каналов, особенно с выраженными липофильными свойствами (амлодипин, лацидипин, нисолдипин) доказали свою метаболическую нейтральность в плане влияния на липидный и углеводный обмен и выраженный дополнительный эффект торможения тканевых процессов атерогенеза (16). В исследовании PREVENT было показано влияние амлодипина на развитие и прогрессирование атеросклеротических изменений коронарных артерий и артерий брахиоцефальной зоны у 825 больных с документированным коронарографическим исследованием коронарным атеросклерозом. Результаты PREVENT показали, что больные, которые были рандомизированы в группу амлодипина, через 3 года лечения достоверно реже госпитализировались в стационар для проведения реваскуляризации или по поводу нестабильной стенокардии по сравнению с группой плацебо, не зависимо от наличия или отсутствия АГ и проводимой базовой терапии (17). Кроме этого, при УЗ исследовании сосудов БЦЗ терапия амлодипином приводила к достоверному уменьшению толщины комплекса интима-медия, что является важным суррогатным маркером атерогенеза. Эти изменения также не зависели от динамики артериального давления. Преимущества амлодипина перед эналаприлом по влиянию на состояние артериальной стенки по данным УЗ и клинические проявления ИБС были выявлены в исследовании CAMELOT (18). Данные исследования PREVENT позже были подтверждены в при изучении частоты рестеноза после ангиопластики у больных ИБС при лечении амлодипином (CAPARES) (19). Клинические результаты этих протоколов

подчеркивают потенциальные возможности липофильного антагониста кальциевых каналов амлодипина способствовать стабилизации атеросклеротических бляшек. Амлодипин показал достоверный эффект в повышении устойчивости ЛПНП к окислению под действием свободных радикалов, в уменьшении ремоделирования мембран гладкомышечных клеток при насыщении их холестеринром, в уменьшении пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, в подавлении цитокин-зависимого апоптоза эндотелиальных клеток (20).

Прямое исследование состояния сосудистой стенки дает гораздо более точную информацию о развитии патологического процесса в коронарных артериях и возможность своевременно и адекватно планировать лечение данной категории больных.

Выводы.

1. Для больных с АГ характерны значительные атеросклеротические изменения в коронарных артериях, ОШ атеросклеротических изменений 2,70 (1,42-5,11).
2. При нарушении углеводного обмена выше шанс выраженной кальцинации сосудистой стенки (ОШ 2,23, 95% ДИ 0,92-5,39), многососудистое поражение (ОШ 2,53, 95% ДИ 1,28-5,22) и диффузные изменения в сосуде (ОШ 2,96, 95% ДИ 1,33-6,56), чем при АГ.
3. Сочетание 2 факторов риска (АГ и НУО) значительно в 8 – 10 раз повышает шанс развития различных проявлений атеросклероза коронарных артерий.