

**УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ**

На правах рукописи

БОРОВКОВА

Татьяна Анатольевна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ,
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОЛИОРГАННОГО
АТЕРОСКЛЕРОЗА В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ**

14.00.06 – кардиология

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор МЯКОТНЫХ В.С.**

Екатеринбург - 1999

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.	3
ВВЕДЕНИЕ.	4
1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА (обзор литературы).	11
1.1. Общие положения.	11
1.2. Патогенетические аспекты атеросклероза.	12
1.3. Проблемы полиорганных атеросклеротических поражений . .	18
1.4. Современное состояние проблемы лечения атеросклероза . . .	20
2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ	30
2.1. Собственные наблюдения.	30
2.2. Методы исследования.	38
2.3. Методы лечения.	50
3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С ПОЛИОРГАНЫМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПРОЦЕССОМ	56
3.1. Динамика клинических проявлений и возраст больных	56
3.2. Особенности клинической симптоматики сочетанных поражений органов – мишеней.	62
3.3. Основные варианты сочетанных атеросклеротических поражений	78
4. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПОЛИОРГАНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ.	84
4.1. Состояние мозгового кровообращения.	85
4.2. Состояние периферического кровообращения	89
4.3. Состояние липидного обмена.	92
4.4. Показатели биологического возраста.	98
5. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПОЛИОРГАННОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА.	103
5.1. Рутинная терапия.	105
5.2. Лечение антагонистами кальция.	107
5.3. Лечение гиполипидемическими средствами - производными фиброевой кислоты.	114
5.4. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия	118
5.5. Плазмаферез.	128
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	138
ВЫВОДЫ	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	146
ЛИТЕРАТУРА	147

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АК – антагонисты кальция
БВ – биологический возраст
ВО – венозный отток
ГГС – гипоксическая газовая смесь
ДК – диеновые конъюгаты
ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия
ИБМ – ишемическая болезнь мозга
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВМР – индекс вазомоторной реактивности
КР – коэффициент реактивности
ЛП – липопротеиды
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
ЛППП – липопротеиды промежуточной плотности
ЛСК – линейная скорость кровотока
ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей
ОЛ – общие липиды
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПА – плазмаферез
ПИ – пульсационный индекс
ПК – пульсовое кровенаполнение
ПНГ – прерывистая нормобарическая гипокситерапия
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПСС – периферическое сосудистое сопротивление
РВГ – реовазография
РИ – реографический индекс
РЭГ – реоэнцефалография
СБС – сердечно-болевой синдром
СМП – среднемолекулярные пептиды
Ст – стенокардия
ТГ – триглицериды
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
ФК – функциональный класс
ХЛ – хемилюминесценция
ХС – холестерин
ЧМТ – черепно-мозговая травма

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Атеросклероз является, пожалуй, основным видом патологии, встречающимся в пожилом и старческом возрасте, основной причиной различных заболеваний (ишемическая болезнь сердца и мозга, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей и т.д.) и ведущей причиной преждевременной смерти. Совершенно несомненна, поэтому, необходимость изучения клиники и течения атеросклеротической патологии и разработки способов лечебного и профилактического воздействия на человеческий организм, способных замедлить или даже предотвратить прогрессирование атеросклероза.

Традиционно проблемой атеросклероза сегодня занимаются врачи самых различных специальностей - терапевты, кардиологи, невропатологи, хирурги, психиатры и многие другие. Этот принцип привел к высокому профессионализму в отношении диагностики и лечения ряда определенных, локализованных атеросклеротических процессов. Но нередко, особенно в пожилом и старческом возрасте, мы имеем дело уже с полиорганными, системными, тотальными, организменными атеросклеротическими поражениями. Исходя из принципа единства человеческого организма, возможно предположить, что сосудистая патология одного органа или системы может провоцировать клиническую манифестацию или неблагоприятное развитие атеросклеротического процесса в других органах. Естественно, что лечить подобного рода больных с полиорганными атеросклеротическими поражениями, да еще находящимися на различных стадиях развития, трудно. Также трудно составить общее представление о подобного рода полиорганном атеросклеротическом поражении с учетом бывшей, настоящей и предполагаемой динамики развития патологического процесса, приоритетности в лечении и профилактике. Необходимым поэтому представляется изучение атеросклероза не на органном, а на организменном уровне, то есть как целостной патологии, поражающей практически всю сосудистую сеть человеческого организ-

ма. Хотелось бы выделить не только ведущие "мишени" атеросклероза, которыми, вероятно, являются сосуды сердца, головного мозга и нижних конечностей (Бурцев Е.М., 1991,1998; Барац С.С., 1995; Сумароков А.Б., 1996, 1997; Кошкин В.М., 1998; Roberts J.S., Straus R., 1965; Scheibel M. et al., 1985; Pyorala K. et al., 1994, и др.), но и динамические взаимоотношения между этими органами-"мишенями", вероятную последовательность их поражения и развития в них атеросклеротического процесса. С учетом наличия на сегодняшний день огромного количества методов, способов, средств лечения локализованных атеросклеротических поражений и насущной необходимости лечить одновременно несколько нозологий, связанных с атеросклерозом, ставится вопрос о разработке и использовании наиболее универсальных и эффективных способов терапии полиорганного атеросклеротического процесса. Затронутые проблемы до сего времени остаются в значительной степени нерешенными, и это создает трудности как в диагностике, так и в лечении и прогнозировании атеросклероза у представителей различных возрастных групп при наличии у них распространенного атеросклеротического поражения.

Цель исследования. Определить клиническую динамику, патогенетические аспекты, диагностические критерии полиорганного атеросклероза у представителей различных возрастных групп, разработать конкретные схемы лечения при использовании минимума терапевтических мероприятий.

Задачи исследования.

1. Изучение динамики клинического развития атеросклеротического процесса у больных среднего и пожилого и старческого возраста, страдающих одновременно ишемической болезнью сердца, ишемической болезнью мозга (цереброваскулярной болезнью) и ишемической болезнью нижних конечностей (облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей).

2. Изучение взаимоотношений клинко-лабораторных и клинко-инструментальных показателей у больных разного возраста с различными вариантами и стадиями полиорганных атеросклеротических поражений.

3. Определение роли гиперлипидемии, процессов перекисного окисления липидов, уровня эндогенной интоксикации, состояния мозгового кровообращения, кровотока в сосудах нижних конечностей и ряда других показателей в патогенезе и клиническом течении полиорганного атеросклероза у представителей различных возрастов.

4. Выделение значения отдельных патогенетических факторов, ответственных за развитие полиорганного атеросклеротического поражения в различном возрасте и при разной длительности заболевания.

5. Определение сравнительной эффективности медикаментозных и немедикаментозных (гипокситерапия, плазмаферез) методов лечения больных с полиорганными атеросклеротическими поражениями, разработка способов комплексного лечения подобного рода пациентов.

Научная новизна работы. Показана последовательность развития отдельных локализованных форм атеросклеротических поражений, определены взаимоотношения между показателями и стадиями клинической динамики атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), вариантами ишемической болезни сердца (ИБС), функциональными классами (ФК) стенокардии, стадиями облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (ОААНК). Определена приоритетность центральной нервной системы и сосудов сердца в манифестации атеросклероза по отношению к сосудам нижних конечностей, хотя клинические "акценты" могут смещаться, в том числе и в динамике, в сторону преобладания в клинике патологических проявлений со стороны того или другого пораженного атеросклерозом органа. В целом же имеет место взаимозависимость негативной динамики одной из локализаций атеросклероза с утяжелением клинических или субклинических проявлений заболевания со стороны других органов.

Развитие и течение полиорганного атеросклероза различно в зависимости от возраста больных и длительности заболевания. Если среди пациентов молодого и среднего возраста в формировании и развитии атеросклероза прослеживается ведущая роль дислипидемий, повышения уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижения сосудистой реактивности, то в пожилом и старческом возрасте значение данных факторов падает.

Целостность и единство атеросклеротического процесса подтверждаются и тем, что результаты инструментальных исследований (доплеросонографии, реовазографии) пораженных атеросклерозом сосудистых бассейнов отдельных органов прямо зависят от состояния других органов, также пораженных атеросклерозом.

Показано, что закрытая черепно-мозговая травма (ЧМТ) не только является фактором риска в отношении развития атеросклероза, причем манифестно совершенно не обязательно церебрального, но через 5 - 10 лет после перенесенной травмы таких больных следует уже рассматривать как пациентов, страдающих атеросклерозом.

Гиполипидемическая терапия фибратами у больных пожилого и старческого возраста имеет более профилактическое, нежели лечебное значение, а рутинная терапия, не оказывая стойкого эффекта, даже усугубляет процессы старения за счет повышения уровня эндогенной интоксикации организма. Методами выбора становятся немедикаментозные средства (гипокситерапия, плазмаферез) с минимальной поддержкой лекарственными препаратами вазоактивного действия.

Возможно успешное лечение и профилактика дальнейшего развития полиорганного атеросклеротического процесса с использованием методов гипокситерапии, плазмафереза, способов комплексного лечения и профилактики с применением липидоснижающей терапии со стабилизирующим воздействием на коагуляционные свойства крови и одновременной "тренировкой" метаболизма.

Практическое значение. Показана необходимость комплексного обследования больного с любым манифестным клиническим вариантом атеросклероза как больного с предполагаемым полиорганным атеросклеротическим процессом; разработан диагностический алгоритм, доступный к использованию как в стационарных, так и в амбулаторно-поликлинических условиях и помогающий выработать тактику ведения подобного пациента.

Предложена схема обследования больного полиорганным атеросклерозом, позволяющая оценить взаимосвязь клинических, лабораторных и инструментальных данных с обязательным включением в эту схему определения показателей реактивности сосудов. Рекомендовано проведение комплексных инструментальных и лабораторных обследований пациентам, перенесшим закрытую травму мозга и являющихся группой риска по атеросклерозу, через 5 и более лет после травмы, с целью раннего выявления начальных атеросклеротических изменений в различных органах.

Показана необходимость проведения в динамике не только исследований липидного состава крови, но и уровня ПОЛ и среднемолекулярных пептидов (СМП), что позволяет наиболее адекватно контролировать эффективность и безопасность проводимой антиатеросклеротической терапии.

Предложены способы и схемы медикаментозной, немедикаментозной и комплексной терапии больных, страдающих полиорганным атеросклерозом. Показана эффективность включения в схему лечения атеросклероза немедикаментозных методов терапевтического воздействия (гипокситерапии, плазмафереза). Показана недостаточная эффективность применения большого количества лекарственных препаратов различного действия (полипрагмазии) и усугубление этим процессов патологического старения организма.

Положения, выносимые на защиту.

1. Любая, как манифестная, так и клинически явно превалирующая клинически локализация атеросклероза (ишемическая болезнь сердца, мозга, нижних конечностей) требует тщательного лабораторного и инструментального исследования состояния других органов-мишеней, так как атеросклероз всегда является полиорганным процессом и поражает сосудистую систему всего организма.

2. Гиперлипидемия становится ведущим фактором развития и прогрессирования атеросклероза только в относительно молодом возрасте. Гиперлипидемия в пожилом и старческом возрасте не определяет тяжесть и прогноз атеросклеротического процесса. Ведущая роль нередко переходит к фактору эндогенной интоксикации, которая определяется увеличением уровня содержания СМП в крови и провоцирует процессы патологического старения.

3. Определяющим фактором развития и прогрессирования атеросклероза в относительно молодом возрасте является не только гиперлипидемия, но и снижение сосудистой реактивности.

4. Лечение и профилактика полиорганного атеросклеротического поражения, особенно у представителей пожилого и старческого возраста, должны быть по возможности едиными, комплексными, с использованием необходимого минимума медикаментозных и немедикаментозных терапевтических методик, в том числе гипокситерапии и плазмафереза.

Апробация работы. Материалы диссертации были доложены на III Международном семинаре по вопросам пожилых "Самарские лекции" (Самара, 23 - 25 июня 1998 г.), на Областной научно-практической конференции "Актуальные проблемы кардиологии на пороге третьего тысячелетия" (Екатеринбург, 14 - 15 мая 1998 г.), на III Международной научно-практической конференции "Пожилкой больной. Качество жизни" (Москва, 1 - 2 октября 1998 г.), на Межобластной конференции "Актуальные вопросы геронтологии и гериатрии" (Екатеринбург, 19 июня 1997 г.), на Межобластной конферен-

ции "Геронтология и гериатрия, послевоенная медицина" (Екатеринбург, 18 июня 1998 г.), на Межобластной конференции "Геронтология и гериатрия" (Екатеринбург, 20 мая 1999 г.), на Первом Российском съезде геронтологов и гериатров (Самара, 20 - 24 июня 1999 г.), на научно-практической конференции "Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии" (Нижний Новгород, 4 октября 1999 г.), на заседании Проблемной комиссии Уральской государственной медицинской академии "Кардиология".

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 27 работ, в том числе 11 в центральной печати. Отдельными изданиями опубликованы учебно-методические пособия «Артериальная гипертония у пожилых» (Екатеринбург, 1998), «Артериальная гипертония и атеросклероз: принципы лечения, профилактика мозгового инсульта» (Екатеринбург, 1999).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 разделов, выводов, заключения, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 12 рисунками, 22 таблицами. Список литературы включает 208 отечественных и 122 зарубежных источника.

1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

АТЕРОСКЛЕРОЗА

(обзор литературы)

1.1. Общие положения

Заболевания, обусловленные атеросклерозом, и в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС), остаются наиболее частой причиной смерти мужчин старше 45 лет и женщин старше 65 лет во многих странах Европы (Перова Н.В., 1996). Атеросклероз является ведущей причиной смерти от фатальных инфарктов миокарда, ишемических инсультов и гангрены нижних конечностей в России, большинстве стран Западной Европы и США (Зырянов Б.Н., 1979; Котельников Г.П., Яковлев О.Г., 1995; Кошкин В.М. с соавт., 1993; Сусеков А.В., Кухарчук В.В., 1997; Kannel W.B. et al., 1979; Andres R. et al., 1985; Evans J.G., Williams T.F., 1992; Prati P. et al., 1993; Gotto A.M., 1995; Ferrara A. et al., 1997). В России в настоящее время смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 53% от общей смертности, и при этом 48,9% случаев смерти от болезней системы кровообращения обусловлено ИБС и 35,4% - цереброваскулярными заболеваниями (Арабидзе Г.Г., 1996; Бархатова В.П. с соавт., 1998; Манвелов Л.С. с соавт., 1998).

Атеросклероз - общее собирательное понятие, в основе которого лежит морфологический субстрат болезни (Чазов Е.И., 1998). Атеросклероз - самостоятельная нозологическая патология, т.е. заболевание, имеющее свои этиологию, патогенез и достаточно четко очерченную клиническую картину, которая зависит от стадии заболевания и преимущественной локализации атеросклеротического процесса (Барац С.С., 1995; Roberts J.S., Straus R., 1965).

Понятие "атеросклероз" ввел Lobstein в 1833 г. Тогда же были выдвинуты 2 гипотезы развития атеросклероза: теория Rokitansky - выпадение на стенках артерий "кровяного фибрина" и теория Virchow - нарушение питания интимы сосуда и ее набухание с дальнейшей белковой и жировой дегенера-

цией (цит. по А.Л. Мясникову, 1965). Н.Н. Аничков и С.С. Халатов (1912) получили экспериментальный атеросклероз у кроликов, получавших гиперхолестериновую диету. С тех пор основной теорией возникновения атеросклероза стала "липидная" (цит. по Е.И. Чазову, 1998). Но в 1980 г. R.F. Furchgott et M. Zavadzky открыли эндотелийзависимый релаксирующий фактор, что положило начало гипотезе первичной эндотелиальной дисфункции, а затем и многофакторной теории развития и прогрессирования атеросклероза как полиорганного, системного процесса (Грацианский Н.А. с соавт., 1994; Furchgott R.F., Zavadzki J.V., 1980; Reddy K.G. et al., 1994).

1.2. Патогенетические аспекты атеросклероза

В последние годы в мировой медицинской науке принято выделять 4 основных механизма развития и прогрессирования атеросклероза (Чазов Е.И., 1998): 1) нарушения липидного обмена; 2) изменение состояния сосудистой стенки; 3) наследственный генетический фактор; 4) нарушения рецепторного аппарата клетки.

Все эти 4 фактора достаточно тесно связаны друг с другом и постепенно, при их дальнейшем изучении, обрастают все новыми и новыми данными и гипотезами. Позволим себе кратко остановиться на каждом из 4 выделенных механизмов развития атеросклероза.

Нарушения липидного обмена. К основным факторам риска развития атеросклероза относят повышение содержания в плазме крови липопротеидов атерогенных классов низкой, промежуточной и очень низкой плотности (соответственно ЛПНП, ЛППП, ЛПОНП). Повышение уровня общего холестерина (ХС) в плазме, тем не менее, до сих пор считается главной причиной возникновения атеросклероза (Климов А.Н. с соавт., 1979; Чазов Е.И., Климов А.Н., 1980; Творогова М.Г. с соавт., 1996; Празднов А.А., 1998; Титов В.Н., 1998; Andres R. et al., 1982; Kjekshus J., Pedersen T.R., 1990; Evans J.G., Williams T.F., 1992; Meyer B.R., Riedenberg M.M., 1992; Pyorala K. et al., 1994; Dyker G. et al., 1997; Wewerling-Rijnsburger A.W.E. et al., 1998). ХС - это вто-

ричный циклический одноатомный спирт, который становится компонентом липидов только после его окисления, этерификации (Титов В.Н., 1997, 1998). ХС в крови циркулирует в виде липопротеидов с подразделением их в зависимости от физико-химических свойств на такие классы, как ЛПНП (60 - 75% от общего ХС), ЛПВП (20 - 30 %), ЛПОНП (10 - 15 %) и ЛППП (5 - 10 %). ЛПОНП служат переносчиками жирных кислот и синтезируемого в печени ХС к периферическим клеткам, и, следовательно, их повышенное содержание предрасполагает к отложению ХС в периферических тканях и стенках артерий (Климов А.Н., 1980; Кухарчук В.В., 1996; Сидоренко Б.А. с соавт., 1996; Титов В.Н., 1998; Seiler C. et al., 1993). ЛПОНП и ЛПНП, попадая в гладкомышечную клетку артериальной меди при гиперхолестеринемии, накапливаются в интиме, вызывая тем самым структурные изменения артерий, нарушение их сократительной способности и, в свою очередь, изменение реологических свойств крови, повышение уровня фибриногена, способствуя агрегации тромбоцитов и приводя к тромбообразованию (Климов А.Н. с соавт., 1979; Бардин А.И., 1981; Барац С.С. с соавт., 1992; Барац С.С., 1995; Нагорнев В.А., 1995; Сусеков А.В., 1995; Byrne C.B. Wild S., 1996; Tridouilloy C., Peltie M., 1998). Повышение содержания ХС в крови, которое происходит от 20 к 50 годам, связано с возрастным увеличением ХС ЛПОНП (Вихерт А.М., Жданов В.С., 1976; Бисярина В.П. с соавт., 1986; Кухарчук В.В. 1996; Nachtigall L.E., Nachtigall L.B., 1990). ЛПВП, наоборот, захватывают ХС из периферических клеток и транспортируют его в печень, которая осуществляет элиминацию ХС из организма с желчью с окислением его в желчные кислоты. Дислипидемии с повышением содержания ХС, входящего в состав ЛПНП и ЛПОНП и соответственно общего ХС и ТГ, являются факторами повышенного риска заболеваний, связанных с атеросклерозом (Сусеков А.В., Кухарчук В.В., 1997; Castelli W.P. et al., 1981; Kannel W.B. et al., 1988). В развитии и прогрессировании атеросклероза играют роль атерогенный профиль липопротеидов, повышенная концентрация ЛП(а), нарушения со

стороны свертывающей и противосвертывающей систем крови (Ежов М.В. с соавт., 1997; Титов В.Н., 1997; Ежов М.В. с соавт., 1999; Jurgens G. et al., 1993; Donazzan S. et al., 1995; Imbastaro T. et al., 1997). Напротив, при повышении уровня ХС ЛПВП была выявлена более низкая заболеваемость ИБС (Оганов Р.Г., 1996; Грацианский Н.А., 1994; Gotto A.M., 1995; Gotto A.M., 1998). С другой стороны, не установлена прямая корреляционная связь между уровнем ХС и атерогенных классов ЛП в сыворотке крови и частотой развития нарушений мозгового кровообращения (Бардин А.И., 1991; Бурцев Е.М., 1991; Сумароков А.Б. 1996; Бархатова В.П. с соавт., 1998; Мартынов Ю.С. с соавт., 1998; Dombovy M.L. et al., 1986; Dyker G. et al., 1997), хотя некоторые авторы предполагают обратное (Byrne C.B., Wild S., 1996; Nguyen T.T. et al., 1997). Возможно связать уровень ХС в сыворотке крови и прогрессирование облитерирующих артериопатий нижних конечностей (Кошкин В.М., Хаев С.Х., 1994; Кошкин В.М., 1998; Fulop T. et al., 1989), так как доказано, что, если до 50 лет содержание липидов в сосудистой стенке верхних и нижних конечностей примерно одинаково, то к 70 годам повышается более чем в 2 раза в сосудистой стенке артерий нижних конечностей (Бисярина В.П. с соавт., 1986). Предполагаются корреляционные связи между развитием атеросклеротического поражения церебральных сосудов и уровнем ЛПВП (Poli A. et al., 1988; Rubens J. et al., 1988; Lusiani L. et al., 1990).

Также нельзя забывать о роли ХС в жизнедеятельности клеток: показано, что, с одной стороны, накопление ХС в нейрональных мембранах изменяет их структуру и способность к передаче импульса, с другой стороны, может защитить ткани от окислительного стресса (Simonian N.A., Coyle J.T., 1996; Joseph J.A. et al., 1997).

Клиническая симптоматика атеросклероза развивается в случаях частичного или полного закрытия атеросклеротической бляшкой просвета артерий (коронарных, мозговых, нижних конечностей), спазма пораженного сегмента сосудистой стенки, тромбоза артерии в области атеросклеротиче-

ской бляшки. В атерогенном периоде "рыхлая", "мягкая" атеросклеротическая бляшка богата липидами и инфильтрирована макрофагами. Зрелая стабильная бляшка отграничена от просвета сосуда фибромускулярной тканью, содержит много коллагена и кальция (Сусеков А.В., 1995; Перова Н.В., 1996; Сидоренко Б.А. с соавт., 1996).

Нормализация уровня липидов стабилизирует фиброзную капсулу атеросклеротической бляшки, снижает ее сопротивляемость разрыву и препятствует локальному тромбозу (Кобалава Ж.Д., 1996; Сидоренко Б.А., 1996; Аронов Д.М., 1997). Многие авторы связывают отдельные клинические варианты атеросклероза с известными, классифицированными ВОЗ (1970) пятью видами дислипидемий (Аронов Д.М. с соавт., 1996; Оганов Р.Г., 1996; Farnier M. et al., 1992; Farnier M. et al., 1994, и др.)

Изменение состояния сосудистой стенки. "Липидную" теорию атеросклероза и теорию "ответа на повреждение сосудистой стенки" необходимо рассматривать совместно, так как атерогенез является комплексным процессом. Предположительно, дисфункция эндотелия сосудов предшествует атеросклеротическим изменениям в них (Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А., 1998). Окисленный ХС ЛПНП и повышение артериального давления (АД), а также курение, в настоящее время считаются главными причинами дисфункции эндотелия (Грацианский Н.А. с соавт., 1994; Иванова О.А. с соавт., 1997; Мартынов А.И. с соавт., 1997; Соболева Г.Н. с соавт., 1997; Сергиенко В.Б. с соавт., 1999; Panza J.A. et al., 1990; Vanchoutte P.M., 1991; Casino P.R. et al., 1993; Leung W.H et al., 1993; Taddei S. et al., 1993; Reddy K.G. et al., 1994; Masaki T., 1995). Снижение активности образования липолитических ферментов в эндотелии ускоряет инфильтрацию сосудистой стенки липидами (Чазов Е.И., Климов А.Н., 1980; Бисярина В.П. с соавт., 1986). Исследования нарушения регуляции сосудистого тонуса при гиперлипидемии легли в основу концепции, согласно которой извращенная вазомоторная реакция эндотелия, проявляющаяся либо в виде спазма артерии, либо в виде отсутствия какой-

либо сосудистой реакции, представляет собой инициальный этап развития атеросклероза (Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А., 1998; Гогин Е.Е. с соавт., 1999; Furchgott R.F., Zavadzki J.V., 1980; Pohl U. et al., 1986; Zeiher A.M. et al., 1991; Quyyumi A.A. et al., 1992; Joannides R. et al., 1995; Selwyn A., 1997;). Также на функцию и реактивность эндотелия влияют и процессы старения организма (Bilato G., Crow M.T., 1996).

Наследственный фактор. Следует отдельно рассматривать наследственный фактор в отношении атеросклероза в целом и в отношении дислипидемий. В основе наследственной (семейной) гиперхолестеринемии лежит обусловленный мутацией генов недостаток рецепторов к ЛПНП, вследствие чего отмечается высокое содержание ХС, ЛПНП и ЛПОНП в плазме крови; семейная гиперхолестеринемия является одним из наиболее неблагоприятных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний (Лякишев А.А., 1996; Малышев П.П., Сусеков А.В., 1997; Метелица В.И., 1997; Petit D. et al., 1988). Также к синдромам с генетическими нарушениями липидного обмена относится так называемый метаболический синдром X (Моисеев В.С. с соавт., 1995; Bitker H.E. et al., 1996).

Нарушения рецепторного аппарата клетки; аутоиммунные нарушения. Развитию атеросклероза способствуют воспалительные, токсические, дегенеративные процессы в сосудистой стенке, повышение активности рецепторов ростового фактора (Чазов Е.И., 1998; Титов В.Н., 1998; Lange L.G., Schreiner G.F., 1994). В возможном генезе атеросклеротического поражения немаловажную роль играет иммунный ответ организма с формированием аутоантител. Предположительное формирование "неоантигена", т.е. аутоиммунного комплекса "липопротеид-плюс-антитело", позволяет рассмотреть атеросклеротический процесс как процесс эндотоксический, или аутоиммунное воспаление (Климов А.Н., 1986; Ланкин В.З., Вихерт А.М., 1989; Нагорнев В.А., 1995; Уразгильдеева С.А. с соавт., 1997). В состав таких комплексов в качестве антигена входят ЛПНП и ЛПОНП. Появление у липопротеидов

аутоантигенных свойств является результатом их модификации и перекисного окисления (Титов В.Н., 1998). В артериях, пораженных атеросклерозом, вырабатывается повышенное количество супероксидных радикалов кислорода, которые продуцируются макрофагами и компонентами сосудистой стенки (Auch-Schwelk W. et al., 1989). Формирование иммунного ответа ведет к развитию "окислительного стресса" (Петрович Ю.А., Гуткин Д.В., 1986; Simonian N.A., Coyle J.T., 1996). Косвенным подтверждением гипотезы расстройств иммуногенеза служит то, что в крови больных церебральным атеросклерозом с нарушениями мозгового кровообращения появляется значительное количество циркулирующих иммунных комплексов, отличающихся высоким уровнем ХС; в плазме крови пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, наблюдается та же картина (Акопов С.Э. с соавт., 1991; Уразгильдеева С.А. с соавт., 1997). Параллельно с этим снижается активность антиоксидательной системы (Давиденкова Е.Ф., Шафран М.Г., 1989; Сыркин А.Л. с соавт., 1998; Manson J.E., 1993). Увеличение субстрата окисления столь же существенно повышает относительное содержание ЛПНП (Грацианский Н.А., 1998; Никитин Ю.П. с соавт., 1998; Orie L., 1994), а липиднормализующие препараты выявляют выраженные антиоксидантные свойства (Ланкин В.З. с соавт., 1991; Дмитриев Л.Ф., 1995; Грацианский Н.А., 1998; Логачева И.В. с соавт., 1998).

Поражение сосудов по отношению к их калибру и локализации.

Атеросклероз - это хроническое заболевание с поражением крупных и средних артерий эластического типа с первоначальным повреждением их интимы и последующим распространением патологического процесса на среднюю и наружную оболочки артерий (Фролькис В.В. с соавт., 1964; Давыдовский И.В., 1966; Мясников А.Л., 1965; Вихерт А.М., Жданов В.С., 1976; Фролькис В.В., 1981; Чеботарев Д.Ф. с соавт., 1982; Фролькис В.В. с соавт., 1984; Бисярина В.П. с соавт., 1986; Чазов Е.И., 1998). Тем не менее, в последнее время предполагается, что в патологический процесс вовлекаются не только круп-

ные сосуды, но и сосуды системы микроциркуляции, с повышением частоты атеросклеротического стеноза сосудов в возрасте старше 60 лет (Жбанов И.В. с соавт., 1996; Сергиенко В.Б. с соавт., 1999; Armentano R. et al., 1995). Подтверждением этому могут служить случаи образования церебральных лакун, мелких лакунарных инфарктов головного мозга у пациентов, не страдающих артериальной гипертензией, но имеющих отчетливые клинические признаки атеросклеротического поражения сосудов мозга (Калашникова Л.А., 1988; Мякотных В.С. с соавт., 1996; Fisher C.M. et al., 1985; Fisher C.M., 1986).

1.3. Проблемы полиорганных атеросклеротических поражений

Атеросклероз является системным заболеванием, поэтому нередко, а в пожилом возрасте практически всегда, наблюдается сочетанное поражение сосудов различных бассейнов. С достаточной корреляционной вероятностью установлена связь между атеросклеротическим поражением систем коронарных и церебральных артерий, проявляющаяся клинически, как сочетание ИБС с проявлениями недостаточности мозгового кровообращения, либо же развитие ишемического инсульта у лиц с "мягко" протекающей артериальной гипертонией или другими расстройствами сердечной деятельности, обусловленными атеросклерозом (Зайцев Р.З. с соавт., 1976; Шмидт Е.В., Макинский Т.А., 1979; Ерохина Л.Г. с соавт., 1982; Лифшиц Ф.И., Василенко Ф.И., 1983; Янушко В.А., Савченко А.Н., 1988; Бурцев Е.М., 1991; Дубенко Е.Г., 1991; Шпрах В.В. с соавт., 1994; Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр.Г., 1996; Глезер Г.А., Глезер М.Г., 1996; Сумароков А.Б., 1997; Ковальчук В.В., 1998; Мартынов Ю.С. с соавт., 1997; Бархатова В.П. с соавт., 1998; Манвелов Л.С. с соавт., 1998; Боровкова Т.А., Мякотных В.С., 1999; Grosogeat Y., 1985; Hennerici M. et al., 1985; Scheibel M. et al., 1985; Norrving B., Nillson B., 1986). Нередко коронарная болезнь сердца протекает в сочетании с клинически бессимптомным атеросклерозом мозговых артерий, проходящими эпизодами ишемии мозга, и наоборот, безболевая ишемия миокарда сопутствует клиническим и

морфофункциональным проявлениям острых и хронических расстройств мозгового кровообращения (Долгов А.М., Стадников А.А., 1994; Яхно Н.Н. с соавт., 1995; Howard G. et al., 1990; Dumas R. et al., 1990; Heiss G. et al., 1992). Показано даже, что гораздо интенсивнее нарастают психические расстройства, особенно личностные изменения у больных при сочетанной патологии коронарных и экстра- и интракраниальных сосудов, то есть при полиорганном атеросклеротическом процессе (Бардин А.И., 1991; Мелик-Пашаян М.А., Сукиасян С.Г., 1993; Верещагин Н.В. с соавт., 1995; Медведев А.В., 1995; Berrios G.E., Brook P., 1985; Jablensky A., 1986; Ames D. et al., 1990; Broadhead J., Jacoby R., 1990). Также маловероятно развитие локализованного атеросклеротического процесса только в сосудах нижних конечностей. Многие исследователи утверждают, что, как правило, облитерирующие атеросклеротические поражения сосудов нижних конечностей сочетаны с ИБС, поражением брахиоцефальных ветвей дуги аорты и протекают более тяжело клинически и с большими осложнениями (Покровский А.В., 1979, 1992; Хлызов В.И., 1991; Кошкин В.М. с соавт., 1993; Дроздов С.А., 1998; Кириченко А.А., 1999; Prati P. et al., 1993). Показано, что больные с более значительным утолщением интимы сонных артерий имеют и более высокий риск одновременного развития таких осложнений атеросклероза, как инфаркт миокарда и ишемическое поражение белого вещества головного мозга, что было установлено при анализе данных, полученных методом магнитного резонанса (Bots M.L. et al., 1993). Считается, что атеросклероз артерий нижних конечностей, клинически достигший стадии "перемежающейся хромоты" становится одним из ведущих факторов риска развития церебральных осложнений атеросклеротического процесса (Тимонина Е.А. с соавт., 1999; Puska et al., 1981; Weitz J.I. et al., 1996). При доплеросонографическом исследовании сосудов головы и шеи у больных ИБС с клиническими проявлениями стенокардии были выявлены различные варианты изменений реактивности церебральных сосудов даже при отсутствии клинических признаков цереброваску-

лярной патологии (Лелюк С.Э. с соавт., 1995; Казаков Я.Е. с соавт., 1999; Hennerici M. et al., 1985; Poly A. et al., 1988). Также имеются указания на наличие так называемых клинически "немых" очагов размягчения головного мозга, случайно выявляемых при компьютерно-томографическом или ядерно-магнитнорезонансно-томографическом исследовании больных, длительно страдающих ИБС (Дамулин И.В., Яхно Н.Н., 1993; Мякотных В.С. с соавт., 1996; Vots M.L. et al., 1993). Сосудистая церебральная патология может существовать до определенного времени латентно, а сосудистые же заболевания сердца способствуют ее клинической манифестации либо в острой, либо в медленно прогрессирующей, хронической форме (Габашвили В.М. с соавт., 1978; Угрюмов В.М. с соавт., 1984; Мякотных В.С., Антюфьев В.Ф., 1991; Sulcava R., Ercinjutti T., 1987). Американские исследователи S. Sirna et al. (1990) считают, что нередко скрытая или "тихо" протекающая ишемия миокарда сосуществует с сосудисто-мозговыми нарушениями. По мнению этих авторов, даже смертность при всех формах ишемических сосудисто-мозговых нарушений связана преимущественно с болезнью коронарных артерий. С другой стороны, одновременное развитие острой, обусловленной полиорганным атеросклерозом сосудистой патологии головного мозга и миокарда (инфаркт и инсульт) - явление достаточно редкое, по частоте не превышающее 2,4% (Мякотных В.С. с соавт., 1996; Komrad M. et al., 1984).

1.4. Современное состояние проблемы лечения атеросклероза

Общие принципы современного лечения атеросклероза направлены на нормализацию кровотока по уже пораженным атеросклерозом артериям и на предупреждение дальнейшего прогрессирования атеросклеротического процесса. Исходя из данной предпосылки, они состоят в сочетанном использовании средств, воздействующих на патогенетические звенья атеросклеротического процесса (снижение уровня атерогенных липидов в крови с одновре-

менным повышением уровня ЛПВП) и вазоактивной (сосудорасширяющей, реологической, антикоагуляционной, антиагрегантной) терапии.

Липидснижающей терапии посвящено достаточно много исследований (Перова Н.В., 1996; Метелица В.И., 1987, 1996, 1997; Мартынов А.И., 1997; Смоленская О.Г., Барац С.С., 1997; Мазур Н.А., 1998; Petit D. et al., 1988; Oro L. et al., 1992; Rifkind B.M., Segal P., 1983; Kjekshus J., Pedersen T.R. 1995; Ryogala K. et al., 1994, и многие др.). Нормализация уровня липидов крови вызывает не только стабилизацию атеросклеротического процесса, но и возможный регресс уже имеющихся изменений в интима артерий и уменьшение эндотелиальной дисфункции сосудистой стенки. Липиднормализующая терапия (как медикаментозная, так и немедикаментозная) положительно влияет на свертывающую систему крови, приводя к улучшению кровотока, стабилизации "рыхлых" атеросклеротических бляшек и предотвращению тромбообразования (Астафьева И.А. с соавт., 1996).

В настоящее время к липиднормализующим средствам такого полинаправленного, сочетанного действия относят 4 класса препаратов: статины (Грацианский Н.А., 1994, 1997; Глезер М.Г., 1996; Сидоренко Б.А. с соавт., 1996; Ивлева А.Я., 1997; Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., 1999; Смоленская О.Г., Барац С.С., 1997), фибраты (Лякишев А.А., 1996; Сусеков А.В., 1996; Frick M.N. et al., 1987; Bruckert E. et al., 1988; Farnier M. et al., 1994) производные никотиновой кислоты (Смоленская О.Г. с соавт., 1999; Gotto A.M., 1998), энтеросорбенты (Blancenhorn D.H. et al., 1993). Учитывая возможность недостаточной клинической или лабораторной динамики атеросклеротического процесса, эти лекарственные средства возможно применять в сочетании друг с другом (Аронов Д.М. с соавт., 1996).

Липиднормализующая терапия эффективна при атеросклерозе любой локализации, имеются данные о замедлении прогрессирования атеросклеротического процесса или даже обратном его развитии в бедренных и сонных

артериях (Blankenhorn D.H. et al., 1993; Crouse J.P. et al., 1995), при облитерирующих артериопатиях нижних конечностей (Кошкин В.М., 1998).

Проблематично применение липидоснижающих препаратов у пожилых больных с развитием у них полиорганного атеросклеротического процесса, так как уровень сывороточного ХС у подобных пациентов прогрессивно снижается с возрастом (Липовецкий Б.М., Мирер Г.И., 1998; Kreisberg R.A., Kasim S., 1987; Kasim S., 1987) и, наоборот, отмечены положительные корреляции между повышенным уровнем ХС у глубоких стариков и увеличением продолжительности их жизни (Fulop T. et al., 1989; Donazzan S. et al., 1995; Ferrara A et al., 1997; Joseph J.A. et al., 1997; Wewerling-Rijnsburger A. W.E. et al., 1998; Fried L.P. et al., 1999). Также при снижении уровня холестерина в сыворотке крови возрастает риск бронхолегочных и онкологических осложнений (Agner E., Hansen P.F., 1983; Hazzard W.R., 1989), а значительное число побочных реакций ограничивает применение липиднормализующих препаратов у пожилых лиц (Глезер М.Г., 1996; Метелица В.И., 1996; Галкин Р.А. с соавт., 1999; Лазебник Л.Б., 1999; Bouÿrier P. et al., 1990).

Антиоксидантная терапия. Попытки медикаментозного воздействия на атеросклеротический процесс не ограничиваются применением только липиднормализующих препаратов. В последние годы в медицинской практике активно испытываются антиоксиданты. Предполагается, что антиоксиданты ингибируют окислительную модификацию ЛПНП, снижая тем самым активацию "окислительного стресса" и способствуя регрессу атеросклеротического процесса (Грацианский Н.А., 1998; Сыркин А.Л. с соавт., 1998; Мещанинов В.Н., 1999; Lethem R., Ogle M., 1997). Природными антиоксидантами являются эстрогены, на что указывает более позднее развитие атеросклеротических проявлений у женщин, в основном в постклимактерическом периоде (Дмитриев Л.Ф., 1995; Грацианский Н.А., 1997; Gilligan D.M. et al., 1994). В исследованиях R.Virmanì et al. (1991), A. Avolio et al. (1994) показано, что менее атеросклероз выражен у представителей восточной группы националь-

ностей - японцев, китайцев. Это в определенной степени объясняют употреблением в пищу антиоксидантов-флавоноидов, и, в частности, зеленого чая.

Антитромботическая терапия. Препараты, обладающие антитромботической активностью, применяются с 60-х г.г. (Мясников А.Л., 1965). Уменьшая агрегацию тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота) и несколько повышая фибринолитические свойства крови (гепарин, тиклопидин), эти лекарственные средства могут оказывать и опосредованное гиполипидемическое действие. Инактивация циклооксигеназы и подавление синтеза простагландинов, простаглицлинов и тромбоксанов, избыток которых способствует усугублению дисфункции эндотелия, выводят эти препараты на одно из первых мест в лечении заболеваний, сопряженных с атеросклерозом (Аронов Д.М., 1999; Oka S., 1981; Bouthier J.D. et al., 1986).

Антагонисты кальция - блокаторы медленных кальциевых каналов L-типа (Алмазов В.А., Шляхто Е.В., 1996; Fleckenstein A. et al., 1983; Pool P.E. et al., 1985; Lichtlen P.R. et al., 1987; Djian Y. et al., 1990; Thiercelin J.F., 1990; Hu S., Kim S.H., 1993) и **ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента** (Грацианский Н.А., 1998; Чумаченко П.В., 1998; Van Merode T. et al., 1990; Plante G.E., 1994; Judy W.M., Cheng a Mimi N. Ngo, 1996) способствуют улучшению функции эндотелия и улучшению реактивности сосудистой стенки, стабилизируют атеросклеротические бляшки за счет удаления из них липидов и макрофагов, а также уменьшают агрегацию тромбоцитов. Для коррекции дислипидемий в последние годы делаются попытки применить и препараты магния (Шилов А.М. с соавт., 1998).

Тем не менее, как гиполипидемические, так и антитромботические, вазоактивные средства признаны неэффективными в случаях генетически обусловленной гиперхолестеринемии, а также при повышении в сыворотке ЛП(а), считающегося одним из самых атерогенных факторов возникновения не только ИБС, но и цереброваскулярной патологии (Сумароков А.Б., 1996;

Ежов М.В. с соавт., 1998; Koltringer P., Jurgens G., 1985; Zenker G. et al., 1986; Jurgens G. et al., 1993).

Немедикаментозные средства лечения, гипокситерапия. Из немедикаментозных средств лечения и предотвращения прогрессирования атеросклероза на сегодняшний день активно используются такие факторы, как диета, физическая активность, прекращение курения; им активно помогает психотерапевтическое воздействие (Мясников А.Л., 1965; Оганов Р.Г. с соавт., 1990; Оганов Р.Г., Перова Н.В., 1990; Барац С.С., 1995; Еникеева Н.А. с соавт., 1999; Иванов А.Н. с соавт., 1999; Arntzenius A.C., Kromhout D., 1985; Ornish D. et al., 1990). В последние годы появляется все больше сообщений о попытках использования таких видов лечения, как гипокситерапия.

Отмечено, что проживание в высокогорье при постоянном вдыхании атмосферного воздуха с пониженным парциальным давлением кислорода является одним из факторов долголетия и снижения риска возникновения и прогрессирования атеросклероза и связанной с ним сердечно-сосудистой и церебральной патологии (Чеботарев Д.Ф. с соавт., 1969, 1979; Асанакунуова Э.А., Тыныбеков А.Т., 1986; Караш Ю.М. с соавт., 1988; Казанцева Н.В. с соавт., 1994; Стрелков Р.Б., 1994). На сегодняшний день теоретическая основа гипокситерапии при атеросклерозе может быть представлена следующим образом (Меерсон Ф.З., 1981; Караш Ю.М. с соавт., 1988; Потиевская В.И., 1991; Агаджанян Н.А. с соавт., 1997; Стрелков Р.Б., Чижов А.Я., 1998): снижение общей резистентности организма у больных полиорганным атеросклерозом может быть компенсировано протекающим параллельно с этим понижением уровня катаболических процессов и потребления кислорода; при этом терапевтический эффект гипокситерапии основан на ее иммуномодулирующем воздействии, связанном с нормализацией гуморального иммунитета за счет снижения содержания в крови циркулирующих иммунных комплексов и сыровоточных иммуноглобулинов; увеличения содержания В-лимфоцитов и снижения Т-лимфоцитов; активации симпатoadреналовой системы и стиму-

лирующем влиянии на выброс в кровь вазодилататоров. Повышается продукция глюкокортикоидов и уменьшается соответственно этому уровень гистамина в сыворотке крови (Меерсон Ф.З., 1981; Воронцов В.А., 1989; Коркушко О.В., 1990; Чеботарев Д.Ф., 1990; Королева А.В. с соавт., 1996; Архипенко Ю.В., 1997; Ястребов А.П. с соавт., 1997; Мещанинов В.Н., 1999; Harman D., 1995; Rascusan R., Cicutti N., 1996). Получены данные о позитивных изменениях липидного спектра сыворотки крови больных, подвергавшихся воздействию периодической гипоксии (Мураталиев Т.М. с соавт., 1991; Тиньков А.Н. с соавт., 1999). Отсюда - успешные попытки, в том числе и произведенные в рамках подготовки данной работы, использования гипоксической тренировки организма в условиях нормального атмосферного давления для лечения пожилых пациентов с полиорганной атеросклеротической патологией (Мякотных В.С. с соавт., 1998). Используя гипокситерапию, можно сократить количество одномоментно воздействующих на организм больного лекарственных препаратов, что составляет основное положение гериатрической фармакологии (Хмелевская С.С., 1985; Метелица В.И., 1987, 1996; Дворецкий Л.Б., Кузнецова О.П., 1995; Мелентьев А.С. с соавт., 1995; Котельников Г.П. с соавт., 1997; Мякотных В.С. с соавт., 1997, 1998; Andres R., Bierman E.L., Hazzard W.R., 1985; Evans J.G., Williams T.F., 1992).

Плазмаферез в лечении атеросклероза. Плазмаферез (ПА) - экстракорпоральный эфферентный метод, применяемый для удаления вместе с плазмой токсических веществ, иммунных комплексов, избытка нормальных компонентов плазмы, также оказывающих эндотоксическое воздействие, и т.д. Идея отделения плазмы от эритроцитов была впервые практически осуществлена в 1914 году S. Abel, L. Rowntree, B. Turner. Использование ПА в лечебных целях предложено русским ученым Н.П. Михайловским еще в 1925г., но впервые в клинической практике ПА был применен I. Waldenstrom в 1944 г. при попытке лечения макроглобулинемии (цит. по Лопаткину Н.А., Лопухину Ю.М., 1989). Эффективность лечебного ПА зависит как от мето-

дики его проведения, так и от замещаемого объема плазмы. Вопрос о замене удаленной плазмы решается в зависимости от заболевания и биохимического состава крови пациента (Гаврилов О.К., 1984; Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М., 1989; Коновалов Г.А., 1991, Воробьев А.И. с соавт., 1994; Воробьев П.А., 1998; Гофман Е.А., 1999). Для восполнения объема удаляемой плазмы, поддержания онкотического давления крови, коррекции электролитных и белковых нарушений плазмозамещение производят донорской плазмой, высокомолекулярным декстраном в эквивалентном объеме, раствором альбумина, реологическими и солевыми растворами, физиологическим раствором, глюкозой; но удаление из организма до 1,5 литра плазмы требует плазмозамещения только солевыми растворами (Гаврилов О.К., 1984; Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М., 1989; Малышев П.П., Сусеков А.В., 1997). Суммарная частота осложнений с летальным исходом - 3 на 10 000 процедур (Коновалов Г.А., 1991), но, по данным П.А. Воробьева (1998), при технически правильном выполнении ПА осложнений, приводящих к смерти больного, нет.

Недостатком данной лечебной методики является удаление некоторых полезных компонентов плазмы: гормонов, витаминов, аминокислот, ЛПВП; снижение концентрации иммуноглобулинов может привести к развитию инфекции. Также при эксфузии 1,5 л плазмы концентрация лекарственных веществ в сыворотке крови снижается на 25 - 30 %, что требует их дополнительного введения после сеанса ПА (Кухарчук В.В. Арабидзе Г.Г., 1986; Коновалов Г.А., 1991; Аксенов В.А., 1998).

ПА, как и все другие эфферентные методы, всегда являлся одним из способов вспомогательного лечебного воздействия на организм и применялся при достаточно ограниченном перечне заболеваний и синдромов. Вне зависимости от вида патологии наиболее яркие клинические результаты при проведении ПА удавалось получить у пациентов с наиболее тяжелыми формами заболеваний, рефрактерными к медикаментозной терапии. Отмечено заметное повышение эффективности ПА при сочетании его с медикаментоз-

ным лечением, которое до этого не дало результатов (Малышев П.П. с соавт., 1991; Воробьев А.И. с соавт., 1994; Недоступ А.В. с соавт., 1996). До 70-х годов ПА использовался в основном при заболеваниях, важную роль в патогенезе которых играют циркулирующие иммунные комплексы или аутоантитела. В конце 70-х - начале 80-х гг. А.И. Воробьевым (цит. по П.А. Воробьеву, 1998) было предложено патогенетическое обоснование применения ПА при: 1) наличии в крови избытка нормальных ее компонентов; 2) повышенном биосинтезе аллоантител; 3) повышенном синтезе аутоантител, 4) наличии в крови избытка иммунных комплексов, а также 5) криоглобулинемии.

В последние годы появилось достаточно много сообщений о применении ПА при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, о разработке методов первичной и вторичной профилактики и лечения гиперхолестеринемий и сопряженных с ними атеросклероза и ишемической болезни сердца (Малая Л.Т. с соавт., 1991; Калинин Н.Н., 1994; Сусеков А.В., 1995; Корякова Н.Н. с соавт., 1996; Кухарчук В.В., 1996; Ибрагимов А.З., 1997; Гофман Е.А., 1999; Demant T, Seidel D., 1992). Тем не менее, механизм действия и выраженная эффективность лечебного прерывистого ПА при атеросклерозе остаются не вполне ясными. На основании последних представлений о механизмах развития и прогрессирования атеросклеротического процесса, возможно попытаться обосновать эту эффективность за счет следующих факторов.

Нормализация липидного состава и реологических свойств крови.

Еще в 1975 году G. Tompson (цит по Г.А. Коновалову, 1991) показал, что после проведения ПА достоверно уменьшается избыточная концентрация в плазме крови фибриногена, ХС, ЛП, ТГ на 35 - 60%. Положительные сдвиги в обмене липидов плазмы после проведения ПА характеризуются восстановлением соотношений липопротеидных фракций, нормализацией концентрации фибриногена плазмы крови, что снижает вязкость крови и агрегационную способность эритроцитов (Кухарчук В.В., Арабидзе Г.Г., 1986; Малая

Л.Т. с соавт., 1991). Активизация микроциркуляторного звена, деплазмирование эритроцитов, полное раскрытие капиллярного русла стимулируют коллатеральный кровоток и снижают гемодинамическую нагрузку на сердце и крупные сосуды. Кроме того, улучшение реологических свойств крови обусловлено коррегирующим влиянием ПА на процентное соотношение липидно-фосфолипидного спектра мембран эритроцитов, что способствует увеличению деформации клеток и восстановлению текучих свойств крови (Кириченко А.А. с соавт., 1990; Пантаева Н.Н. с соавт., 1997). Выявленные благоприятные изменения отмечаются сразу после окончания курса ПА и сохраняются в течение 1 - 3 месяцев (Соколов Е.И. с соавт., 1996). Все существующие методы ПА приводят к значительному снижению в плазме наиболее атерогенного ЛП(а). В отношении ЛП(а) до сих пор не разработаны другие способы эффективного медикаментозного воздействия (см. выше), поэтому единственной возможностью снизить его концентрацию продолжает оставаться лечебный ПА. Получены данные, что ПА при длительном и регулярном его применении способствует также регрессии ксантом и предотвращает прогрессирование атеросклероза в корне аорты, мозговых и коронарных артериях (Малышев П.П. с соавт., 1997; Zenker G. et al., 1986).

Иммунокоррекция и антитоксический эффект. Возможный механизм действия лечебного ПА при аутоиммунных заболеваниях связывают с удалением антигенов, антител, медиаторов воспаления, части циркулирующих иммунных комплексов, а также с нарушением образования аутоиммунных комплексов "антиген-плюс-антитело", элиминацией блокирующих антител, улучшением функции системы фагоцитирующих мононуклеаров (Мовшев Б.Е. с соавт., 1994; Лопухин Ю.М., 1996; Воробьев П.А., 1998). При попытке рассмотреть атерогенез как аутоиммунный процесс, действие лечебного ПА возможно объяснить опосредованным повышением активности антиокислительной системы, подавлением продукции цитокинов и свободных радикалов. Удаление части липидных комплексов, особенно ХС ЛПНП, не

только замедляет прогрессирование эндотелиальной дисфункции, но и способствует разрыву "порочного круга" окислительного стресса. Возможно даже, что ПА способствует удалению пока неизвестных структур, способствующих "запуску" и прогрессированию атеросклероза. Гемодинамический удар, которым является эксфузия крови, вливание плазмозаменителя и возврат деплазмированных эритроцитов вызывают активизацию общих защитных сил организма (Воробьев П.В., 1998), особенно системы клеточного иммунитета, реакцию адаптации с последующим изменением состояния рецепторного аппарата клеток. Также возможно изменение сродства рецепторов клеток к лекарственному препарату за счет деблокирования клеточных рецепторов, связывающих иммунные комплексы (Малышев П.П. с соавт., 1997), и после этой процедуры предположительно происходит улучшение функций каналов клеточных мембран. Подавляются при этом и воспалительные реакции (Дорофеев С.Б., 1991).

С учетом вышеизложенного становится достаточно понятным механизм противоатеросклеротического действия ПА и возможность его использования у больных с атеросклерозом.

Резюме. Несмотря на достигнутые успехи в изучении патогенеза и отдельных клинических проявлений атеросклероза, в литературе практически отсутствуют данные о последовательности поражения атеросклеротическим процессом отдельных органов и систем, о клинической манифестации отдельных, локализованных вариантов патологии на фоне уже длительно существующих и клинически проявляющих себя патологических процессов иных локализаций. Мало изучено применение всех ныне известных лечебных методик при сочетанном полиорганном атеросклеротическом поражении сосудов мозга, сердца, конечностей.

2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Собственные наблюдения

Наблюдался 161 больной (только мужчины) с полиорганным распространенным атеросклерозом. Критериями постановки диагноза полиорганного атеросклероза явилось клинически и инструментально подтвержденное одновременное атеросклеротическое поражение коронарных, церебральных артерий, артерий нижних конечностей, брахиоцефальных ветвей дуги аорты (сонные, позвоночные, подключичные артерии). Исходя из возрастного критерия, больные были подразделены на две основные группы. Практически все пациенты пожилого (старше 60 лет) и старческого (старше 75 лет) возраста (124 больных), составившие 1-ю основную группу наблюдений, имели I и II группы инвалидности, связанную с ранением или заболеванием, полученным при защите СССР, или по общему заболеванию. 2-ю основную группу составили 37 больных с аналогичной патологией (полиорганный атеросклероз), но в возрасте от 35 до 57 лет. Данные пациенты также, как и представители 1-й основной группы, лечились в условиях стационара Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн с 1996 по 1999 гг. Все больные (100%) пожилого и старческого возраста лечились в стационаре госпиталя в период наблюдения не менее 2 раз. Также дважды за период наблюдения лечились в стационаре 28 (75,68%) из 37 больных более молодого возраста. Длительность катамнестического наблюдения, начиная с момента первичного обследования в рамках данной научной работы, составила от 1 до 3-х лет, а длительность клинического наблюдения в условиях госпиталя (по данным амбулаторных карт, историй болезни предыдущих госпитализаций) – до 40 лет.

При отборе пациентов для исследования критериями исключения явились:

1. выявленные злокачественные новообразования или операции по поводу этой патологии в анамнезе;
2. заболевания системы крови, в том числе анемии;
3. наличие застойной сердечной недостаточности 3-го и более 3-го ФК (по NYHA, Нью-Йорк, 1964);
4. болезнь Альцгеймера;
5. хроническая почечная недостаточность более второй стадии.

Такие строгие критерии исключения обоснованы тем, что при клинических проявлениях вышеперечисленных заболеваний они же и выступают на "первый план", изменяя клиническую картину полинозологии в целом и требуя иных, нежели при полиорганном атеросклерозе, методов терапевтической коррекции.

Мы целенаправленно не включали в основную группу наблюдений тех пациентов, которые в течение менее года перед началом нашего исследования переносили острую сосудистую катастрофу (инфаркт миокарда, мозговой инсульт), а также больных, оперированных по поводу гангрены нижних конечностей; это вызвано не только стремлением к "чистоте эксперимента", но главным образом тем, что у этих больных имеют место иные подходы и методы медикаментозного и немедикаментозного воздействия.

Учитывая тот факт, что в анамнезе у подавляющего большинства больных основной группы наблюдений присутствовали указания на перенесенную в период Великой Отечественной войны закрытую травму головного мозга, решено было выделить группу сравнения. Данная группа включала 24 пациентов в возрасте от 32 до 39 лет, инвалидов Советской Армии, участников боевых действий на территории Афганистана, также перенесших закрытые черепно-мозговые травмы в сроки от 9 до 15 лет тому назад. Они поступали в стационар без указаний в направительном диагнозе на атеросклероз, хотя возможное развитие последнего нами предполагалось исходя из известных положений о провоцирующей роли травмы мозга в развитии раннего

атеросклеротического поражения (Мясников А.Л., 1965; Бурцев Е.М., Бобров А.С., 1986; Шток В.Н., 1987; Шогам И.И. с соавт., 1991; Мякотных В.С., 1994; и др.). Черепно-мозговые травмы у пациентов основной группы и группы сравнения были только закрытыми и, согласно Единой Международной классификации черепно-мозговой травмы (Коновалов А.Н. с соавт., 1985, 1987, 1988; Самотокин Б.А. с соавт., 1987; Волошин П.В., Шогам И.И., 1990), были представлены сотрясениями головного мозга и ушибами головного мозга легкой и средней степени тяжести, что удалось уточнить как анамнестически, так и на основании имевшейся военно-медицинской документации. Ведущим диагнозом у данной категории лиц были отдаленные последствия черепно-мозговой травмы с гипертензионным синдромом, а ведущими жалобами – головные боли, головокружения, ощущения шума в голове и в ушах, снижение памяти и работоспособности, нарушения сна. Данный список жалоб также мог указывать на наличие начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения (Шмидт Е.В., 1985), а не только на последствия черепно-мозговой травмы. Ни в одном наблюдении не прослеживалось значительно выраженной очаговой неврологической симптоматики, которую можно было бы связать с травматическим повреждением вещества головного мозга. Таким образом, общее количество наблюдений (основная группа и группа сравнения) составило 185. В таблице 2.1 представлено распределение больных по возрастным критериям.

Все исследования проводились на основе информированного согласия больных и в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993). Формирование возрастных групп произведено на основании классификации возрастных групп также в соответствии с требованиями ВОЗ (Чеботарев Д.Ф., 1990).

Таблица 2.1

Распределение больных по возрасту на момент начала наблюдения

Возраст больных (лет)	1-я основная группа (n = 124)	2-я основная группа (n = 37)	Группа сравнения (n = 24)
30 – 35		1 (2,7%)	7 (29,2%)
36 – 40		9 (24,3%)	17 (70,8%)
41 – 45		8 (21,6%)	
46 – 50		8 (21,6%)	
51 – 55		7 (18,9%)	
56 – 60		4 (10,8%)	
61 – 65	3 (2,4%)		
66 – 70	52 (41,9%)		
71 – 75	41 (33,1%)		
76 – 80	24 (19,4%)		
более 80	4 (3,2%)		
средний возраст	74,4 ± 0,36	45,6 ± 0,83	35,5 ± 0,43

Как уже указывалось, многие больные неоднократно лечились в госпитале еще до начала нашей работы. Поэтому в процессе обследования, диагностики, лечения и катамнестического наблюдения учитывались данные многочисленных исследований, проводимых в динамике на протяжении ряда лет, с неоднократным изучением историй болезни за предшествующие годы. За период наблюдения не умерло ни одного из наблюдавшихся больных. Инфаркт миокарда перенес 1 пациент 2-й основной группы наблюдений; ишемический инсульт развился у 1 больного 1-й основной группы. В таблице 2.2 представлены данные о длительности катамнестического наблюдения различных групп больных.

Определяющими факторами для диагностики полиорганного атеросклеротического процесса являлись клиничко-динамический и инструментальный. Варианты отдельных клиничко-нозологических характеристик больных – представителей основной группы (161 наблюдение) представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.2

Длительность катamnестического наблюдения

Время наблюдения	1-я основная группа (n = 124)	2-я основная группа (n = 37)	Группа сравнения (n = 24)
1 год	3 (2,4%)	2 (5,4%)	1 (4,2%)
от 1 до 2 лет	34 (27,4%)	4 (10,8%)	12 (50,0%)
от 2 до 3 лет	87 (70,2%)	31 (83,8%)	11 (45,8%)

Таблица 2.3.

Клинико-нозологическая характеристика наблюдений

(в сравнении по двум основным группам)

Диагноз, клиническая форма	1-я группа (n = 124)		2-я группа (n = 37)	
	п	%	п	%
ИБС(по Sampreaux L., 1976; ВОЗ, 1979)	124	100	37	100
стенокардия 1 ФК	0	0	0	0
стенокардия 2 ФК	24	19,4	29	78,4
стенокардия 3 ФК	69	55,6	6	16,2
стенокардия 4 ФК	5	4,0	0	0
аритмический вариант инфаркт миокарда в анамнезе	26	21,0	2	5,4
	12	9,7	2	5,4
ИБМ	124	100	37	100
а) Хроническое течение (ДЭ) по Е.В. Шмидту, 1985	121	97,6	36	97,3
1 стадия	0	0	18	48,6
2 стадия	113	91,1	19	51,4
3 стадия	11	8,9	0	0
б) Отдаленные последствия ОНМК	3	2,4	0	0
ОААНК (по Фонтейну)	124	100	37	100
1 стадия	0	0	18	48,6
2 стадия	95	76,6	19	51,4
3 стадия	29	23,4	0	0
4 стадия	0	0	0	0

У пациентов молодого и среднего возраста (2-я основная группа), страдавших полиорганным атеросклерозом, основные клинико-нозологические характеристики оказались несколько отличными от этих же характеристик представителей 1-й группы.

Имеются различия в стадиях и клинике развития атеросклероза. Возможно, это вызвано патогенетическими особенностями процесса в силу того, что у более молодых больных атеросклероз, хотя и является полиорганным, но только дебютирует, у пожилых же пациентов атеросклеротический процесс уже более выражен и представляется нам в своей развернутой клинической форме.

Вполне естественно, что у больных пожилого и старческого возраста, кроме ведущей патологии - полиорганного атеросклеротического поражения - имели место и различного рода сопутствующие заболевания, что представляет одну из основ клинической геронтологии (Давыдовский И.В., 1966; Чеботарев Д.Ф. с соавт., 1982; Коркушко О.В., 1980; Дворецкий Л.Б., Кузнецова О.П., 1995). Учитывая единство и целостность организма, их невозможно проигнорировать и не учесть взаимоотягочающего влияния. Основные варианты выявленной сопутствующей патологии представлены в таблице 2.4. У пациентов более молодого возраста (2-я основная группа) представление сопутствующей патологии в качественном отношении было несколько иным (не отмечалось гиперплазии предстательной железы, например), но в количественном практически соответствовало данным, полученным при исследовании представителей 1-й основной группы. Возможно, уже это в определенной степени подтверждает ведущую роль такой тяжелой патологии, каковой является полиорганный атеросклероз, а не исключительно возрастного фактора, в развитии полинозологических, полиорганных патологических процессов.

Таблица 2.4

Основные варианты сопутствующей патологии

Нозологическая форма	1-я основная группа (n = 124)		2-я основная группа (n = 37)		Группа сравнения (n = 24)	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
1.Артериальная гипертензия	124	100	37	100	2	8,3
а)изолированная систолическая	98	79,0	2	5,4	0	0
б)систолюдиастолическая	26	21,0	35	94,6	2	8,3
2.Миокардиодистрофия	0	0	0	0	22	91,7
3.Хронические обструктивные болезни легких	101	81,5	18	48,6	14	58,3
а)хронический обструктивный бронхит с ДН 1-2 ст.	82	66,1	18	48,6	13	54,1
б) с ДН 2-3 ст. и проявлениями хронической легочно-сердечной недостаточности	19	15,3	0	0	1	4,2
4.Заболевания желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы:	106	85,5	31	83,8	24	100,0
а)холециститы, холангиты	102	82,2	31	83,8	23	95,8
б)желчно-каменная болезнь	6	4,8	1	2,7	0	0
в)гепатиты вирусной этиологии	2	1,6	4	10,8	14	58,3
г)язвенная болезнь (вне обострения)	12	9,7	8	21,6	12	50,0
д)панкреатиты	62	50,0	19	51,4	12	50,0

Продолжение Таблицы 2.4

1	2	3	4	5	6	7
5. Заболевания костно-суставного аппарата (остеохондрозы, остеоартрозы)	124	100,0	37	100,0	24	100,0
6. Заболевания мочеполовой системы:	114	91,9	20	54,1	8	33,3
а) доброкачеств. гиперплазия предстательной железы	94	75,8	0	0	0	0
б) простатиты хронические	2	1,6	18	48,6	6	25,0
в) пиелонефриты, циститы	49	39,5	12	32,4	2	8,3
г) моче-каменная болезнь	14	11,3	2	5,4	1	4,2
7. Сахарный диабет II типа без инсулинопотребности	1	0,8	1	2,7	0	0
8. Отдаленные последствия черепно-мозговых травм	124	100,0	37	100,0	24	100,0

При отборе пациентов для наблюдения мы руководствовались тем, что атеросклероз являлся первичным по отношению к артериальной гипертензии (Мясников А.Л., 1965; Цфасман А.З., 1985). Отдаленные последствия закрытой черепно-мозговой травмы, разумеется, учитывались в качестве одного из основных факторов риска развития как атеросклероза, так и артериальной гипертензии. Но клинически у всех больных основных групп наблюдения на момент начала обследования данный диагноз мог звучать только в качестве сопутствующего, либо даже быть лишь анамнестическим фактом, так как преобладающий атеросклеротический процесс представлялся клинически совершенно несомненным.

2.2. Методы исследования

В процессе наблюдения все пациенты были неоднократно обследованы клинически. Клиническое наблюдение и обследование включало в себя, в первую очередь, тщательный и углубленный сбор анамнестических сведений в процессе личных бесед с больными, их родственниками, просмотр амбулаторных карт из поликлинических учреждений по месту жительства, амбулаторных карт участников войны Свердловского областного клинического госпиталя для ветеранов войн, архивных историй болезни, выписок, справок. При этом учитывались и сравнивались результаты первого и всех последующих обследований, так как одной из задач нашего исследования являлось исследование динамики клинических проявлений и развития полиорганного атеросклеротического процесса.

Объективное исследование производилось с максимальным акцентом на выявление патологии сердечно-сосудистой системы, определение нервно-психического статуса. В процессе наблюдения все пациенты (100%) были осмотрены терапевтом, невропатологом, хирургом, урологом, оториноларингологом, окулистом и другими специалистами. При постановке диагноза дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) по стадиям учитывались как результаты тщательного исследования неврологического статуса, так и наличие и выраженность психических расстройств. Все пациенты, поэтому, были осмотрены психиатром, которым верифицировались наличие и выраженность интеллектуально-мнестических, когнитивных, эмоциональных расстройств, деменции. Всем пациентам проводилось повторное экспериментально-психологическое тестирование с участием специалистов-психологов госпиталя. Данное исследование базировалось на методиках, которые в течение ряда лет используются в Свердловском областном клиническом психоневрологическом госпитале для ветеранов войн (Мякотных В.С., 1994; Семеновских С.В., 1999). В основе методик лежат классические принципы А.Р. Лурия (1970, 1974), включающие исследование памяти, внимания, эмоций, способ-

ности запоминания и воспроизведения цифр, слов, понятий в динамике. Основное внимание уделялось исследованию памяти: вербальный материал воспроизводился пациентом непосредственно после его предъявления ему, а затем после относительно короткой паузы (до 1 – 3 минут), которая не была заполнена какой-либо посторонней деятельностью ("пустая" пауза). В качестве символов выступали слова (простые существительные) и двузначные цифры. Мы использовали серии из 10 не связанных друг с другом смысловыми понятиями слов и 10 цифр, не складывающихся в один ряд. Признаками нормы являлись, во-первых, тот же порядок воспроизведения символов и, во-вторых, последовательное возрастание числа воспроизводимых элементов после "пустой" паузы. Как мы видим из таблицы 2.5, процесс запоминания и воспроизведения символов имел признаки нормы только у более молодых лиц (2-я основная группа и группа сравнения), а у пациентов 1-й основной группы выявлялись мнестические нарушения, не связанные с каким-либо грубым локальным повреждением мозга (что подтверждено данными неврологического и инструментального обследований).

Таблица 2.5

Данные первичного психологического тестирования

Группы пациентов	Средний возраст (лет)	Количество воспроизведенных символов			
		слова		цифры	
		сразу	после паузы	сразу	после паузы
1-я основная группа (n = 124)	74,4 ± 0,36	4 ± 0,06	3 ± 0,05	3 ± 0,05	2 ± 0,03
2-я основная группа (n = 37)	45,6 ± 0,83	5 ± 0,19	6 ± 0,22	4 ± 0,15	5 ± 0,19
Группа сравнения (n = 24)	35,5 ± 0,43	5 ± 0,27	7 ± 0,38	5 ± 0,27	6 ± 0,32

Также проводилось экспериментально-психологическое тестирование 51 (41,1%) пациента 1-й основной группы по разработанной нами анкете с

целью выявления психологических, личностных особенностей лиц старших возрастных групп, их социального статуса и степени заинтересованности в лечении (Мякотных В.С. с соавт., 1999). При этом определена очень низкая изначальная (на момент поступления в стационар) заинтересованность пожилых и престарелых пациентов в лечении. Преобладали установки на получение медико-социальной помощи (у 94,1% больных). Особенно негативно наши пациенты относились к новым, необычным для них методам лечения, в частности к плазмаферезу, гипокситерапии. Поэтому в процессе обследования приходилось использовать методы психологической коррекции (Эльштейн Н.В., 1983).

Всем 185 (100%) пациентам выполнены рутинные методы лабораторного и инструментального обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, флюорография органов грудной клетки. Флюорография ни в одном случае не выявила существенной патологии, но у всех пациентов, страдающих хроническими обструктивными болезнями легких определены признаки эмфиземы, пневмосклероза.

Электрокардиография (ЭКГ) в динамике выполнена всем пациентам на 3-канальных аппаратах Bioset (Германия) и FX-326U Cardimax (Япония) с записью 12 стандартных отведений по методике Einthoven-Goldberger-Wilson с последующей обработкой и сравнением результатов при помощи справочных пособий по электрокардиографии В.Н. Орлова (1984), Т.С. Виноградовой (1986), В.Л. Дощицина (1987). Больным молодого и среднего возраста в необходимых случаях для уточнения функционального класса стенокардии проводилась велоэргометрия. Результаты первичных ЭКГ обследований представлены в таблице 2.6.

Экстрасистолы в основном были наджелудочковыми одиночными с узким комплексом QRS и составили 48 (92,3%) от всех лиц 1-й основной группы с выявленным данным нарушением сердечного ритма; у лиц 2-й основной группы соответственно 20 (86,9%) и у лиц группы сравнения 20 (100%).

Таблица 2.6

Результаты первичных ЭКГ обследований

Группа наблюдения	а) Состояние сердечной мышцы					
	Гипертрофия желудочков (n = 152)		Гипертрофия предсердий (n = 62)		Постинфарктный кардиосклероз (n = 14)	
	п	%	п	%	п	%
1-я основная (n = 124)	121	97,5	49	39,5	12	9,7
2-я основная (n = 37)	30	81,1	9	24,3	2	5,4
Сравнения (n = 24)	1	4,2	4	16,6	0	0
б) Изменения сердечного ритма и проводимости						
	Экстрасистолия (n = 106)		Мерцательная аритмия (n = 27)		Атрио-вентрикулярные блокады (n = 15)	
1-я основная (n = 124)	52	41,9	26	20,9	1+14	12,0
2-я основная (n = 37)	23	62,1	1	2,7	0	0
Сравнения (n = 24)	20	83,3	0	0	0	0

Как следует из этой таблицы, у большинства больных основных групп преобладающими изменениями ЭКГ являлись различные гипертрофии, преимущественно левых отделов сердца (соответственно 102, т.е. 82,3% в 1-й группе, и 31, т.е. 83,8% во 2-й), а также нарушения ритма, что легко объясняется наличием у этих пациентов коронарного атеросклероза, затрагивающего проводящую систему сердца, и АГ. Не так однозначны нарушения ритма у больных группы сравнения. Их можно объяснить не только наличием миокардиодистрофий различного генеза (см. таблицу 2.4), но и нарушением функции центральных вегетативных регулирующих систем, связанной с пе-

ренесенной черепно-мозговой травмой (Шефер Д.Г., 1971; Вейн А.М. с соавт., 1981; Медведева М.В., Яхно Н.Н., 1994).

Суточное мониторирование сердечного ритма проводилось по методу Холтера на аппарате "Икар-М" (Россия) врачом-аритмологом госпиталя кандидатом медицинских наук Н.А. Лепихиной у 28 больных основных групп для верификации диагноза ИБС при неясно выраженном сердечно-болевом синдроме и при политопных нарушениях ритма различного генеза. При обследовании у всех 28 пациентов выявлены достоверные ишемические изменения сегмента ST и зубца T и нарушения сердечного ритма различной степени тяжести, которые соответствуют данным, приводимым в таблице 2.6.

Эхокардиография проводилась по строгим показаниям у пациентов основных групп при малейшем подозрении на невыявленный инфаркт или аневризму сердца. Всего данная методика проведена у 28 больных, из них у 4 выявлены зоны гипокинезии и акинезии, а у 1 больного 2-й основной группы – аневризма передней стенки левого желудочка.

Ультразвуковая доплеросонография (УЗДГ) сосудов головы и шеи проводилась всем больным. Определение скоростных показателей кровотока в магистральных сосудах основано на эффекте Допплера - изменении частоты ультразвуковых колебаний, отраженных движущимся объектом. Величина доплеровского сдвига зависит от направления и скорости движения крови, косинуса угла между осью сосуда и ультразвуковым пучком, скорости распространения ультразвука в тканях. Разница частот пропорциональна скорости движения частиц (форменных элементов крови). Анализ доплерограмм строится на оценке 5 основных параметров; это скоростные показатели потока, уровень периферического сопротивления сосуда, показатели кинематики, состояние доплеровского спектра и показатели реактивности сосудов. С учетом недостаточной диагностической и прогностической ценности численных значений показателей мозгового кровотока в покое, мы в нашем исследовании руководствовались также показателями реактивности со-

судов, такими, как индекс вазомоторной реактивности (ИВМР). ИВМР в целом определен нами как средняя величина между ИВМР сосудов правого и левого полушария и получил обозначение ИВМР_m. Кроме записи доплеро-сонограммы в состоянии покоя, дополнительно проведены пробы с определением коэффициента реактивности (КР) при гиперкапнической (КР+) и гипокапнической (КР-) нагрузке, также определенных нами как средние величины. Средние величины определялись вследствие того, что показатели кровотока в правом и левом полушариях головного мозга по сходным параметрам достоверно не различались ($P > 0,05$). Данная часть работы проведена совместно с врачом лаборатории мозгового кровообращения Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн Я.Е. Казаковым. Пациенты основных и контрольной групп обследованы на компьютерной системе TC 2020 Pioneer EME-Nicolet (Германия - США). Использовались датчик 2 МГц для исследования транскраниального кровотока височным (передняя, средняя и задняя мозговая артерии) и субокципитальным доступом (базилярные артерии) и датчик 4 МГц для исследования экстракраниальных сосудов (сонные артерии, подключичные артерии, устья позвоночных артерий). Датчиком 8 МГц, кроме того, исследовалось состояние кровотока в надблоковой артерии и глазничном анастомозе между внутренней и наружной сонной артериями. Данные первичного доплерографического обследования пациентов приводятся в таблице 2.7.

Как следует из таблицы 2.7, показатели линейной скорости мозгового кровотока (ЛСК) и пульсационный индекс (ПИ) наихудшими были у представителей основной группы наблюдений, а у больных группы сравнения приближались к нормальным возрастным величинам (Гайдар Б.В. с соавт., 1994). Тем не менее, показатели реактивности сосудов пациентов всех групп существенно не различаются. Это может лишний раз подтвердить факт поражения сосудов головного мозга и брахиоцефальных ветвей дуги аорты у

молодых пациентов, перенесших закрытую черепно-мозговую травму, и предрасположенность их к развитию раннего церебрального атеросклероза.

Таблица 2.7

Усредненные доплеросонографические показатели, полученные в результате первичного обследования

Группы наблюдений	ЛСКм	ПИм	ИВМРм	КР+m	КР-m
1-я основная (n = 124)	85 ±1,27	1,0 ±0,01	78 ±1,17	1,23 ±0,02	0,39 ±0,004
2-я основная (n = 37)	67 ±4,48	1,03 ±0,07	55 ±3,81	1,09 ±0,07	0,41 ±0,03
Группа сравнения (n = 24)	43 ±2,32	0,83 ±0,04	49 ±2,64	1,29 ±0,07	0,30 ±0,02

Всем пациентам проведены реоэнцефалография (РЭГ) на компьютерной системе РЕАН-131 (Россия) и реовазография (РВГ) сосудов нижних конечностей на реографе Р4-02 с писчиком ЭК 2Т-02 (Россия). Необходимо отметить, что у пациентов запись РВГ и РЭГ производилась одновременно.

Методика РЭГ основана на изменении сопротивления различных участков мозга к переменному току, обусловленному пульсовыми колебаниями кровенаполнения сосудов в зависимости от сердечного цикла (систолы, диастолы). При записи РЭГ рассчитывались показатели пульсового кровенаполнения (ПК), периферического сосудистого сопротивления (ПСС) и венозного оттока (ВО). Согласно полученным данным, у пациентов пожилого возраста преобладают признаки повышения ПСС, что легко объяснимо склеротической стадией атеросклеротического поражения сосудов, наличием множественных организованных кальцифицированных стабильных атеросклеротических бляшек, снижением эластичности сосудистой стенки. У пациентов же группы сравнения, средний возраст которых составил $35,5 \pm 0,43$ лет, преобладает нарушение ВО, косвенно свидетельствующее о проявлениях внутри-

черепной гипертензии, связанной с перенесенной черепно-мозговой травмой. Сравнительные данные методики исследования приводятся в таблице 2.8.

РВГ является одним из наиболее информативных методов оценки состояния периферического кровообращения. Метод основан на графической регистрации комплексного электрического сопротивления исследуемой области, которое изменяется в зависимости от кровенаполнения ткани. Увеличение кровенаполнения ткани ведет к снижению сопротивления электрическому току, а уменьшение кровенаполнения – к увеличению сопротивления. РВГ отражает состояние как магистрального, так и коллатерального кровотока и имеет большое значение для диагностики облитерирующих сосудистых поражений (Покровский А.В., 1979; Бисярина В.П. с соавт., 1986). За основу нами, в отличие от методики РЭГ, принимался реографический систолический индекс (РИ), который наиболее полно характеризует как величину систолического притока крови, так и интенсивность пульсовых колебаний. Увеличение РИ прямо коррелирует с увеличением величины пульсового кровенаполнения в данном участке сосудистого русла. Средние показатели РИ у пациентов 1-й основной группы составила $0,69 \pm 0,01$; у пациентов 2-й основной группы $0,87 \pm 0,03$; у пациентов группы сравнения $1,0 \pm 0,05$. Данные РВГ приводятся в таблице 2.8, так же как и данные РЭГ.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) на компьютерной системе Galileo System Planet 200/300 и эхоэнцефалоскопия (ЭхоЭС) на аппарате ЭХО-12 проводилась всем пациентам группы сравнения. ЭхоЭС выявила у всех (100%) признаки гидроцефалии 3-го желудочка головного мозга, что косвенно свидетельствует о наличии внутричерепной гипертензии. На ЭЭГ у всех определялись умеренно выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга по типу гиперсинхронизации, обусловленные дисфункцией неспецифических регулирующих систем на диэнцефально-стволовом уровне; не выявлено также эпилептической активности, что совпало с клиническим отсутствием эпилептических пароксизмов.

Таблица 2.8

Сравнительные показатели реоэнцефалограммы и реовазограммы нижних конечностей

Группы наблюдений	Средний возраст больных (лет)	РЭГ, сосудистые бассейны						РВГ РИ
		Бассейн сонных артерий			Вертебро-базилярный бассейн			
		ПК	ПСС	ВО	ПК	ПСС	ВО	
1-я основная (n = 124)	74,4 ±0,36	--	+++	N	N	+++	--	---
2-я основная (n = 37)	45,6 ±0,83	N	++	N	N	++	--	--
сравнения (n = 24)	35,5 ±0,43	N	N	---	--	N	---	N

Примечания:

- ПК - пульсовое кровенаполнение
- ВО - венозный отток
- ПСС - периферическое сосудистое сопротивление
- РИ - реографический систолический индекс
- - умеренное снижение показателей ПК, ВО и РИ
- - значительное снижение показателей ПК, ВО и РИ
- N - усреднённые нормальные показатели
- ++ - умеренное повышение ПСС
- +++ - значительное повышение ПСС

Биохимическое исследование крови включало определение липидного спектра, показателей свертывающей и противосвертывающей систем, исследование некоторых ферментов (АСТ, АЛТ, КФК, ГТТП, ЛДГ), белковых фракций, электролитного состава. Мы считаем необходимым обсудить только результаты исследования липидного спектра сыворотки крови и показателей фибринолизной активности. Определение ХС проводилось ручным способом по методу Илька, основанным на том, что при сочетанном воздействии

уксусного ангидрида и смеси уксусной и серной кислот ХС приобретает зеленое окрашивание, затем степень интенсивности окрашивания, коррелирующая с его содержанием, определяется на фотоэлектрокалориметре; также ХС и ТГ сыворотки крови определялись ферментативным аппаратным методом на аппаратуре Cibacorning (США) с реактивами фирмы Rychem. ЛПНП определялись турбидиметрическим методом по Бурштейну; принцип метода: ЛПНП в присутствии хлористого кальция и гепарина осаждаются, и их содержание определяется на фотоэлектрокалориметре по степени помутнения. Фибриноген определялся гравиметрическим суховоздушным методом по Рудбергу. При проведении лабораторных исследований врач клинической лаборатории госпиталя Н.Ю. Виноградова руководствовалась справочным пособием по клинической лабораторной диагностике под ред. проф. В.В. Меньшикова (1987). Достоверность результатов подтверждается тем, что с 1995 г. лаборатория клинических методов исследования госпиталя участвует в программе "Федеральная система внешней оценки качества клинических лабораторных исследований" (Москва, Центр внешнего контроля качества). Данные приводятся в таблице 2.9.

Как следует из полученных результатов, наибольшее содержание ХС и ЛПНП отмечено у пациентов среднего возраста, страдающих полиорганным атеросклерозом (2-я основная группа). Напротив, у пациентов 1-й основной группы общие показатели приближаются к нормальным величинам, что в определенной степени подтверждает различные стадии течения заболевания и различный патогенез клинических проявлений и осложнений атеросклероза у представителей разных возрастных групп.

Усредненные показатели коагулограммы у пациентов основных групп находились в пределах нормальных величин, что легко объяснимо тем, что в группы наблюдения не были включены больные с острой патологией. Снижение содержания фибриногена сыворотки крови у пациентов группы сравнения ниже нормальных величин, до $187 \pm 10,1$ мг% ($P < 0,05$) объясняется на-

личием в анамнезе у ветеранов войны в Афганистане заболеваний печени (малярия, вирусные гепатиты), которые затем приобрели хроническое течение.

Количество ретикулоцитов венозной крови как показатель активности мозгового кроветворения у всех обследованных больных определялось в пределах нормальных величин.

Таблица 2.9

Данные лабораторных методов исследования

Группы пациентов	Средний возраст	ХС	ЛПНП	ТГ	Ф
1-я основная группа (n = 124)	74,4 ±0,36	5,3 ±0,09	5,24 ±0,09	1,7 ±0,03	326,4 ±5,55
2-я основная группа (n = 37)	45,6 ±0,83	6,96 ±0,26	7,3 ±0,27	3,2 ±0,12	357,7 ±13,5
Группа сравнения (n = 24)	35,5 ±0,43	4,86 ±0,36	4,94 ±0,25	1,5 ±0,19	187 ±10,1

Совместно с лабораторией патофизиологии старения Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн (зав. лабораторией д.м.н. В.Н. Мещанинов, научный руководитель проф. А.П. Ястребов) проводилось исследование перекисного окисления липидов (ПОЛ) сыворотки крови по нескольким показателям с последующей статистической обработкой результатов на персональном компьютере Pentium-2 в программе Microsoft Excel. Исследовались показатели суммарной хемилюминесценции (ХЛ) на приборе хемилюминометре 1420.1 с ФЭУ-140 (МП "Конструктор", г. Нижний Новгород). Прибор был соединен через интерфейс с персональным компьютером IBM PC/AT 286 с установленной на нем системой "Диагност", предназначенной для регистрации и расчета параметров ХЛ. Результаты исследования получали в виде графика зависимости интенсивности свечения от времени (3 минуты) в виде показателей суммарной хемилюминесценции, складывающейся из светосуммы (sХЛ) и амплиту-

ды (hХЛ) хемилюминесценции. Определение ХЛ основано на прямой корреляции степени суммарной ХЛ с показателями содержания фракции ЛПНП в сыворотке крови, которые были определены обычным биохимическим методом, описанным выше.

Определение диеновой конъюгации высших ненасыщенных жирных кислот проводили по методу И.Д. Стальной (1977) в модификациях лаборатории патофизиологии старения (Мещанинов В.Н., 1999). Диеновые конъюгаты (ДК) являются непосредственным маркером степени перекисного окисления липидов в организме и обратно коррелируют с уровнем антиоксидательных ферментов. Принцип метода состоял в спектрофотометрической регистрации максимума поглощения ДК, отражающей содержание общих липидов в липидном экстракте. Производилась оценка активности антиоксидательных ферментов (каталазы, пероксидазы) по методу Баха - Зубковой с последующим выражением активности ферментов в микрокаталах на 1 грамм гемоглобина. Содержание общих липидов определяли стандартным методом по калибровочной кривой и выражали в граммах на литр (г/л).

Отдельно определялось содержание среднемолекулярных пептидов (СМП) в сыворотке крови, что является ориентировочным показателем степени эндогенной интоксикации. Метод основан на изменении оптической плотности сыворотки, оцениваемой на спектрофотометре.

Определение содержания общего белка сыворотки крови проводилось по биуретовому методу с использованием стандартных наборов реактивов "Реакомплекс ДИА-М".

Также совместно с лабораторией патофизиологии старения проводилось определение биологического возраста (БВ) пациентов всех групп. Методика основана на том, что у различных лиц при одном и том же календарном возрасте наблюдаются отчетливые различия по степени возрастного износа физиологических систем организма, обменных процессов и морфофункциональных структур. Приводимая методика определения БВ имеет в

качестве математической основы метод множественной линейной регрессии с высокой корреляцией с популяционным стандартом – должным биологическим возрастом (Токарь А.А. с соавт., 1990). При определении БВ степень старения пациента оценивалась по наиболее важным показателям деятельности основных параметров систем организма (Токарь А.В. с соавт., 1990; Мещанинов В.Н., Гаврилов И.В., 1995; Белозерова Л.М., 1999) и рассчитывалась по программе "Bioage" (НИИ геронтологии, Киев, 1990) на персональном компьютере Pentium-2 в программе Microsoft Excel. Данные определения БВ представлены в таблице 2.10.

Таблица 2.10

Сравнительные показатели биологического возраста

Группы наблюдений	Средний календарный возраст	Должный БВ	БВ	Отклонение (%)
1-я основная (n = 124)	74,4 ±0,36	64,79 ±1,18	60,61 ±1,03	- 12,86
2-я основная (n = 37)	45,6 ±0,83	48,86 ±1,86	58,54 ±2,22	+16,54
Группа сравнения (n = 24)	35,5 ±0,43	34,36 ±1,85	51,37 ±2,77	+33,11

2.3. Методы лечения

Методов лечения атеросклероза и его осложнений очень много, и практически не представляется возможным в одном исследовании использовать весь накопленный опыт. Поэтому при лечении полиорганных атеросклеротических поражений у пациентов пожилого и старческого возраста решено было использовать несколько сравнительных методик. Распределение пациентов по способу лечения приводится в таблице 2.11.

Таблица 2.11

Распределение пациентов в группах по способу лечения

Группы наблюдений		п	% в группах	% от общего
1-я основная (n = 124)	проведен плазмаферез	20	16,1	10,8
	проведена ПНГ	30	24,2	16,2
	проведен курс липанора	20	16,1	10,8
	липанор + ПНГ	12	9,7	6,5
	проведен курс АК	28	22,6	15,1
	стандартная терапия	14	11,3	7,6
				100
2-я основная (n = 37)	проведен плазмаферез	10	27,0	5,4
	проведена ПНГ	13	35,1	7,0
	стандартная терапия	14	37,9	7,6
			100	
Группа сравнения (n = 24)	проведен плазмаферез	10	41,7	5,4
	стандартная терапия	14	58,3	7,6
			100	
ВСЕГО		185		100

Примечание : ПНГ – прерывистая нормобарическая гипокситерапия;

АК – антагонисты кальция.

1-я методика - так называемая рутинная терапия проведена 28 больным основных групп и включала в себя динитраты (пролонгированного действия от 40 до 80 мг/сутки или нитросорбид 40 мг/сутки), препараты раувольфии, альфа-адреностимуляторы, диуретики тиазидовой группы, ноотропы, внутривенное введение раствора реополиглюкина 400,0 мл до 3-х раз, физиотерапевтические процедуры, массаж. По показаниям применялись полиферментные препараты, слабительные средства. Необходимо отметить, что у пациентов основных групп медикаментозное лечение, проводимое в стационаре, соответствовало медикаментозному лечению, получаемому в амбулаторных условиях.

2-я методика. 28 пациентам были назначены препараты группы антагонистов кальция (АК) или блокаторов медленных кальциевых каналов L-

типа. Для лечения нами были избраны группы фенилалкиламинов (верапамил, или изоптин-ретард, Германия - 120 – 240 мг/сутки при однократном утреннем приеме) и бензотиазепинов (дилтиазем-ретард, Дильрен, Sanofi, Франция – 360 мг/сутки при однократном утреннем приеме). Все больные продолжают получать эти препараты по настоящее время.

Обоснование выбора: предположительное антиатерогенное действие верапамила и дилтиазема основано на предотвращении повышения периферического сосудистого сопротивления, которое обусловлено вначале периферической вазоконстрикцией, а по мере прогрессирования атеросклероза – развивающимися структурными изменениями сосудов; следовательно, они увеличивают податливость и растяжимость и не вызывают спазма не только коронарных, но и периферических артерий; замедляют агрегацию тромбоцитов. Эти лекарственные средства не оказывают отрицательного действия на липидный и углеводный обмен, не оказывая прямого действия на атеросклеротические бляшки, тем не менее тормозят образование новых (Алмазов В.А., Шляхто Е.В., 1996). Обладая некоторым бронхолитическим действием, показаны при сопутствующих хронических обструктивных болезнях легких, так часто встречающихся у пожилых лиц (см. таблицу 2.4).

3-я методика - с применением ципрофибрата ("Липанор", "Sanofi", Франция). Выбор фибрата III поколения обусловлен не только снижением под их воздействием содержания ХС и ТГ в сыворотке крови, но и наличием у данного лекарственного средства выраженной фибринолитической активности, отсутствием сообщений в доступной литературе о кумуляции и передозировании препарата. Это очень важно для пожилых пациентов с замедленным обменом веществ. Кроме того, назначение липанора было основано на имеющихся сведениях о стабилизирующем действии препарата на реактивность сосудистой стенки (Djian Y. et al., 1990; Thiercelin J. F., 1990).

В отличие от фибратов, статины с высокой избирательностью накапливаются в печени, сообщается о передозировании этих препаратов; кроме то-

го, в экспериментах на животных показаны высокая канцерогенность статинов и ускоренное развитие катаракты (Метелица В.И., 1996, 1997). Препараты очень дороги для пожилых пациентов.

Препараты никотиновой кислоты, раздражая слизистую желудочно-кишечного тракта, способствуют язвообразованию или обострению язвенной болезни и, вследствие этого, плохо сочетается с аспирином, являющимся на настоящее время основным препаратом с выраженной антиагрегантной активностью. Также эти средства противопоказаны при сахарном диабете, а мы не можем не учитывать, что в старости у многих развивается повышенная толерантность к глюкозе. Кроме того, более 50% наших пациентов имели клинические и инструментальные признаки хронического панкреатита (см. таблицу 2.4).

Секвестранты желчных кислот при длительном применении могут вызвать увеличение массы тела, а также дефицит витамина К, что усиливает опасность кровотечений, особенно при сочетании с препаратами, обладающими выраженными антиагрегационными свойствами и входящими в общую схему лечения ИБС, ИБМ и ОААНК.

Липанор применялся у 32 больных (см. таблицу 2.11) в дозировке 100 мг/сутки при утреннем однократном приеме на протяжении от 1 месяца до 1 года. У 12 пациентов в течение месяца прием липанора был сопряжен с одновременным курсом ПНГ по стандартной схеме (см. выше).

4-я методика – прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ) с использованием аппарата-гипоксикатора Стрелкова для индивидуального пользования, а также стационарного прибора ГГС-10, была проведена 55 больным (см. таблицу 2.11). Пациенты не были изолированы от окружающей среды. Курс ПНГ включал 15 - 17 сеансов, проводимых ежедневно. Дыхание гипоксической газовой смесью (ГГС), содержащей 8 – 16 % кислорода, проводилось в циклично-фракционированном режиме: дыхание смесью – 5 минут, затем дыхание атмосферным воздухом – 5 минут. Число циклов состав-

вило 10 циклов на протяжении 50 минут (5 циклов гипокситерапии и 5 циклов дыхания атмосферным воздухом). Экспозиция ГГС составила в среднем 5 минут.

Перед проведением ПНГ проводился осмотр и обследование больных по описанным выше методикам и с проведением пробы Штанге. Проба Штанге – задержка дыхания на вдохе с фиксированием времени ее продолжительности. При величине задержки дыхания до 20 сек. экспозиция ГГС может составить до 3 минут, более 30 сек. – 5 минут. 12 из 30 пациентов 1-й основной группы наблюдений начинали курс лечения с экспозиции ГГС 3 минуты, а уже на 3 – 4 день лечения экспозиция ГГС у них составила 5 минут. Симптомы "горной болезни" (чувство недостатка воздуха, головокружение, учащение пульса и повышение АД) не отмечены. Курс ПНГ проводился на фоне как стандартной медикаментозной терапии, которую пациенты получали и до начала ПНГ без каких-либо изменений, так и безмедикаментозно. Методика выбрана нами как обеспечивающая полинаправленность воздействия на все системы организма.

5-я методика – прерывистый лечебный плазмаферез (ПА), был проведен 40 больным (см. таблицу 2.11), из них 30 больным основных групп наблюдения. ПА проводился на аппаратуре ОС-6-М и «Биофизприбор» веновенозным методом с разовой катетеризацией локтевых вен без установки постоянного интравенозного катетера. Кровь в количестве от 500,0 до 900,0 мл забиралась в пластиковые контейнеры фирмы "Baxter" и центрифугировалась на центрифуге "Унирол-01". Для плазмозамещения использовались физиологический раствор в объеме 400,0 мл с добавлением гепарина в дозировке 10 000 МЕ и реополиглюкин в количестве 400,0 мл. В качестве стабилизатора экстракорпорального контура применялся раствор цитрата глюкозы. Больным проводилось по 5 процедур с интервалом между ними в 1 - 2 дня. В период проведения ПА все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию основных заболеваний, которая была полностью адекватной

той терапии, которую они получали ранее. Необходимо отметить, что больным, получавшим исключительно медикаментозное лечение, без проведения ПА, также вводился реополиглюкин и в тех же дозировках, что и лицам, лечившимся с помощью ПА, но путем обычных внутривенных капельных инфузий. Выбор ПА, как метода воздействия, обоснован полинаправленностью воздействия лечебного ПА на все органы и ткани, в особенности на систему микроциркуляции со стимуляцией коллатерального кровотока. ПА также способствует повышению активности иммунной системы и улучшению работы рецепторного аппарата клеточных мембран (см. раздел 1).

Статистическая обработка результатов исследований проводилась как вручную, так и с помощью унифицированных компьютерных программ. Использовались параметрические и непараметрические статистические критерии, рассчитывались усредненные показатели с учетом среднеквадратического отклонения; предпочтение отдавалось классическим методам определения достоверности различий по Фишеру и Стьюденту. применялись также статистические разработки в форме таблиц и экспресс-метод для статистической обработки данных (Стрелков Р. Б., 1998).

3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С ПОЛИОРГАННЫМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПРОЦЕССОМ

3.1. Динамика клинических проявлений и возраст больных

Атеросклеротический процесс в своем развитии проходит несколько стадий (Барац С.С., 1995): 1 стадия – доклиническая, когда атеросклеротические изменения сосудов выявляются только с помощью специальных методов исследования; 2 стадия – латентная, и 3 стадия – клинически выраженная, которая также подразделяется на 3 подстадии: ишемическую, тромбонекротическую и склеротическую. В поздних стадиях, подстадиях атеросклероз часто клинически проявляется поражением нескольких органов и систем человеческого организма. При этом, разумеется, играет роль как возраст больных, так и сроки, прошедшие с момента клинической манифестации первых проявлений заболевания.

При сравнении длительности течения полиорганного атеросклеротического процесса у пациентов основной группы, средняя продолжительность заболевания у пациентов 1-й основной группы составила $14,6 \pm 0,25$ лет. У наибольшего числа пациентов ($n = 69$, т.е. 55,6%) от манифестных проявлений клинической картины заболевания и до начала нашего исследования прошло от 10 до 15 лет. Средняя продолжительность заболевания для пациентов 2-й основной группы составила $6,7 \pm 0,11$ лет, причем наибольшее число больных приходится на длительность течения болезни от 1 до 5 лет – 22 (59,5%), и от 5 до 10 лет - 14 (37,8%). Данные представлены в таблице 3.1.

Нам удалось проследить клиническую динамику взаимоотношений между различными уровнями, локализациями атеросклеротического поражения в процессе развития патологического процесса. В таблице 3.2 представлены варианты преобладающих, субъективно предъявляемых больными 1-й основной группы (средний возраст $74,4 \pm 0,36$ лет) жалоб в периоды клинической манифестации атеросклероза. Данные выявлялись анамнестически

и на основании анализа медицинской документации. При этом учитывался тот факт, что в период между клинической манифестацией и первым обследованием в рамках данной работы все больные получали различное лечение, что не могло не отразиться на динамике жалоб.

Таблица 3.1

Длительность течения полиорганного атеросклеротического процесса с момента клинической манифестации

Длительность заболевания (лет)	1-я основная группа (n=124)		2-я основная группа (n=37)	
	п	%	п	%
до 1	0	0	1	2,7
от 1 до 5	6	4,8	22	59,5
от 5 до 10	21	16,9	14	37,8
от 10 до 15	69	55,6	0	0
от 15 до 20	16	12,9	0	0
более 20	12	9,7	0	0

Обращает на себя внимание в первую очередь то, что у абсолютного большинства пациентов (89 человек – 71,8%) в начале заболевания и при первичном обращении к врачу преобладали боли ангинозного характера, сердечно-болевой синдром (СБС). Основное число обращений было связано именно с этими жалобами. К сожалению, у пожилых и престарелых лиц мы не можем столь же подробно, как у пациентов 2-й основной группы (см. таблицу 3.3), детализировать анамнез и жалобы в силу имевших место возрастных личностных изменений и мнестических расстройств (см. раздел 2), а также учитывая случаи отсутствия необходимой медицинской документации. Тем не менее, четкие указания именно на наличие СБС выявлены у большинства опрошенных. Подобное можно объяснить достаточной настороженностью в отношении заболеваний сердца как самих больных, так и врачей. В отличие от кардиалгий, головные боли, головокружения беспокои-

ли всех пациентов 1-й основной группы с военных лет, они связывали их с травмами, контузиями, полученными на фронте, и в определенной степени "привыкли" к ним. Только в 18,5% случаев поводом для первичного обращения стало усиление и изменение характера головных болей.

Таблица 3.2

Динамика субъективных клинических проявлений полиорганного атеросклероза у больных 1-й основной группы (n = 124)

Возраст начала заболевания (лет)	а) Преобладающая "мишень" жалоб при клинической манифестации					
	сердце		голова		ноги	
	п	%	п	%	п	%
до 60 (n = 49)	38	77,6	11	22,4	0	0
61 – 65 (n = 63)	51	80,9	12	19,1	0	0
66 – 70 (n = 12)	0	0	0	0	12	100,0
Всего (n = 124)	89	71,8	23	18,5	12	9,7
Возраст начала исследований (лет)	б) Преобладающая "мишень" жалоб при включении в группу наблюдений					
61 – 65 (n = 3)	2	66,6	1	33,3	0	0
66 – 70 (n = 52)	12	23,1	35	67,3	5	9,6
71 – 75 (n = 41)	10	24,4	19	46,3	12	29,3
76 – 80 (n = 24)	4	16,7	5	20,8	15	62,5
старше 80 (n = 4)	1	25,0	2	50,0	1	25,0
Всего (n = 124)	29	23,3	62	50	33	26,6

Боли в ногах пациенты старались объяснить "усталостью" и другими бытовыми причинами; акцент именно на эти жалобы выявлялся только при клиническом дебюте полиорганного атеросклероза после 65 лет. При этом на первое место выступали симптомы перемежающейся хромоты, с ними пациент обращался к врачу, и только затем при детальном клиническом и инструментальном исследовании выявлялись другие заболевания, связанные с атеросклерозом - стабильная систолическая АГ, патологические изменения со стороны сердечной мышцы, коронарных и мозговых сосудов. Большинство пациентов 1-й основной группы не могли точно указать возраст начала заболевания, он обычно связывался с ближайшим предпенсионным периодом или моментом выхода на пенсию. Следует отметить, что "предпенсионный возраст" пациенты начинали определять, как правило, с 50 - 55 лет. Но после уже проведенных курсов лечения (амбулаторно, в стационарах по месту жительства, в госпитале) характер жалоб пациентов значительно изменился (таблица 3.2 б). Это проявлялось в следующем:

а) значительно уменьшились проявления СБС (23,3%) - тяжесть, продолжительность, интенсивность ангинозных болей; в некоторых случаях коронарные боли приобрели характер кардиалгий;

б) обеспокоенность головными болями вышла на первый план, и головные боли стали основной жалобой больных (50%), изменился их характер, интенсивность, длительность; также значительными стали головокружения, снижение памяти, особенно на текущие события, различные виды нарушений сна – так называемая "старческая бессонница", когда пациент, проспав несколько часов, более не может уснуть, инверсии сна, дневная сонливость и др. (Вейн А.М., 1981);

в) усилились и приобрели постоянный характер боли в нижних конечностях, появились и прогрессируют симптомы перемежающейся хромоты.

Перечисленные варианты клинической трансформации можно объяснить нижеперечисленными факторами.

1. Лечению ИБС уделяется наибольшее внимание в силу общей врачебной настороженности; сами пациенты более боятся осложнений со стороны сердца и максимум внимания уделяют его лечению; головные боли и боли в ногах больные зачастую склонны списывать на усталость, старость, последствия фронтовых травм, нередко они обращаются к врачу только в случаях крайних проявлений заболеваний (резкое усиление болей, присоединение выраженных головокружений, отеков, параличей).

2. Присоединяется и прогрессирует сопутствующая патология, в частности, хронические заболевания легких, желудочно-кишечного тракта, позвоночника, которые усиливают и вместе с тем изменяют клиническую картину СБС, способствуют развитию миокардиодистрофий или разнообразных кардиалгий (Воробьев А.И. с соавт., 1987);

3. Происходит постепенное постадийное прогрессирование атеросклеротического процесса с изменением и появлением новых клинических проявлений, характерных для каждой новой стадии;

4. По мере прогрессирования и развития атеросклероза усиливаются и усугубляются проявления ДЭ, что, с одной стороны, изменяет клиническую картину СБС и его субъективное восприятие больным, а с другой - выводит головные боли и боли в нижних конечностях на первый план; описание характера ангинозных болей становится нетипичным, и данная нетипичность может быть связана с нарушениями памяти и интеллекта, что не позволяет пациенту правильно выразить свои жалобы. Возникает диссоциация субъективного и объективного уровней восприятия; при этом пациенту с ДЭ проще описать головную боль и нарушение походки, как более простые, "элементарные" по отношению к ангинозным проявлениям.

5. Многие препараты, в частности нитраты, которые всегда были основными лекарственными средствами для лечения ИБС, являясь периферическими вазодилататорами, предохраняют в определенной степени сосуды нижних конечностей в начальных стадиях их атеросклеротического поражения от выраженного спазмирования, что также отодвигает во времени клиническую манифестацию поражения нижних конечностей на второй план.

У пациентов 2-й основной группы (средний возраст $45,6 \pm 0,83$ лет) можно дифференцировать манифестацию полиорганного атеросклеротического процесса по появлению основных жалоб более подробно (см таб. 3.3).

Таблица 3.3

Динамика субъективных клинических проявлений полиорганного атеросклероза у больных 2-й основной группы (n = 37)

Возраст начала заболевания (лет)	Преобладающая "мишень" жалоб при клинической манифестации (число больных, %)			Преобладающая "мишень" жалоб при включении в группу наблюдений (число больных, %)		
	сердце	голова	ноги	сердце	голова	ноги
30 – 35 (n = 3)	2 (66,7)	1 (33,3)	0	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
36 – 40 (n = 9)	7 (77,7)	2 (22,3)	0	2 (22,3)	4 (44,5)	3 (33,3)
41 – 45 (n = 8)	8 (100,0)	0	0	1 (12,5)	5 (62,5)	2 (25,0)
46 – 50 (n = 8)	2 (25,0)	6 (75,0)	0	4 (50,0)	4 (50,0)	0
51 – 55 (n = 7)	4 (57,1)	3 (42,9)	0	1 (14,3)	5 (71,4)	1 (14,3)
56 – 60 (n = 2)	2 (100,0)	0	0	2 (100,0)	0	0
Всего (n = 37)	25 (67,6)	12 (32,4)	0	11 (29,7)	19 (51,4)	7 (18,9)

Жалобы на боли в грудной клетке, а в особенности имеющие типичный ангинозный характер, уменьшаются по мере прогрессирования атеро-

склеротического процесса и прямо коррелируют с длительностью заболевания: у пожилых удельный вес основных жалоб на проявления СБС снижается от 71,8% до 23,3%, у более молодых же пациентов от 67,6% при первичном обращении до 29,7% ($P < 0,001$) к моменту начала нашего исследования. Это можно объяснить и тем, что СБС становится более атипичным с увеличением возраста пациентов – если в 1-й основной группе у пациентов в возрасте до 70 лет преобладают ангинозные боли, соответствующие по клинике и характеру различным функциональным классам стенокардии, то в возрастной группе от 71 до 75 лет атипичность СБС наблюдается уже в 22 (53,6%) случаях, в возрастной группе от 76 до 80 лет – в 14 (58,3%), а СБС у лиц после 80 лет требует клинико-инструментального уточнения уже у 3 (75%) из 4 больных ($P < 0,05$). У пациентов же 2-й основной группы СБС нуждался не столько в уточнении характера, сколько в определении степени тяжести функционального класса стенокардии и сопутствующих нарушений сердечного ритма и проводимости. При наличии этих факторов (атипичность СБС, определение тяжести ФК стенокардии, наличие нарушений ритма) 28 пациентов 1-й и 2-й основных групп были направлены на дополнительные инструментальные обследования – холтеровское мониторирование (26 человек), эхокардиографию (28 человек), из них оба обследования, а также велоэргометрию прошли 9 человек. Это позволило установить диагноз с наибольшей степенью вероятности у всех этих больных. Боли в нижних конечностях также становятся более интенсивными с возрастом пациентов, у более пожилых частота жалоб на преобладание болей в ногах постепенно увеличивается от 9,7% до 26,6%, у молодых – от 0 до 18,9% ($P < 0,05-0,01$).

3.2. Особенности клинической симптоматики сочетанного поражения органов-мишеней

Наиболее часто встречающимся сочетанием клинических проявлений явилась комбинация головной боли и СБС, что наблюдалось у всех больных

(n = 161) в основных группах. Головную боль, как наиболее частый симптом многих заболеваний, не всегда связанный с первичным поражением нервной системы, иногда бывает достаточно сложно классифицировать (Шток В.Н., 1987; Колосова О.А., Осипова В.В., 1996). Тем не менее, мы попытались создать общую модель возникновения, развития, течения и дальнейшего прогрессирования головной боли на примере 37 пациентов 2-й основной группы наблюдений, перенесших когда-либо ЗЧМТ (как правило, сотрясение или ушиб головного мозга легкой степени тяжести). Выбор именно 2-й группы определялся большей отчетливостью и достоверностью анамнестических сведений у представителей данной выборки. На момент начала нашего исследования от момента получения ЗЧМТ у этих пациентов прошло от 15 до 20 лет, а не свыше 50, как у пожилых и престарелых больных. После получения травмы цефалгии беспокоили больных достаточно редко, интенсивность их была умеренной, и, следовательно, работоспособность была сохранена. Рассматривая головную боль по классификации В.Н. Штока (1987), клинически можно определить, что вначале она носила характер ликвородинамической головной боли, связанной с изменениями внутричерепного давления: преимущественно головная боль беспокоила в утренние часы, сопровождалась тошнотой, редко рвотой с последующей астенизацией в течение от нескольких часов до 1 - 2 дней после приступа. На этом фоне неврологическая симптоматика не была значительно выраженной, лишь у 12 человек (которые и обратились первично по поводу головных болей) наблюдались очень умеренная несистематизированная атаксия в позе Ромберга, легкий тремор пальцев рук, положительный хоботковый рефлекс. Лабильность АД не носила характера стойкого его повышения, и диагноз гипертонической болезни пациентам не выставлялся. В зависимости от преобладающих жалоб больных на момент первого обращения к врачу, оказалось возможным подразделить пациентов 2-й основной группы наблюдений на 2 подгруппы.

Подгруппа "А" (n = 25). Поводом для первичного обращения к врачу, как уже было указано выше, у 25 больных послужило возникновение и прогрессирование СБС, который у всех носил характер типичных ангинозных приступов, соответствующих стенокардии 2 ФК. При длительности течения заболевания более 5 лет (со времени манифестации ангинозных болей) характер головных болей значительно изменился: теперь, при ответе на вопрос, что беспокоит больше всего, больные не могли четко определить, что болит больше – сердце или голова, но все отмечали, что головные боли стали более мучительными, нежели ранее, и купируются с большим трудом, чем боли в грудной клетке. Тем не менее, стабильно текущая артериальная гипертензия с высокими цифрами АД была выявлена только у 3 (12%) больных, у прочих 22 (88%) повышения АД носили непостоянный характер. Головные боли беспокоили больных и в тот период, когда АД не превышало нормальных величин. Изменился и характер головных болей: они стали более постоянными, уже не сопровождалась рвотой и беспокоили более не в ранние утренние часы, а в середине дня и вечером, появилось ощущение шума и звона в ушах; боли, ранее локализованные в височной и лобной областях, "переместились" в затылочную, теменную; т.е. из ликвородинамической головная боль приобрела характер головной боли сосудистого генеза, связанной с изменением тонуса артерий и вен и гемореологическими нарушениями. Отмечено также, что у всех пациентов появилась объективная неврологическая симптоматика, которая не отмечалась ранее: пошатывание в позе Ромберга проявлялось у 21 (84%) больного этой группы, у всех 25 появился положительный симптом Маринеску с 2-х сторон, у 100% выявлены вялость ответных реакций зрачков на свет, ослабление конвергенции, наличие хоботкового рефлекса. Головокружение, пошатывание при ходьбе, также не связанное с повышенным АД, отмечали 8 (32%) больных. У всех пациентов выявлено снижение памяти, особенно на текущие события, и способности к запоминанию.

нию и воспроизведению символов, эмоциональные расстройства, фон настроения представлялся неровным с периодическими аффективными вспышками, появились некоторые элементы слабодушия. Все это вместе взятое, полностью укладывалось в клиническую картину ДЭ 1 (18 больных, 72,0%) и 2 стадий (7 больных, 28,0%) по Е.В. Шмидту (1985). Определенным доказательством изменения патогенеза головной боли с ликвородинамического на сосудистый у данной подгруппы больных служит не только трансформация характера головной боли и присоединение рассеянной объективной неврологической симптоматики, но и появление ИБС, имеющей своей основой коронарный атеросклероз. Следовательно, у данных 25 пациентов мы можем достоверно говорить о сочетанном атеросклеротическом поражении церебральных и коронарных сосудов. Приведем пример.

Больной Ко-в, 34 лет, и/б № 12946, находился в стационаре с 7.12.1998 по 11.03.1999 г., инвалид Советской Армии 2 группы.

Диагноз: ИБС: острый крупноочаговый инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка от 7.12.1998; ранняя постинфарктная стенокардия 3 ФК, НК 1 ст. ИБМ, хроническое прогрессирующее течение, ДЭ (атеросклеротическая) 2 ст. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, 2 ст. Отдаленные последствия боевой ЗЧМТ. Остеохондроз шейного отдела позвоночника. Хронический обструктивный бронхит. Эмфизема легких. ДН 2 ст. Хроническое легочное сердце в стадии компенсации, ЛСН 2 ст. Вирусный гепатит В в стадии репликации вируса. Хронический холецистит. Язвенная болезнь 12-перстной кишки.

В 1983 г. во время войны в Афганистане перенес, как отмечено в документах, сотрясение головного мозга средней степени тяжести, после чего постоянно беспокоили головные боли в утренние часы, сопровождавшиеся рвотой, головокружениями с последующей длительной астенизацией до 2 суток. Амбулаторно не лечился, продолжал работать водителем. С 1989 г. периоди-

чески лечится в госпитале с диагнозом: последствия боевой ЗЧМТ, хронический гипертензионный синдром, ликвородинамические нарушения. С 1996 г. изменился характер головных болей: они "переместились" в затылочную область, появился шум в ушах, мелькание "мушек" перед глазами. С 1997 г. - боли в грудной клетке неопределенного характера, которые самим больным связывались с остеохондрозом или хроническим бронхитом. С 1998 г. - боли в нижних конечностях по типу ранней усталости при ходьбе (100 – 150 м), похолодания, замерзания ног, ночные судороги икроножных мышц. С ноября 1998 г. появились выраженные ангинозные боли с иррадиацией в обе половины грудной клетки, одышка. Принимал анальгетики, спиртные напитки, "чтобы заглушить боль". 7.12.1998 г. развился интенсивный приступ загрудинных болей, резко усилилась одышка, появился холодный пот. 5 таблеток баралгина эффекта не дали, обратился в госпиталь. Госпитализирован в неотложном порядке с диагнозом острого инфаркта миокарда задней стенки левого желудочка.

Объективно при поступлении: Бледен, умеренный цианоз губ. Грудная клетка эмфизематозна, сухие свистящие хрипы, коробочный перкуторный звук. Границы сердца не расширены, тоны приглушены, акцент 2 тона на легочной артерии, систолический шум на верхушке сердца, ЧСС = 98, АД = 160/90 мм рт.ст. Печень увеличена на 2 см, плотная. Ослаблена пульсация на артериях стоп, подколенных артериях. Ослаблены зрачковые реакции, мимопадания и интенционное дрожание при проведении координаторных проб, атаксия в позе Ромберга, положительный хоботковый рефлекс.

На ЭКГ выявляются крупноочаговые рубцовые изменения в области задней стенки левого желудочка, гипертрофия правого предсердия. На РВГ сосудов нижних конечностей – значительное снижение РИ до 0,63. При УЗДГ определяется значительное снижение реактивности церебральных

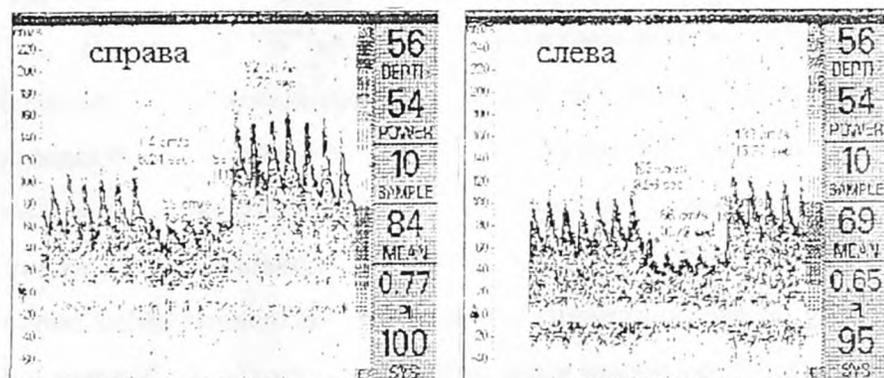
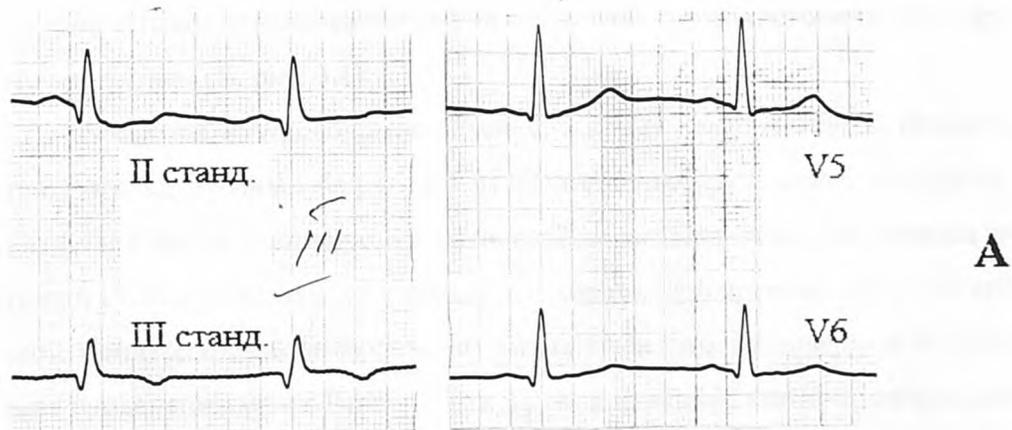


Рис. 3.1. ЭКГ (А); РВГ (Б); УЗДГ средней мозговой артерии – исследование реактивности на задержку дыхания (В) больного Ко-ва, 35 лет.

сосудов с гипо- и гиперкапнической нагрузкой, ангиодистонический характер кровотока (см. рис. 3.1)

Несмотря на проводимое лечение, в конце декабря 1998 г. появились приступы ангинозных болей при незначительных физических нагрузках, а вскоре и в покое. При коронароангиографии выявлен гемодинамически значимый стеноз устья задней нисходящей коронарной артерии. При холтеровском мониторировании сердечного ритма выявлены достоверные ишемические изменения зубца Т и сегмента ST, возникающие как при минимальных нагрузках, так и в покое. На эхокардиографии – зона акинезии в области задней и боковой стенок левого желудочка. Больной направлен в кардиохирургическую клинику для решения вопроса о хирургическом лечении.

Таким образом, у представленного в клиническом примере пациента отмечается отчетливая трансформация характера головной боли с присоединением СБС, признаков атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей с дальнейшим развитием острого инфаркта миокарда, что подтверждено как клинически, так и инструментально.

Подгруппа "Б" (n = 12). Как указывалось выше, 12 человек из 37 больных 2-й основной группы обратились к врачу первично по поводу головных болей. Стойкое повышение АД до высоких цифр на тот момент было выявлено только у 2 пациентов. Поводом для обращения послужило изменение характера головной боли, также, как и в подгруппе "А", но большее значение этими пациентами придавалось снижению памяти, особенно профессиональной. Необходимо отметить, что в нашем исследовании у 11 (91,7%) из них была выявлена уже 2 стадия ДЭ, а 1 больной перенес острый ишемический инсульт с последующей полной регрессией двигательных и чувствительных расстройств (по отношению к подгруппе "А" $P < 0,01$). Характерологические особенности этих пациентов также отличны от наблюдений предыдущей подгруппы. Эти больные более вязки, плаксивы, пессимистичны. При

проведении инструментальных обследований и подробном клиническом расспросе у всех выявлены клинико-инструментальные признаки ИБС. Неврологическая объективная симптоматика у большинства больных, оставаясь умеренно выраженной, носит элементы очаговости (выявляется сторонность атаксий в позе Ромберга, горизонтальный нистагм, интенции и мимопопадание при выполнении координаторных проб, анизорефлексия, локальные нарушения чувствительности и т.д.). Подобного рода симптоматики не отмечалось ранее, в ближайшие периоды после черепно-мозговой травмы. Таким образом, у этих пациентов атеросклеротический процесс сосудов головного мозга клинически проявлялся значительно более ярко, нежели поражение сосудов сердца, ставшее патогенетической основой ИБС. Приводим клинический пример.

Больной Се-н, 48 лет, и/б № 3136, находился в стационаре с 20.03.1998 по 24.04.1998 г. с диагнозом: ИБС: стенокардия 2 ФК; гипертоническая болезнь 2 ст., НК 1 ст.; ИБМ, хроническое прогрессирующее течение, ДЭ (атеросклеротическая), 2 ст.; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, 1 ст.; остеохондроз шейного отдела позвоночника.

В 1991 г. перенес сотрясение головного мозга, после чего постоянно беспокоили головные боли в утренние часы, сопровождавшиеся тошнотой, головокружениями. Амбулаторно не лечился, продолжал работать механиком. С 1996 г. изменился характер головных болей: они "переместились" в затылочную область, появился шум в ушах, мелькание "мушек" перед глазами, рвота, отметил снижение памяти. Это заставило больного обратиться к врачу. С 1997 г. – боли в области сердца, на которых пациент не акцентировал своего внимания. С 1998 г. – боли в нижних конечностях по типу ранней усталости при ходьбе (100 – 150 м).

Объективно при поступлении: Дыхание везикулярное. Границы сердца не расширены, акцент 2 тона на аорте, ЧСС = 68, АД = 130/90 мм рт.ст.

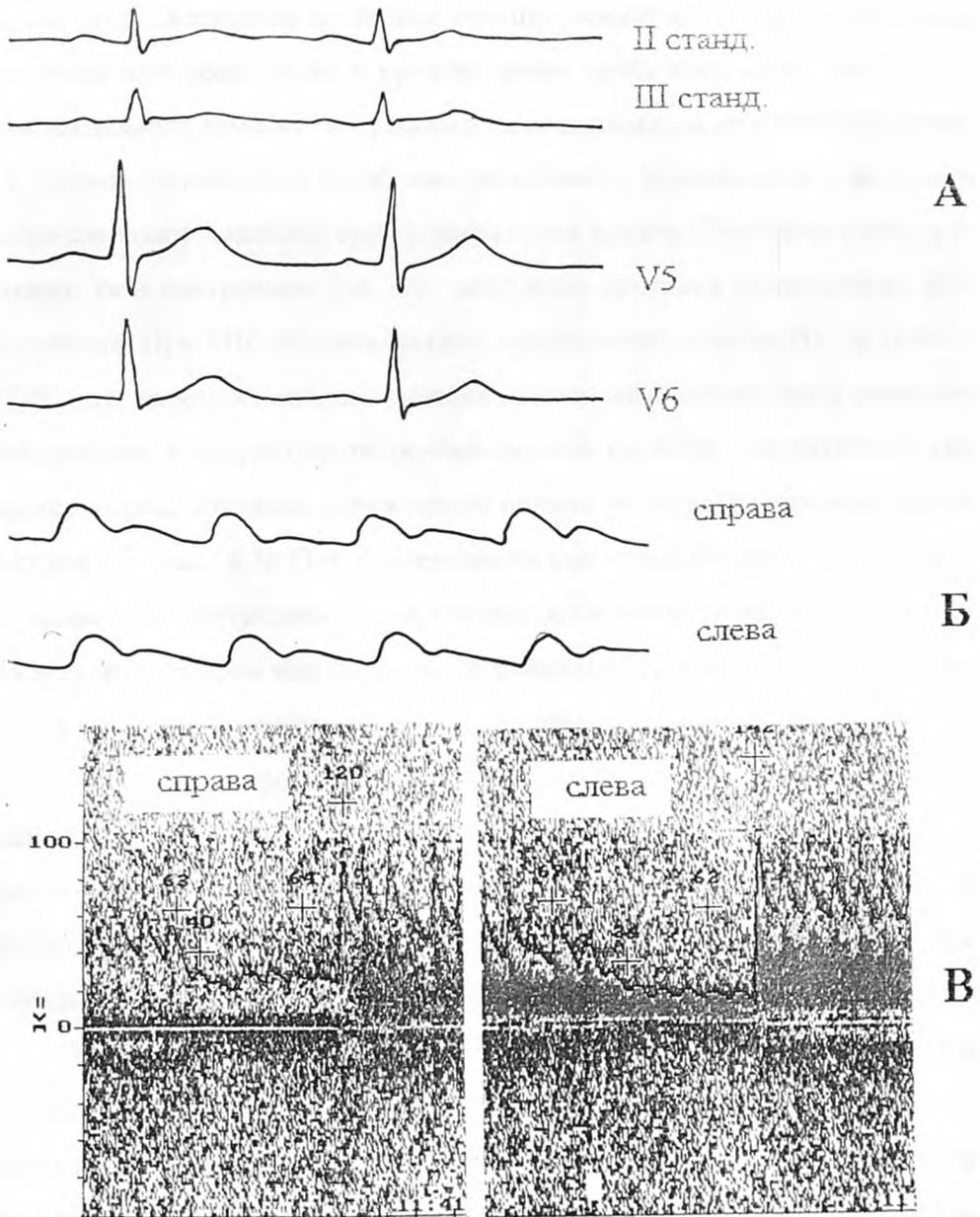


Рис. 3.2. ЭКГ (А); РВГ (Б); УЗДГ средней мозговой артерии — исследование реактивности на задержку дыхания (В) больного Се-на, 48 лет.

Живот мягкий, печень не увеличена. Отеков нет. Ослаблена пульсация на артериях стоп. Ослаблены зрачковые реакции, мимопопадания и интенционное дрожание при проведении координаторных проб, атаксия в позе Ромберга, положительный хоботковый рефлекс, положительный симптом Маринеску с 2-х сторон. Значительно ослаблена способность запоминания и воспроизведения символов, снижена профессиональная память. Элементы слабодушия, снижен фон настроения. На ЭКГ выявлены признаки гипертрофии левого желудочка. При РВГ сосудов нижних конечностей снижен РИ до 0,69. При УЗДГ определяется гемодинамически незначимый стеноз левой подключичной артерии, в сосудах вертебро-базилярного бассейна – остаточный характер кровотока; признаки выраженного снижения реактивности церебральных сосудов (см. рис. 3.2). При холтеровском мониторировании сердечного ритма выявлены достоверные ишемические изменения зубца Т и сегмента ST. На эхокардиографии зон акинезии не выявлено, определена гипертрофия левого желудочка с признаками его диастолической дисфункции.

Несмотря на проводимое лечение (нитраты, бета-адреноблокаторы, церебральные метаболики, дезагреганты), головные боли продолжали беспокоить больного ежедневно, нарастали нарушения памяти, в основном профессиональной. С весны 1998 г. не работает по специальности, инвалид 3 группы. В дальнейшем оказался эффективным плазмаферез.

Таким образом, у данного больного, в отличие от предыдущего (больной Ко-в), головные боли превалировали в жалобах, и больной обратился к врачу именно в связи с изменением характера цефалгий и снижением памяти. Пациент не акцентировал своего внимания на СБС, хотя последний явился результатом ИБС, и на болях в ногах, которые также являлись следствием атеросклероза.

Результаты сравнительного анализа клинической динамики атеросклеротического процесса у больных обеих подгрупп свидетельствуют о том,

что, несмотря на сопоставимость в отношении наличия черепно-мозговых травм, манифестная симптоматика по органам-"мишеням" может быть совершенно различной, как и клиническая динамика патологических проявлений. Особенно впечатляет преобладание кардиологической симптоматики над церебральной у 25 (73,5%) из 37 больных ($P < 0,05$), что свидетельствует в пользу пускового механизма травмы головного мозга в развитии атеросклероза как такового, а не только церебрального.

Среди больных 1-й основной группы наблюдений на момент начала нашего исследования у 62 (50%) пациентов головные боли стали основной клинической жалобой, несмотря на сохраняющиеся ангинозные приступы. 32 (25,8% от 124) из них вообще указывают на незначительность болей в грудной клетке и отсутствие одышки. Характер головной боли у пожилых больных полностью соответствует описаниям, приводимым как для сосудистых головных болей, так и для сочетанных (сосудистые в сочетании с мышечно-тоническими). Объективная неврологическая симптоматика у пожилых и престарелых пациентов отчетливо укладывалась в критерии, приводимые Е.В. Шмидтом (1985) для 2 и 3 стадий ДЭ (см. раздел 2, таблица 2.3). Приведем пример.

Больной Зю-н, 84 лет, и/б № 3621, находился в стационаре с 20.03.1998 по 24.04.1998 г. с диагнозом: ИБС: стенокардия 2 ФК; систолическая склеротическая артериальная гипертензия, НК 1 ст.; ИБМ, хроническое прогрессирующее течение, ДЭ (атеросклеротическая), 2 ст.; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, 2 ст.; остеохондроз шейного отдела позвоночника.

В период Великой Отечественной войны перенес контузию головного мозга, после чего постоянно беспокоили умеренно выраженные головные боли. Характер головных болей вспомнить и детально описать не может, но отмечает увеличение их интенсивности и длительности в течение последних

13 – 15 лет, после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. Тогда же появились головокружения, снижение памяти. Еще через несколько лет начались ангинозные боли, боли в нижних конечностях по типу перемежающейся хромоты.

Объективно при поступлении: Выглядит моложе своих лет. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца не расширены, тоны приглушены, ЧСС = 72, АД = 140/80 мм рт.ст. Живот мягкий, печень не увеличена. Отеков нет. Ослаблена пульсация на артериях стоп. Ослаблены зрачковые реакции, умеренно выраженный левосторонний гемипарез, акцент сухожильных рефлексов слева, симптом Россолимо слева, мимопопадания и интенционное дрожание при проведении координаторных проб, особенно слева, умеренная атаксия в позе Ромберга, положительный хоботковый рефлекс, положительный симптом Маринеску с 2-х сторон. Значительно ослаблена способность запоминания и воспроизведения символов, слабодушен, многословен, навязчив.

На ЭКГ выявлены диффузно-дистрофические изменения в миокарде без признаков гипертрофии желудочков сердца. При РВГ сосудов нижних конечностей определено снижение РИ до 0,73. При УЗДГ сосудов головы и шеи отмечено снижение цереброваскулярного резерва за счет периферической вазоконстрикции; признаков окклюзии в артериях нет (см. рис. 3.3). Больной с хорошим эффектом неоднократно пролечен с использованием медикаментозной терапии, гипокситерапии и плазмафереза в стационаре госпиталя для ветеранов войн.

Таким образом, у больного в приведенном примере, несмотря на наличие ИБС и облитерирующего атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей, преобладающими остаются именно головные боли, которые и определяют субъективную тяжесть течения полиорганного атеросклероза.

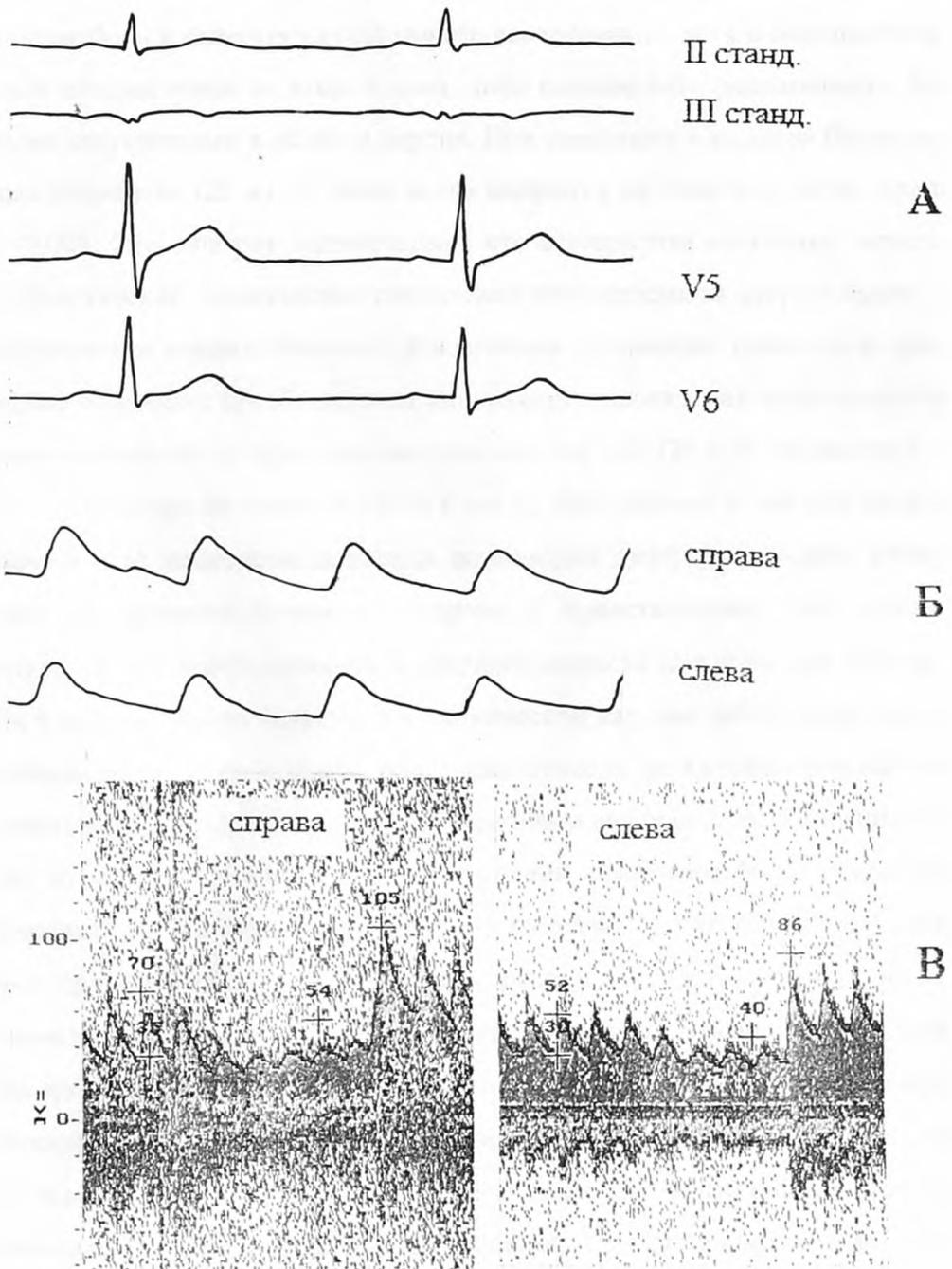


Рис. 3.3. ЭКГ (А); РВГ (Б); УЗДГ средней мозговой артерии — исследование реактивности на задержку дыхания (В) больного Зю-на, 84 лет.

У остальных 62 (50,0%) больных пожилого и старческого возраста головные боли к моменту начала нашего исследования, хотя и сохраняются, но либо отодвигаются на второй план, либо оцениваются равнозначно с болевыми ощущениями в области сердца. При сравнении с группой более молодых пациентов (25 из 37 более всего жалуются на боли в области сердца) $P < 0,001$. Это еще раз подтверждает, что с возрастом отчетливо нарастают цефалгические клинические проявления полиорганного атеросклероза при уменьшении кардиалгических. Исключение составляют пожилые и престарелые больные с преобладанием клинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей – 33 (26,6%) наблюдений.

Несмотря на наличие болей в ногах, выраженных в той или иной степени у всех пациентов, оказалось возможным дифференцировать клинические особенности болевого синдрома у представителей двух основных групп. Для больных молодого и среднего возраста (2-я основная группа) боли в ногах не были ведущими в клинической картине заболевания при первичном обращении к врачу; они также никогда не являлись манифестным симптомом полиорганного атеросклеротического процесса. В течение 5 – 10 лет от момента клинической манифестации симптомов боли в ногах стали определяющими клиническую картину заболевания уже у 7 (18,9%) пациентов, причем эти боли уже не носили характера усталости, слабости, но выявлялась типичная клиника перемежающейся хромоты, ослабление пульсации на артериях нижних конечностей. Только у 1 пациента был диагностирован сахарный диабет 2 типа. ОААНК 1 стадии был выявлен у 18 (48,6%) человек, 2 стадии – у 19 (51,4%). Иная клиническая картина болей в ногах отмечена у больных 1-й основной группы наблюдений. Из 124 человек болями в ногах полиорганный атеросклероз клинически манифестировал у 12 (9,7%). Обращает на себя внимание тот факт, что из этих 12 человек 3-я стадия ДЭ с выраженными интеллектуально-мнестическими нарушениями выявлена у 11

(91,7%), что указывает на неблагоприятное развитие полиорганного атеросклероза по церебральной симптоматике в случаях его дебюта с признаков поражения артерий нижних конечностей. В остальных 112 случаях боли в ногах постепенно стали основной жалобой у 21 (18,8%) пациента. Клинические симптомы были типичными для ОААНК: перемежающаяся хромота, судороги по ночам в икроножных мышцах, затруднения при ходьбе на расстояние до 100 метров. В связи с постоянным озноблением конечностей больные отмечали, что в течение последних лет стали носить только теплую обувь. Всех этих 33 (26,6%) пациентов практически не беспокоили боли в грудной клетке, и только при дополнительном обследовании у 8 (24,2%) больных выявлен ПИКС, у всех – связанные с ИБС нарушения сердечного ритма: у 11 – фибрилляция предсердий, у 22 - экстрасистолии различной степени выраженности, у 4 - АВ-блокады. Таким образом, у пожилых и престарелых пациентов, изначально страдающих атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей, практически обязательным является атеросклеротическое поражение сосудов сердца, которое очень часто проявляется не столько в болевой форме ИБС, сколько в нарушениях сердечного ритма и проводимости. Этот факт, в сочетании с уже отмеченным преобладанием тяжелых клинических форм и стадий ДЭ у этих больных, заставляет предположить возможность развития наиболее выраженных, неуклонно прогрессирующих клинических вариантов полиорганного атеросклероза именно при его дебюте с клинических признаков поражения сосудов нижних конечностей. Можно предположить при этом значительную длительность клинически латентной стадии коронарного или церебрального атеросклероза с последующим очень быстрым прогрессированием атеросклеротического процесса этих локализаций.

У пациентов группы сравнения ($n = 24$) изначальный характер головной боли в целом можно описать, как ликвородинамический, и в этом он со-

ответствует клиническому началу цефалгического синдрома у пациентов 2-й основной группы. У этих больных значительны снижение памяти на текущие события, эмоционально-волевые нарушения. При первичном неврологическом осмотре у всех пациентов отмечено наличие положительного хоботкового рефлекса, легкое пошатывание в позе Ромберга, ослабление конвергенции. У 2 пациентов были выявлены мимопопадания при выполнении координаторных проб, у 2 – ослабление глоточного рефлекса, у 2 – положительный симптом Бабинского. Обращает на себя внимание, что при катамнестическом наблюдении в течение 3-х лет, также как у пациентов основных групп, характер головных болей стал постепенно изменяться. При этом 2 пациента отметили появление шума в ушах, изменение локализации головных болей, которые "переместились" в затылочную область. У 8 больных головные боли практически перестали возникать в утренние часы, как и приступы тошноты и рвоты в этот период, а преобладающим временем возникновения болей стала середина дня. 2 больных на момент последнего осмотра головные боли практически не беспокоят, но появились ощущения "перебоев" в области сердца, одышка; клинически возник сердечно-болевой синдром, очень напоминающий синдром стенокардии, хотя при холтеровском мониторинге достоверных ишемических изменений не было зарегистрировано даже при физической нагрузке. Таким образом у 12 (50,0%) пациентов группы сравнения за период наблюдения цефалгический синдром стал клинически более сосудистым, нежели ликвородинамическим. Боли в ногах по типу быстрой усталости беспокоили практически всех, но ни у одного не определялось симптомов перемежающейся хромоты, снижения пульсации на артериях нижних конечностях.

3.3. Основные варианты сочетанных атеросклеротических поражений

Нами были выделены основные варианты сочетанных атеросклеротических поражений в зависимости от стадии (функционального класса) патологического процесса в отдельных органах-мишенях: сердце, головном мозге, артериях нижних конечностей. Обработывались совокупные данные обеих основных групп (n=161). Результаты представлены графически на рис. 3.4 – 3.6.

Исходя из полученных данных, основным вариантом полиорганного атеросклеротического процесса на момент начала исследования можно считать сочетание стенокардии 2 ФК и 3 ФК с дисциркуляторной энцефалопатией 2 стадии и ОААНК 2 стадии. Обращает на себя внимание увеличение удельного веса больных ДЭ 2 стадии и прогресирование клинических проявлений ДЭ при повышении ФК стенокардии. Если у пациентов, страдающих стенокардией 2 ФК, не отмечено клинических проявлений ДЭ 3 стадии, но в 18% случаев присутствует 1 стадия ДЭ, то у больных, страдающих стенокардией 3 ФК, уже не отмечается признаков ДЭ 1 стадии, но появляются клинические признаки ДЭ 3 стадии (9,3%); $P < 0,01$. Это подтверждает тот факт, что клиническая выраженность проявлений ишемической болезни мозга (ИБМ) и ИБС прямо зависят друг от друга: чем тяжелее проявления ИБМ, тем выше ФК стенокардии, и наоборот. Так, например, у всех 5 пациентов, страдающих стенокардией 4 ФК, выявлена 3 стадия ДЭ. Этот же принцип становится определяющим и в клинической картине ОААНК (у всех больных стенокардией 4 ФК, например, определена 3 стадия ОААНК), но с учетом того, что выраженность жалоб на симптомы перемежающейся хромоты зависит и от давности заболевания.

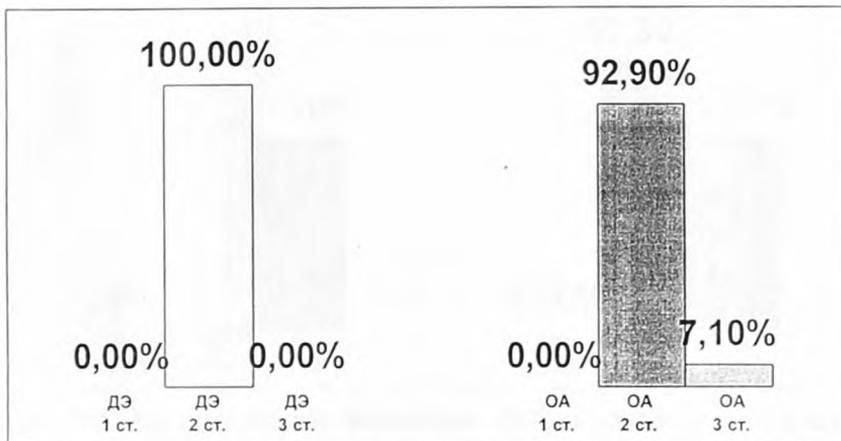
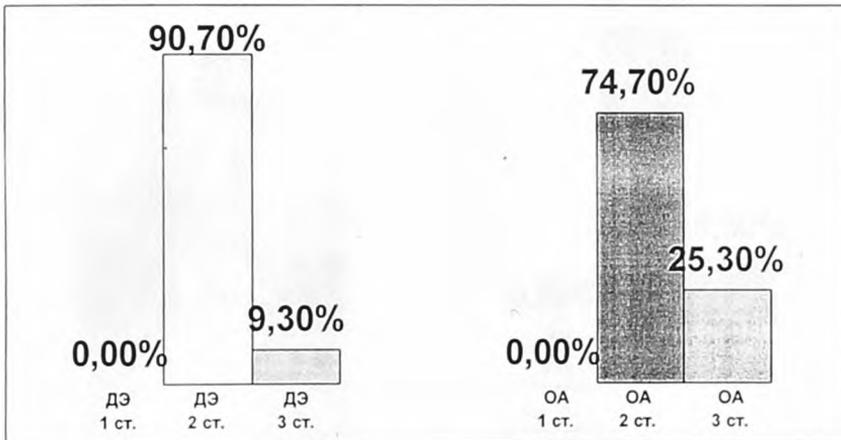
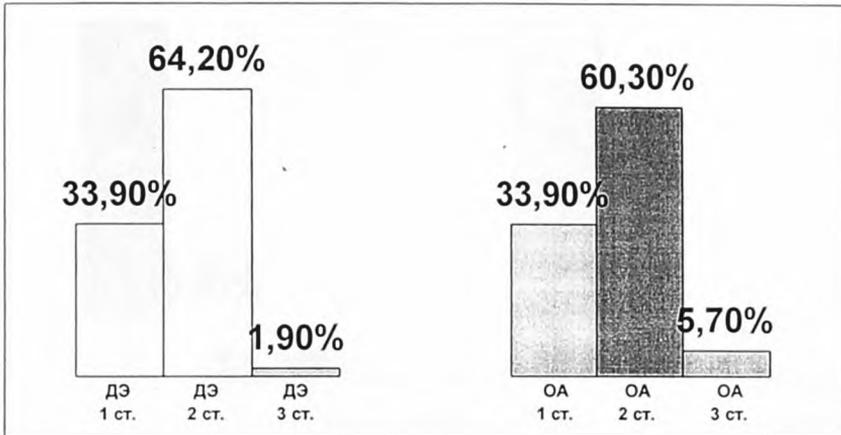
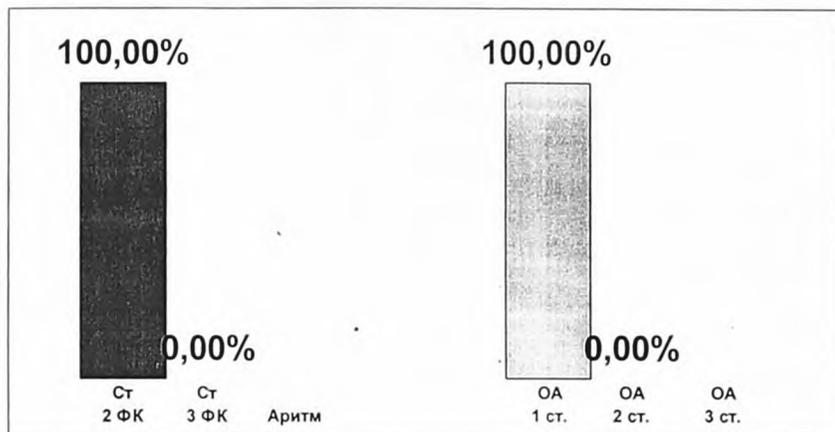
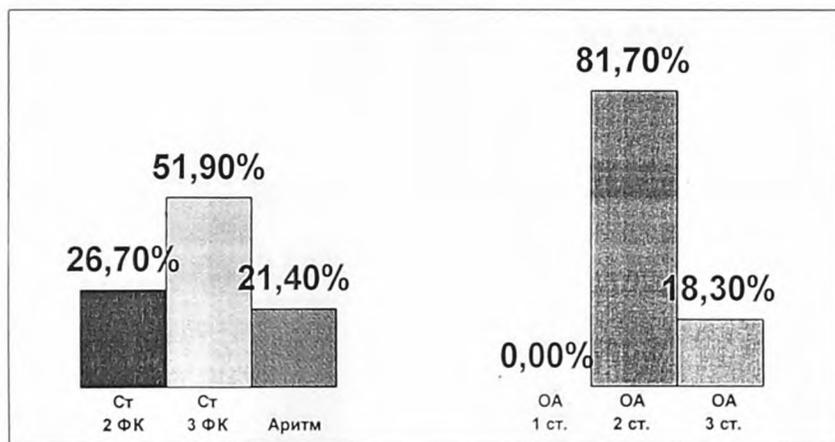


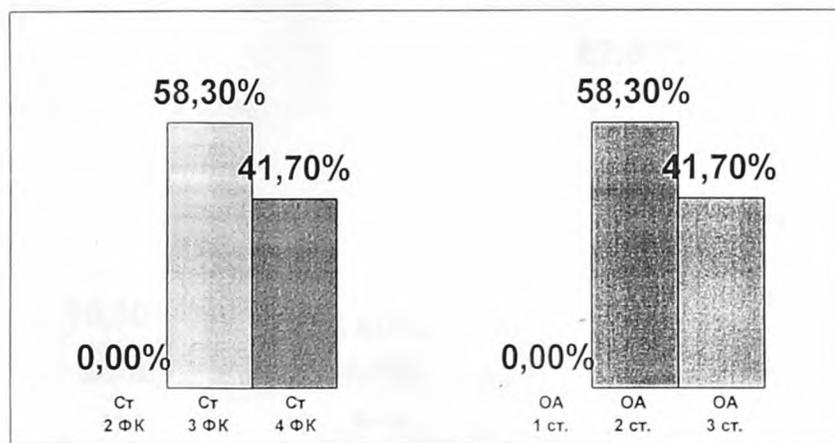
Рис. 3.4. Распределение ДЭ и ОААНК по стадиям при различных вариантах ИБС: а) стенокардия 2 ФК; б) стенокардия 3 ФК; в) аритмический вариант. Примечание: на рисунке "ОА" – ОААНК.



А

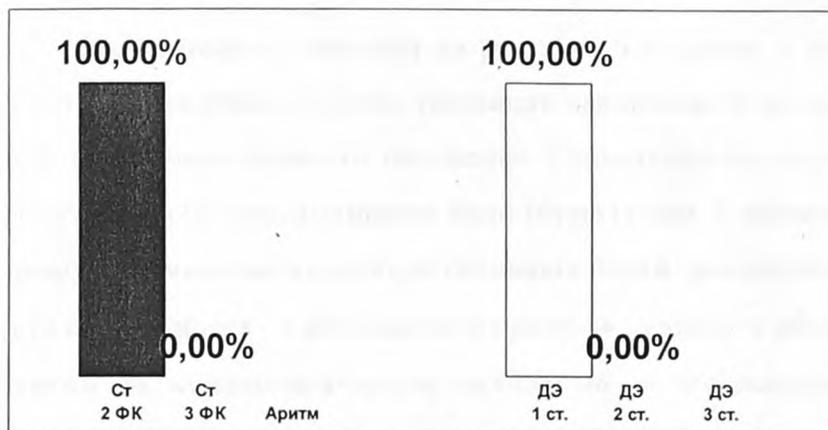


Б

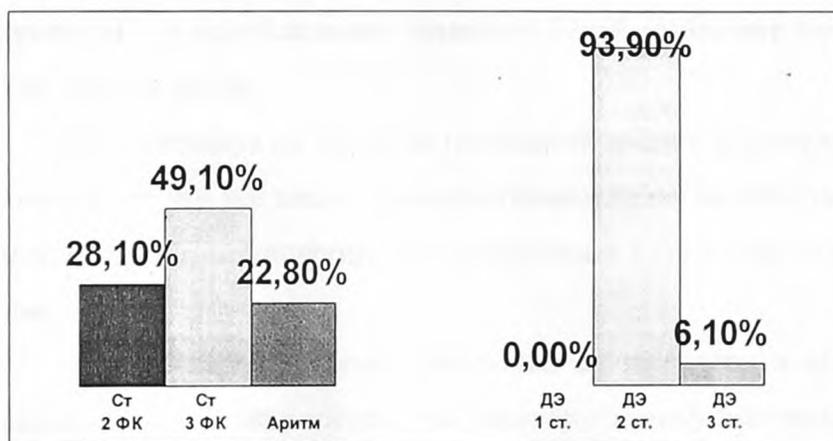


В

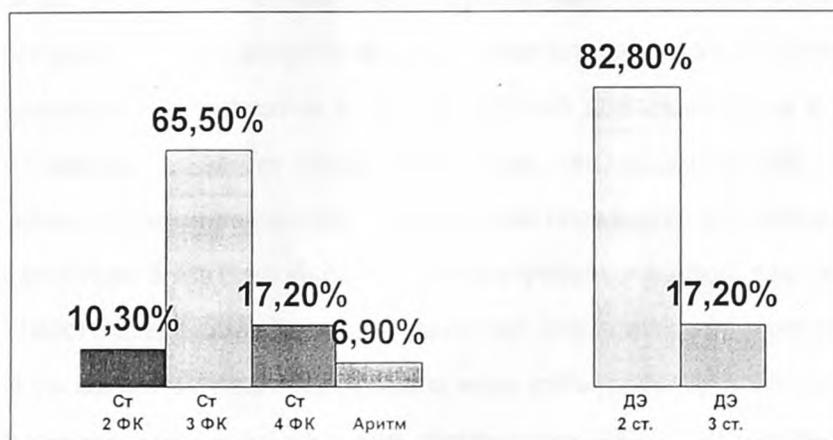
Рис. 3.5. Распределение вариантов ИБС и клинических стадий ОААНК при разных стадиях ДЭ: а) 1 стадия; б) 2 стадия; в) 3 стадия.
Примечание: "Ст" – стенокардия, "ОА" – ОААНК.



А



Б



В

Рис. 3.6. Распределение вариантов ИБС и стадий ДЭ при различных стадиях ОААНК: а) 1 стадия; б) 2 стадия; в) 3 стадия.

Примечание: на рисунке "Ст" – стенокардия; "Аритм" – аритмический вариант ИБС.

Следовательно, несмотря на различие в возрасте, у пациентов обеих групп прослеживаются общие тенденции клинического развития полиорганного атеросклеротического поражения. Схематично их можно представить следующим образом: **головные боли (отмечались с момента травмы головы) → изменение характера головных болей, появление СБС, чувства усталости в ногах → обращение к врачу → лечение и обследование с акцентом на кардиологическую патологию → уменьшение проявлений СБС на фоне лечения → появление болей в ногах, "перемежающейся хромоты" → преобладание головных болей, снижение памяти → усиление болей в ногах.**

Не претендуя на создание глобальной модели атеросклероза и отдавая отчет тому, что все наши пациенты перенесли когда-либо закрытую травму мозга, можно интерпретировать полученные результаты следующим образом.

Атеросклероз является системным заболеванием и поражает не отдельный орган, а всю сосудистую систему с преимущественной локализацией по органам-мишеням (мозг, сердце, нижние конечности). Течение полиорганного атеросклеротического процесса различно у более молодых и у престарелых пациентов в силу различной длительности и агрессивности заболевания, но имеет общие тенденции, свидетельствующие о прямой взаимозависимости различных локализаций поражения по степеням тяжести. Последствия ЗЧМТ необходимо рассматривать как фон для развития полиорганного атеросклероза, а не только для атеросклероза церебральных сосудов. В то же время, головные боли и иная субъективная и объективная неврологическая симптоматика у лиц, перенесших ЧМТ, с течением времени клинически трансформируются и развиваются уже по патофизиологическим механизмам, характерным для присоединившегося раннего церебрального атеросклеротического процесса, и в сроки свыше 10 лет после получения травмы к

таким пациентам следует относиться как к лицам с сочетанной, дисциркуляторно-травматической энцефалопатией. Атеросклеротический процесс в сосудах нижних конечностей обычно клинически манифестирует позже по отношению к атеросклерозу других локализаций, но даже в случаях первичной диагностики ОААНК при клинико-инструментальном исследовании обязательно выявляются признаки поражения сосудов сердца и головного мозга. Больным, перенесшим травму головного мозга, необходимо проведение ранних инструментальных и лабораторных обследований, направленных на своевременную диагностику атеросклеротических поражений различных органов и систем. Пациенты же с любым клинически локальным манифестным вариантом атеросклероза должны с самого начала обследоваться как лица с вероятным полиорганным атеросклеротическим процессом.

4. КЛИНИКО - ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПОЛИОРГАНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

В разделе 3 настоящей работы подробно рассмотрены различные клинические характеристики сочетанных поражений органов-мишеней при различных вариантах полиорганного атеросклеротического процесса. В настоящем разделе мы провели сопоставления результатов лабораторных и инструментальных исследований с клиникой сочетанных атеросклеротических поражений различных органов. Основные сочетания в зависимости от стадии ДЭ и вариантов ИБС представлены на рисунке 4.1.

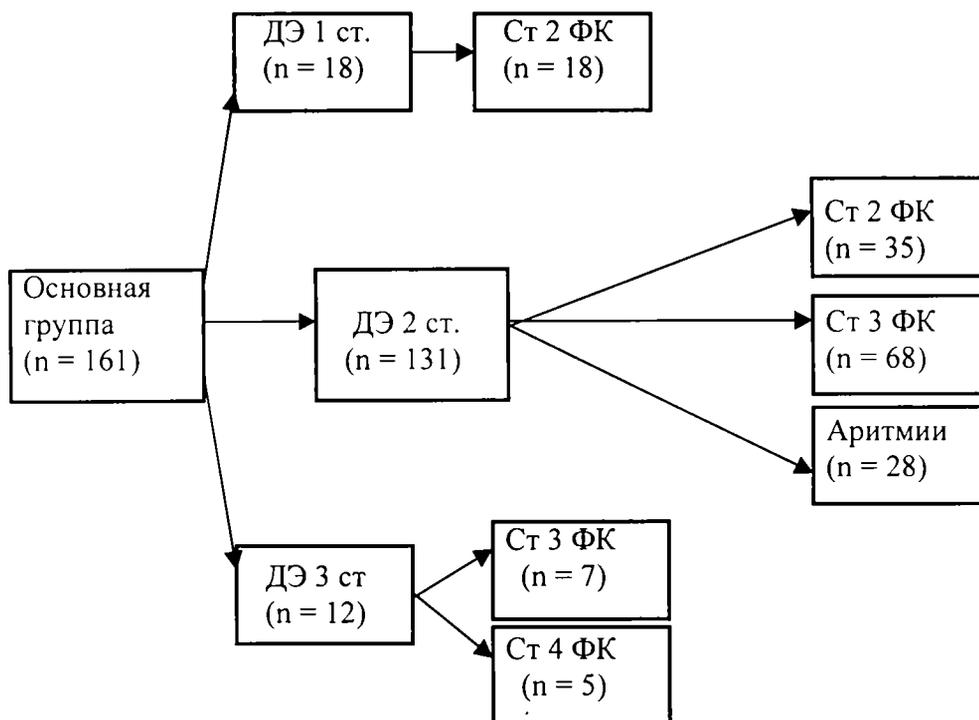


Рис. 4.1. Соотношение различных функциональных классов стенокардии и различных стадий дисциркуляторной энцефалопатии.

Наибольшее число клинических наблюдений сочетаний ДЭ и ИБС представлено 131 больным (81,4% от 161 больного основных групп): это со-

четание ДЭ 2 стадии с аритмическим вариантом течения ИБС ($n = 28$), стенокардией 2 ФК ($n = 35$) и 3 ФК ($n = 68$). Другие сочетания - ДЭ 1 стадии со стенокардией 2 ФК ($n = 18$), ДЭ 3 стадии со стенокардией 3 ФК ($n = 7$) или 4 ФК ($n = 5$), - составили 30 (18,6%) наблюдений, но рассматриваются они не менее подробно, хотя результаты, возможно, не всегда сопоставимы с группами больных, представленными значительным количеством наблюдений. В силу того, что каждому пациенту проводилось значительное количество инструментальных и лабораторных обследований, было выделено несколько вариантов возможных клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений, каждый из которых рассматривается отдельно.

4.1. Состояние мозгового кровообращения.

Исследование основных показателей кровотока в сосудах головного мозга производилось с помощью метода ультразвуковой доплеросонографии (УЗДГ). В таблице 4.1 даны основные характеристики параметров мозгового кровообращения в зависимости от стадии ДЭ и вариантов сочетания 2 стадии ДЭ (как наиболее часто встречающейся) с ИБС с учетом функционального класса стенокардии.

Как следует из таблицы 4.1, средние показатели линейной скорости мозгового кровотока (ЛСК) и пульсационный индекс (ПИ) исходно повышены соответственно до $85 \pm 1,27$ см/сек и $1,0 \pm 0,01$ у больных основной группы наблюдений ($n = 161$) по сравнению с усредненными, соответствующими возрасту пациентов нормальными величинами (Гайдар Б.В. с соавт, 1994). Это можно объяснить грубыми атеросклеротическими изменениями сосудов: кальцификацией стенок, снижением эластических свойств, а также наличием у 59 (36,6%) больных атеросклеротических стенозированных поражений экстра- и интракраниальных артерий, из них гемодинамически значимые стенозы выявлены в 16 (9,9%) наблюдениях. 14 (11,3% от 124) из этих 16 пациентов принадлежали к 1-й основной группе больных. Этими же факторами объяс-

няется и повышение пульсационного индекса - основного показателя скорости мозгового кровотока вне зависимости от стадии сердечного цикла.

Таблица 4.1

Сравнительные показатели состояния мозгового кровообращения

Группы наблюдений	ЛСКм (см/сек)	ПИм	ИВМРм	КР+m	КР-m
Основная группа (n = 161)	85 ±1,27	1,0 ±0,01	78 ±1,17	1,23 ±0,02	0,39 ±0,004
ДЭ 1 ст (n = 18)	49 ±3,3	1,03 ±0,07	55 ±3,0	1,11 ±0,07	0,45 ±0,02
ДЭ 2 ст (n = 131)	89 ±1,5	1,0 ±0,02	70 ±1,19	1,27 ±0,02	0,41 ±0,007
ДЭ 3 ст (n = 12)	75 ±6,9	0,94 ±0,08	62 ±5,7	0,69 ±0,06	0,35 ±0,03
ДЭ 2 + Ст 2 (n = 35)	50 ±2	1,01 ±0,04	76 ±3,04	1,32 ±0,05	0,39 ±0,01
ДЭ 2 + Ст 3 (n = 68)	91 ±2,4	1,2 ±0,03	69 ±1,8	1,2 ±0,03	0,39 ±0,01
ДЭ 2 + Аритмии (n = 28)	55 ±2,6	0,9 ±0,04	69 ±3,31	1,08 ±0,05	0,31 ±0,01
Группа сравнения (n = 24)	43 ±2,3	0,83 ±0,04	49 ±2,64	1,29 ±0,07	0,3 ±0,02

При анализе показателей ЛСК в зависимости от стадий ДЭ выявлена прямая зависимость от возраста больных и длительности заболевания: если у пациентов с ДЭ 1-й стадии (средний возраст $45,6 \pm 0,83$ года, средняя длительность заболевания 5 – 10 лет) эти показатели представлены нормальными величинами (см. таблицу 4.1), то при ДЭ 2-й стадии, у более пожилых больных и при значительной длительности болезни, показатели ЛСК и ПИ не только значительно отклоняются от нормы, но и достоверно различаются с аналогичными показателями пациентов среднего и молодого возраста ($P < 0,001$). При этом показатели ЛСК у пациентов 2-й основной группы и группы сравнения находятся в пределах нормальных величин, как показано во 2-м разделе настоящей диссертации, и различаются недостоверно ($P > 0,05$).

При рассмотрении наиболее часто встречающихся сочетаний ДЭ 2 стадии и различных клинических вариантов ИБС обращает на себя внимание повышение ЛСК ($91 \pm 2,4$ см/сек) у больных с преобладанием стенокардии 3 ФК по сравнению с пациентами, страдающими другими клиническими вариантами ИБС ($P < 0,001$). Именно на пациентов этой группы (ДЭ 2-й стадии в сочетании со стенокардией 3 ФК) приходится наибольшее количество выявленных гемодинамически значимых стенозов церебральных артерий. У больных же с аритмическим вариантом ИБС и у лиц с наличием стенокардии 2 ФК скоростные показатели мозгового кровотока приближены к верхней границе нормы; в эти группы наблюдений вошли 19 пациентов молодого и среднего возраста, у которых доплеросонографически еще не обнаруживаются выраженные атеросклеротические изменения в стенках артерий.

Данные исследования реактивности сосудов головного мозга не совпадают с результатами, полученными в процессе изучения скоростных показателей. При наличии нормальных скоростей мозгового кровотока у больных с ДЭ 1 стадии и стенокардией 2 ФК ($n = 18$, средний возраст $45,6 \pm 0,83$ лет) обращает на себя внимание значительное снижение реактивности сосудов по сравнению с возрастной нормой ($P < 0,05$). У больных того же возраста, но при сочетании ДЭ 2 стадии со стенокардией 2 ФК ($n = 19$) показатели реактивности сосудов составляют уже: ИВМР = $56 \pm 3,7$; КР+ = $1,07 \pm 0,08$; КР- = $0,37 \pm 0,02$, и имеют тенденцию к снижению ($P > 0,05$) по отношению к наблюдениям с ДЭ 1 стадии. Эти результаты вполне сопоставимы с данными, полученными у больных группы сравнения (средний возраст $35,5 \pm 0,43$ лет), не страдающих ИБС, но также перенесших ЗЧМТ; они указывают на нарушение регуляторных нейро-гуморальных механизмов кровообращения у последних. Подобное совпадение в очередной раз может подтвердить предположение о раннем развитии церебрального атеросклероза у пациентов, перенесших травму мозга.

У пожилых же больных, средний возраст которых составляет $74,4 \pm 0,36$ лет, а длительность заболевания колеблется в пределах от 10 до 20 лет, усредненные показатели исследования реактивности сосудов незначительно снижены по сравнению с нормальными возрастными критериями. Это легко объяснимо наличием атеросклеротических изменений в сосудах и, возможно, является в определенной степени реакцией компенсации на имеющийся стенотический процесс. Однако, при рассмотрении отдельных групп пожилых пациентов по стадиям ДЭ и сопутствующему ФК стенокардии обращает на себя внимание ухудшение показателей реактивности сосудов в линейной зависимости от прогрессирования ДЭ и ИБС. У этих пациентов с наличием ДЭ 2 стадии и стенокардией 2 ФК ($n = 16$) показатели реактивности сосудов достоверно снижены по сравнению с возрастной нормой и составляют: ИВМР = $76 \pm 5,4$; КР+ = $1,27 \pm 0,09$; КР- = $0,41 \pm 0,03$ ($P < 0,05$). При сочетании ДЭ 2 стадии со стенокардией 3 ФК ($n = 68$) эти показатели составляют соответственно ИВМР = $69 \pm 1,8$; КР+ = $1,2 \pm 0,03$; КР- = $0,36 \pm 0,01$ ($P < 0,05$). У больных с ДЭ 3 стадии в сочетании со стенокардией 3 и 4 ФК эти показатели еще более ухудшаются не только по отношению к нормальным величинам, но и по отношению к приведенным выше ($P < 0,05$).

Таким образом, выявленные закономерности позволяют предположить, что реактивность сосудов у пациентов с полиорганным атеросклеротическим процессом не является сугубо возрастзависимым критерием и обуславливается как стадией ДЭ, так и ФК стенокардии. При увеличении возраста и длительности заболевания в целом ухудшаются скоростные показатели мозгового кровотока, но показатели реактивности церебральных сосудов, наоборот, имеют компенсаторную тенденцию к улучшению, нормализации при условии стабилизации клинических стадий заболевания. В случаях ухудшения клинических показателей и повышения стадий ДЭ или ФК стенокардии отмечается достоверное ухудшение всех показателей мозгового кровотока. Негативная динамика мозгового кровообращения, следовательно, прямо зависит

не только от возраста больного и не только от церебрального атеросклероза, но и от выраженности атеросклеротического поражения сосудов сердца, от динамики клинических вариантов ИБС.

4.2. Состояние периферического кровообращения

Исследование периферического кровообращения проводилось при помощи метода реовазографии (РВГ). Для проведения клинко-инструментальных сопоставлений мы использовали сравнительные показатели реографического систолического индекса (РИ), характеризующего изменения пульсового кровенаполнения в данном участке сосудистого русла, величину систолического притока и интенсивность пульсовых колебаний. Данные РИ рассмотрены нами в зависимости не только от стадий ОААНК, но и от взаимосвязи этих стадий с ФК стенокардии и стадиями ДЭ. Кроме того, были проведены сопоставления РИ с усредненными показателями реактивности сосудов головного мозга.

У пациентов с ОААНК 1 стадии ($n = 18$, т.е. 11,2% от 161 больного основной группы) усредненный показатель РИ составил $0,87 \pm 0,05$. У больных ОААНК 2 стадии ($n = 114$; 70,8% от наблюдений основной группы) РИ достоверно снижен по сравнению с предыдущей группой больных - до $0,71 \pm 0,01$ ($P < 0,05$). У больных с ОААНК 3 стадии ($n = 29$; 18,0% больных основной группы) РИ еще более снижен - до $0,64 \pm 0,04$ ($P < 0,05$).

Однако, в данном случае сложно говорить о соответствии показателей РИ по отношению к нормальным величинам, т.к. в группу наблюдений с ОААНК 2 стадии входили пациенты различного возраста. Поэтому представляется целесообразным рассмотреть изменения РИ в различных возрастных группах. У пациентов, страдающих ОААНК 1 стадии в сочетании с ДЭ 1 стадии и стенокардией 2 ФК ($n = 18$; средний возраст $45,6 \pm 0,83$ лет), показатель РИ находится в пределах возрастной нормы и равен $0,87 \pm 0,05$. У пациентов того же возраста, но с ОААНК 2 стадии в сочетании с ДЭ 2 стадии и стенокардией 2 ФК ($n = 19$), РИ достоверно снижается и составляет уже $0,76 \pm 0,04$

($P < 0,05$). При этом мы имеем дело не только с увеличением стадии ОААНК, но и с увеличением стадии ДЭ, что также можно рассматривать как неблагоприятный фон для нарушения кровообращения в целом - как центрального, так и периферического. Это в определенной мере подтверждается сопоставлениями РИ с показателями реактивности сосудов головного мозга, которые, как было указано выше (см. подраздел 4.1), также имеют тенденцию к снижению по мере увеличения стадий ДЭ и ФК стенокардии.

У пациентов более пожилого возраста ($n = 124$; средний возраст $74,4 \pm 0,36$ лет) усредненный показатель РИ вне зависимости от стадий ОААНК достоверно снижен до $0,69 \pm 0,01$ ($P < 0,05$). При распределении этих пациентов в зависимости от различных соотношений между клиническими стадиями ОААНК, ДЭ и вариантами ИБС выявлены определенные тенденции. Больные с ОААНК 2 стадии ($n = 95$; 59% от 161), при этом распределились на следующие 4 подгруппы:

а) с ДЭ 2 стадии в сочетании со стенокардией 2 ФК ($n = 16$), где РИ определялся в пределах возрастной нормы и составил $0,76 \pm 0,05$;

б) с ДЭ 2 стадии в сочетании со стенокардией 3 ФК ($n = 44$), где РИ снижен до $0,69 \pm 0,02$, что достоверно не только по отношению к нормальным величинам, но и по отношению к показателям подгруппы "а"; $P < 0,05$;

в) с ДЭ 2 стадии в сочетании с аритмическим вариантом ИБС ($n = 28$), РИ = $0,72 \pm 0,03$;

г) с ДЭ 3 стадии в сочетании со стенокардией 2 ФК ($n = 5$) и стенокардией 3 ФК ($n = 2$), которые мы вследствие малого количества наблюдений рассматриваем вместе ($n = 7$); РИ в данной подгруппе наблюдений = $0,66 \pm 0,09$, что имеет тенденцию к снижению по отношению к показателям РИ предыдущих подгрупп ($P > 0,05$).

Больные с 3-й клинической стадией ОААНК ($n = 29$) были распределены на следующие подгруппы:

а) с ДЭ 3 стадии в сочетании со стенокардией 2 ФК ($n = 3$), и аритмическим вариантом течения ИБС ($n = 2$), в целом 5 наблюдений; РИ составил $0,67 \pm 0,1$;

б) с ДЭ 3 стадии в сочетании со стенокардией 3 ФК ($n = 19$), РИ = $0,61 \pm 0,09$;

в) с ДЭ 3 стадии в сочетании со стенокардией 4 ФК ($n = 5$), РИ = $0,53 \pm 0,1$.

Таким образом, РИ = $0,76 \pm 0,05 - 0,72 \pm 0,03$ (вариант нормы) отмечен при следующих сочетаниях:

ДЭ 2 стадии + стенокардия 2 ФК + ОААНК 2 стадии;

ДЭ 2 стадии + аритмический вариант ИБС + ОААНК 2 стадии.

РИ = $0,69 \pm 0,01 - 0,66 \pm 0,09$ (достоверное снижение; $P < 0,05$) отмечен при сочетаниях:

ДЭ 2 стадии + стенокардия 3 ФК + ОААНК 2 стадии;

ДЭ 3 стадии + стенокардия 2 и 3 ФК + ОААНК 2 стадии;

ДЭ 3 стадии + стенокардия 2 ФК + ОААНК 3 стадии;

ДЭ 3 стадии + стенокардия 3 ФК + ОААНК 3 стадии;

ДЭ 3 стадии + стенокардия 4 ФК + ОААНК 3 стадии;

ДЭ 3 стадии + аритмический вариант ИБС + ОААНК 3 стадии.

Следовательно, для пожилых больных характерны нормальные или приближенные к нижней границе нормы количественные показатели РВГ (в нашем случае РИ) при условии сочетания 2 стадии ОААНК с ДЭ и ИБС, клинические проявления которых не выходят за пределы 2-й стадии или 2-го же ФК стенокардии. Достоверное снижение РИ характерно как для больных с 3 стадией ОААНК, так и для пациентов с 2 стадией данной патологии, но в последнем случае – при условии сочетания ОААНК 2 стадии с более тяжелыми клиническими вариантами атеросклероза иных, нежели нижние конечности, локализаций: ДЭ 3 стадии, стенокардии 3 и 4 ФК.

РИ в группе сравнения (средний возраст $35,5 \pm 0,43$ лет) составил $1,0 \pm 0,05$, что является верхней границей нормы для данной возрастной группы.

Таким образом, имеется зависимость изменений показателей РИ не только от стадии ОААНК, возраста пациентов и длительности заболевания, но и от клинических стадий ДЭ и стенокардии. Отмечена прямая взаимосвязь между снижением РИ и ухудшением реактивности сосудов головного мозга при прогрессировании не только стадий ОААНК, но и стадий ДЭ. Такие же результаты получены и при повышении клинического класса стенокардии. Это свидетельствует о том, что атеросклеротическое поражение сосудов различных органов и систем не является изолированным процессом, а поражается вся сосудистая система в целом. Атеросклеротические поражения различных органов всегда взаимосвязаны друг с другом, и чем более выражены изменения в одном органе, тем более они будут выражены и в других органах-мишенях.

4.3. Состояние липидного обмена.

Показатели основных классов липидов сыворотки крови определялись с учетом стадий ДЭ и вариантов сочетаний ДЭ и ИБС (см. таблицу 4.2).

Значительно повышены по отношению к норме ($P < 0,05$) показатели липидов в группе больных с ДЭ 1 стадии и стенокардией 2 ФК ($n=18$; средний возраст пациентов $45,6 \pm 0,83$ лет). Особенно обращает на себя внимание повышение ТГ (в 2 раза по сравнению с возрастной нормой). При изучении липидного спектра крови у пациентов молодого и среднего возраста в зависимости от стадии ДЭ и ФК стенокардии выявляется повышение всех показателей липидного обмена при повышении клинической стадии ДЭ. У пациентов, страдающих стенокардией 2 ФК в сочетании с ДЭ 2 стадии ($n = 19$) показатели общего ХС, ЛПНП и ТГ составляют соответственно $7,3 \pm 0,46$ ммоль/л; $8,71 \pm 0,56$ г/л; $3,35 \pm 0,2$ ммоль/л, что достоверно выше ($P < 0,05$) аналогичных показателей у больных предыдущей группы. Усредненные показатели липи-

дограммы крови у 143 пациентов с ДЭ 2-й стадии ($n = 131$) и ДЭ 3-й стадии ($n = 12$), не выходят за пределы нормальных величин, но только 19 (13,3%) пациентов из этих 143 – лица молодого и среднего возраста. При распределении больных с ДЭ 2 стадии по сопутствующим вариантам ИБС выявлено повышение ТГ до $2,6 \pm 0,1$ ммоль/л и повышение ЛПНП до $5,68 \pm 0,22$ г/л у пациентов с сочетанием ДЭ 2-й стадии и стенокардии 2 ФК ($n = 35$), что, на наш взгляд, связано с наличием в этой группе наблюдений 19 (54,3%) человек относительно молодого возраста с гипертриглицеридемией в среднем $3,35 \pm 0,2$ ммоль/л. У больных группы сравнения ($n = 24$; средний возраст $35,5 \pm 0,43$ лет) средние показатели липидного обмена находились в пределах нормальных величин.

При исследовании общих липидов (ОЛ) сыворотки крови методиками лаборатории патофизиологии старения (см. таблицу 4.2) выявлены те же тенденции, как и при исследовании ХС, ЛПНП и ТГ. В тех группах, где содержание ХС, ЛПНП и ТГ не выходило за пределы нормальных величин, суммарные общие липиды также не выходили за пределы относительной нормы. При сопоставлении ОЛ в зависимости от стадии ДЭ и ФК стенокардии отмечено достоверное ($P < 0,05$) повышение ОЛ до $0,518 \pm 0,03$ г/л у пациентов молодого и среднего возраста, страдающих ДЭ 2 стадии и стенокардией 2 ФК ($n = 19$) не только по сравнению с нормальными величинами, но и при сопоставлении с молодыми пациентами, но с 1-й стадией ДЭ и 2 ФК стенокардии.

Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), как было показано в 1-м разделе настоящей работы, может свидетельствовать об интенсивности развития атероклеротического процесса. Основным показателем активности процессов ПОЛ в организме является определение суммарной хемилюминесценции (ХЛ) сыворотки крови и диеновой конъюгации (ДК) высших ненасыщенных жирных кислот. Эти исследования проводились одновременно (из одной пробирки с кровью) с оценкой липидного спектра крови, и их результаты также представлены в таблице 4.2. При рассмотрении

параметров суммарной ХЛ сыворотки крови отмечено повышение ХЛ у более молодых пациентов с ДЭ 1 стадии в сочетании со стенокардией 2 ФК ($n = 18$) до $13163 \pm 881,9$ отн.ед. У аналогичных по возрасту больных, но уже с ДЭ 2 стадии ($n = 19$) суммарная ХЛ возрастает до $16179 \pm 1035,4$ отн.ед. ($P < 0,05$).

При изучении ДК обращает на себя внимание значительное повышение параметров ДК до $0,934 \pm 0,02$ отн.ед. у пациентов, страдающих ДЭ 2 стадии в сочетании со стенокардией 2 ФК ($n=35$) по отношению к норме; $P < 0,05$. Это может быть обусловлено тем, что у больных ДЭ 2 стадии и стенокардией 2 ФК более молодого возраста ($n = 19$) ДК составили $1,01 \pm 0,06$ отн. ед. Некоторое ($P > 0,05$) повышение ДК, по сравнению с условно нормальными величинами, отмечено у больных ДЭ 1 стадии и стенокардией 2 ФК и у пациентов группы сравнения - соответственно $0,869 \pm 0,058$ и $0,894 \pm 0,04$ отн. ед. Полученные данные свидетельствуют об активации процессов ПОЛ, и следовательно, наиболее прогрессивном развитии полиорганного атеросклероза у пациентов молодого и среднего возраста, который клинически выражается ДЭ 1-й и 2-й стадий в сочетании со стенокардией 2 ФК.

Показатели активности антиокислительного фермента каталазы свидетельствуют о снижении антиокислительной защиты. При оценке активности каталазы выявляется обратная корреляционная зависимость ее показателей от величин ДК в группах пациентов, страдающих ДЭ 1-й и 2-й стадии и стенокардией 2 ФК. При этом показатели активности каталазы в этих группах наблюдений достоверно ($P < 0,05$) ниже нормы. Это подтверждает приведенные выше выводы о наибольшей интенсивности, агрессивности развития атеросклеротического процесса именно в этих группах больных, у лиц молодого и среднего возраста. Активность пероксидазы ни в одной группе наблюдений не выходит за пределы нормальных величин. Это может быть объяснимо тем, что активность пероксидазы имеет тенденцию к повышению при острых сосудистых катастрофах, а мы имеем дело с хронической сосудистой патологией.

Таблица 4.2

Состояние липидного обмена в зависимости от стадии дисциркуляторной энцефалопатии и функционального класса стенокардии

Группы наблюдений	ХС ммоль/л	ЛПНП г/л	ТГ ммоль/л	ОЛ г/л	ХЛ отн. ед.	ДК отн. ед.	К мккат/г	П мккат/г
ДЭ 1 ст + Ст 2 ФК (n = 18)	6,6 ±0,44	5,81 ±0,39	3,04 ±0,2	0,3 ±0,02	13163 ±881,9	0,869 ±0,058	1,41 ±0,09	41,41 ±2,77
ДЭ 2 ст (n = 131)	5,34 ±0,08	5,14 ±0,08	1,8 ±0,03	0,198 ±0,003	12275 ±208,6	0,815 ±0,01	1,47 ±0,02	43,09 ±0,73
ДЭ 3 ст (n = 12)	5,43 ±0,49	5,43 ±0,49	1,5 ±0,13	0,25 ±0,02	11612 ±1068,3	0,754 ±0,07	1,43 ±0,13	45,21 ±4,16
ДЭ 2 ст + Ст 2 ФК (n = 35)	5,58 ±0,22	5,68 ±0,22	2,6 ±0,1	0,308 ±0,01	12120 ±484,8	0,934 ±0,02	1,38 ±0,04	58,16 ±2,32
ДЭ 2 ст + Ст 3 ФК (n = 68)	5,34 ±0,13	5,1 ±0,13	1,54 ±0,04	0,325 ±0,008	12402 ±322,5	0,802 ±0,03	1,47 ±0,05	47,46 ±1,23
ДЭ 2 ст+Аритмии (n = 28)	5,1 ±0,24	5,14 ±0,24	1,86 ±0,08	0,219 ±0,01	12161 ±583,7	0,768 ±0,04	1,46 ±0,07	51,39 ±2,46
Группа сравнения (n = 24)	4,86 ±0,36	4,94 ±0,25	1,5 ±0,19	0,219 ±0,01	8114 ±438,1	0,894 ±0,04	1,8 ±0,09	58,16 ±3,14

Процессы ПОЛ находятся в прямой корреляционной зависимости от показателей липидного спектра крови. Также, как и показатели липидного обмена, более значительно повышаются показатели ПОЛ у пациентов молодого и среднего возраста, страдающих ДЭ 1-й и 2-й стадий в сочетании со стенокардией 2 ФК, т.е. у 2-й основной группы пациентов ($n = 37$). У больных же более пожилого возраста, все данные обследования находятся в пределах нормальных и субнормальных величин. Тем не менее, на основании полученных данных, свидетельствующих о прямой взаимосвязи ПОЛ и липидов в зависимости от ФК стенокардии и стадии ДЭ (см. выше), можно сделать вывод не только о возрастзависимой активности биохимических процессов в организме, но и о прямой взаимосвязи этих процессов с клинической стадией заболевания. Повышенный уровень липидов крови, в особенности таких, как ТГ, являющихся основными факторами риска развития атеросклеротического процесса (Сусеков А.В., Кухарчук В.В., 1997), и одномоментная активация процессов ПОЛ свидетельствуют о развитии "окислительного стресса" у больных молодого и среднего возраста. У пожилых же пациентов в развитии и прогрессировании полиорганного атеросклероза, очевидно, имеют место иные патофизиологические механизмы.

Мы предположили, что при этом имеет значение уровень эндогенной интоксикации, ориентировочным показателем выраженности которой является содержание в крови среднемолекулярных пептидов (СМП). С другой стороны, доказано, что уровень СМП зависит не только от присутствующего в организме патологического процесса, но и от поступления в организм химических веществ, в частности, медикаментов, которые также являются эндотоксинами (Мещанинов В.Н., 1999).

По результатам представленного исследования, СМП исходно повышены у пациентов основных групп групп больных достоверно по сравнению с нормальными величинами ($P < 0,05$): усредненный показатель $0,373 \pm 0,005$ отн.ед. при норме $0,343 - 0,355$ отн.ед. При этом в группе сравнения уровень

СМП составил $0,354 \pm 0,01$ отн.ед. (верхняя граница нормы). Повышение уровня СМП не зависело от форм заболеваний, их сочетаний, от наличия сопутствующей патологии и от возраста больных. Содержание СМП не коррелирует с какими-либо другими лабораторными и инструментальными показателями. Тем не менее, сам факт повышения уровня СМП у больных с полиорганным атеросклеротическим процессом свидетельствует об участии эндотоксических механизмов в развитии атеросклероза в любом возрасте. Но более точно определить роль СМП при их однократном исследовании не представляется возможным. Необходимы динамические исследования в процессе лечения, динамические клинико-биохимические сопоставления.

Было проведено сопоставление показателей липидного обмена и состояния мозгового кровообращения. Как уже указывалось, выявлено увеличение ЛСК и ПИ (соответственно $85,0 \pm 1,27$ см/сек и $1,0 \pm 0,01$) у более пожилых больных за счет наличия атеросклеротических стенозов, но показатели липидов у этой группы больных находятся в пределах нормы, отложению ХС в стенку сосуда мешает высокая скорость потока крови при относительно нормальной сосудистой реактивности – ИВМР = $78,0 \pm 1,17$ (возрастная норма). У пациентов молодого и среднего возраста при нормальных скоростях кровотока (в среднем $67,0 \pm 4,48$ см/сек) показатели содержания липидов очень высоки, а реактивность сосудов значительно снижена (ИВМР = $57,0 \pm 3,81$), значит, есть высокая потенциальная возможность отложения ХС в стенке сосудов. У пациентов группы сравнения реактивность сосудов также значительно снижена (ИВМР = $49,0 \pm 2,64$) вследствие перенесенной ЗЧМТ, но содержание липидов нормальное. Тем не менее, согласно приведенным рассуждениям, данные больные представляют группу риска раннего развития атеросклероза. Поэтому у больных, перенесших ЗЧМТ, необходимо при наличии выраженного снижения параметров сосудистой реактивности даже без наличия клинических жалоб и гиперлипидемии начинать профилактику атеросклероза, тогда как у пожилых лиц с приведенными выше клинико-

лабораторными показателями необходимо направить профилактические воздействия именно на улучшение функции сосудистой стенки. Нельзя считать основой раннего атеросклеротического поражения только наличие нарушений липидного обмена, необходимы определенные изменения сосудистой стенки, и в первую очередь, снижение реактивности, т.е. способности адекватно отвечать на эндогенные и экзогенные воздействия, возможно, возникшие в результате перенесенной травмы мозга.

4.4. Показатели биологического возраста (БВ).

БВ пациентов определялся по методике Киевского НИИ Геронтологии (Токарь А.А. с соавт, 1990) и сопоставлялся с популяционным стандартом – должным БВ и другими показателями лабораторных и инструментальных исследований. Сравнительные данные БВ пациентов представлены в таблице 4.3.

По данным таблицы 4.3, у пациентов основной группы усредненные показатели БВ снижены по сравнению с должным популяционным БВ на 7,2%, что объясняется наличием в этой группе 124 больных пожилого и старческого возраста, и не расходится с литературными данными (Мещанинов В.Н., Гаврилов И.В., 1995). В группах пожилых пациентов, страдающих ДЭ 2-й стадии ($n = 112$) и 3-й стадии ($n = 12$) истинный, определенный нами БВ был достоверно ($P < 0,05$) меньше должного БВ.

При распределении по группам наблюдений в зависимости от возраста больных и стадии ДЭ обращает на себя внимание значительное увеличение БВ в группе пациентов молодого и среднего возраста (средний календарный возраст $45,6 \pm 0,83$ лет) с ДЭ 1-й стадии по отношению к должному БВ на 17,5% ($P < 0,05$). При сравнении показателей БВ этой группы пациентов с БВ 19 пациентов того же календарного возраста, но страдающими ДЭ 2 стадии в сочетании со стенокардией 2 ФК, результаты соответственно равны $59,6 \pm 4,0$ и $57,5 \pm 3,8$ лет, т.е. БВ в этих группах наблюдений достоверно не различается ($P > 0,05$). БВ пациентов группы сравнения ($n = 24$; средний календарный воз-

раст $35,5 \pm 0,43$ лет) также значительно превышает должный БВ на 33,1% ($P < 0,05$). Все это указывает на ускорение процессов старения организма у молодых пациентов с развивающимся полиорганным атеросклерозом, перенесших ЗЧМТ.

Таблица 4.3

Сравнительные показатели биологического возраста

Группы наблюдений	Должный БВ	БВ	Отклонение (%)
Основная группа (n = 161)	$64,8 \pm 0,97$	$60,1 \pm 0,9$	- 7,2
1-я основная (n = 124)	$64,8 \pm 1,18$	$60,6 \pm 1,03$	- 12,7
2-я основная (n = 37)	$48,9 \pm 1,86$	$58,5 \pm 2,22$	+23,4
Группа сравнения (n = 24)	$34,4 \pm 1,85$	$51,4 \pm 2,77$	+33,1
ДЭ 1 ст.+ Ст 2 ФК (n = 18)	$49,2 \pm 3,29$	$59,6 \pm 4,0$	+ 17,5
ДЭ 2 ст. (n = 131)	$69,6 \pm 1,18$	$60,5 \pm 1,02$	- 10,9
ДЭ 3 ст. (n = 12)	$69,6 \pm 6,4$	$63,0 \pm 5,7$	- 9,4
ДЭ 2 ст.+ Ст 2 ФК (n = 35)	$66,2 \pm 2,64$	$59,6 \pm 2,38$	+10,5
ДЭ 2 ст.+ Ст 3 ФК (n = 68)	$67,2 \pm 1,74$	$62,5 \pm 1,62$	- 7
ДЭ 2 ст.+Аритмии (n = 28)	$66,9 \pm 3,2$	$60,4 \pm 2,94$	- 9,7

Показатели БВ не являются специфичными для какой-либо конкретной нозологической формы, но являются лишь отражением общего "неблагополучия" в организме, поэтому особенно важными становятся корреляционные связи с другими показателями лабораторных и инструментальных исследований, а также исследование БВ при динамическом наблюдении.

Нами отмечена взаимосвязь между ускоренным старением организма и процессами активации ПОЛ и снижением активности антиокислительной за-

щиты у более молодых больных, страдающих ДЭ 1-й и 2-й стадий в сочетании со стенокардией 2 ФК. При повышении у них БВ соответственно на 17,5 и 16,9% показатели ДК равны $0,869 \pm 0,058$ и $1,01 \pm 0,06$ отн.ед., а уровня каталазы $1,41 \pm 0,09$ и $1,39 \pm 0,09$ мкКат/г гемоглобина. Таким образом, именно у пациентов среднего и молодого возраста, при обследовании которых выявляются все признаки окислительного стресса, показатели БВ значительно превышают возрастной популяционный стандарт. У больных пожилого и старческого возраста подобной зависимости не отмечено.

Таким образом, выявлена взаимосвязь между утяжелением клинических проявлений атеросклероза в одном из органов-мишеней и одновременным ухудшением общих биохимических показателей и результатов инструментального обследования как данного органа, так и других. Это свидетельствует о том, что атеросклеротический процесс распространяется на всю сосудистую систему в целом, и должен всегда рассматриваться как процесс полиорганный. При атеросклерозе всегда наблюдается синдром взаимного отягощения, когда ухудшение клинической симптоматики любой отдельно взятой нозологической единицы всегда приводит к ухудшению состояния всех других систем организма. Показатели реактивности сосудов головного мозга зависят не только от прогрессирования ДЭ, но и от ФК стенокардии и имеют компенсаторную тенденцию к улучшению при стабилизации клинической картины заболевания, полиорганного атеросклероза в целом. Показатели РИ, как ведущего количественного паттерна РВГ, отчетливо зависят не только от клинической стадии ОААНК, но достоверно ухудшаются при увеличении ФК стенокардии и стадии ДЭ.

Обнаружена зависимость между возрастом больных, длительностью заболевания и результатами отдельных инструментальных и лабораторных исследований. Если показатели ЛСК мозгового кровообращения увеличиваются с возрастом пациентов и по мере продолжительности болезни, то показатели реактивности сосудов наихудшими являются у более молодых лиц,

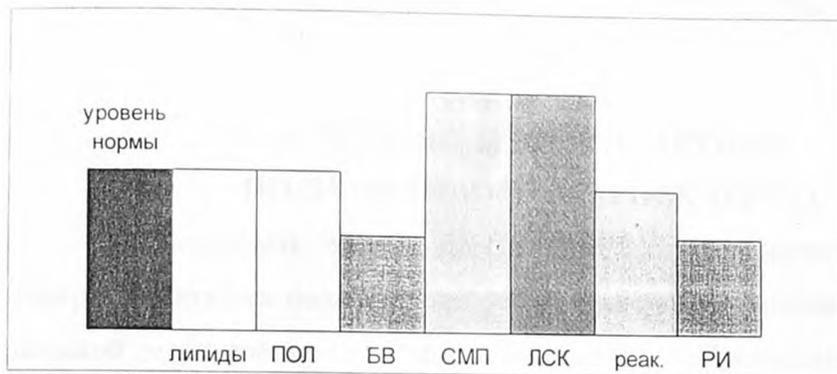
коррелируя с нарушениями липидного обмена и активацией ПОЛ. Гиперлипидемия в становлении и прогрессировании атеросклероза играет ведущую роль также только у молодых пациентов. У этой группы больных выявлена достоверная взаимосвязь между увеличением ФК стенокардии, стадий ДЭ и ОААНК и повышением уровня липидов сыворотки крови. У больных же пожилого и старческого возраста цифры общего ХС, ЛПНП и ТГ находятся в пределах нормальных величин, которые не зависят ни от ФК стенокардии, ни от стадий ДЭ и ОААНК. БВ пациентов пожилого и старческого возраста имеет тенденцию к снижению по сравнению с должным БВ. Показатели же БВ у более молодых лиц, наоборот, повышены по отношению к должным.

На рис. 4.2 схематично изображены различные варианты взаимоотношений между основными лабораторными и инструментальными показателями у пациентов различных возрастных групп.

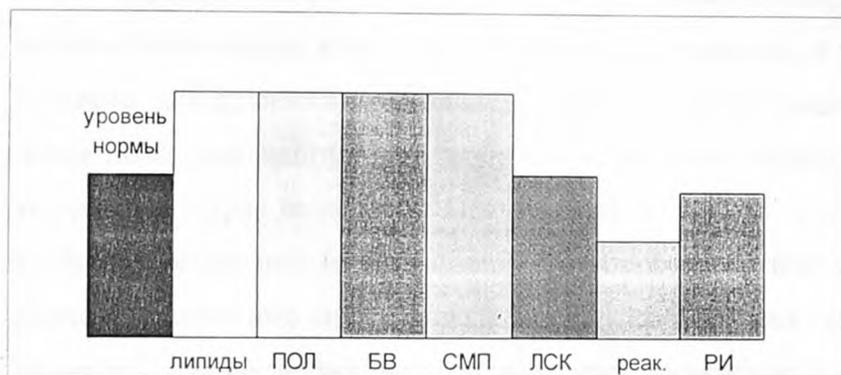
В группе пациентов пожилого и старческого возраста ($n = 124$) при относительно нормальных показателях содержания липидов сыворотки крови, ПОЛ и церебральной сосудистой реактивности, снижены показатели БВ и РИ и повышены ЛСК в сосудах мозга и уровень СМП - см. рис. 4.2.а.

В группе пациентов молодого и среднего возраста ($n = 37$), в отличие от предыдущей, остаются нормальными или субнормальными только показатели ЛСК в сосудах мозга и РИ. Другие показатели либо снижены (реактивность церебральных сосудов), либо повышены (липиды, ПОЛ, БВ, СМП) - см. рис. 4.2.б.

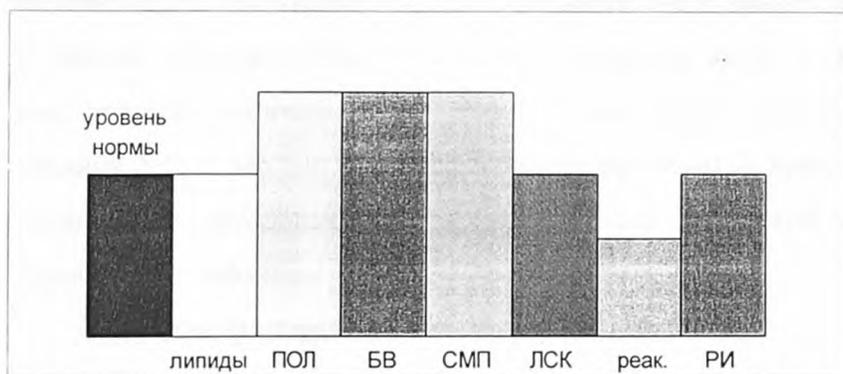
Подобные же результаты, за исключением повышения содержания липидов в сыворотке крови, получены при исследовании молодых больных группы сравнения ($n = 24$) - см. рис. 4.2.в. Это еще раз указывает на то, что молодых пациентов, перенесших ЗЧМТ, следует рассматривать как лиц, предрасположенных к раннему развитию атеросклеротического процесса.



А



Б



В

Рис. 4.2. Схематичное изображение основных показателей лабораторных и инструментальных исследований по отношению к нормальным величинам.

Примечание: а) – 1-я основная группа (n = 124); б) – 2-я основная группа (n = 37); в) – группа сравнения (n = 24).

Пояснения в тексте; показатели в таблицах 4.1 – 4.3.

5. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПОЛИОРГАННОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Необходимость лечебно-профилактических мероприятий при атеросклерозе диктуется большим распространением заболевания в популяции и высокой летальностью при развитии осложнений. Предполагается, что антиатеросклеротическая терапия должна быть индивидуализирована в зависимости от полученных клинико-инструментальных данных, с учетом возраста больного, длительности течения атеросклеротического процесса. Имеют значение также психологические особенности личности пациента и степень материальных затрат на лечение. При решении вопроса о лечении, во-первых, требуется установить необходимость антиатеросклеротической терапии для данного конкретного лица и определить характер лечения как на ближайшее время, так и на последующие годы, во-вторых, желательно подобрать данную терапию с учетом индивидуальных особенностей больного и его патологии. С учетом сказанного были проведены различные виды терапии полиорганных атеросклеротических поражений в нескольких группах больных (см. таблицу 5.1) с последующим сравнением результатов лечения. Отдельно, в различных подразделах нами рассматриваются результаты лечения, при котором использовались:

- 1) рутинная терапия;
- 2) антагонисты кальция (блокаторы медленных кальциевых каналов L-типа);
- 3) производные фиброевой кислоты (липанор);
- 4) гипокситерапия;
- 5) плазмаферез.

Таблица 5.1

Распределение видов терапии по группам больных

Группы больных	Вид лечения	Сочетания нозологий
1-я основная (n = 124; средний возраст 74,4±0,36 лет)	1.Рутинная терапия (n = 14)	а)Ст 2 ФК + ДЭ 2 ст. + ОААНК 2 ст. (n = 14)
	2.Липанор (n = 20)	а)Ст 2 ФК + ДЭ 2 ст. + ОААНК 2 ст. (n = 2)
		б)Ст 3 ФК + ДЭ 2 ст. + ОААНК 2 ст. (n = 18)
	3.Антагонисты кальция (n = 28)	а)Ст 3 ФК + ДЭ 2 ст. + ОААНК 2 ст. (n = 25)
		б)Аритмии + ДЭ 2 ст. + ОААНК 2 ст. (n = 3)
	4.Прерывистая нормо- барическая гипоксите- рапия (n = 30)	а)Ст 2 ФК + ДЭ 2 ст. + ОААНК 2 ст (n = 8)
		б)Аритмии + ДЭ 2 ст. + ОААНК 2 ст (n = 11)
		в)Ст 3 ФК + ДЭ 3 ст. + ОААНК 3 ст. (n = 6)
		г)Ст 4 ФК + ДЭ 3 ст. + ОААНК 3 ст. (n = 5)
	5.Прерывистая нормо- барическая гипоксите- рапия + липанор (n = 12)	а)Ст 3 ФК + ДЭ 2 ст. + ОААНК 3 ст. (n = 4)
		б)Аритмии + ДЭ 2 ст. + ОААНК 2 ст. (n = 8)
	6.Плазмаферез (n = 20)	а)Ст 3 ФК + ДЭ 2 ст. + ОААНК 2 ст. (n = 2)
б)Ст 3 ФК + ДЭ 2 ст. + ОААНК 3 ст. (n = 14)		
в)Аритмии + ДЭ 2 ст. + ОААНК 2 ст. (n = 4)		
2-я основная (n = 37: средний возраст 45,6±0,83 лет)	1.Рутинная терапия (n = 14)	а)Ст 2 ФК + ДЭ 1 ст. + ОААНК 1 ст. (n = 14)
	2.Прерывистая нормо- барическая гипоксите- рапия (n = 13)	а)Ст 2 ФК + ДЭ 1 ст. + ОААНК 1 ст. (n = 4)
		б)Ст 2 ФК + ДЭ 2 ст. + ОААНК 2 ст. (n = 9)
	3.Плазмаферез (n = 10)	а)Ст 2 ФК + ДЭ 2 ст. + ОААНК 2 ст. (n = 4)
		б)Ст 3 ФК + ДЭ 2 ст. + ОААНК 2 ст. (n = 6)

5.1. Рутинная терапия

Лечение проводилось двум группам пациентов: а) в возрасте от 60 до 80 лет ($n = 14$; средний возраст $64,3 \pm 5,27$ лет), б) в возрасте от 35 до 57 лет ($n = 14$, средний возраст $42,5 \pm 3,48$ лет). Все пациенты страдали полиорганным атеросклерозом и находились на плановом лечении в госпитале в течение 30 - 35 дней. Рутинное лечение включало в себя препараты раувольфии, альфа-адреностимуляторы, динитраты, диуретики тиазидовой группы, ноотропы, внутривенное введение раствора реополиглюкина до 3 раз, физиотерапевтические процедуры, массаж. По показаниям применялись полиферментные препараты, слабительные средства. Клинически все больные на фоне и после окончания лечения отметили улучшение общего самочувствия, уменьшение головных болей, стабилизацию АД, уменьшение интенсивности ангинозных болей и болей в нижних конечностях. Тем не менее, при проведении лабораторных и инструментальных обследований в динамике представителям обеих возрастных групп выявились изменения, неоднозначные с клинической картиной. Данные приводятся в таблицах 5.2 и 5.3.

При проведении экспериментально-психологических исследований способность к запоминанию и воспроизведению цифр и слов как немедленно после их предъявления больному, так и после "пустой паузы" оставалась на прежнем уровне. Достоверные изменения лабораторных показателей получены только при сравнении данных содержания общего белка ($P < 0,05$) и СМП сыворотки крови ($P < 0,05$) и также не зависели от возраста, что в определенной степени может свидетельствовать о нарастании эндогенной интоксикации в период пребывания в стационаре и на фоне достаточно массивной лекарственной терапии. В прочих исследованиях достоверных различий не получено. Результаты ЭКГ в динамике и коагулографических показателей также не менялись достоверно в сравнении с данными первичных обследований.

Таблица 5.2

Сравнительные инструментальные и лабораторные показатели больных пожилого и старческого возраста (n = 14)

Показатель	До лечения	После лечения	P
БВ (годы)	53,35±4,37	52,91±4,33	>0,05
ХЛ (отн. ед.)	10091±827,5	10812±886,5	>0,05
ДК (отн. ед.)	0,802±0,06	0,876±0,07	>0,05
Каталаза (мкКат/г)	1,46±0,11	1,44±0,11	>0,05
Пероксидаза (мкКат/г)	43,24±3,5	39,2±3,2	>0,05
СМП (отн. ед.)	0,358±0,03	0,378±0,03	<0,05
Ретикулоциты (1/1000)	2,2±0,18	2,1±0,17	>0,05
Общий белок (г/л)	61,7±5,05	72,4±5,9	<0,05
Общие липиды (г/л)	0,191±0,01	0,191±0,01	>0,05
ХС (ммоль/л)	5,3±0,43	5,3±0,43	>0,05
ЛПНП (г/л)	5,3±0,43	5,2±0,42	>0,05
ТГ (ммоль/л)	1,7±0,13	1,65±0,13	>0,05
Фибриноген (мг%)	358±29,4	345±28,3	>0,05
ЛСК (см/сек)	69±5,6	69±5,6	>0,05
ПИ	1,0±0,08	1,0±0,08	>0,05
ИВМР	78±6,3	76±6,2	>0,05
КР+	1,23±0,12	1,25±0,1	>0,05
КР-	0,39±0,03	0,41±0,03	>0,05
РИ	0,73±0,05	0,74±0,06	>0,05

Результаты исследования свидетельствуют о том, что подобные варианты терапии, достаточно широко проводимой в настоящее время в различных стационарах и в амбулаторных условиях, не являются достаточно обоснованными патогенетически и в силу этого не способствуют достижению стойкого эффекта, который обусловлен не только субъективными критериями, но и позитивной динамикой объективных показателей.

Таблица 5.3

Сравнительные инструментальные и лабораторные показатели больных молодого и среднего возраста (n = 14)

Показатель	До лечения	После лечения	P
БВ (годы)	59,6±4,88	57,2±4,7	>0,05
ХЛ (отн. ед.)	13163±1079,3	12689±1040,5	>0,05
ДК (отн. ед.)	0,869±0,07	0,825±0,05	>0,05
Каталаза (мкКат/г)	1,41±0,11	1,41±0,11	>0,05
Пероксидаза (мкКат/г)	41,4±3,4	41,4±3,4	>0,05
СМП (отн. ед.)	0,375±0,03	0,389±0,03	<0,05
Ретикулоциты (1/1000)	2,4±0,19	2,5±0,2	>0,05
Общий белок (г/л)	65,3±5,35	69,3±5,6	>0,05
Общие липиды (г/л)	0,300±0,02	0,300±0,02	>0,05
ХС (ммоль/л)	6,0±0,49	5,9±0,48	>0,05
ЛПНП (г/л)	5,8±0,47	5,4±0,44	>0,05
ТГ (ммоль/л)	3,0±0,25	2,7±0,22	>0,05
Фибриноген (мг%)	389±31,9	366±30,0	>0,05
ЛСК (см/сек)	49±4,0	49±4,0	>0,05
ПИ	1,03±0,08	1,02±0,08	>0,05
ИВМР	55±4,5	57±4,6	>0,05
КР+	1,11±0,09	1,11±0,09	>0,05
КР-	0,46±0,03	0,46±0,03	>0,05
РИ	0,88±0,07	0,89±0,07	>0,05

5.2. Лечение антагонистами кальция.

Антагонисты кальция (АК), или блокаторы медленных кальциевых каналов L-типа, применяются в клинической практике более 30 лет. Но аспекты их применения в основном ограничивались артериальной гипертонией и различными вариантами ИБС. В последнее время появились данные о влиянии АК дигидропиридинового ряда на церебральный кровоток при острых сосудистых катастрофах и хронических нарушениях мозгового кровообращения (Манвелов Л.С. с соавт., 1998). Но при описании фармакологического эффекта 2-х других групп АК - фенилалкиламинов и бензотиазепинов, - эти данные представляются спорными. Учитывая не прямое антиатерогенное влияние АК

на сосудистую стенку (Бардин А.И., 1991; Алмазов В.А., Шляхто Е.В., 1996; Djian Y. et al., 1990), мы предположили, что АК этих двух последних групп воздействуют не только на коронарный кровоток, но и на кровообращение в сосудистой системе в целом.

В исследовании приняли участие 28 пациентов в возрасте от 61 до 72 лет (средний возраст $67,3 \pm 3,23$ лет) из 1-й основной группы наблюдений. Дилтиазем ("Dilrene", Sanofi, Франция) назначался в качестве моно- или дитерапии (в сочетании с нитратами пролонгированного действия) в дозе 300 мг в сутки; верапамил ("Veramex", Sanofi, Франция) - 240 мг/сутки. Каждый из препаратов получали по 14 больных. Все пациенты получали АК впервые в жизни с последующим катамнестическим наблюдением в течение более, чем 1 года. Всем больным проведены клинические, биохимические, инструментальные исследования в динамике по методикам, описанным выше (см. 2-й раздел диссертации). В процессе исследований не получено достоверных различий в результативности двух использованных препаратов – антагонистов кальция, поэтому мы сочли целесообразным рассмотреть различные аспекты их терапевтического эффекта в совокупности.

Субъективное и клиническое улучшение отмечено у 27 (96,4%) пациентов. При начале приема препаратов гипотензивный эффект наступал на 3 – 7 день от начала лечения, причем снижение систолического АД до 20 – 30 мм рт. ст. за такой короткий срок не проявилось усилением головных болей и появлением головокружений; не отмечено случаев коллапса, ортостатической гипотензии, а также снижения АД ниже так называемых "рабочих" цифр, индивидуальных для каждого больного. Значительно уменьшилась частота гипертонических кризов у метеолабильных пациентов. В 17 (60,7%) случаях отмечена клиническая положительная динамика ангинозных приступов: если изначально ФК стенокардии у этих 17 больных определялся не ниже 3-го, то через месяц данной терапии клиническое описание ангинозных болей соответствовало 1 – 2 ФК стенокардии, несмотря на то, что физические

нагрузки больным не снижались: все они активно занимались лечебной физической культурой, ходьбой по ровной местности, поднимались по лестницам, ходили на прогулки.

При анализе данных, полученных при динамических лабораторных и инструментальных исследованиях, в первую очередь, обращают на себя внимание результаты определения уровня СМП. Если у пациентов, получавших рутинную терапию (см. подраздел 5.1), этот показатель возрос достоверно ($P < 0,05$), то у больных, получавших АК, показатели СМП, ДК и антиоксидельных ферментов остались на прежнем уровне. Это свидетельствует о том, что степень эндогенной интоксикации практически не возросла. Это может быть объяснено тем, что, используя ретардные формы препаратов, мы старались избежать полипрагмазии: больные получали по 1 - 3 препарата и от 1 до 4 таблеток в сутки.

В липидном спектре крови наблюдалась тенденция к снижению общих липидов от $0,221 \pm 0,01$ до $0,198 \pm 0,009$ г/л ($P < 0,05$), и ЛПНП от $5,34 \pm 0,25$ до $5,08 \pm 0,24$ ($P > 0,05$). Уровень общего ХС сыворотки крови достоверно не изменился, также, как и содержание ТГ. При катамнестическом наблюдении в течение года при продолжении лечения показатели липидного спектра оставались прежними без последующей тенденции к снижению или увеличению.

При проведении УЗДГ экстра- и интракраниальных сосудов удалось проследить действие АК на уровне как проксимальных, так и дистальных отделов основных ветвей дуги аорты. Динамика доплерографической картины заключалась в улучшении средних показателей ПИ от $1,0 \pm 0,05$ до $0,89 \pm 0,04$ ($P < 0,05$), и ИВМР от $76 \pm 3,6$ до $84 \pm 4,0$ ($P < 0,05$). Это свидетельствует об уменьшении периферического сосудистого сопротивления и повышении резерва вазоконстрикции с одновременным увеличением резерва цереброваскулярной реактивности. Уменьшились жалобы на боли в ногах при ходьбе и на ночные судороги в икроножных мышцах, но РИ при записи РВГ сосудов нижних конечностей остался неизменным, равным $0,70 \pm 0,03$. На наш

взгляд, данные реакции обусловлены изменением тонических свойств сосудистой стенки в результате расслабления гладких мышц. Это полностью совпало с ожидаемым эффектом и соответствует механизму действия АК.

Удлинение интервала PQ до 0,18 - 0,20 сек. наблюдалось у 8 (28,6%) больных и проявлялось к концу второй недели приема, не прогрессируя в дальнейшем, не сопровождаясь другими нарушениями ритма и проводимости, и не требуя изменения лечения.

При исследовании БВ в динамике выражена тенденция к снижению БВ от $62,7 \pm 3,0$ до $57,7 \pm 2,7$ лет, хотя $P > 0,05$.

Динамика основных показателей клинических и лабораторных исследований в сравнении с пациентами, получавшими "стандартную" терапию, схематично отображена на рис. 5.1.

Достаточно интересные данные получены при проведении тестов, определяющих способность к запоминанию и воспроизведению 10 цифр и слов. Повысилась способность к запоминанию цифр от $2 \pm 0,09$ до $3 \pm 0,14$ ($P > 0,05$), и слов от $4 \pm 0,19$ до $6 \pm 0,28$ ($P < 0,05$). Для пожилых людей с проявлениями ДЭ не менее 2 стадии это очень хороший результат. Необходимо отметить, что при катamnестическом наблюдении в течение года прогрессирования клинических проявлений ДЭ, развития слабоумия у этих пациентов не отмечено, что, вероятно, связано не только с вазоактивным и антиатерогенным действием АК, но и с возможным воздействием их на церебральный метаболизм.

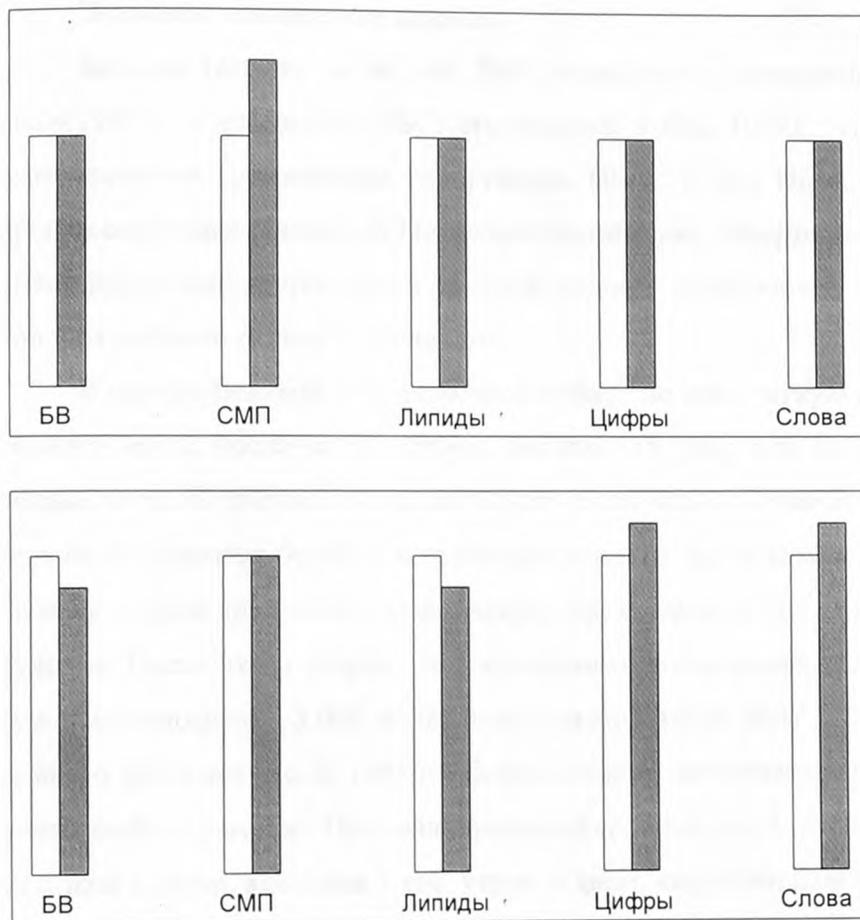


Рис. 5.1. Сравнительная динамика клинических и лабораторных показателей в группах больных пожилого возраста, получавших рутинную терапию (а), и при лечении АК (б) – схематично.

Примечание:

□ до лечения (n = 14);

▨ после лечения (n = 28).

Пояснения в тексте; показатели в таблице 5.2.

Приведем клинический пример.

Больной Пог-ий, 74 лет, и/б 2499, находился в стационаре с 12.03 по 16.04.1997 г. с диагнозом: ИБС: стенокардия 3 ФК; ПИКС; систолическая склеротическая артериальная гипертензия, НК 2"А" ст.; ИБМ, хроническое прогрессирующее течение, ДЭ (атеросклеротическая, гипертоническая), 2 ст.; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, 2 ст.; остеохондроз шейного отдела позвоночника.

В период Великой Отечественной войны перенес легкую контузию головного мозга, после чего постоянно беспокоили умеренно выраженные головные боли. В течение последних 15 лет увеличились интенсивность и длительность головных болей. Тогда же появились ангинозные боли, и в 1993 г. перенес острый крупноочаговый инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка. После этого сохранялись ангинозные боли, клинически соответствующие стенокардии 3 ФК, появились подъемы АД до 200 / 100 мм рт. ст. не реже 2-х раз в неделю. С 1995 г. - боли в нижних конечностях по типу перемежающейся хромоты. Постоянно принимал аспирин 0,125 г/сут., кардикет 60 мг 2 раза в сутки, адефлан 1 таб. утром и днем, клофелин 0,0075 мг на ночь, нитроглицерин 2 - 4 таб. в сутки.

Объективно при поступлении: Дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца расширены влево на 1 см, тоны приглушены, ЧСС = 88, АД = 180/80 мм рт.ст. Живот мягкий, печень увеличена на 1 см, мягкая. Отеков нет. Ослаблена пульсация на артериях стоп. Ослаблены зрачковые реакции, мимопадания и интенционное дрожание при проведении координаторных проб, умеренная атаксия в позе Ромберга, положительный хоботковый рефлекс, положительный симптом Маринеску с 2-х сторон. Ослаблена способность запоминания и воспроизведения цифр (1 из 10), и слов (3 из 10); слабодушен, многословен, навязчив.

Назначен дильрен 300 мг утром с одновременной отменой клофелина, адефлана и снижением дозы кардикета до 40 мг 2 раза в день. Аспирин не

отменялся. Через 2 недели АД стабилизировалось на цифрах 130/80 мм рт.ст., уменьшились интенсивность и продолжительность ангинозных болей, частично регрессировали ночные судороги в икроножных мышцах. Постепенно снижена доза кардикета до 40 мг утром однократно. При выписке: значительно уменьшились головные боли, ФК стенокардии клинически соответствует 2-му; стал более активен, подвижен.

При лабораторных и инструментальных исследованиях отмечено снижение показателей БВ от 74,20 до 57,43 лет; уровня СМП от 0,39 до 0,34 отн.ед.; общих липидов сыворотки крови от 0,245 до 0,205 г/л. При УЗДГ снизились ПИ (от 1,0 до 0,88), нормализовался ИВМР (от 76 до 82). Способность к запоминанию и воспроизведению цифр и слов достоверно не улучшилась, но при катамнестическом наблюдении в течение 2 лет снижения памяти не отмечено. Также за этот срок не произошло отрицательной клинической динамики и ухудшения лабораторных и инструментальных показателей. Лечение не менялось.

Данный клинический пример наглядно иллюстрирует эффективность использования АК у больного пожилого возраста, страдающего в течение многих лет распространенным атеросклерозом.

Таким образом, ретардные формы АК групп фенилалкиламинов и бензотиазепинов являются достаточно эффективными и безопасными для пожилых людей, страдающих комбинированной сосудистой патологией и могут являться препаратом выбора в клинической гериатрической практике для больных старших возрастов с клиническими проявлениями полиорганного атеросклеротического процесса. Это подтверждается клиническими показателями, результатами лабораторных, инструментальных и экспериментально-психологических исследований в динамике, а также тем фактом, что в течение 1 – 2 и более лет больные продолжают использовать именно эти препараты при отсутствии необходимости в изменении терапии.

5.3. Лечение гиполипидемическими средствами – производными фиброевой кислоты

Препараты фиброевой кислоты (фибраты) применяются в клинической практике более 20 лет. В последнее десятилетие созданы новые ретардные формы фибратов, в частности, ципрофибрат ("Lipanon", Sanofi, Франция). Нами рассмотрена динамика клинических, биохимических и инструментальных данных у 32 пациентов пожилого и старческого возраста с клиническими проявлениями полиорганного атеросклеротического процесса на фоне их лечения липанором. 12 (37,5%) из названных 32 больных получили курс лечения липанором совместно с проведением прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ), и результаты этого сочетанного лечения будут рассмотрены в подразделе 5.4. В данном же подразделе сделан акцент на результаты использования липанора в качестве основного препарата у 20 больных пожилого и старческого возраста (средний возраст = $68,1 \pm 4,2$ лет). Эта группа была условно подразделена на 2 подгруппы. В 1-ю подгруппу ($n = 10$) вошли пациенты с исходной гиперлипидемией, во 2-ю ($n = 10$) – пациенты с относительно нормальными показателями содержания липидов сыворотки крови. Основными задачами нашей работы были не столько изучение гиполипидемического действия препарата, т.к. эти данные опубликованы достаточно широко, сколько определение возможности влияния липанора на церебральный метаболизм, кровообращение в сосудах головного мозга и нижних конечностей и на общее состояние больных с уже длительно существующим атеросклерозом, клинически проявляющимся поражением различных органов.

Доза липанора составила 100 мг/сутки при однократном утреннем приеме. Пациенты хорошо переносили препарат, побочных, аллергических реакций не наблюдалось. Курс лечения липанором продолжался 30 дней в стационаре и до 1 года при последующем амбулаторном приеме. "Фоновая",

поддерживающая терапия основных заболеваний, которую больные получали в течение длительного времени, при этом не изменялась.

У больных 1-й подгруппы с исходной гиперлипидемией в 100% случаев было отмечено снижение содержания липидов сыворотки крови. Если показатели общего ХС, ЛПНП и ТГ составляли изначально $7,32 \pm 0,79$ ммоль/л, $8,80 \pm 0,95$ г/л, и $3,5 \pm 0,38$ ммоль/л соответственно, то после курса лечения липанором в течение месяца они составили : ХС - $5,32 \pm 0,57$ ммоль/л, ЛПНП - $4,57 \pm 0,49$ г/л, ТГ - $1,9 \pm 0,2$ ммоль/л ($P < 0,05$). Эти показатели оставались на прежнем уровне при применении липанора в течение года. Данная положительная динамика достигалась без применения специальной гиполипидемической диеты, на фоне обычного для больных состава пищи и режима питания.

У больных 2-й подгруппы исходные показатели содержания липидов сыворотки крови составили: ХС - $5,26 \pm 0,56$ ммоль/л, ЛПНП - $5,14 \pm 0,55$ г/л, и по окончании месячного курса лечения изменились соответственно: ХС - $5,12 \pm 0,55$ ммоль/л, ЛПНП - $4,37 \pm 0,47$ г/л ($P > 0,05$). Показатели ТГ в динамике различались достоверно, снизившись с $1,5 \pm 0,16$ до $1,1 \pm 0,12$ ммоль/л ($P < 0,05$).

Достаточно показательны данные коагулограммы. У пациентов 1-й подгруппы с исходно повышенными цифрами фибриногена до $407,4 \pm 43,99$ мг%, фибриноген снизился до нормальных величин и составил $270 \pm 29,16$ мг% ($P < 0,05$).

Несмотря на положительные сдвиги в липидном спектре крови, позитивная динамика клинических симптомов в обеих подгруппах не представлялась достаточно выраженной. Не отмечалось отчетливого изменения самочувствия, уменьшения ангинозных болей, головных болей, не увеличивалось расстояние, которое пациенты могли пройти без остановки из-за появления болей в ногах. Не отмечалось улучшения памяти, способности к запоминанию и воспроизведению слов и цифр. Вследствие этого представлялось достаточно сложным убедить пожилых и престарелых пациентов в необходимости

сти принимать липанор в течение длительного времени, так как быстрого субъективного эффекта не отмечалось, а материальные затраты на приобретение лекарства были достаточно значительными.

При проведении инструментальных исследований отмечено незначительное снижение исходно повышенных показателей мозгового кровотока: ЛСК от $86 \pm 9,2$ до $82 \pm 8,8$ см/сек, ПИ от $0,95 \pm 0,1$ до $0,91 \pm 0,09$ ($P > 0,05$). Показатели РВГ, в частности, РИ оставались на прежнем уровне, равняясь $0,69 \pm 0,04$. БВ пациентов также существенно не изменился. Не выявлено значительного улучшения метаболических процессов в миокарде по данным ЭКГ.

Приведем клинический пример.

Больной Га-ев, 74 лет, и/б № 958, находился в стационаре с 27.01. по 19.02.1998 г. с диагнозом: ИБС: стенокардия 2 ФК; систолическая склеротическая артериальная гипертензия, НК 1 ст.; ИБМ, хроническое прогрессирующее течение, ДЭ (атеросклеротическая, гипертоническая), 2 ст.; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, 2 ст.; остеохондроз шейного отдела позвоночника.

В период Великой Отечественной войны перенес легкую контузию головного мозга, после чего постоянно беспокоили умеренно выраженные головные боли. В течение последних 15 лет возникают ангинозные боли, клинически соответствующие стенокардии 2 ФК, появились подъемы АД до 160 / 90 мм рт. ст. не реже 4-х раз в месяц. С 1994 г. - боли в нижних конечностях по типу перемежающейся хромоты. Постоянно принимал кардикет 60 мг 1 раз в сутки, нитроглицерин 1 - 2 таб. в сутки, периндоприл 2 мг в сутки.

Объективно при поступлении: Дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца не расширены, тоны приглушены, ЧСС = 78, АД = 150/90 мм рт.ст. Живот мягкий, печень не увеличена. Отеков нет. Ослаблена пульсация на артериях стоп. Ослаблены зрачковые реакции, мимопопадания при проведении координаторных проб, положительный хоботковый рефлекс, положи-

тельный симптом Маринеску с 2-х сторон. Способность запоминания и воспроизведения цифр (5 из 10) и слов (7 из 10) сохранена; излишне многословен, навязчив, слабодушен.

При обследовании выявлены высокие показатели липидов сыворотки крови, в особенности, ТГ. Они составили: ХС - 6,9 ммоль/л, ЛПНП - 7,80 г/л, ТГ - 3,7 ммоль/л. При УЗИ-обследовании определено наличие атеросклеротической бляшки в брюшной аорте. БВ больного соответствовал календарному.

Дополнительно к поддерживающей терапии больному назначен липанор. При этом за месяц лечения не отмечено сколько-нибудь отчетливой положительной динамики в отношении стенокардии и клинических проявлений ОААНК. Значительно уменьшились только головные боли, что можно связать с проведенным лечением по поводу остеохондроза шейного отдела позвоночника.

При лабораторных и инструментальных исследованиях отмечено снижение липидов сыворотки крови: ХС = 5,2 ммоль/л, ЛПНП = 5,58 г/л, ТГ = 1,6 ммоль/л. БВ остался на прежнем уровне. При повторном проведении УЗИ, УЗДГ и РВГ динамики данных не отмечено. При катамнестическом наблюдении в течение года отрицательной клинической динамики и ухудшения лабораторных и инструментальных показателей, снижения памяти не произошло. Больной продолжает трудиться.

Таким образом, данный пример подтверждает факт отсутствия отчетливой динамики клинических и инструментальных показателей заболевания на фоне лечения липанором. Полученный гиполипидемический эффект при наличии признаков выраженного полиорганного атеросклеротического поражения может свидетельствовать скорее о профилактической направленности ципрофибрата как средства выбора для лечения атеросклероза у пожилых.

Все сказанное свидетельствует о том, что гипополипидемические препараты, фибраты в частности, не могут являться основными лекарственными средствами в лечении полиорганного атеросклероза у пациентов пожилого и старческого возраста. Тем не менее, отсутствие выраженной отрицательной клинической и лабораторной динамики при катамнестическом наблюдении в течение года у лиц пожилого возраста само уже представляется положительным фактом. Это позволяет предположить, что фибраты, хотя и в незначительной степени, являются профилактическим средством, предотвращающим дальнейшее развитие полиорганного атеросклеротического процесса.

5.4. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия.

В пожилом и старческом возрасте общая резистентность организма снижается, однако, вследствие одновременного понижения уровня катаболических процессов и потребления кислорода тканями, может наблюдаться одновременное повышение резистентности к некоторым факторам, таким, например, как гипоксия (Меерсон Ф.З., 1981; Стрелков Р.Б. с соавт., 1988; Коркушко О.В., 1990; Королева А.В. с соавт., 1990; Агаджанян Н.А. с соавт., 1997; Ястребов А.П. с соавт., 1995, 1997; Мещанинов В.Н., 1999; Сандлер Е.А., 1999). Это дает основание к использованию метода гипокситерапии для лечения больных с самой разнообразной патологией, и, в частности, с полиорганными атеросклеротическими поражениями. Кроме того, в пожилом и старческом возрасте, когда у пациентов имеется сразу несколько заболеваний, нередко возникает необходимость одновременного использования многих активно действующих препаратов, что противоречит основным положениям гериатрической фармакологии и в определенной степени повышает уровень эндогенной интоксикации организма. Использование гипокситерапии может позволить в какой-то степени решить проблему, сократив количество и дозы одновременно принимаемых больным лекарств.

Нами проводилась прерывистая нормобарическая гипокситерапия (ПНГ) у 55 больных по методике, приведенной в разделе 2 настоящей рабо-

ты. Выделены подгруппы пациентов пожилого и старческого возраста ($n = 42$; средний возраст - $71 \pm 2,49$ лет), и пациентов более молодого возраста ($n = 13$; средний возраст - $51 \pm 4,43$ лет). У всех больных пожилого и старческого возраста, кроме проявлений полиорганного атеросклеротического поражения сосудов сердца, мозга, нижних конечностей, имелось в среднем по $4 \pm 0,12$ сопутствующих заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, органов дыхания, костно-мышечной системы, а также стабильная АГ.

В зависимости от варианта лечения больные пожилого и старческого возраста были подразделены еще на 3 подгруппы.

1-я подгруппа ($n = 12$; 28,6%). ПНГ проводилась с помощью индивидуального гипоксикатора Стрелкова, позволяющего в процессе каждого сеанса изменять содержание кислорода во вдыхаемом воздухе от 8 до 16%. В этой группе гипокситерапия являлась единственным терапевтическим фактором.

2-я подгруппа ($n = 18$; 42,8%). ПНГ проводилась с одновременным назначением вазоактивной терапии.

3-я подгруппа ($n = 12$; 28,6%). ПНГ больные получали в сочетании с приемом липанора.

Каждому больному в процессе лечения проведено по 15 сеансов ПНГ. Общая продолжительность каждого сеанса – 45 минут. Все пациенты получали ПНГ впервые в жизни с последующим катамнестическим наблюдением в течение 1 года. Клинические, биохимические, инструментальные исследования в динамике произведены по методикам, описанным в разделе 2 настоящей работы.

Данные лабораторного и инструментального исследования группы больных пожилого возраста в динамике представлены в таблице 5.4.

В процессе лечения и после его окончания все больные отметили значительное улучшение. Клинически это выражалось, в первую очередь, в зна-

чительном уменьшении интенсивности головных болей, головокружений, в нормализации ночного сна.

При проведении экспериментально-психологического тестирования получена также отчетливая позитивная динамика. Если при первичном тестировании способность к запоминанию слов соответствовала в среднем $5 \pm 0,17$ сразу после воспроизведения и $3 \pm 0,1$ после "пустой паузы", то после проведения курса ПНГ повысилась соответственно до $6 \pm 0,21$ и $4 \pm 0,14$ слов ($P < 0,05$).

Таблица 5.4

Сравнительные данные исследований у пациентов пожилого и старческого возраста 1-й и 2-й подгрупп ($n = 30$)*

Показатель	До лечения	После лечения	P
БВ (годы)	$59,5 \pm 2,67$	$57,0 \pm 2,56$	$>0,05$
ХЛ (отн. ед.)	$12752 \pm 573,84$	$13290 \pm 598,05$	$>0,05$
ДК (отн. ед.)	$0,747 \pm 0,03$	$0,817 \pm 0,03$	$<0,05$
Каталаза (мкКат/г)	$1,47 \pm 0,06$	$0,98 \pm 0,04$	$<0,05$
Пероксидаза (мкКат/г)	$34,3 \pm 1,54$	$24,2 \pm 1,09$	$<0,05$
СМП (отн. ед.)	$0,382 \pm 0,01$	$0,362 \pm 0,01$	$<0,05$
Ретикулоциты (1/1000)	$5,0 \pm 0,23$	$7,5 \pm 0,33$	$<0,05$
Общий белок (г/л)	$65,9 \pm 2,9$	$66,3 \pm 2,9$	$>0,05$
Общие липиды (г/л)	$0,189 \pm 0,008$	$0,187 \pm 0,008$	$>0,05$
ХС (ммоль/л)	$5,3 \pm 0,23$	$5,2 \pm 0,23$	$>0,05$
ЛПНП (г/л)	$5,4 \pm 0,24$	$5,14 \pm 0,23$	$>0,05$
ТГ (ммоль/л)	$1,8 \pm 0,08$	$1,7 \pm 0,07$	$>0,05$
Фибриноген (мг%)	$389 \pm 17,5$	$352 \pm 15,84$	$<0,05$
ЛСК (см/сек)	$84 \pm 3,78$	$83 \pm 3,73$	$>0,05$
ПИ	$1,0 \pm 0,04$	$0,96 \pm 0,04$	$>0,05$
ИВМР	$76 \pm 3,42$	$78 \pm 3,51$	$>0,05$
КР+	$1,21 \pm 0,05$	$1,27 \pm 0,05$	$>0,05$
КР-	$0,36 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,01$	$<0,05$
РИ	$0,76 \pm 0,03$	$0,71 \pm 0,03$	$>0,05$

Примечание: * - у пациентов 3-й подгруппы (получавших ПНГ и липанор) результаты исследований приводятся в тексте.

Во всех случаях несколько уменьшились частота и интенсивность ангинозных приступов, увеличилась толерантность к физическим нагрузкам, уменьшились боли в нижних конечностях при ходьбе и ночные судороги в икроножных мышцах. В период проведения ПНГ ни в одном случае не были отмечены гипертонические кризы, несмотря на постоянно менявшиеся метеоусловия (ПНГ проводилась в зимне-весенний период).

Несмотря на достаточно выраженное клиническое улучшение, результаты лабораторных и инструментальных исследований не представляются однозначными (см. таблицу 5.4).

При проведении УЗДГ сосудов головного мозга у всех больных, получавших ПНГ, выявлено достоверное повышение реактивности сосудов при проведении проб с гипервентиляцией (КР-); $P < 0,05$. Это указывает на снижение периферической сосудистой вазоконстрикции за счет увеличения резерва вазодилатации и на улучшение перфузии крови по артериям головного мозга. В остальных пробах также имела место тенденция к улучшению показателей реактивности сосудов, хотя $P > 0,05$. У 7 больных проводилось непрерывное мониторирование показателей УЗДГ в течение всего времени первого сеанса ПНГ; при этом изменения показателей выявлено не было. Это свидетельствует о том, что развитие сосудистой реакции на гипокситерапию происходит не сразу и не в течение одного сеанса, но требует выработки организмом новых механизмов реагирования, что становится возможным только при проведении курса лечения.

При повторных РВГ сосудов нижних конечностей выявлена тенденция к уменьшению РИ ($P > 0,05$). Это может свидетельствовать, во-первых, о положительном влиянии ПНГ на сократительную функцию сердца (увеличение сердечного выброса за единицу времени), и, во-вторых, на наступающее параллельно с этим функциональное перераспределение крови, связанное с приоритетным кровоснабжением таких наиболее важных органов, как сердце и головной мозг.

При повторных ЭКГ зарегистрировано улучшение метаболических процессов в миокарде, проявляющееся нормализацией конечной части желудочкового комплекса и, в первую очередь, зубца Т. Кроме того, отмечено урежение числа сердечных сокращений при начальной тахикардии у 17 больных: от $79 \pm 5,5$ до $68 \pm 4,7$ ($P < 0,05$).

При рассмотрении динамики биохимических показателей отмечен прирост ретикулоцитов венозной крови ($P < 0,05$), что свидетельствует о потенцировании костномозгового кроветворения. Достоверно снизился уровень СМП, что говорит об уменьшении уровня эндогенной интоксикации, возможно, связанной не только с уменьшением количества вводимых в организм лекарственных веществ, но и непосредственно с проведением ПНГ, так как подобного эффекта не было отмечено в группе больных, получавших всего 1 – 2 лекарственных препарата в сутки (см. подраздел 5.2). Достоверное повышение ДК ($P < 0,05$) и тенденция к снижению уровня антиокислительных ферментов каталазы и пероксидазы ($P > 0,05$) при сохраняющемся содержании липидов сыворотки крови свидетельствуют о нормализации процессов старения в организме и перехода этих процессов из патологических в физиологические, так как доказано, что при физиологическом старении с увеличением возраста больных активность антиокислительных ферментов в норме снижается (Кольтовер В.К., 1998).

При анализе результатов, полученных у больных 3-й подгруппы, получавших в дополнение к ПНГ липанор, обращают на себя внимание 2 фактора. Во-первых, у всех 100% пациентов нормализовались показатели липидного обмена, что вполне естественно за счет включения в курс лечения липидонормализующей терапии. Изначально эти показатели составляли соответственно: ХС = $6,3 \pm 0,57$ ммоль/л, ЛПНП = $7,54 \pm 0,7$ г/л, ТГ = $3,2 \pm 0,3$ ммоль/л. По окончании курса лечения они уменьшились: ХС = $5,25 \pm 0,48$ ммоль/л, ЛПНП = $5,4 \pm 0,5$ г/л, ТГ = $2,1 \pm 0,2$ ммоль/л ($P < 0,05$). Во-вторых, улучшение показателей реактивности сосудов головного мозга было более выраженным,

чем в группах больных, которые лечились либо только ПНГ, либо исключительно липанором. ИВМР увеличился с $76 \pm 6,9$ до $81 \pm 7,4$ ($P > 0,05$), КР+ с $1,19 \pm 0,1$ до $1,31 \pm 0,1$ ($P < 0,05$), КР- с $0,36 \pm 0,03$ до $0,42 \pm 0,03$ ($P < 0,05$). Это свидетельствует о взаимном потенцировании лечебного воздействия липанора и ПНГ и возможности их сочетанного использования у пожилых больных с проявлениями полиорганного атеросклероза.

Приведем пример.

Больной Бу-ов, 76 лет, и/б № 1691, находился в стационаре с 18.02.1997 г. по 21.03.1997 г. с диагнозом: ИБС: стенокардия 2 ФК; систолическая склеротическая артериальная гипертензия, НК 0-1 ст.; ИБМ, хроническое прогрессирующее течение, ДЭ (атеросклеротическая, гипертоническая), 2 ст.; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, 2 ст.; остеохондроз шейного и поясничного отделов позвоночника.

В период Великой Отечественной войны перенес легкую контузию головного мозга, после чего постоянно беспокоили умеренно выраженные головные боли. В течение последних 15 лет головные боли усилились, возникли ангинозные боли, клинически соответствующие стенокардии 2 ФК, АД постоянно на цифрах 170/70 мм рт. ст. С 1995 г. - боли в нижних конечностях по типу перемежающейся хромоты. Постоянно принимал нитроглицерин до 10 таблеток в сутки.

Объективно при поступлении: Дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца не расширены, тоны приглушены, систолический шум на аорте в позе Сиротинина, ЧСС = 78, АД = 160/80 мм рт.ст. Живот мягкий, печень не увеличена. Отеков нет. Ослаблена пульсация на артериях стоп. Ослаблены зрачковые реакции, мимопадания при проведении координаторных проб, положительный хоботковый рефлекс, положительный симптом Маринеску с 2-х сторон. Снижена способность запоминания и воспроизведения цифр (2 из 10) и слов (4 из 10, с ошибками); многословен, навязчив. Не-

доверчив, не принимает назначенного по месту жительства лечения: "я против всех лекарств"; раздражителен.

При обследовании лабораторные и инструментальные данные соответствуют показателям 1-й основной группы наблюдений (см. таблицу 5.4).

Больному назначена ПНГ без приема каких-либо медикаментов; нитроглицерином пациент продолжал пользоваться по мере необходимости. После проведения курса ПНГ отмечено значительное уменьшение головных болей, они полностью перестали беспокоить больного к 11 – 12 сеансу гипокситерапии. Несмотря на сохранение физических нагрузок (ЛФК, прогулки, ходьба по лестнице), уменьшилось количество принимаемого нитроглицерина с 10 до 2 таблеток в сутки. Значительно уменьшились судороги в икроножных мышцах по ночам. Стал более контактен, менее вязок, улучшились сон и настроение.

При УЗДГ отмечено улучшение сосудистой реактивности при гипер- и гипоканнической нагрузке, соответственно КР+ от 1,23 до 1,31 (норма), и КР- от 0,39 до 0,43 (норма), что объясняет исчезновение головных болей у данного пациента. Память не улучшилась. Значительно снизился уровень СМП - от 0,382 до 0,298 отн. ед. При проведении ЭКГ и РВГ динамики данных не отмечено. Прочие данные лабораторных и инструментальных исследований соответствуют данным, приведенным в таблице 5.4. При катамнестическом наблюдении в течение года отрицательной клинической динамики и ухудшения лабораторных и инструментальных показателей, снижения памяти не произошло. Необходимо отметить, что больной амбулаторно через 6 месяцев после выписки получил курс ПНГ самостоятельно.

Таким образом, данный пример подтверждает факт лечебного воздействия гипокситерапии и возможность применения ПНГ как средства выбора для лечения атеросклероза у пожилых. Кроме того, этот клинический случай

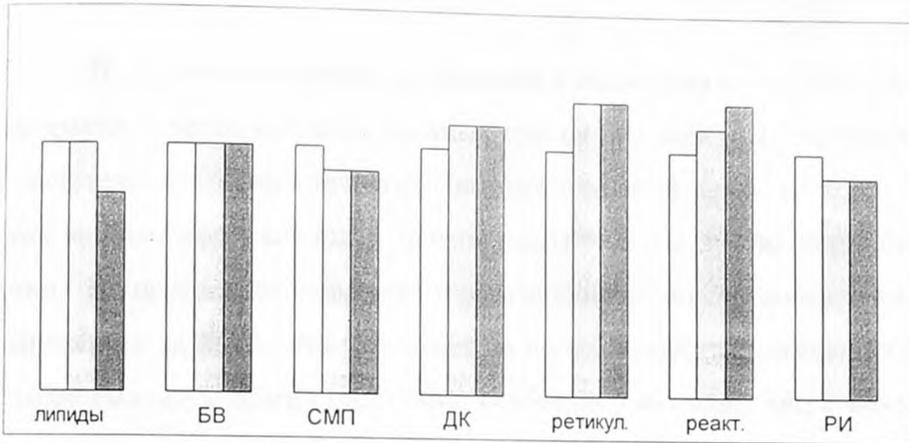
наглядно иллюстрирует возможность не только лечебного, но и психотерапевтического воздействия на пациента с изменениями личностного реагирования (Ташлыков В.А., 1984; Сергеев И.И., 1986).

При рассмотрении результатов проведения ПНГ пациентам молодого и среднего возраста с полиорганным атеросклерозом ($n = 13$), обращают на себя внимание общие тенденции с больными пожилого и старческого возраста в динамике клинических, лабораторных и инструментальных показателей. Данные приводятся в таблице 5.5 и на рисунке-графике 5.2.

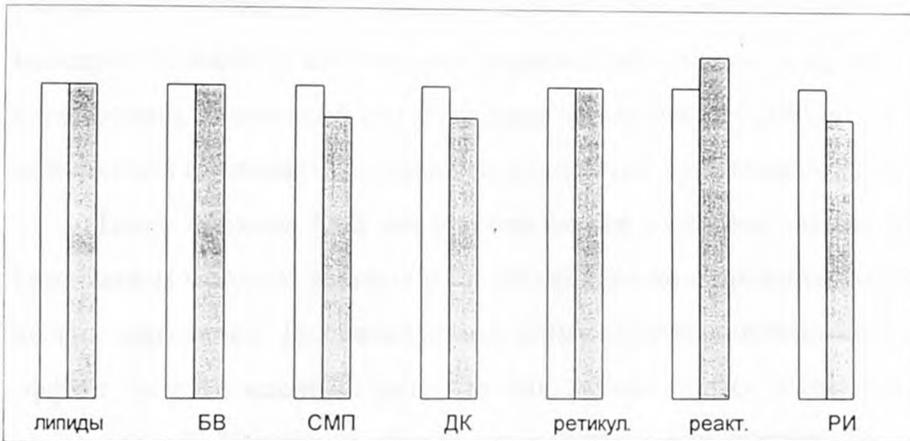
Таблица 5.5

Сравнительные данные исследований у пациентов
молодого и среднего возраста ($n = 13$)

Показатель	До лечения	После лечения	P
БВ (годы)	45,02±3,91	40,17±3,5	>0,05
ХЛ (отн. ед.)	11592±1008,5	6440±560,3	<0,05
ДК (отн. ед.)	0,933±0,08	0,717±0,06	<0,05
Каталаза (мкКат/г)	0,85±0,07	1,2±0,1	<0,05
Пероксидаза (мкКат/г)	35,3±3,07	32,3±2,81	>0,05
СМП (отн. ед.)	0,373±0,03	0,353±0,03	<0,05
Ретикулоциты (1/1000)	5,0±0,43	4,7±0,4	>0,05
Общий белок (г/л)	64,4±5,6	65,6±5,7	>0,05
Общие липиды (г/л)	0,400±0,03	0,402±0,03	>0,05
ХС (ммоль/л)	6,0±0,52	5,98±0,52	>0,05
ЛПНП (г/л)	7,0±0,61	6,5±0,56	>0,05
ТГ (ммоль/л)	3,2±0,27	3,08±0,26	>0,05
Фибриноген (мг%)	408±35,5	339±29,5	<0,05
ЛСК (см/сек)	62±5,4	62±5,4	>0,05
ПИ	1,03±0,08	1,02±0,08	>0,05
ИВМР	56±4,9	67±5,8	<0,05
КР+	1,09±0,09	1,23±0,1	>0,05
КР-	0,41±0,03	0,49±0,04	<0,05
РИ	0,83±0,07	0,77±0,06	>0,05



А



Б

Рис. 5.2. Сравнительная динамика клинических и лабораторных показателей в группах больных пожилого возраста, получавших ПНГ и ПНГ в сочетании с липанором (а), и молодого и среднего возраста, получавших ПНГ (б) – схематично.

Примечание:

-  до лечения ПНГ;
-  после лечения ПНГ;
-  после лечения ПНГ и липанором.

Пояснения в тексте; показатели в таблицах 5.3 и 5.4.

В отличие от данных исследований пациентов пожилого и старческого возраста, у более молодых больных при проведении ПНГ не отмечено столь значительного прироста ретикулоцитов венозной крови ($P > 0,05$). Фибриноген же, наоборот, снизился достоверно ($P < 0,05$) и достиг нормальных величин. Не произошло ожидаемого в начале нашего исследования гиполипидемического эффекта, что указывает на необходимость совмещения ПНГ с липиднормализующими средствами, особенно у молодых лиц с исходно повышенным содержанием ХС сыворотки крови. Тем не менее, достоверное уменьшение уровня СМП свидетельствует о том, что как у пожилых, так и у молодых больных с полиорганным атеросклеротическим процессом снижается уровень эндогенной интоксикации организма ($P < 0,05$), что в значительной степени объясняет выраженную положительную клиническую динамику.

Таким образом, ПНГ является не только достаточно эффективным, но и безопасным методом лечения и профилактики полиорганных атеросклеротических поражений. Доказательством этому служит полученный клинический эффект, подтвержденный результатами лабораторных и инструментальных исследований. Ускорение адаптации к условиям недостаточного снабжения органов и тканей кислородом происходит активнее, нежели при исключительно медикаментозной терапии. Полиорганная направленность гипокситерапии уменьшает необходимость полипрагмазии, оказывающей негативный эффект, в особенности при лечении лиц старших возрастов. Вероятно, метод ПНГ наиболее эффективен при сочетании его с вазоактивными и гиполипидемическими средствами, в особенности у больных молодого возраста с исходной гиперхолестеринемией. Ведущее значение метода ПНГ, на наш взгляд, состоит в улучшении артериального кровоснабжения сосудов головного мозга и сердца. Повышение реактивности сосудов, пораженных атеросклерозом, создает предпосылки не только для лечения этого заболевания, но

и для профилактики дальнейшего прогрессирования атеросклеротического процесса.

5.5. Плазмаферез в лечении полиорганного атеросклероза

В литературе имеются сообщения о применении плазмафереза (ПА) при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (Воробьев П.А., 1998; Demant T., Sheidel D., 1992; Byrne C.B., Wild S., 1996). Однако эти данные в основном касаются лиц молодого и среднего возраста с проявлениями гиперлипидемии, либо с острой коронарной патологией (Гофман Е.А., 1999). Однако у многих больных пожилого и старческого возраста, страдающих атеросклерозом, не наблюдается повышенного уровня липидов в крови, а более имеют место нарушения реактивности и тонуса сосудов, проявления эндогенной интоксикации организма, патология микроциркуляторного звена. Наше исследование имело целью определить место и роль ПА в лечении лиц различного возраста с проявлениями полиорганного атеросклеротического поражения и имеющих не только преимущественно кардиальную патологию, но и поражения сосудов головного мозга и нижних конечностей.

Нами проводился ПА у 40 больных по методике, описанной во 2-м разделе настоящей работы. Выделены 3 подгруппы пациентов:

1-я подгруппа ($n = 20$; 50,0%) - пациенты пожилого возраста ($m = 67,8 \pm 4,2$ лет) с клиническими проявлениями полиорганного атеросклероза;

2-я подгруппа ($n = 10$; 25,0%) - пациенты молодого и среднего возраста ($m = 45,8 \pm 4,9$ лет) с клиническими проявлениями полиорганного атеросклеротического процесса.

3-я подгруппа ($n = 10$; 25,0%) - пациенты группы сравнения (средний возраст = $35,5 \pm 0,43$ лет), перенесшие закрытую ЧМТ в период войны в Афганистане и формально не имеющие клинических признаков атеросклероза.

Каждому больному в процессе лечения проведено по 3 сеанса ПА с одновременным плазмозамещением реополиглюкином в количестве 400,0 и фи-

зиологическим раствором с гепарином. ПА проводился на фоне той терапии, которую все больные получали амбулаторно или в стационаре, без какой-либо ее коррекции. Все пациенты получали ПА впервые в жизни с последующим катамнестическим наблюдением в течение 1 года. Клинические, биохимические, инструментальные исследования в динамике произведены перед началом курса ПА и сразу же (на 2 – 3 день) по окончании лечения по методикам, описанным во 2-м разделе диссертации.

Клиническое улучшение отмечено всеми больными независимо от возраста и исходных лабораторных и инструментальных показателей: значительно уменьшились, а у пациентов 3-й подгруппы полностью прекратились головные боли, головокружения, ощущения шума в голове. Ангинозные приступы у больных 1-й и 2-й подгрупп стали более редкими, уменьшилась одышка, увеличилась толерантность к физической нагрузке, уменьшилась суточная потребность в нитратах. Уменьшились боли в ногах, регрессировали ночные судороги в икроножных мышцах. Динамика лабораторных и инструментальных исследований для каждой подгруппы наблюдений рассмотрена отдельно, так как имелись некоторые ее отличия у представителей разных подгрупп (см. рис. 5.3 и таблицу 5.5).

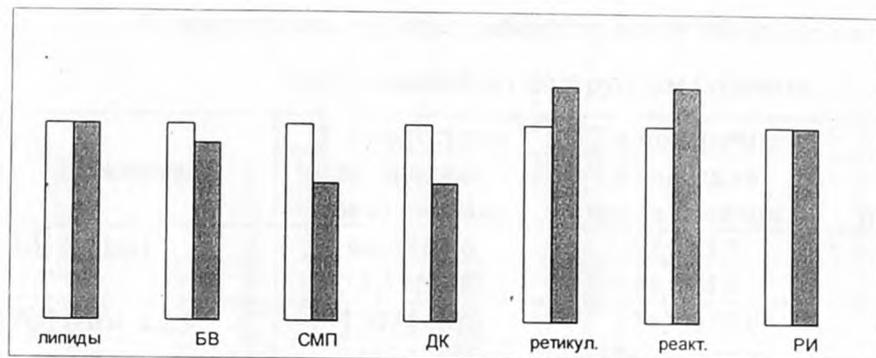
Отмечено некоторое улучшение способности запоминания цифр и слов как сразу же после их предъявления больному, так и после "пустой паузы", однако, эти данные не были абсолютно достоверными ($P > 0,05$). Все пациенты отметили значительное улучшение ночного сна, снижение раздражительности, гневливости; фон настроения в целом улучшился, что можно связать как с проведением лечебной методики, так и с определенным психотерапевтическим эффектом процедуры, оказываемым повышенным вниманием со стороны медицинского персонала.

Достоверно подтвержден антитоксический эффект ПА у пожилых больных: значительно снизилась концентрация СМП в сыворотке крови ($P < 0,05$), произошло снижение ДК ($P < 0,01$) как основного фактора, указы-

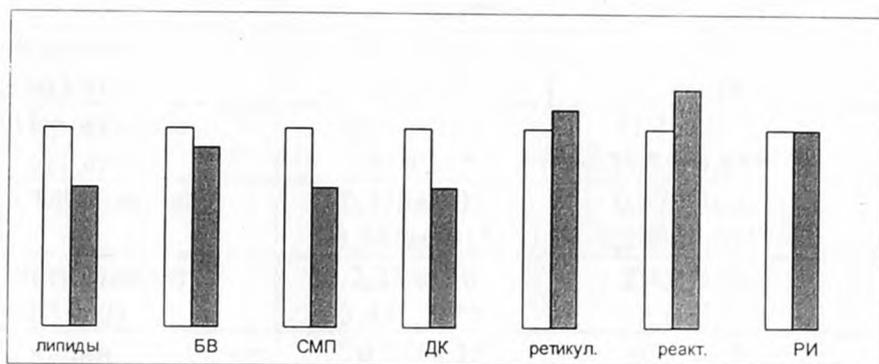
вающего на активацию ПОЛ. Снижение ($P < 0,05$) уровня ферментов антиокислительной защиты (каталазы, пероксидазы) подтвердило нормализацию процессов старения в организме. Оказалось также, что ПА способствует активации костно – мозгового кроветворения у пожилых, значительно повышая содержание ретикулоцитов в периферической крови ($P < 0,05$). Однако, вопреки литературным данным (Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М., 1989), не выявлено достоверного снижения показателей общего белка, липидов сыворотки крови, фибриногена. Возможно, это связано с тем, что ПА проводился нашим больным по "щадящей" методике, без удаления больших объемов плазмы.

На ЭКГ пожилых больных в динамике отмечены косвенные признаки уменьшения перегрузки правых отделов сердца, нормализация конечной части желудочкового комплекса: зубец Т из «плоского», почти совпадающего с изолинией, стал неравнобедренным положительным, его амплитуда в среднем увеличилась на $2,9 \pm 0,17$ мм; ни в одном наблюдении не произошло усиления ишемических изменений.

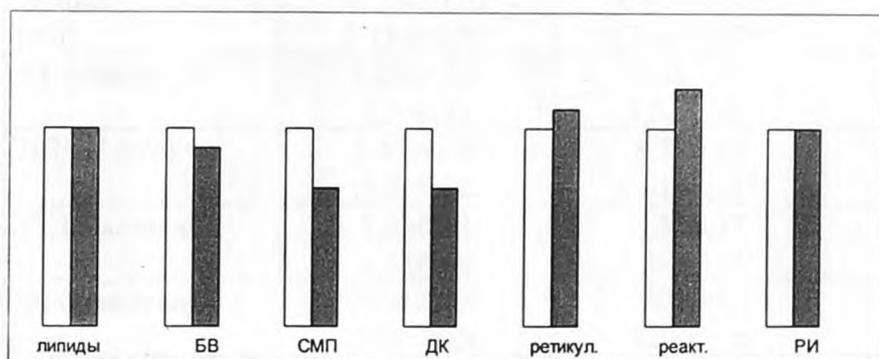
Улучшение показателей УЗДГ у пожилых больных выражалось в положительных сдвигах резерва вазомоторной реактивности стенозированных сосудов при задержке дыхания (увеличение резерва вазодилатации), в снижении дефицита вазодилатации дистальнее места стенозирования артерий, в активном улучшении перфузии крови по артериям, в которых ранее определялся лишь «остаточный» кровоток. При этом ЛСК не изменилась. Все это объясняет положительную клиническую динамику и, в первую очередь, регресс головных болей. Отчетливой же динамики РВГ не произошло, показатели РИ остались на прежнем уровне. С учетом отсутствия положительной динамики ЛСК при проведении повторных УЗДГ, можно предположить, что основным звеном в патогенезе сосудистых болей, независимо от их локализации, служит не только наличие стенозов или уже полностью сформировавшихся атеросклеротических бляшек, а в значительной степени извращение реактивности на внешние и внутренние стимулы.



А



Б



В

Рис. 5.3. Сравнительная динамика лабораторных и инструментальных показателей в различных подгруппах больных, получавших ПА – схематично: а) 1-я подгруппа (n = 20); б) 2-я подгруппа (n = 10); в) 3-я подгруппа (n = 10).

Пояснения в тексте; показатели в таблице 5.5.

Таблица 5.5

Сравнительные данные лабораторных и инструментальных исследований по подгруппам больных

Показатель	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа
	до лечения после лечения	до лечения после лечения	до лечения после лечения
БВ (годы)	64,58±4,0 55,37±3,43	52,8±5,7 43,5±4,7	39,68±4,28 37,09±4,0
ХЛ (отн. ед.)	13074±810 11133±690	17425±881 12520±1352*	15450±1668 9872±1066*
ДК (отн. ед.)	1,102±0,06 0,600±0,03**	1,102±0,11 0,554±0,05**	1,056±0,11 0,807±0,08*
Каталаза (мкКат/г)	70,17±4,35 1,24±0,1*	1,51±0,16 1,7±0,18	1,55±0,16 1,6±0,17
Пероксидаза (мкКат/г)	0,194±0,01 39,9±2,2*	51,16±5,52 35,55±3,83*	52,85±5,7 47,2±5,1
СМП (отн. ед.)	0,378±0,02 0,344±0,01*	0,375±0,04 0,249±0,02**	0,363±0,03 0,283±0,03*
Ретикулоциты (1/1000)	2,25±0,10 3,4±0,17**	2,45±0,26 2,8±0,3	1,88±0,20 2,6±0,28*
Общий белок (г/л)	70,17±4,35 68,67±3,93	65,9±7,1 63,4±6,8	69,47±7,5 64,7±6,98
Общие липиды (г/л)	0,194±0,01 0,184±0,01	0,311±0,03 0,240±0,02**	0,185±0,01 0,209±0,02
ХС (ммоль/л)	5,21±0,32 5,1±0,31	7,3±0,78 5,5±0,59*	4,86±0,52 4,56±0,49
ЛПНП (г/л)	5,45±0,34 5,2±0,32	8,7±0,93 6,01±0,64*	4,94±0,53 4,3±0,46
ТГ (ммоль/л)	1,8±0,11 1,5±0,09	3,5±0,37 1,5±0,11**	1,5±0,16 1,4±0,16
Фибриноген (мг%)	340±21,08 328±20,3	368±39,7 320±34,6	187±20,2 210±22,7
ЛСК (см/сек)	88±5,45 82±5,0	50,0±5,4 49,0±5,3	43±4,6 45±4,8
ПИ	1,0±0,06 0,98±0,06	1,03±0,1 1,01±0,1	0,83±0,07 0,84±0,09

Таблица 5.5 (окончание)

ИВМР	77±4,7	56,0±5,9	49±5,2
	79±4,8	63,0±6,8	56±6,0
КР+	1,18±0,07	1,1±0,1	1,29±0,13
	1,36±0,08*	1,31±0,14*	1,56±0,15*
КР-	0,35±0,02	0,44±0,04	0,30±0,03
	0,42±0,02*	0,50±0,06*	0,38±0,04*
РИ	0,74±0,04	0,89±0,09	1,03±0,11
	0,75±0,04	0,92±0,09	1,0±0,10

Примечание: * P < 0,05; ** P < 0,01.

При сохраняющихся некоторых общих тенденциях (см. таблицу 5.5) у пациентов более молодого возраста выражено снижение уровня ХС, ЛПНП и ТГ сыворотки крови (P<0,05); активация же костномозгового кроветворения не проявилась в столь значительной степени, как у пожилых лиц. Гиполипидемический эффект, возможно, обусловлен не только непосредственным выведением липидов из кровяного русла, но и в определенной степени активизацией обменных процессов, особенно в печени, и улучшением микроциркуляции. Активизация обменных процессов в печени косвенно подтверждается нормализацией усредненных показателей АСТ от 0,46±0,04 до 0,19±0,02 ед. (P<0,01), и АЛТ от 0,39±0,04 до 0,20±0,02 ед (P<0,01).

Приведем пример.

Больной Ан-ов, 47 лет, и/б № 2629, находился в стационаре с 11.03 по 27.04.1998 г. с диагнозом: ИБС: стенокардия 3 ФК; ПИКС; артериальная гипертония, НК 1 ст.; ИБМ, хроническое прогрессирующее течение, ДЭ (атеросклеротическая, гипертоническая), 2 ст.; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, 2 ст.

Более 25 лет тому назад, в период срочной службы в Армии перенес сотрясение головного мозга легкой степени, после чего периодически беспокоили умеренно выраженные головные боли. В 1994 г., в возрасте 43 лет воз-

никли ангинозные боли, завершившиеся развитием инфаркта миокарда. С этого же времени – подъемы АД до 170/100 мм рт. ст. В 1995 и 1997 гг. – повторные инфаркты миокарда. С 1997 г. - боли в нижних конечностях по типу перемежающейся хромоты. Ангинозные боли клинически соответствуют стенокардии 3 ФК. Постоянно принимает нитросорбид до 40 – 60 мг в сутки, атенолол 50 мг в сутки, триампур 2 раза в неделю, нитроглицерин до 6 таб. в день.

Объективно при поступлении: Дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца не расширены, тоны приглушены, ЧСС = 90, АД = 170/90 мм рт.ст. Живот мягкий, печень выступает на 1 см, мягкая. Отеков нет. Ослаблена пульсация на артериях стоп. Ослаблены зрачковые реакции, мимопопадания при проведении координаторных проб, положительный хоботковый рефлекс. Способность запоминания и воспроизведения символов резко снижена: цифры не воспроизводит, слова - 4 из 10 непосредственно после предъявления, и 3 из 10 - после "пустой паузы"; слабодушен, застреваем, слезлив.

При обследовании выявлены высокие показатели липидов сыворотки крови: ХС - 5,9 ммоль/л, ЛПНП - 7,35 г/л, ТГ – 2,5 ммоль/л. Общие липиды - 0,582 г/л, ДК - 2,14 отн.ед., СМП - 0,457 отн.ед. БВ больного определен как 67,74 лет. На ЭКГ признаки крупноочаговых рубцовых изменений в области передней стенки левого желудочка, перегородки, верхушки, задней стенки. На эхокардиограмме определяются зоны акинезии в области верхушки, апикального сегмента, снижение диастолической функции левого желудочка и его сократимости, признаки склероза корня аорты.

При УЗДГ сосудов головы и шеи признаков окклюзии не выявлено, определяется резкое снижение резерва цереброваскулярной реактивности, характер кровотока в сосудах виллизиева круга ангиопатический.

Без изменения медикаментозной терапии больному проведен курс лечебного ПА. Непосредственно после 3-го сеанса значительно регрессировали ангинозные и головные боли, боли в ногах, стал подниматься по лестнице без

остановок на 4 этаж, улучшились сон, настроение. Больной полностью отказался от приема нитроглицерина. Несколько улучшилась кратковременная память: воспроизводит 1 – 2 цифры и 5 слов из 10 сразу и после "пустой паузы".

При лабораторных и инструментальных исследованиях отмечено снижение липидов сыворотки крови: ХС - 5,0 ммоль/л, ЛПНП - 4,84 г/л, ТГ - 1,4 ммоль/л. БВ определен как 54,8 лет. Уровень СМП снизился до 0,320 отн.ед., ДК - до 0,509 отн. ед. При повторной УЗДГ – повышение ИВМР от 20 до 36, КР+ от 1,13 до 1,19, КР- от 0,33 до 0,43. На ЭКГ отмечена выраженная положительная динамика - улучшение метаболических процессов в миокарде передне-перегородочной и апикальной областей. При катамнестическом наблюдении в течение 8 месяцев отрицательной клинической динамики и ухудшения лабораторных и инструментальных показателей не произошло, но затем все же появились интенсивные ангинозные боли, одышка, в связи с чем был проведен повторный курс ПА, который оказался столь же эффективным, как и первый.

Таким образом, данный клинический пример наглядно иллюстрирует выраженную положительную клиническую и лабораторную динамику при проведении ПА у пациента, страдающего полиорганным атеросклерозом, а также длительно сохраняющийся эффект от лечения.

В целом при катамнестическом наблюдении в течение 6 месяцев все пациенты, страдавшие полиорганным атеросклерозом и получавшие ПА, независимо от возраста, не отмечали ухудшения состояния и самочувствия и не нуждались в проведении повторных активных лечебных мероприятий, увеличении дозировок постоянно принимаемых медикаментов. Данные лабораторных исследований в течение 6 месяцев оставались на прежнем уровне, но при повторном поступлении в стационар через год они возвращались к прежним показателям, бывшим у этих пациентов до проведения ПА. Таким образом, ПА, проводимый по щадящей методике, оказывает не только выра-

женное, но и достаточно длительное лечебное воздействие; кроме того, лечебный ПА нормализует и сам процесс старения, являясь в определенной степени геропротектором. Это увеличивает возможности применения ПА как в достаточно молодом, так и в пожилом и старческом возрасте.

Динамика инструментальных и лабораторных показателей пациентов группы сравнения вполне сопоставима с динамикой, полученной у пациентов молодого и среднего возраста, за исключением достоверного снижения уровня липидов сыворотки крови (см. таблицу 5.5). За 4 - 6 месяцев катамнестического наблюдения головные боли, являвшиеся основной жалобой у этих больных, не рецидивировали, несмотря на полный отказ от анальгетиков и "поддерживающей" терапии. У лиц с такой же патологией, но лечившихся без использования ПА ($n = 14$), вообще не отмечено достоверной положительной динамики лабораторных и инструментальных показателей, а клинический эффект представлялся малозначительным и кратковременным. Исходя из того факта, что ПА привел к практически аналогичным лечебным эффектам как у больных с ранним атеросклерозом, так и у пациентов с последствиями ЧМТ, можно в очередной раз предположить, что патогенез стойких и выраженных головных болей у лиц, перенесших ЧМТ, является в значительной степени сосудистым, свидетельствующим о наличии раннего церебрального атеросклеротического процесса, хотя уровень содержания липидов в сыворотке крови может в течение некоторого времени оставаться нормальным.

Таким образом, результаты воздействия рассмотренных вариантов терапии отличаются друг от друга. Клинический эффект рутинной терапии, акцентированной на использовании сочетаний широко известных вазоактивных препаратов, оказался кратковременным; за счет одновременного приема большого количества лекарственных средств отмечено усугубление эндогенной интоксикации организма, что потенцирует процессы патологического старения, а также обострение различных сопутствующих заболеваний. Липа-

нор эффективен только в плане коррекции гиперлипидемии и является в основном средством ее профилактики, но при лечении полиорганного атеросклероза, в особенности у пожилых, не оказывает выраженного влияния на сосудистый тонус, не улучшает когнитивные функции и не способствует положительной динамике других клинических показателей. Кроме того, необходим длительный, постоянный прием препарата, т.к. уже через месяц после его отмены вновь повышается уровень ХС сыворотки крови до исходного уровня. Наилучшим для пожилых становится сочетание медикаментозных и немедикаментозных (гипокситерапия, плазмаферез) методов лечения без полипрагмазии с последующей медикаментозной поддержкой одним или двумя препаратами полинаправленного действия. При этом исключается полипрагмазия, повышается реактивность сосудов и создается геропротекторный эффект, что обуславливает нормализацию процессов старения у пожилых пациентов, а у молодых является профилактикой раннего старения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что атеросклеротический процесс всегда, по своей сути, является полиорганным поражением, затрагивающим не только определенный орган-"мишень", но и всю сосудистую систему организма в целом. Представление об атеросклерозе как о полисиндромной патологии, как о патологии целостного организма расширяет не только наши диагностические возможности, но и пути воздействия на этот процесс в целом. Различные этиопатогенетические факторы, способствующие развитию и прогрессированию атеросклероза, определяют начальные проявления заболевания, его клиническую картину и пути дальнейшего прогрессирования процесса. Подтверждением этому служат выявленные нами разнообразные взаимосвязи между атеросклеротическим поражением таких важнейших органов, как сердце, мозг, нижние конечности. Особое место в формировании и развитии заболевания имеет такой часто встречающийся в популяции фактор, как закрытая черепно-мозговая травма, вызывающая морфофункциональные изменения не только в мозговой ткани, но и в церебральных сосудах. Последующее за ней изменение сосудистой реактивности, извращение сосудистых реакций на физиологические и патологические внешние и внутренние стимулы создает условия для скорейшего развития и прогрессирования ранних атеросклеротических изменений. При наличии сопутствующей гиперлипидемии совокупность этих факторов может стать определяющей в развитии не только церебрального, но и полиорганного атеросклероза, причем зачастую с клинической манифестацией не в сосудах головного мозга, а иных локализаций, в первую очередь сосудов сердца. Манифестируя в сосудах одного органа, атеросклеротический процесс вскоре распространяется на другие органы-мишени, а затем и на организм в целом.

В различные возрастные периоды атеросклеротический процесс проявляется по-разному. Если у молодых лиц этот процесс развивается более бурно, агрессивно, с большим числом осложнений, но вместе с тем с достаточно

стандартной клиникой, то у больных пожилого и старческого возраста начальные проявления атеросклероза в различных органах зачастую маскированы, проявляются атипично, требуя проведения дополнительных методов обследования и дифференциальной диагностики. Больные относительно молодого возраста, у которых самыми ранними и выраженными становятся коронарные симптомы либо головная боль, раньше обращаются за медицинской помощью, но они зачастую воспринимаются врачами только как кардиологические больные, страдающие ИБС, артериальной гипертонией и т.д. Пожилые пациенты с более поздним началом атеросклероза часто не в полной мере обследуются ввиду "смазанности", нетипичности клинической симптоматики, да и просто в связи с возрастом. Зачастую и сами пожилые пациенты неадекватно реагируют на необходимость массивного обследования. Разница в клинической картине полиорганного атеросклероза у больных различного возраста связана не только с длительностью течения заболевания. Пожилые больные дают не всегда достаточно ясное и подробное описание своих жалоб, делая основной упор на головные боли, снижение памяти, боли в ногах, а зачастую просто на решение социальных проблем. Это вводит в заблуждение врача, и полное, подробное обследование этих пациентов отходит на второй план. Необходимо учитывать и возникающую в старости совокупность разнообразных заболеваний - не только сопряженных с атеросклерозом, но и существующих вне зависимости от него. Тем не менее, лица пожилого и старческого возраста не меньше, чем молодые люди, нуждаются в проведении широких диагностических и лечебных мероприятий.

Не только клиническая картина полиорганного атеросклероза отлична у разных возрастных групп пациентов. Различия выявлены и при проведении лабораторных и инструментальных обследований. Повышенный уровень ПОЛ, подтверждающий наличие активного патологического процесса в организме, наиболее высок у пациентов молодого и среднего возраста, с начальными проявлениями атеросклероза. Сочетание этого фактора с гиперлипиде-

мией и снижением реактивности сосудистой стенки создает основу для быстрого развития атеросклеротического процесса. Косвенным подтверждением этому служит значительное увеличение, по сравнению с должным, БВ этих больных, указывающее на активизацию процессов старения организма.

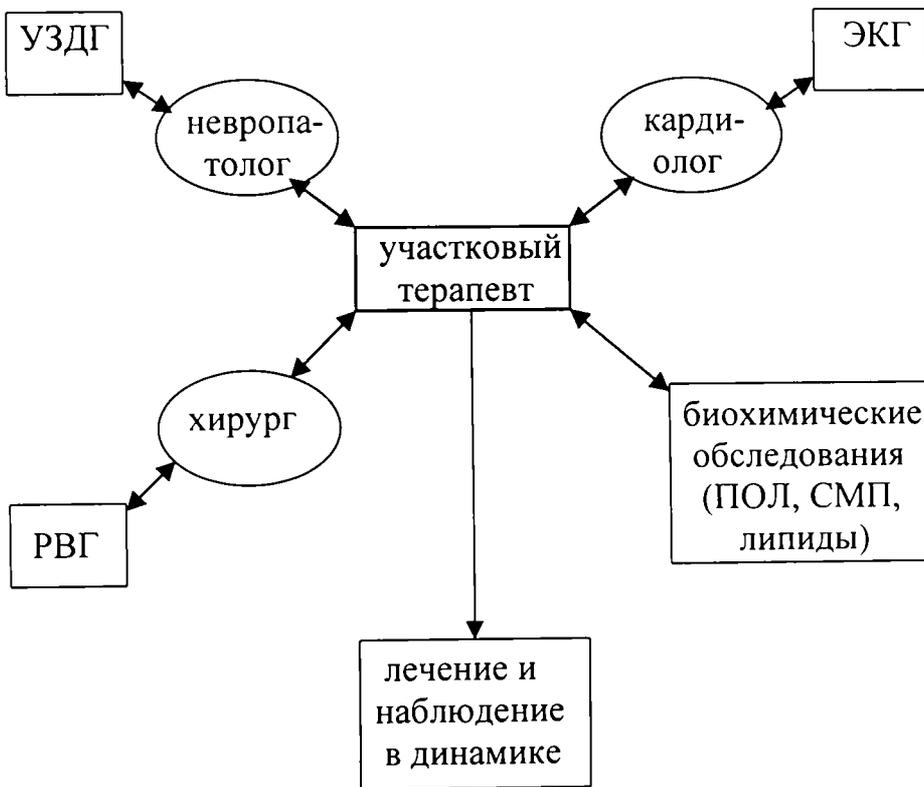
У пациентов пожилого и старческого возраста при отсутствии признаков гиперлипидемии и при относительно нормальных показателях реактивности сосудов и уровня ПОЛ, выявляются уже глубокие, необратимые атеросклеротические изменения, проявляющиеся морфологически в наличии атеросклеротических стенозов сосудов, а клинически же в наличии артериальной гипертензии, высоких функциональных классах стенокардии, недостаточности кровообращения, разнообразных аритмиях, симптомах перемежающейся хромоты. Это усугубляется наличием эндогенной интоксикации организма, увеличением содержания СМП в сыворотке крови, активирующими процессы патологического старения организма, что становится замыкающим звеном для "порочного круга" полисиндромной патологии. Взаимосвязь между утяжелением клинических проявлений атеросклероза в отдельном органе и одновременным ухудшением не только клинических, но и инструментальных показателей функционирования других органов становится дополнительным подтверждением тому, что атеросклеротический процесс распространяется на всю сосудистую систему, на весь организм.

Большое количество субклинических форм атеросклеротических поражений различных органов при уже имеющейся развернутой клинической картине поражения одного органа предполагает необходимость комплексного обследования больных с впервые появившимися клиническими признаками атеросклеротического процесса любой локализации. Комплексное общесоматическое и неврологическое обследование этих пациентов позволяет не только диагностировать наличие ранних атеросклеротических изменений в сосудах различных локализаций, но и определить состояние организма в целом, предположить дальнейшие пути прогрессирования заболевания. Поэто-

му кажется целесообразным выработать определенную тактику обследования и ведения этих больных уже в амбулаторных условиях, начиная с первичного приема участкового врача. Схематично это может быть представлено в виде алгоритма – см. рис. 1.

Рис. 1

Схема комплексного обследования больных атеросклерозом



Отношение к атеросклеротическому процессу как к патологии целостного организма с учетом социальных и психологических факторов, воздействия на личность больного, и полинозологического лечения позволит правильно построить тактику диагностики, лечения и профилактики атероскле-

роза, увеличит возможность благоприятного течения заболевания, уменьшит вероятность ранних осложнений и обеспечит психологический комфорт.

Лечение больных с полиорганым атеросклерозом должно также быть комплексным, направленным на весь организм в целом, учитывающим не только имеющуюся на момент первичного обращения клиническую картину, но и вероятность прогрессирования атеросклеротического процесса и полиорганность поражения. Казалось бы, имеется целый арсенал вазоактивных, противосклеротических лекарственных препаратов, способных замедлить и даже остановить прогрессирование атеросклероза. Но, с одной стороны, мы часто имеем дело с пожилым и даже престарелым пациентом, с другой – с уже состоявшимся поражением многих органов. Поэтому в лечении полиорганного атеросклероза, особенно у пожилых, на первое место должен выступать принцип безопасности лечения при отсутствии полипрагмазии, а также "щадящие" методы терапии. Использование различных способов лечения полиорганного атеросклероза у разных возрастных категорий больных выявило различия в эффективности отдельных методик. Рутинная терапия с использованием сочетаний различных препаратов, становится малоэффективной, а ее эффект кратковременным; за счет одновременного приема большого количества лекарственных средств нарастает эндогенная интоксикация организма, что потенцирует процессы патологического старения, а также обострение различных сопутствующих заболеваний. Гиполипидемическая терапия липанором при лечении полиорганного атеросклероза у пожилых является в основном профилактическим средством, которое не способствует положительной динамике клинических показателей. Наилучшим для пожилых становится сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения с последующей медикаментозной поддержкой одним или двумя препаратами полинаправленного действия. При этом исключается полипрагмазия, уменьшается эндогенная интоксикация организма, повышается реактивность и тонус сосудистой стенки, возникает геропротекторный эффект, что обуславливает

нормализацию процессов старения у пожилых пациентов. При использовании подобного рода лечения у молодых достигается профилактика раннего старения.

Разница результатов лечения у пациентов разного возраста объясняется разными стадиями полиорганного атеросклеротического процесса. Если в начальных стадиях заболевания атеросклероз достаточно активен, находится в развитии, и организм активно реагирует на попытки лечения и коррекции патологического процесса, то у пожилых, при длительности болезни в течение многих лет и уже сформировавшихся атеросклеротических изменениях в органах активное воздействие на процесс становится малоэффективным, а иногда и опасным. У всех пациентов лечение должно быть направлено на улучшение реактивности сосудов, пораженных атеросклерозом, что создает предпосылки не только для терапии этого заболевания, но и для профилактики дальнейшего прогрессирования атеросклеротического процесса. У пациентов группы риска, к которым необходимо отнести лиц, перенесших черепно-мозговую травму, лечебные мероприятия, направленные на повышение сосудистой реактивности, являются также средством профилактики развития раннего атеросклероза. Включение в комплекс лечения психотерапевтических мероприятий обуславливается тем, что неблагоприятный социальный фон в первую очередь заставляет пожилых людей думать не столько о сохранении своего здоровья, сколько о решении социальных проблем.

Таким образом, в диагностике, лечении и профилактике атеросклероза необходимо всегда придерживаться принципа полиорганности, полисиндромности поражения. Это позволит добиться полноты обследования, улучшить качество лечения, уменьшить число осложнений, создать больным наиболее благоприятные условия для активной жизни.

ВЫВОДЫ

1. В любом возрасте прослеживается взаимосвязь между утяжелением клинических проявлений атеросклероза в динамике в одном из органов-"мишеней" и негативной динамикой клинических и инструментальных показателей, отражающих состояние других органов, пораженных атеросклерозом.

2. При наличии превалирующих клинических проявлений атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей при клиничко-anamnestическом и инструментальном исследованиях выявляются признаки, указывающие на уже имевшееся ранее атеросклеротическое поражение сосудов сердца и головного мозга. Это свидетельствует о первичности данных локализаций атеросклероза по отношению к периферическим сосудам.

3. У больных с полиорганным атеросклерозом в любом возрасте уровень показателей реактивности сосудов головного мозга связан не только с клинической выраженностью церебральной сосудистой патологии, но и с ФК стенокардии, а реовазографические показатели тонуса сосудов нижних конечностей прямо зависят как от клинической стадии ОААНК, так и от ФК стенокардии и стадии ДЭ, что свидетельствует о патогенетическом единстве атеросклеротического процесса.

4. Гиперлипидемия наиболее характерна для пациентов молодого и среднего возраста, положительно коррелируя с ФК стенокардии, стадиями ДЭ и ОААНК, с повышением уровня ПОЛ и снижением сосудистой реактивности церебральных артерий, что указывает на быстрое прогрессирование атеросклероза и раннее патологическое старение организма. Для больных пожилого и старческого возраста гиперлипидемия, повышение уровня ПОЛ и снижение сосудистой реактивности менее характерны, и указанных корреляций не прослеживается, зато повышается значение эндогенной интоксикации организма в прогрессировании атеросклеротического процесса.

5. У молодых пациентов, перенесших 10 и более лет тому назад травму мозга, клиническая симптоматика, лабораторные и инструментальные показатели, за исключением гиперлипидемии, указывают на возможность развития раннего атеросклероза. При этом травматическую энцефалопатию необходимо рассматривать как сочетанную, дисциркуляторно-травматическую.

6. Для лечения полиорганного атеросклероза у пациентов пожилого и старческого возраста наиболее эффективны сочетания медикаментозных и немедикаментозных (гипокситерапия, плазмаферез) методов воздействия без полипрагмазии с последующей медикаментозной поддержкой минимальными дозами лекарственных препаратов. Гиполипидемическая терапия липанором (ципрофибратом) оказывается у этих больных в основном профилактическим средством, не выявлено выраженного положительного влияния липанора на клинические, инструментальные и лабораторные параметры. Полипрагмазия в любом возрасте способствует усугублению эндогенной интоксикации организма, повышению уровня ПОЛ, активации процессов патологического старения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с любым манифестным клиническим вариантом атеросклероза должны с самого начала обследоваться как лица с вероятным полиорганым атеросклеротическим процессом. Особое внимание при этом должно уделяться определению состояния сосудов головного мозга, сердца и нижних конечностей.

2. В комплекс обследования больных атеросклерозом в любом возрасте необходимо включать доплеросонографию сосудов головы и шеи (экстра- и интракраниальных) с обязательным определением показателей реактивности церебральных артерий, которые наиболее полно, нежели только скоростные параметры, отражают уровень функциональных сосудистых расстройств.

3. Пациентам, страдающим атеросклерозом, необходимо исследовать в динамике, в процессе их лечения не только уровень липидов сыворотки крови, но и состояние ПОЛ и содержание среднемолекулярных пептидов. Это позволит проводить наиболее адекватное и максимально индивидуализированное лечение разных возрастных категорий больных.

4. Больным молодого и среднего возраста, перенесшим черепно-мозговые травмы, как лицам группы риска по атеросклерозу, необходимо в период 5 – 10 лет после травмы проведение инструментальных и лабораторных обследований с целью раннего выявления атеросклеротических поражений различных органов.

5. Необходимо расширение диапазона лечебных мероприятий при полиорганном атеросклерозе за счет использования сочетанных воздействий медикаментозных и немедикаментозных (гипокситерапия, плазмаферез) средств терапии при исключении полипрагмазии, особенно для лиц пожилого и старческого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Агаджанян Н.А., Стрелков Р.Б., Чижов А.Я.* Прерывистая нормобарическая гипокситерапия (исторические предпосылки, теоретическое обоснование и результаты применения) // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия: Докл. Академии проблем гипоксии РФ. – М., 1997. - Т.1. - С. 16 - 37.
2. *Акопов С.Э., Назарян А.В., Тунян Ю.С., Габриелян Э.С.* Холестеринсодержащие иммунные комплексы у больных церебральным атеросклерозом с нарушениями мозгового кровообращения // Журнал невропат. и психиатр. - 1991. - № 7. - С. 50 - 53.
3. *Аксенов В.А.* Научная обоснованность применения эфферентных методов // Тер. архив. - 1998. - № 12. - С. 66 - 70.
4. *Алмазов В.А., Шляхто Е.В.* Верапамил и атеросклероз: факты, гипотезы, перспективы // Pharmamedicum. - 1996. - № 2. - С. 29 - 30.
5. *Арабидзе Г.Г.* Тактика лечения больных с мягкой артериальной гипертензией // Русск. мед. журн. - 1996. - № 2. - С. 80 - 83.
6. *Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр.Г.* Гипотензивная терапия (лекция) // Кардиология - 1997. - № 3. - С. 88 - 95.
7. *Аронов Д.М.* Современные методы лечения атеросклероза // Тер. архив. - 1997- № 11. - С. 75 - 81.
8. *Аронов Д.М.* Современное состояние и перспективы профилактики и лечения атеросклероза // Тер. архив. - 1999. - № 8. - С. 5-9.
9. *Аронов Д.М., Перова Н.В., Ахмеджанов Н.М.* Диагностика и лечение атерогенных дислипидемий (методическое пособие для врачей). - Москва : Изд. ГНИЦПМ, 1996. - 44 с.
10. *Архипенко Ю.В.* Пределы адаптируемости миокарда к гипоксии. Роль свободнорадикальных процессов // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Матер. Всеросс. конферен. (Москва, 2 - 4 декабря 1997). - Москва, 1997. - С. 7 - 8.
11. *Асанакунуова Э.А., Тыныбеков А.Т.* Функциональное состояние системы кровообращения у горцев среднего, пожилого и старческого возраста // Кровообращение в условиях высокогорной и экспериментальной гипоксии: Тезисы докладов 3-го Всесоюзного симпозиума. - Фрунзе, 1986. - С. 17.
12. *Астафьева И.А., Ли Е.Д., Данилова Л.Л. и др.* Влияние антилипидемической терапии на гемостаз у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 1996. - № 5. - С. 11.
13. *Барац С.С., Минц Р.И., Веселова В.С. и др.* Кристаллогенные свойства липидной фракции сыворотки крови здоровых и больных ИБС // Кардиология. - 1992. - № 3. - С. 34 - 37.
14. *Барац С.С.* Атеросклероз. - Екатеринбург: ИПП «Уральский рабочий», 1995. - 64 с.

15. *Бардин А.И.* К изучению атерогенных, коагулянтных и кардиоцеребральных факторов риска в патогенезе малых инсультов при артериальной гипертензии // Журнал невропат. и психиатр. - 1991. - № 4. - С. 46 - 50.
16. *Бардин А.И.* К вопросу о взаимосвязи характерологических особенностей личности и вегетативного паттерна при малых инсультах, возникших на фоне различных форм артериальной гипертензии // Журнал невропат. и психиатр. - 1991. - № 7. - С. 29 - 32.
17. *Бархатова В.П., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др.* Изменение содержания липидов, липопротеинов и аполипопротеинов плазмы крови при ишемическом инсульте // Журнал невропат. и психиатр. - № 8. - 1998. - С. 34 - 38.
18. *Белозерова Л.М.* Онтогенетический метод определения биологического возраста человека // Успехи геронтологии. - 1999. - Вып. 3. - С. 143 - 149.
19. *Бисярина В.П., Яковлев В.М., Кукса П.Я.* Артериальные сосуды и возраст. - М.: Медицина, 1986. - 224 с.
20. *Боровкова Т.А., Мякотных В.С.* Артериальная гипертония и атеросклероз: принципы лечения; профилактика мозгового инсульта (Учебно-методическое пособие). - Ек-бург: Изд. УрГМА, 1999. - 45 с.
21. *Бурцев Е.М., Бобров А.С.* Отдаленный период военной черепно-мозговой травмы. - М.: Медицина, 1986. - 208 с.
22. *Бурцев Е.М.* Вопросы классификации, клинического течения и патогенетического лечения дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал невропат. и психиатр. - 1991. - № 7. - С. 19 - 22.
23. *Бурцев Е.М.* Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия // Журнал невропат. и психиатр. - 1998. - № 1. - С. 45 - 48.
24. *Вейн А.М.* Нарушения сна. - М.: Медицина, 1981. - 320 с.
25. *Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова С.А.* Вегетососудистая дистония. - М.: Медицина, 1981. - 318 с.
26. *Верещагин Н.В., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К.* Геронтологические аспекты современной концепции сосудистой деменции // Клин. геронтология. - 1995. - № 2. - С. 37 - 43.
27. *Вихерт А.М., Жданов В.С.* Атеросклероз при различных заболеваниях. - М.: Медицина, 1976. - 209 с.
28. *Волошин П.В., Шогам И.И.* Неврологические аспекты периода закрытой черепно-мозговой травмы // Вопросы нейрохирург. - 1990. - № 6. - С. 25 - 27.
29. *Воробьев А.И., Шишкова Т.В., Коломойцева И.П.* Кардиалгии. - М.: Медицина, 1980. - 190 с.
30. *Воробьев А.И., Городецкий В.М., Яхнина Е.И.* Нерешенные проблемы плазмафереза // Тер. архив. - 1994. - № 1. - С. 65 - 67.
31. *Воробьев П.А.* Прерывистый лечебный плазмаферез (Практическое руководство для врачей и медицинских сестер). - М.: Изд. «Ньюдиамед-АО», 1998. - 204 с.

32. *Габашвили В.М., Шакаришвили Р.Р., Вирсаладзе М.Д.* Клинико-патогенетические корреляции при острых цереброваскулярных нарушениях в возрастном аспекте. // Журнал невропат. и психиатр. - 1978. - № 9. - С. 1281 - 1287.
33. *Гайдар Б.В., Дуданов И.П., Парфенов В.Е., Свистов Д.В.* Ультразвуковые методы исследования в диагностике поражения ветвей дуги аорты (Учебное пособие). – Петрозаводск: Изд. Петрозаводского университета, 1994. – 72 с.
34. *Галкин Р.А., Котельников Г.П., Яковлев О.Г., Захарова Н.О.* Пожилой пациент. – Самара: ГП "Перспектива", 1999. – 544 с.
35. *Гериатрия* (Учебное пособие) / Под ред. Чеботарева Д.Ф.- М.: Медицина, 1990.- 240 с.
36. *Глезер Г.А., Глезер М.Г.* Артериальная гипертония. - М.: «Авиценна», 1996. - 216 с.
37. *Глезер М.Г.* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента // Клин. геронтология. - 1996. - № 1. - С. 54 - 60.
38. *Глезер М.Г.* Терапевтическая тактика при гиперлипидемии у пожилых. Результаты скандинавского исследования влияния симвастатина на выживаемость (4S Study) // Клин. геронтология. - 1996. - № 4. - С. 38 - 41.
39. *Гогин Е.Е., Груздев А.К., Лазарев И.А. и др.* Варианты нестабильной стенокардии в свете современных представлений о механизмах повреждения эндотелия//Тер. арх.-1999.-№ 4.-С.21-28.
40. *Гофман Е.А.* Применение плазмафереза при остром коронарном синдроме. – Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ек-бург, 1999. – 27 с.
41. *Гравитационная хирургия крови* / П. ред О.К. Гаврилова. - М.: Медицина, 1984. - 304 с.
42. *Грацианский Н.А.* Гиполипидемические средства // Кардиология. - 1994. - № 3. - С. 46 - 69.
43. *Грацианский Н.А.* Гормональная заместительная терапия эстрогенами как метод профилактики (лечения) атеросклеротических заболеваний сосудов у женщин в менопаузе // Кардиология. - 1996.- № 6. - С.4 - 16.
44. *Грацианский Н.А.* Нестабильная стенокардия - острый коронарный синдром. Предупреждение обострений ИБС. Статины и антибиотики // Кардиология. - 1997. - № 11. - С. 4 - 16.
45. *Грацианский Н.А.* Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательства с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты // Кардиология. - 1998. - № 6. - С. 4 - 19.
46. *Грацианский Н.А., Качалков Д.В., Давыдов С.А.* Связь реакции коронарных артерий на внутрикоронарное введение ацетилхолина с факторами риска ишемической болезни сердца // Кардиология. - 1994. - № 12. - С. 21 - 25.
47. *Давиденкова Е.Ф., Шафран М.Г.* Атеросклероз и процессы перекисного окисления липидов // Вестник АМН СССР. - 1989. - №3. - С. 10 - 18.

48. *Давыдовский И.В.* Геронтология. - М.: Медицина, 1966. -300 с.
49. *Дамулин И.В., Яхно Н.Н.* Сосудистая мозговая недостаточность у пациентов пожилого и старческого возраста (клинико-компьютерно-томографическое исследование) // Журнал невропат. и психиатр. - 1993. - № 2. - С. 10 - 13.
50. *Дворецкий Л.Б., Кузнецова О.П.* Трудности диагностики у лиц пожилого возраста (лекция) // Тер.архив.- 1995.- № 10.- С.35- 39.
51. *Дмитриев Л.Ф.* Биохимические аспекты атерогенеза: роль антиоксидантов // Тер. архив. - 1995. - № 12. - С. 71 - 74.
52. *Долгов А.М., Стадников А.А.,* Морфофункциональная характеристика миокарда при острой ишемии мозга // Журнал невропат. и психиатр. - 1994. - № 2. - С. 38 - 40.
53. *Дорофеев С.Б., Тов Н.Л., Мовчан Е.А. и др.* Ближайшие результаты применения плазмафереза у больных хроническим гломерулонефритом // Тер. архив. - 1991. - № 10. - С. 119 - 122.
54. *Доцицин В.Л.* Практическая электрокардиография. -М.: Медицина, 1987. - 336 с.
55. *Дроздов С.А.* Использование никотиновой кислоты и пентоксифиллина для лечения и профилактики прогрессирования окклюзионных атеросклеротических артериопатий // Кардиология. - 1998. - № 9. - С. 16 - 19.
56. *Дубенко Е.Г.* Неврология и соматическая медицина // Журнал невропат. и психиатр. - 1991. - № 6. - С. 50 - 55.
57. *Ежов М.В., Лякишев А.А., Матчин Ю.Г., Покровский С.Н.* Связь высокого уровня липопротеида (а) с тяжелым коронарным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца с нормальной концентрацией холестерина и триглицеридов // Кардиология - 1997.- № 11.- С.18 - 22.
58. *Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др.* Связь фенотипа апобелка(а) с наличием ишемической болезни сердца у мужчин молодого возраста//Кардиология.- 1999.- № 4.-С.12- 15.
59. *Еникеева Н.А., Китайская Л.С., Антонюк М.В.* Возможности немедикаментозной коррекции некоторых факторов риска атеросклероза // Клин. медицина. - 1999. - № 3. - С. 25 - 28.
60. *Ерохина Л.Г., Мацион Д.Т., Губский Л.В.* Особенности клиники и патогенеза церебральных инсультов при ревматизме у лиц старших возрастных групп. // Журн. невропат. и психиатр. - 1982. - № 1. - С. 8 - 12.
61. *Жбанов И.В., Минкина С.М., Самойленко М.В., Шабалкин Б.В.* Аутоартериальные трансплантаты для реваскуляризации миокарда и их морфологическая оценка у больных ишемической болезнью сердца // Хирургия. - 1996. - № 3. - С. 38 - 40.
62. *Зайцев Р.З., Орехов Е.Г., Высоцкая Г.С.* Некоторые особенности церебральной и общей гемодинамики при нарушениях мозгового кровообращения у лиц пожилого возраста // Журнал невропат. и психиатр. - 1976. - № 8. - С. 1165 - 1168.

63. *Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А.* Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. - 1998. - № 9. - С. 68 - 80.
64. *Зырянов Б.Н.* Реконструктивная хирургия окклюзионных поражений бедренных и подколенных артерий. - Томск: Изд. Томского университета, 1979. - 300 с.
65. *Ибрагимов А.З.* К методике применения фракционного плазмафереза в терапевтической клинике // Клинич. медицина. - 1997. - № 4. - С. 32 - 34.
66. *Иванов А.Н., Медкова И.Л., Мосякина Л.И.* Влияние антиатерогенной вегетарианской диеты на клинико-гемодинамические и биохимические показатели больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста // Тер. архив. - 1999. - № 2. - С. 75 - 78.
67. *Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А.* Эндотелиальная дисфункция - важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы) // Тер. архив. - 1997. - № 6. - С. 75 - 78.
68. *Ивлева А.Я.* Сосудисто-протекторное и антиатерогенное действие флувастатина (по мат.конгресса Европейского общества по атеросклерозу) // Кардиология. - 1997. - № 3. - С. 66 - 68.
69. *Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы* (Справочник) / под ред. Т.С. Виноградовой. - М.: Медицина, 1986. - 416 с.
70. *Использование методики определения биологического возраста в донозологической диагностике: Методические рекомендации* / П. ред. А.А. Токарь, В.П. Войтенко, А.М. Полюхова - Киев: Изд. Ин-та геронтологии АМН СССР, 1990. - 13 с.
71. *Казаков Я.Е., Андреев А.Н., Мякотных В.С.* Функциональное состояние мозгового кровообращения у больных ишемической болезнью сердца в старших возрастных группах // Уральск. кардиол. журн. - 1999. - №2. - С. 18 - 22.
72. *Казанцева Н.В., Гусев Е.И., Соловых Н.Н., Воскресенская О.Н.* Влияние различных режимов гипербарической оксигенации на агрегантное состояние крови и процессы свободнорадикального окисления у больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга // Журн. невропат. и психиатр. - 1994. - № 2. - С. 41 - 43.
73. *Калашишникова Л.А.* Лакунарные инфаркты мозга (Обзор) // Журн. невропат. и психиатр. - 1988. - № 1. - С. 131 - 140.
74. *Калинин Н.Н.* Современные возможности применения плазмацитафереза (гемафереза) // Тер. архив. - 1994. - № 7. - С. 68 - 70.
75. *Караш Ю.М., Стрелков Р.Б., Чижов А.Я.* Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. - М. : Медицина, 1988. - 351 с.
76. *Карлов В.А.* Терапия нервных болезней. - М.: "Шар". - 1996. - 653с.
77. *Кириченко А.А., Баранов А.П., Белоусов Ю.Б., Ежовская И.Г.* Эффективность дипиридамола при лечении перемежающейся хромоты у пациентов

- с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей // Клиническая геронтология. - 1999. - № 1. - С. 28 - 31.
78. *Кириченко А.А., Леккомахер С.С., Порунова А.К. и др.* Состояние липидного обмена, агрегация тромбоцитов и микроциркуляция у больных стенокардией в процессе лечения плазмаферезом // Кардиология. - 1990. - № 8. - С. 10 - 14.
79. *Климов А.Н.* Иммунореактивность и атеросклероз. - Л.: Медицина, 1986. - 192 с.
80. *Климов А.Н.* Липопротеиды плазмы крови и атеросклероз. - В кн. Дислипидемии и ишемическая болезнь сердца / П. ред. Е.И. Чазова, А.Н. Климова. - М.: Медицина, 1980. - С. 11 - 25.
81. *Климов А.Н., Виноградов А.Г., Нагорнев В.А.* Эпителиальный барьер, пенные клетки и превращения липопротеидов в стенке артерий (на примере экспериментального атеросклероза у кроликов) // Арх. патологии. - 1979. - № 7. - С. 61 - 68.
82. *Кобалава Ж.Д.* Принципы лечения гипертензии с сопутствующими факторами риска // Практик. врач. - 1996. - №7. - С. 7 - 10.
83. *Ковальчук В.В.* Эпидемиология инсультов и научное обоснование организации медицинской помощи больным с данной патологией в крупном городе (на модели Санкт-Петербурга). - Автореферат дис. ... канд. мед. наук. - С.-Пб., 1998. - 25 с.
84. *Колосова О.А., Осипова В.В.* Классификация головной боли // Журнал невропат. и психиатр. - 1996. - №3. - С. 8 - 11.
85. *Кольтовер В.К.* Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы // Успехи геронтологии. - 1998. - Вып. 2. - С. 37 - 42.
86. *Коновалов А.Н., Самошкин Б.А., Васин Н.Я. с соавт.* К единой международной классификации черпно-мозговой травмы // Журнал невропат. и психиатр. - 1985. - Вып. 5. - С. 651 - 658.
87. *Коновалов А.Н., Самошкин Б.А., Васин Н.Я. с соавт.* К единой международной классификации черепно-мозговой травмы // Ортопедия, травматол. и протезиров. - 1987. - №11. - С. 50 - 58.
88. *Коновалов А.Н., Самошкин Б.А., Васин Н.Я.* О единой международной классификации закрытой черепно-мозговой травмы // Вестник хирургии. - 1988. - №2. - С. 55 - 60.
89. *Коновалов Г.А.* Экстракорпоральные методы афереза липопротеидов низкой плотности в лечении больных с тяжелыми формами наследственной гиперхолестеринемии // Тер. архив. - 1991. - № 10. - С. 111 - 119.
90. *Коркушко О.В.* Клиническая кардиология в гериатрии. - М.: Медицина, 1980. - 288 с.
91. *Коркушко О.В.* Современные представления о патогенетических факторах гипоксии в пожилом возрасте // Вестник АМН СССР. - 1990. - № 1. - С. 41 - 45.

92. *Королева А.В., Старкова Н.Т., Давыдов А.Л.* Органонеспецифические и органоспецифические аутоантитела человека при адаптации к интервальной нормобарической гипоксии // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия: Докл. Академии проблем гипоксии РФ. – М., 1997. – Т. 1. - С. 86.
93. *Корякова Н.Н., Рождественская Е.Д., Злоказов В.Б.* Оценка эффективности гемосорбции и плазмафереза при ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью // Тер. архив. - 1996. - № 5. - С. 71 - 73.
94. *Котельников Г.П., Яковлев О.Г., Захарова Н.О.* Геронтология и гериатрия.- М., 1997. - 600 с.
95. *Кошкин В.М., Богданец Л.И., Хаев С.Х., Дибиров А.Д.* Об амбулаторном контингенте больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий конечностей // Тер. архив. - 1993. - №3. - С. 55 - 56.
96. *Кошкин В.М., Хаев С.Х.* Принципы консервативного лечения облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей в условиях амбулаторной практики//Тер. арх.-1994.-№1.-С. 65-67.
97. *Кошкин В.М.* Консервативная терапия ХОЗАНК // Русск.мед. журн. - Т. 6. - № 13. - 1998. - С. 820 - 828.
98. *Кухарчук В.В., Арабидзе Г.Г.* Применение некоторых экстракорпоральных методов в кардиологии // Кардиология. - 1986. - № 10. - С. 7 - 11.
99. *Кухарчук В.В.* Актуальные вопросы лечения атеросклероза // Тер. архив. - 1996. - № 12 - С. 5 - 7.
100. *Лабораторные методы исследования в клинике (Справочник)/* П. ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
101. *Лазебник Л.Б.* Лечение дислипидемий у пожилых // Клин. геронтология. - 1999. - № 1. - С. 45 - 50.
102. *Ланкин В.З., Вихерт А.М.* Перекисное окисление липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза // Арх. патологии. - 1989.- № 1. - С. 80 - 84.
103. *Ланкин В.З., Лупанов В.П., Лякишев А.А., Ревенко В.М.* Механизмы антиатерогенного действия пробукола и перспективы его клинического применения// Кардиология.-1991.- № 6.-С. 87 - 90.
104. *Лелюк С.Э., Джигладзе Д.Н., Никитин Ю.М., Лелюк В.Г.* Оценка состояния цереброваскулярного резерва у больных сочетанной атеросклеротической патологией магистральных артерий головы // Материалы Международного симпозиума по интраоперационному мониторингу.- С.-Пб., 1995.- С. 29 - 30.
105. *Липовецкий Б.М., Мирер Г.И.* Эпидемиологическая оценка ишемической болезни сердца и смертности у мужчин старше 70 лет в популяции Санкт-Петербурга //Тер. арх.-1998.-№ 8.-С. 8-11.
106. *Лифшиц Ф.И., Василенко Ф.И.* Осложненный инсульт: Лекция для врачей - курсантов. - Л., 1983. - 36 с.
107. *Логачева И.В., Лещинский Л.А., Колодкин Д.Е., Морозова Н.И.* Влияние антигиперлипидемической терапии (отдаленные результаты) на перекис-

- ное окисление липидов и стабильность эритроцитарных мембран у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 1998. - № 9. - С. 7 - 11.
108. *Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М.* Эфферентные методы в медицине. - М.: Медицина, 1989. - 352 с.
109. *Лопухин Ю.М.* Эфферентная терапия и проблема долголетия // Эфферентная терапия. - 1996. - №1. - С. 3 - 7.
110. *Лурия А.Р.* Мозг человека и психические процессы. - М.: Педагогика, 1970. - 495 с.
111. *Лурия А.Р.* Нейропсихология памяти. - М.: Педагогика, 1974. - 312 с.
112. *Лякишев А.А.* Клиническое применение фенофибрата // Кардиология. - 1996. - № 1. - С. 61 - 63.
113. *Мазур Н.А.* Эффективные и безопасные методы лечения больных хронической ишемической болезнью сердца // Русск. мед. журн. - 1998. - Т. 6, №14. - С. 908 - 913.
114. *Малая Л.Т., Топчий И.И., Волков В.И. и др.* Лечение атеросклероза и гипертонической болезни с применением методов экстракорпоральной терапии // Вестник АМН СССР. - 1991. - №3. - С. 30 - 35.
115. *Мальшев П.П., Павлов Н.А., Левицкий И.В. и др.* Сравнение влияния длительной гиполипидемической терапии и ее комбинации с аферезом липидов плазмы крови на состояние коронарного русла у больных с высокой гиперхолестеринемией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 1997. - № 3. - С. 26 - 32.
116. *Мальшев П.П., Сусеков А.В.* Лечение семейной гиперхолестеринемии: современные аспекты // Кардиол. - 1997. - №1. - С. 82-86.
117. *Мальшев С.В., Заруба А.Ю., Куценко А.И. и др.* Применение плазмафереза в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией // Тер. архив. - 1991. - № 10. - С. 131 - 133.
118. *Манвелов Л.С., Варакин Ю.Я., Смирнов В.Е., Горностаева Г.В.* Профилактика сосудистых заболеваний головного мозга // Журнал невропатол. и психиатр. - 1998. - № 12. - С. 44 - 47.
119. *Мартынов А.И., Шахов Ю.А., Арутюнов Г.П.* Лечение атеросклероза: направления исследований и клинические вопросы (международный симпозиум) // Клиническая медицина. - 1997. - Том 6., № 2. - С. 1 - 4.
120. *Мартынов Ю.С., Т.И. Гирич, Кунцевич Г.И. и др.* Диагностика, лечение и профилактика ранних стадий недостаточности мозгового кровообращения // Журнал невропатол. и психиатр. - 1998. - № 8. - С 14 - 17.
121. *Медведев А.В.* Соматизированные психические расстройства в позднем возрасте // Клин. геронтология. - 1995. - № 2. - С. 21 - 28.
122. *Медведева М.В., Яхно Н.Н.* Вегетативная нервная система и старение (обзор литературы) // - Журнал невропатол. и психиатр. - 1994. - № 4. - С. 95 - 99.

123. *Меерсон Ф.З.* Адаптация , стресс и профилактика. - М. : Медицина, 1981. - 277 с.
124. *Мелентьев А.С., Гасилин В.С., Гусев Е.И. и др.* Гериатрические аспекты внутренних болезней. - М.: «MediNet», 1995.- 394 с.
125. *Мелик-Пашаян М.А., Сукиасян С.Г.* Особенности формирования и течения соматизированных психических расстройств у лиц позднего возраста // Журн. невропат. и психиатр. - 1993. - №2.- С. 28 - 31.
126. *Метелица В.И.* Справочник кардиолога по клинической фармакологии - М.: «Медицина», 1987. - 368 с.
127. *Метелица В.И.* Профилактическая фармакология в кардиологии: современное состояние проблемы // Кардиология. - 1996. - № 2.– С. 4 - 16.
128. *Метелица В.И.* Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. - М.: «Медпрактика», 1996. - 784 с.
129. *Метелица В.И.* Перспективы генной терапии в кардиологии // Тер. архив. - 1997. - № 2. - С. 71 - 75.
130. *Метелица В.И.* Фармакотерапия стабильной стенокардии (обоснование для стандартного лечения // Кардиология. - 1997. - № 10. - С. 72 - 83.
131. *Мещанинов В.Н.* Состояние перекисного окисления липидов системы крови в процессах возрастной инволюции организма и в условиях воздействия экстремальных факторов. – Дисс. . . докт. мед. наук. – Екатеринбург, 1999. – 282 с.
132. *Мещанинов В.Н., Гаврилов И.В.* Методика определения биологического возраста человека: Информационное письмо. - Екатеринбург, 1995. - 6 с.
133. *Мовшев Б.Е., Калинин Н.Н., Петрова В.И.* Лечебный плазмаферез при иммунокомплексных заболеваниях // Тер. архив. - 1994. - № 7. - С. 70 - 73.
134. *Моисеев В.С., Ивлева А.Я., Кобалава Ж.Д.* Гипертония, сахарный диабет, атеросклероз - клинические проявления метаболического синдрома X, перспективы фармакологической коррекции // Вестник РАМН. - 1995. - № 5. - С. 15 - 18.
135. *Мураталиев Т.М., Миррахимов М.М., Айтбаев К.А., Ким Н.М.* Исследование возможности коррекции атерогенных дислипидопротеидемий горным климатом // Кардиология. -1991.- № 3.-С.89-91.
136. *Мякотных В.С., Антюфьев В.Ф.* Состояние проводящей системы у больных с эпилептическими припадками // Журнал невропатол. и психиатр. - 1991. - № 6. - С. 50 - 55.
137. *Мякотных В.С.* Патология нервной системы у ветеранов Афганистана. – Екатеринбург: УИФ "Наука", 1994. – 260 с.
138. *Мякотных В.С., Спектор С.И., Нестерова М.В., Мещанинов В.Н.* Особенности нейрососудистой патологии у ветеранов Великой Отечественной войны // Вопросы геронтологии (Материалы Всеросс. научной конф.).-Самара,1995.-С. 136- 138.
139. *Мякотных В.С, Стариков А.С., Хлызов В.И.* Нейрососудистая гериатрия. - Екатеринбург: УИФ «Наука», 1996 - 320 с.

140. *Мякотных В.С., Боровкова Т.А., Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., Сандлер Е.А.* Опыт использования гипокситерапии при лечении пожилых больных распространенным атеросклерозом // *Успехи геронтологии.* - 1998. - Вып. 2. - С. 113 - 116.
141. *Мякотных В.С., Боровкова Т.А., Баталов А.А.* Психологические особенности пациентов гериатрического стационара // *Успехи геронтологии.* - 1999. - Вып. 3. - С. 150 - 154.
142. *Мясников А.Л.* Гипертоническая болезнь и атеросклероз. - М.: Медицина, 1965. - 615 с.
143. *Нагорнев В.А.* Атерогенез и иммунное воспаление // *Арх. патологии.* - 1995. - Т.57, № 3. - С. 6 - 14
144. *Недоступ А.В., Панасюк В.В., Болдырев Д.А. и др.* Применение экстракорпоральной очистки крови для лечения нарушений сердечного ритма // *Тер. архив.* - 1996. - № 4. - С. 9 - 11.
145. *Никитин Ю.П., Душкин М.И., Рагино Ю.И.* Резистентность к окислению субфракций липопротеинов низкой плотности у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология.* - 1998. - № 10. - С. 48 - 52.
146. *Нормобарическая гипокситерапия.* Метод повышения резистентности организма с помощью прерывистой гипоксической стимуляции: Метод. рекомендации / П. ред. Р.Б. Стрелкова, А.Г. Белых, А.А. Соболева. - М., 1988. - 10 с.
147. *Оганов Р.Г.* Профилактическая кардиология: успехи, неудачи, перспективы // *Кардиология.* - 1996. - № 3. - С. 4 - 8.
148. *Оганов Р.Г., Добордженидзе Л.М., Перова Н.В., Жуковский Г.С.* Диетотерапия атерогенных дислипидемий // *Кардиология.* - 1990. - № 3. - С. 115 - 123.
149. *Оганов Р.Г., Перова Н.В.* Питание в лечении атерогенных дислипидемий // *Кардиология.* - 1990. - № 3. - С. 5 - 7.
150. *Орлов В.Н.* Руководство по электрокардиографии. - М.: Медицина, 1984. - 528 с.
151. *Пантаева Н.Н., Агеева Н.Н., Табакьян Е.Е., Рогоза А.Н.* Влияние экстракорпоральных методов лечения на реологические показатели крови у больных «резистентной» артериальной гипертонией // *Первый Конгресс Ассоциации кардиологов стран СНГ, Москва, 20 - 23 мая 1997: Тезисы докл.* - Москва, 1997. - С. 216.
152. *Перова Н.В.* Суммарный риск ИБС и показания к лечению гиперхолестеринемии // *Кардиология.* - 1996. - № 2. - С. 47 - 52.
153. *Петрович Ю.А., Гуткин Д.В.* Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса // *Патолог. физиология и эксперим. терапия.* - 1986. - № 5. - С. 85 - 92.
154. *Покровский А.В.* Клиническая ангиология. - М.: Медицина, 1979. - 368 с.

155. *Потиевская В.И.* Лечебно-профилактическое применение гипоксии // Клинич. медицина. - 1991. - № 12. - С. 11 - 15.
156. *Празднов А.А.* Влияние уровня холестерина сыворотки крови на отдаленный прогноз больных стенокардией мужчин 40-59 лет без артериальной гипертензии//Тер. архив.-1998.- №8.- С. 12 - 14.
157. *Практическая гериатрия* / П. ред. Г.П. Котельникова, О.Г. Яковлева - Самара: Самарский Дом печати, 1995.- 615 с.
158. *Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А.* Аторвастатин - первый представитель нового поколения ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзимА-редуктазы для лечения атерогенных дислипидемий // Кардиология. - 1999. - № 4. - С. 76 - 82.
159. Профилактика атеросклероза - в популяции или группе риска? Лечение дислипидемий. Ингибиторы АПФ - антиатеросклеротические средства. Витамины и атеросклероз//Клин. фармакология и терапия / П. ред. В.С. Моисеева. -1998.- №3.- С. 5 - 12.
160. *Самотокин Б.А., Коновалов А.Н., Васин Н.Я.* Единая классификация черепно-мозговой травмы // Военно-медицинский журнал. - 1987. - №8. - С. 30 - 33.
161. *Сандлер Е.А.* Влияние различной газовой среды на свободнорадикальное окисление липидов периферической крови и процессы возрастной инволюции организма. - Автореф. дис.... канд. мед. наук. - Екатеринбург, 1999. - 24 с.
162. *Семеновских С.В.* Особенности психотерапии в условиях гериатрического стационара. //Материалы межобластной научно-практической конференции «Геронтология и гериатрия».- Екатеринбург: Издательство УрГМА, 1999. - С. 90.
163. *Сергеев И.И.* Психогенное патологическое развитие личности в позднем возрасте // Журнал невропат. и психиатр. - 1986. - №11. - С. 1655 - 1659.
164. *Сергиенко В.Б., Саяутина Е.В., Самойленко Л.Е. и др.* Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизмененными и малоизмененными коронарными артериями // Кардиология. - 1999. - № 1. - С. 25 - 30.
165. *Сидоренко Б.А.* Антитромботические препараты в кардиологии // Кардиология. - 1996. - № 1. - С. 75 - 81.
166. *Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Сополева Ю.В.* Клиническая фармакология и эффективность статинов // Тер. архив.- 1996. - № 12. - С. 80 - 84.
167. *Смоленская О.Г., Барац С.С.* Влияние сочетанной и монотерапии лесколом и эндурацином на значительно выраженные расстройства липидного метаболизма // Вестник УрГМА. - 1997. - Вып. 5. - С. 64 - 67.

168. *Смоленская О.Г., Казаков Я.Е., Барац С.С.* Липидные и нелипидные эффекты применения эндурацина у больных артериальной гипертонией // Тер. архив. – 1999. - №8. – С. 23 – 27.
169. *Соболева Г.Н., Иванова О.В., Карнов Ю.А.* Состояние эндотелия при артериальной гипертонии и других факторах риска развития атеросклероза (обзор литературы) // Тер. архив. - 1997. - №9. - С. 80 - 83.
170. *Соколов Е.И., Заботнов В.И., Подачина С.В., Балуда М.В.* Реологические свойства крови, состав плазмы крови и структурно-функциональные изменения эритроцитарных мембран у больных ишемической болезнью сердца под влиянием плазмафереза // Кардиология. - 1996. - № 8. - С. 8 - 12.
171. *Сумароков А.Б.* Ишемическая болезнь сердца и начальный атеросклероз экстракраниальных сосудов // Кардиология.- 1996. -№12. - С. 79 – 88.
172. *Сумароков А.Б.* Диагностика раннего экстракраниального атеросклероза // Российский мед журнал. - 1997. - № 1. - С. 33 - 37.
173. *Сусеков А.В.* Некоторые аспекты атеросклероза // Кардиология. - 1995. - № 7. - С. 61 - 64.
174. *Сусеков А.В.* Ципрофибрат при лечении гиперлипидемии // Клин. фармакол. и терапия. - 1996. - № 5. - С. 75 - 78.
175. *Сусеков А.В., Кухарчук В.В.* Гипертриглицеридемия как фактор риска развития атеросклероза // Тер. архив. - 1997. - № 9. - С. 83 - 88.
176. *Сыркин А.Л., Азизова О.А., Коган А.Х. и др.* Влияние антиоксиданта коэнзима Q10 на окисляемость липопротеинов в плазме и антиперекисную резистентность плазмы у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология.- 1998. - № 10. - С. 44 - 47.
177. *Таблицы Стрелкова и экспресс-метод статистической обработки данных* (Метод. рекомендации) / П. ред. Р.Б. Стрелкова. – М., 1998. – 88 с.
178. *Ташлыков В.А.* Психология лечебного процесса. - Л.: Медицина, 1984. - 192 с.
179. *Творогова М.Г., Саатов А.А., Титов В.Н.* Достоверно ли однократное определение содержания холестерина в крови? // Кардиология. - 1996. - № 3. - С. 95 - 97.
180. *Тимонина Е.А., Синицин В.Е., Ширяев А.А. и др.* Применение магнитно-резонансной ангиографии для оценки стенотических и окклюзионных поражений артерий нижних конечностей у пациентов с перемежающейся хромотой // Кардиология.- 1999.- №1.- С. 14 - 19.
181. *Тиньков А.Н., Алешин И.А., Коц Я.И. и др.* Динамика липидного спектра сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца под воздействием адаптации к периодической барокамерной гипоксии // Кардиология. - 1999. - № 1. - С. 31 - 33.
182. *Титов В.Н.* Этиология и патогенез атеросклероза // Кардиология. - 1998. - № 1. - С 43 - 48.

183. *Титов В.Н.* Аполипопротеин(а) как тест активности атеросклероза (обзор литературы) // *Клин. лабораторная диагностика.* - 1997. - № 11. - С. 3 - 8.
184. *Титов В.Н.* Биохимические аспекты атерогенеза на пороге XXI века // *Клин. лабораторная диагностика.* -1998.-№1.- С. 3-11.
185. *Угрюмов В.М., Теплов С.И., Тиглиев Г.С.* Регуляция мозгового кровообращения. - М.: Медицина, 1984. - 136 с.
186. *Уразгильдеева С.А., Шатилина Л.В., Денисенко А.Д с соавт.* Взаимосвязь между уровнем холестеринасодержащих циркулирующих иммунных комплексов и чувствительностью липопротеидов к перекисному окислению у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология.* - 1997. - № 10. - С. 17 - 20.
187. *Фролькис В.В.* Старение: Нейрогуморальные механизмы. - Киев: «Наукова Думка», 1981. - 320 с.
188. *Фролькис В.В., Безруков В.В., Шевчук В.Г.* Кровообращение и старение. - Л.: Медицина, 1964. - 216 с.
189. *Хлызов В.И.* Оценка эффективности ревазуляризации головного мозга после реконструктивных операций на брахиоцефальных ветвях : Дис. докт. мед. наук.- Свердловск, 1991.- 278 с.
190. *Хмелевская С.С.* Организация лекарственной помощи лицам пожилого и старческого возраста. - Киев: Здоров'я.- 1985.- 168 с.
191. *Цфасман А.З.* Систолическая гипертония у пожилых.-1985.- 159 с.
192. *Чазов Е.И.* История изучения атеросклероза: истины, гипотезы, спекуляции // *Тер. архив.* - 1998. - № 9 - С. 9 - 16.
193. *Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В., Иванов Л.А.* О механизмах развития гипоксии в пожилом и старческом возрасте // В сб.: *Старение и физиологические системы организма.* - Киев: «Наукова думка», 1969. - С. 221 - 235.
194. *Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В., Иванов Л.А.* Компенсаторно-приспособительные механизмы при кислородной недостаточности в пожилом и старческом возрасте // В сб.: *Специальная и клиническая физиология гипоксических состояний.* - Киев: «Наукова думка», 1979. - Т. 2. - С. 170 - 175.
195. *Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В., Маньковский Н.Б., Минц А.Я.* Атеросклероз и возраст. - Л.: Медицина, 1982. - 296 с.
196. *Чумаченко П.В., Ходакова Т.Г., Данилов С.М.* Ангиотензинпревращающий фермент в моноцитах/макрофагах сосудистой стенки // *Кардиология.*- 1998.- № 8.- С. 51 - 55.
197. *Шеффер Д.Г.* Гипоталамические синдромы. - М.: Медицина, 1971. - 384 с.
198. *Шилов А.М., Святлов И.С., Чубаров М.В., Санодзе И.Д.* Результаты применения магнийсодержащих препаратов для лечения и профилактики

- гипер- и дислипидемии // Клиническая медицина. - 1998. - № 4. - С. 35 - 37.
199. *Шмидт Е.В.* Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журнал невропат. и психиатр. - 1985. - №9. - С. 1281 - 1288.
200. *Шмидт Е.В., Макинский Т.А.* Мозговой инсульт: заболеваемость и смертность // Журн. невропат. и психиатр. - 1979. - № 4. - С. 427 - 432.
201. *Шогам И.И., Мелихов М.С., Череватенко Г.Ф., Чантурия Н.И.* Отдаленные последствия легких закрытых черепно-мозговых травм (частота, течение, критерии состояний компенсации и декомпенсации)//Журнал невропат. и психиатр.-1991.-№6.-С.55-59.
202. *Шпрах В.В., Черняк Б.А., Герцекович Д.А. и др.* Прогнозирование развития дисциркуляторной энцефалопатии у больных гипертонической болезнью с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга // Журнал невропат. и психиатр. - 1994. - № 4. - С. 51 - 55.
203. *Шток В.Н.* Головная боль. - М.: Медицина, 1987. - 304 с.
204. *Эльштейн Н.В.* Общемедицинские проблемы терапевтической практики. – Таллин: Валгус, 1983. – 248 с.
205. *Янушко В.А., Савченко А.Н.* Частота и особенности поражений экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 1988. - № 6. - С. 51 - 55.
206. *Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., Гаврилов И.В. и др.* Влияние нормобарической гипоксии на биологический возраст и свободнорадикальное окисление липидов крови при старении организма // Вопросы экспериментальной физиологии: Сб. статей. - Екатеринбург: УрО РАН, 1997. - С. 151 - 158.
207. *Ястребов А.П., Мещанинов В.Н.* Опыт работы лаборатории патофизиологии старения в Свердловском областном психоневрологическом госпитале для ветеранов войн // Мед. обслуживание ветеранов войн. – Ек-бург: УИФ "Наука", 1995. – С. 10 – 13.
208. *Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Бибииков Л.Г.* Хроническая сосудистая мозговая недостаточность у пожилых: клинико-компьютерно томографические сопоставления // Клин. геронтология. - 1995. - № 1. - С. 32 - 36.
209. *Agner E., Hansen P.F.* Fasting serum cholesterol and triglycerides in a ten-year prospective study in old age // Acta Med. Scand. - 1983. - № 214. - P. 33 - 41.
210. *Ames D., Dolan R., Mann A.* The distinction between depression and dementia in the very old // Int. J. Geriatr. Psychiatr. - 1990. - Vol. 5, N 3. - P. 193 - 198.
211. *Andres R., Baldin H.L., Elani D. et al.* Longitudinal changes in serum cholesterol in man: an epidemiological search for an etiology // J. Chron. Dis. - 1982. - № 35. - P. 101 - 114.
212. *Andres R., Bierman E.L., Hazzard W.R.* Principles of Geriatric Medicine. – New-York - Toronto, 1985. - 992 p.

213. *Armentano R., Megnien J.I., Simon A. et al.* Effects of hypertension on viscoelasticity of carotid and femoral arteries in humans // *Hypertension*. - 1995. - № 26. - P. 48 - 54.
214. *Arntzenius A.C., Kromhout D.* Diet, lipoproteins, and the progression of coronary atherosclerosis: The Leiden intervention trial // *N. Engl. J. Med.* - 1985. - № 313. - P. 805 - 811.
215. *Auch-Schwelk W., Katusic Z.S., Vanchoutte P.M.* Contractions to oxygen-deprived free radicals are augmented in the aorta of the spontaneously hypertensive rat // *Hypertension*. - 1989. - № 13. - P.859 - 864.
216. *Avolio A., Corea R., Guo S.Y. et al.* Aortic dimensions in Oriental and Occidental populations with different prevalence of hypertension // *J. Hypertens.* - 1994. - № 12. - P. 78.
217. *Berrios G.E., Brook P.* Defusions and the psychopatology of the elderly with dementia // *Acta psychiatr. Scand.* - 1985. - Vol. 72, № 3. - P. 296 - 301.
218. *Bilato C., Crow M.T.* Atherosclerosis and the vascular biology of aging // *Clin. and Exp. Res.* - 1996.-№ 4. - P. 221 - 234.
219. *Bitker H.E., Sonne H.S., Sirensen K.E.* Frequency of systemic microvascular dysfunction in syndrome X and in variant angina // *Am. J. Cardiol.* - 1996. - № 78. - P. 182 - 186.
220. *Blankenhorn D.H., Selzer R.H., Crawford D.W. et al.* Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery // *Circulation*. - 1993. - № 88. - P. 20 - 28.
221. *Bornstein N.M., Norris J.W.* Subclavial steal: A harmless haemodynamic phenomenon? // *Lancet*.- 1986.- Vol. 2, № 8502.- P. 303 - 305.
222. *Bots M.L., Van Swieten J.C., Breteler M.M.B. et al.* Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study // *Lancet*. - 1993. - № 341. - P. 1232 - 1237.
223. *Bourrier P., Subra J.F., Chennebault J.M., Speisser R., Laine P.* Toxic myopathy due to hypolilidaemic agents // *Therapie*. - 1990. - Vol. 45, № 4. - P. 360.
224. *Bousser M.G., Chiras J., Bories J., Castagne P.* Cerebral venous thrombosis: A review of 38 cases // *Stroke*. - 1985. - Vol. 16, № 2. - P. 199 - 213.
225. *Bouthier J.D., Safar M.E., Benetos A. et al.* Haemodynamic effects of vasodilating drugs on the common carotid and brachial circulations of patients with arterial hypertension // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 1986. - № 9. - P. 94 - 102.
226. *Broadhead J., Jacoby R.* Mania in old age: A first prospective study//*Int. J. Geriatric. Psychiatr.* -1990.-Vol. 5, № 4. - P. 215 - 222.
227. *Brown B.G., Lin J.T., Schaefer S.M. et al.* Niacin of lovastatin, combined with colestipol, regress coronary atherosclerosis and prevent clinical events in men with elevated lipoprotein B // *Circulation*. - 1989. - № 80 - P. 2 - 266.

228. *Bruckert E., Cheron G., Dairou F.* Comparisons of the efficacy and tolerance of ciprofibrate and gemfibrozil in the treatment of type II a and type II b hyperlipidaemias // *Synthese Med.* - 1988. - № 429. - P. 14 - 16.
229. *Byrne C.B., Wild S.* Lipids and secondary prevention of ischemic heart disease // *Brit. Med. J.* - 1996. - V. 313, № 23. - P. 1273 - 1274.
230. *Casino P.R., Kilcounne C.M., Quyyumi A.A. et al.* The role of nitric oxide in the endothelium-dependent vasodilatation of hypercholesterolemic patients // *Circulation.* - 1993. - №88. - P. 2541 - 2547.
231. *Castelli W.P., Dawber T.R., Gordon T. et al.* Lipoproteins, cardiovascular disease and death: the Framingham Study // *Arch. Intern. Med.* - 1981. - № 141. - P. 1128 - 1131.
232. *Crouse J.R., Byington R.P., Bond M.G. et al.* Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAS-II) // *Am. J. Cardiol.* - 1995. - № 75. - P. 455 - 459.
233. *Dam H., Pedersen H.E., Ahlgren D.* Depression among patients with stroke // *Acta psych. scand.* - 1989. - Vol. 80, № 2. - P. 118 - 124.
234. *Damasio A.R., Graff - Radford N.R., Eslinger P.J et al.* Amnesia following basal forebrain lesions // *Arch. neurol. (Chic.).* - 1985. - Vol. 42, № 3. - P. 263 - 271.
235. *Demant T., Seidel D.* Recent developments in low-density lipoprotein apheresis // *Curr. Op. Lipidology.* - 1992. - № 3. - P. 43 - 48.
236. *Djian Y., Ferme I., Zannad F. et al.* Effects of sustained-release diltiazem on blood pressure and serum lipids: a multicenter, randomized, placebo-controlled study // *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* - 1990. - № 16 (Suppl. 1). - P.38S - 45S.
237. *Dombovy M.L., Sandok B.A., Basford J.R.* Rehabilitation for stroke. A review // *Stroke.* - 1986. - Vol. 17, № 3. - P. 363 - 369.
238. *Donazzan S., Gabelli C., Pigozzo S., et al.* Le lipoproteine come marcatori di longevita: Studio sui centenari: Congr. Naz. Soc. Ital. Gerontol. E Geriatr., Firenze, 29 ott. - 1 nov., 1995.- №12. - P. 796.
239. *Dumas R., Giruod M., Beuriat P et al.* L'évolution des accidents vasculaires cérébraux ischémiques transitoires: impact de la maladie coronarienne // *Sem. Hop.* - 1990. - Vol. 66, № 7. - P. 319 - 323.
240. *Dyker G., Weir J., Leer R.* Influence of cholesterol on survival after stroke: retrospective study // *British Med. J.* - 1997. - № 314. - P.1584 - 1588.
241. *Farnier M., Bonnefous N., Debba N., Irvine A.* Comparative efficacy and safety of micronized fenofibrate and simvastatin in patients with primary type 2a or 2b hyperlipidaemia // *Archives of Internal Medicine.* - 1994. - № 154. - P. 441 - 449.
242. *Farnier M., Truong-Tan N., Regy C.* Comparative multicentre trial of the efficacy and tolerability of ciprofibraté and simvastatin in the treatment of mixed type I I hyperlipoproteinaemias // *J. Drug. Dev.* - 1992. - № 5. - P. 13 - 21.

243. *Ferbert A., Bruckman H., Drummer R.* Clinical Features of proven basilar artery occlusion // *Stroke*.- 1990. - № 8. - P. 1135 - 1142.
244. *Ferrara A., Barret-Connor E., Shan Jun.* Total, LDL, and HDL cholesterol decrease with age in older men and women // *Circulation*. - 1997. - Vol. 96, № 1. - P. 37 - 43.
245. *Fisher C.M.* The posterior cerebral artery syndrome // *Canad. J. Neurol. Sc.* - 1986. - Vol. 13, № 3. - P.232 - 239.
246. *Fisher M., Sandler R., Weiner J.M.* Delayed cerebral ischemia following arteriography//*Stroke*.-1985.-Vol. 16, № 3. - P. 431 - 434.
247. *Fleckenstein A., Frey M., von Witzleben H.* Vascular calcium overload - a pathogenetic factor in arteriosclerosis and its neutralisation by calcium antagonists. *In: New therapy of ischaemic heart disease and hypertension.* Amsterdam: Exc. Medica,1983.-P.36-54.
248. *Frick M.N., Haara K., Elo O. et al.* Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged man with dyslipidaemia // *N. Engl. Med J.* - 1987. - № 317. - P. 1237 - 1245.
249. *Fried L.P., Kronmal R.A., Newman A.B. et al.* Факторы риска 5-летней смертности у пожилых людей (иследование состояния сердечно-сосудистой системы)//*JAMA-Россия*.-Т.2,№2.-С.12-22.
250. *Fulop T., Worum I., Varga P. et al.* Blood laboratory parameters of carefully selected healthy elderly people // *Archive Gerontology and Geriatr.* - 1989. - Vol. 8, № 2. - P. 151 - 163.
251. *Furchgott R.F., Zavadzki J.V.* The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature*. - 1980. - № 288. - P. 373 - 376.
252. *Gilligan D.M., Badar D.M., Panza J.A. et al.* Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women // *Circulation*. - 1994. - № 90. - P. 786 - 791.
253. *Gotto A.M.* Lipid lowering, regression and coronary events. A review of the interdisciplinary council on lipids and cardiovascular risk intervention // *Circulation*. - 1995. - № 92. - P. 646 - 656.
254. *Gotto A.M.* The new cholesterol education imperative and some comments on Niacin // *Amer. J. Cardiol.* - 1998. - № 81. - P. 492-494.
255. *Grosgogeat Y.* Cerebral ischemic accidents of cardiac origin // *Neuroradiology*. - 1985. - Vol. 27, № 6. - P. 578 - 582.
256. *Harman D.* Role of antioxidant nutrients in aging: Overview // *Age*. - 1995. - Vol. 18, № 2. - P. 51 - 62.
257. *Hazzard W.R.* Is cholesterol worth worrying about ? // *Geriatrics*. - 1989. - Vol. 44, № 1. - P. 91 - 96.
258. *Heiss G., Scarrett R., Barnes R. et al.* Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC Study // *Am. J. Epidemiem.* - 1992. - № 86. - P. 1909 - 1918

259. *Hennerici M., Neuerburg-Heusler D., Steinfirt H.* The natural history of asymptomatic extracranial arterial disease // *Quart. J. Med.* - 1985. - Vol. 1, № 8443. - P. 1415 - 1419.
260. *Hennerici M., Trockel U., Rautenberg W., Kladetzky R.G.* Spontaneous progression and regression of small carotid atheroma // *Lancet.* - 1985. - Vol 2, № 8443. - P. 1415 - 1419.
261. *Hope R.A., Faiburn Ch.G.* The nature of wandering in dementia A community - based study // *Int. J. Geriatr. Psychiatr.* - 1990. - Vol. 5, № 4. - P. 239 - 245.
262. *House A.* Depression after stroke // *Brit. Med. J.* - 1987. - Vol. 294, № 6564. - P. 76 - 78.
263. *Howard G., Ryu J.T., Evans G.W. et al.* Extracranial carotid atherosclerosis in patients with and without transient aschemic attack and coronary artery disease // *Atherosclerosis.* - 1990. - № 10. - P.714-719.
264. *Hoyer S.* Alter als Riskofaktor fur das Entstehen von Demenzen? // *Zs. Gerontol.* - 1989. - Bd. 22, № 4. - S. 206 - 211.
265. *Hu S., Kim S.H.* Activation of K⁺ channel in vascular smooth muscles by cytochrome 450 metabolites of arachidonic acid // *Eur. J. Pharmac.* - 1993. - № 230. - P. 215 - 221.
266. *Imbastaro T., Romano C., Zuliani G. et al.* Lipoprotein(a) plasma levels and lipoprotein status: Comparison among adult healthy subjects, hospitalized patients and free-living over 80 year olds // *G. Ital. Chim. Clin.* - 1997. - Vol. 21., № 1. - P. 13 - 21.
267. *Jablensky A.* Mental healph, behaviour and cardiovascular disease // *Activ. Nervosa super.* - 1986. - Vol. 28, № 1. - P. 50 - 59.
268. *Jayakumar P.N., Taly A.B., Rao-Bhavany U. et al.* Prognosis in solitary intraventricular haemorrhage. Clinical and computed tomographic observations // *Acta Neurol. scand.* - 1989. - Vol. 80. № 1. - P. 1 - 5.
269. *Joannides R., Haefeli W.E., Linder L. et al.* Nitric oxyde is responsible for flow-dependent dilatation of human perinephral conduit arteries in vivo // *Circulation.* - 1995. - № 91. - P. 1314 - 1319.
270. *Joseph J.A., Villalobos-Molinas R., Denisova N.A. et al.* Cholesterol: A two-edged sword in brain aging // *Free Radic. Biol. And Med.* - 1997. - № 3. - P. 455 - 462.
271. *Judy W.M., Cheng a Mimi N. Ngo* Current perspective on the use of angiotensine-converting enzyme inhibitors in the management of coronary (atherosclerotic) artery disease // *Annals Pharmacother.* - № 31. - P. 1499 - 1505.
272. *Jurgens G., Taddei-Peters W.S., Koltringer P. et al.* Lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotyp correlation with severity of cerebrovascular disease // *Circulation.*- 1993.-№88. - P. 1 - 168.
273. *Kannel W.B., Sorlie P., McNamara P.M.* Prognosis after myocardial infarction. The Framingam Study // *Am. J. Cardiol.* - 1979. - №44. - P. 531 - 559.

274. *Kannel W.B., D'Agostino R.B., Belanger A.J.* New insights on cholesterol-lipoprotein profiles: the Framingham Study // *Circulation*. – Suppl. II . - 1988. - № 78. - P. 220 - 280.
275. *Kasim S.* Cholesterol changes with aging: Their nature and significance // *Geriatrics*. - 1987. - Vol. 42, № 3. - P. 73 - 82.
276. *Kjekshus J., Pedersen T.R.* Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. - 1994. - № 344. - P. 1383 - 1389.
277. *Kjekshus J., Pedersen T.R.* Stockholm Secondary Prevention Study // *Amer. J. Cardiol*. - 1995. -№ 76. - P. 64 - 68.
278. *Kjekshus J., Pedersen T.R., Tracy T., Speirs J., Glueck C.J.* Cholesterol screening in 5,719 self-referred elderly subjects // *J. of Gerontology* - 1990. - № 6. - P. 198 - 202.
279. *Koltringer P., Jurgens G.* A dominant role of lipoprotein(a) investigation and evaluation of parameters indicating the development of cervical atherosclerosis//*Atherosclerosis*.-1985.-№58.-P.187-198.
280. *Komrad M.S., Coffey C.E., Coffey C.S. et al.* Myocardial infarction and stroke//*Neurology*.-1984. - Vol. 34, №11. - P. 1403 - 1409.
281. *Kreisberg R.A., Kasim S.* Cholesterol metabolism in aging // *Am. Med J.* - 1987. - Vol. 82, № 2. - P. 54 - 60.
282. *Lange L.G., Schreiner G.F.* Immune mechanisms of cardiac disease // *N. Engl. J. Med.* - 1994. - № 330. - P. 1129 - 1135.
283. *Lethem R., Orrele M.* Antioxidants and dementia // *Lancet*. - 1997. - № 349. - P. 1189 - 1190.
284. *Leung W.H., Lau C.P., Wong C.K.* Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic patients//*Lancet*.-1993.- № 341. - P.1496-1500.
285. *Lichtlen P.R., Nellessen U., Rafflenbeul W. et al.* International nifedipine trial on antiatherosclerotic therapy (INTACT) // *Cardiovasc. Drug Ther.* - 1987. - № 1. - P. 71 - 79.
286. *Lusiani L., Visona A., Pagnan A.* Noninvasive study of arterial hypertension and carotid atherosclerosis // *Stroke*. - 1990. - № 22. - P. 410 - 414.
287. *Masaki T.* Possible role of endothelin in endothelial regulation of vascular tone // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* - 1995. - № 35. – P.235 – 255.
288. *Meyer B.R., Riedenberg M.M.* Clinical pharmacology and ageing // *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*. - Oxford-New-York-Tokyo: Oxford University Press, 1992. - P. 105 - 116.
289. *Murros K.T., Evans G.W., Toole J.F. et al.* Cerebral infarction in patients with transient ischemic attacks // *J. Neurol.* - 1989. - Vol. 236, № 3. - P. 182 - 184.
290. *Nachtigall L.E., Nachtigall L.B.* Protecting older women from their risk of cardiac disease//*Geriatrics*.-1989.-Vol.45,№ 5.-P. 24-34.

291. *Nguyen T.T., Ellefson R.D., Hodlè D.O. et al.* Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women//*Circulation*. - 1997. - № 96 - P. 1390 - 1397.
292. *Norrving B., Nilsson B.* Cerebral embolism of cardiac origin The limited possibilities of secondary prevention // *Acta neurol. Scand.* - 1986. - Vol. 73, № 5. - P. 514 - 551.
293. *Oka S.* Hemoreological aspects of cardiovascular diseases // In: *Cardiovascular Haemoreology*. Cambridge, UK: Cambridge University Press. - 1981. - Chap. 8. - P. 151 - 189.
294. *Ornish D., Brown S.E., Scherwitz L.W. et al.* Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial // *Lancet*. - 1990. - № 336. - P. 129 - 133.
295. *Oro L., Carlson L.A., Ollson A., Poole P.H.* Long-term efficacy and safety of ciprofibrate in patients with primary hyperlipidaemia // *Curr. Ther. Res.* - 1992. - Vol. 51, № 15. - P. 750 - 762.
296. *Oxford Textbook of Geriatric Medicine* / Ed. J.G. Evans and T.F. Williams. - Oxford New-York-Tokyo: Oxford University Press. - 1992. - 756 p.
297. *Panza J.A., Quyyumi A.A., Bruch J.E., Epstein S.E.* Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // *N. Engl. Med J.* - 1990. - № 323. - P. 22 - 27.
298. *Petit D., Bonnefils M.T., Rey C., Infante R.* Effects of ciprofibrate and fenofibrate on liver lipids and lipoprotein synthesis in normo and hyperlipidaemic rates//*Atherosclerosis*.-1988.-№74.-P.215 - 225.
299. *Petty G.W., Tatemichi T.K., Sacco R.L. et al.* Fatal or severely disabling cerebral infarction during hospitalization for stroke or transient ischemic attack//*J. Neurol.*-1990.-Vol.237,№5.-P.306-309.
300. *Plante G.E.* The blood vessel as a target organ in hypertension: protective effect of perindopril // *Cen J. Cardiol.* - 1994. - Suppl.D. - P. 25D - 29D.
301. *Pohl U., Holtz J., Busse R., Bassenge E.* Crucial role of endothelium in the vasodilator response to the increased flow in vivo // *Hypertension*. - 1986. - № 8. - P. 37 - 44.
302. *Poli A., Tremoly E., Colombo A. et al.* Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantification and flow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects // *Atherosclerosis*. - 1988. - № 70. - P. 253 - 261.
303. *Pool P.E., Seagren S.C., Salel A.F.* Effects of diltiazem on serum lipids, exercise performance and blood pressure: randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation for systemic hypertension // *Am. J. Cardiol.* - 1985. - № 56. - P. 86 - 91.
304. *Prati P., Vanuzzo D., Cavaroli M. et al.* Carotid and femoral atherosclerosis in a general population // *Circulation*. - 1993. - № 88. - P. 1 - 452.

305. *Puska P., Tuomilento J., Salonen J. et al.* Community control of cardiovascular diseases. The North Carelia Project. - Copengagen, 1981.-28 p.
306. *Pyorala K., De Backer G., Pool-Wilson P. et al.* Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension //European Heart J. - 1994. - № 15. - P. 1300 - 1331.
307. *Quyyumi A.A., Cannon R.O., Panza J.A. et al.* Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries // Circulation. - 1992. - № 86. - P. 1864 - 1871.
308. *Rascusan R., Cicutti N.* The effect of acute and chronic hypoxia on coronary micricirculation – Междунар. конгресс: "Гипоксия в медицине": Тезисы док. - Москва, 1996. - С. 16.
309. *Reddy K.G., Nair R.N., Sheehan H.M., Holdson J.M.* Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultra sound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis//J.Amer.Coll.Cardiol.-1994.-№23.-P.833-843.
310. *Rifkind B.M., Segal P.* Lipid research clinic program reference values for hyperlipidaemia and hypolipidaemia // JAMA. - 1983. - № 250. - P. 1869 - 1872.
311. *Rinne U.K., Rinne J.O., Rinne J.K. et al.* Brain receptor chaides in Parkinson disease in relation tho the disease pro use and treatment // J. Neurol. Transm.-1983.- № 18.- P. 279 - 286.
312. *Roberts J.S., Straus R.* Comparative atherosclerosis. - New-York: "Harper and Row", 1965. - 264 p.
313. *Rubens J., Espeland M.A., Ryu J. et al.* Individual variation in succceptibility toextracranial carotid atherosclerosis // Atherosclerosis. - 1988. - № 8. - P. 389 - 397.
314. *Scheibel M., Sorensen P.S., Mogelvang J., Godtfredsen J.* Cardiac disease in patients with reversible cerebral ischemic events // Acta med. Scand. - 1985. - Vol. 217, № 4. - P. 417 - 421.
315. *Seiler C., Hess O.M., Buechi et al.* Influence of serum cholesterol and other coronary risk factors on vasomotion of angiographically normal coronary arteries//Circulation. - 1993. - № 8. - P. 2139 - 2148.
316. *Simonian N.A., Coyle J.T.* Oxidative stress in neurogenerative diseases // Annu. Rev. Pharmacol. and Toxicol. - Palo Alto (Calif.), 1996. - Vol. 36, № 1. - P. 83 - 106.
317. *Sirna S., Biller J., Skorton D.J., Seabold J.E.* Cardiac evaluation of the patients with stroke // Stroke.-1990. - Vol. 21, № 1.-P. 14-23.
318. *Sulcava R., Ercinjutti T.* Vascular dementia due to cardiac arrytmias and systemic hypotension // Acta neurol Scand. - 1987. - Vol 76, № 2. – P. 2123 - 2128.

319. *Taddei S., Viridis A., Mattei P., Salvetti A.* Vasodilatation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension // *Hypertension.* - 1993. - № 21. - P. 929 - 933.
320. *Thiercelin J. F.* Development and Pharmacokinetics of a New Sustained-Release Formulation of Diltiazem // *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* - 1990. - № 16 (Suppl. 1).- P. 31S- 33S.
321. *Tomaszek D.E., Rosner M.J.* Cerebellar infarction: Analysis of twenty-one cases // *Surg. Neurol.*-1985.-Vol.24, №2. - P. 223 - 226.
322. *Tridouilloy C, Peltie M.* Fibrinogen is an independent marker for thoracic aortic atherosclerosis // *Amer. J. Cardiol.* - 1998. - № 81. - P. 321 - 326.
323. *Tsutsui S.* What are psychosomatic disorders? Concept and diagnosis // *Asian. Med. J. Japan.* - 1990. - Vol. 33, № 3. - P. 159 - 166.
324. *Van Merode T., Van Bortel L., Smeets F.A. et al.* The effect of verapamil on carotid artery distensibility and cross-sectional compliance in hypertensive patients // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1990. - № 15. - P. 103 - 109.
325. *Vanchoutte P.M.* Hypercholesterolaemia, atherosclerosis and release of endothelium-derived relaxing factor by aggregating platelets // *Eur. Heart J.* - 1991. - № 12. - P. 25 - 32.
326. *Virmani R., Avolio A., Mergner W.J. et al.* Effect of aging on aortic morphology in population with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis: comparison between Occidental and Chinese communities // *Am. J. Pathol.*-1991.- Vol. 139., №5. - P. 1119 - 1129.
327. *Weitz J.I., Byrne J., Clagett G.R. et al.* Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a clinical review // *Circulation.* - 1996. - № 94. - P. 3026 - 3049.
328. *Wewerling-Rijnsburger A.W.E., Blaun G.J., Lagaay A. et al.* Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old // *Lancet.*- 1997.- Vol. 350, № 9085.- P. 1119-1123.
329. *Zeicher A.M., Drexler H., Wollschlager H., Just H.* Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early studies of coronary atherosclerosis // *Circulation.* - 1991. - № 83. - P. 391 - 401.
330. *Zenker G., Koltringer P., Bone G. et al.* Lipoprotein(a) as a strong indicator for cerebrovascular disease // *Stroke.* - 1986. - №17. - P. 942 - 945.

«Утверждаю»

Начальник Свердловского
областного клинического
психоневрологического
госпиталя для ветеранов войн

С.И. Спектор

2 ноября 1999 г.

Типовая форма Р - 10



А К Т

внедрения в практику результатов научно-исследовательской работы врача Боровковой Татьяны Анатольевны по теме «Клинико-патогенетические сопоставления, диагностика и лечение полиорганного атеросклероза в возрастном аспекте».

1. Наименование объекта, на котором внедрены мероприятия.

Проведено всестороннее обследование 161 больного полиорганным атеросклерозом, которые находились на лечении в Свердловском областном клиническом психоневрологическом госпитале для ветеранов войн.

2. Краткое описание и преимущества внедренных мероприятий.

С помощью исследования показателей сосудистой реактивности, состояния перекисного окисления липидов, определения реографического индекса и биологического возраста разработан алгоритм обязательного обследования больных с манифестными признаками атеросклероза любой локализации. При помощи сравнительного анализа определены наиболее оптимальные варианты лечения полиорганного атеросклероза по отношению к возрасту больных и длительности заболевания. Показано, что черепно-мозговая травма является фактором риска раннего развития атеросклероза, что отразилось на способах лечения больных, перенесших травмы головного мозга.

3. Дата внедрения.

Внедрение в практику проводилось в течение 3 лет и завершилось на момент окончания научных исследований, 1 октября 1999 года.

4. Основные показатели, характеризующие результаты внедрения мероприятий.

а) Показано снижение роли гиперлипидемии и повышение роли уровня эндогенной интоксикации в развитии атеросклероза у пожилых;

б) Определена схема необходимого и достаточного обследования больных с самыми первыми признаками атеросклероза;

в) Определены 5 вариантов противосклеротической терапии, основанных на использовании медикаментозных и немедикаментозных средств, в различной степени показанные в разные возрастные периоды.

5. Эффект от внедрения.

При использовании методов диагностики и лечения достигнуто:

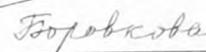
а) Сокращение сроков пребывания больных в стационаре;

б) Оптимизация методов лечения;

в) Повышение эффективности строго индивидуализированных лечебных методик.

Зав. научно-учебным отделом, профессор

Автор внедрения

 В.С. Мякотных
 Т.А. Боровкова