

Суджаева О.А., Суджаева С.Г., Казаева Н.А., Губич Т.С., Сукало Т.И.,  
Феоктистова Н.В.

РНПЦ «Кардиология», Минск

## Возможности сентора (Лозартана) в коррекции основных патогенетических звеньев метаболического синдрома

**Резюме.** Обследованы 44 пациента с метаболическим синдромом (МС), рандомизировано 33 из них; 20 вошли в основную группу (ОГ), где проводилась терапия лозартаном, еще 13 – в контрольную группу (КГ), где лечение осуществлялось традиционно. Под влиянием приема препарата лозартана (Сентор) у пациентов ОГ наблюдался рост толерантности к физической нагрузке, нормализация среднесуточного, среднедневного и средненочного систолического и диастолического артериального давления, улучшение показателей систолической и диастолической функции левого желудочка, локальной сократимости миокарда. В КГ отсутствовала адекватная коррекция артериального давления и не осуществлялось воздействие на патогенетические механизмы МС – активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность. В течение полугода в КГ имело место дальнейшее прогрессирование имевшихся исходно нарушений в системе гемостаза, воспаления и функционального состояния системы кровообращения. У пациентов с МС распространенность депрессии составила 47,7%, диагностировать ее лучше комплексно с использованием нескольких психометрических шкал. У пациентов, принимавших лозартан, через 1 и 6 мес. отмечалось значительное уменьшение выраженности и распространенности депрессии, в то время как в КГ распространенность депрессии оставалась высокой. Препарат Сентор, являясь метаболически нейтральным, способствует существенному улучшению функционального состояния системы кровообращения и психоэмоционального статуса у пациентов с МС и может использоваться для лечения АГ у этой категории лиц.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение липидного обмена, гемостаз, воспаление, лозартан.

**Summary.** 44 patients with metabolic syndrome were examined, 33 patients were randomized: 20 patients were randomized to the Main Group (MG), where the Losartan therapy was conducted, 13 patients were randomized to the Control Group (CG) where the treatment was prescribed by traditional way. Tolerance to the physical loading was significantly increased in the MG. Losartan (Sentor) contributed to the normalization of daily systolic and diastolic blood pressure, to the improvement of systolic and diastolic function of the left ventricle, local myocardial contractility. Significant changes in tolerance to physical loading, blood pressure, systolic and diastolic function and local contractility of the left ventricle were not revealed in CG were the activity of renin-angiotensin-aldosterone system, hyperinsulinemia, insulin resistance – was not carried out. Further progress of initial disorders of hemostasis system, inflammation and functional state of circulation system were revealed in CG after 6 month of observation.

The prevalence of depression in patients with metabolic syndrome was 47.7%; it is better to diagnose depression using complex method with several psychometric scales.

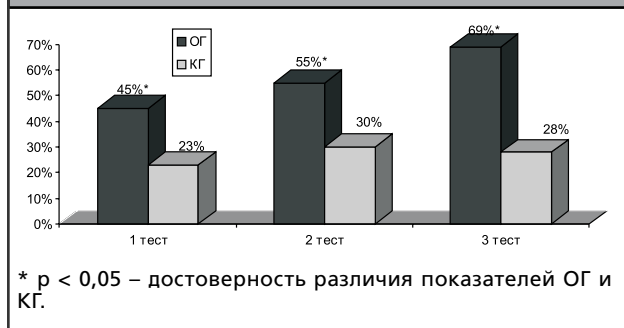
The significant decrease of depression took place in patients MG received Losartan in 1 and 6 months, while the prevalence of depression in the CG up was still high. Sentor (Losartan) is metabolically neutral medicine. It helps to improve the functional status of the blood circulation system and psycho-emotional status in patients with metabolic syndrome; it can be used for the treatment of arterial hypertension in such patients.

**Keywords:** metabolic syndrome, arterial hypertension, abdominal obesity, diabetes mellitus, Impaired Glucose Tolerance (IPG), dislipidemia, hemostasis, inflammation, Losartan.

В 1988 г. G. Reaven в Бантингской лекции представил инсулинорезистентность (ИР) в качестве основного патогенетического звена метаболического синдрома (МС), с тех пор исследования в этой области не прекращаются. В цепи метаболических и последующих морфофункциональных нарушений при МС при наличии сахарного диабета (СД) первичной является гипергликемия, которая индуцирует аутоиммунные реакции, например образование антител к GAD-65 и усиленный синтез туморнекротизирующего фактора альфа (ТНФ- $\alpha$ ) [7]. На обмен липидов инсулин действует даже активнее, чем на метаболизм углеводов. Гипер- и дислипидемия способствуют росту перекисного окисления липидов с развитием оксидативного стресса, который сопровождается спазмом сосудов, структурно-функциональным повреждением мембран и органелл, нарушением электрического заряда эндотелиальных пор, гиперкоагуляцией [1, 5, 6]. С гиперпероксидацией связано характерное для СД повышение тромбогенного потенциала крови, что прежде всего обусловлено дисфункцией тромбоцитов. Вследствие повреждения эндотелия в крови возрастает уровень фактора Виллебранда, на фоне чего усиливается агрегационно-адгезивная способность тромбоцитов. Вышеизложенное приводит к

гиперкоагуляции, обуславливающей тромбозы как мелких, так и магистральных артерий и вен, а также повышение склонности к тромбоэмболиям ДВС-синдрому [6]. Существенной частью гормонально-метаболической дезинтеграции при МС и СД является нарушение белкового обмена. Диспротеинемия проявляется повышением содержания в крови  $\alpha$ 2-глобулинов, гаптоглобинов, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, гомоцистеина, что, в свою очередь, усугубляет эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс, повышает адгезивные свойства и агрегационную активность тромбоцитов, ускоряет развитие атеросклероза. Наряду с перечисленными нарушениями углеводного, липидного и белкового обмена в результате ИР возникает гиперинсулинемия (ГИ), которая способствует усилению образования ангиотензина II (АТII) и активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), дестабилизирует функцию автономной нервной системы – тонизирует симпатический, тормозит парасимпатический отдел. В связи с этим представляется актуальным изучение воздействия блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРАII) на вышеописанные патогенетические звенья МС у пациентов с СД и без нарушений углеводного обмена.

**Рисунок 1** Удельный вес лиц с повышенным уровнем фибриногена на этапах динамического наблюдения



Тканевая гиперсимпатикотония активирует липолиз с повышением в крови концентрации свободных жирных кислот и синтеза триглицеридов (ТГ) в печени. Гипертриглицеридемия усиливает ИР и атерогенез, создавая порочный круг. Гипергликемия и ГИ стимулируют провоспалительную активность клеточных и гуморальных эффекторов иммунной системы. Провоспалительный диатез усиливает ИР, что также приводит к формированию порочного круга, т.е. к прогрессированию нарушений углеводного обмена. Провоспалительные цитокины – ТНФ- $\alpha$ , интерлейкины (ИЛ) 1 и 6 – экспрессируют  $\beta$ -клеточные аутоантигены, индуцируя образование цитотоксичных антител, в частности к GAD-65 [5, 7, 12], которые считаются эффекторами аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток. Таким образом, повреждение сердца и сосудов при МС и СД – генетиче-

ски детерминированная функциональная слабость сосудов, гемостаза и кардиомиоцитов. Пусковыми патогенетическими факторами служат экзогенные (средовые, социальные и поведенческие факторы риска) и эндогенные (гормонально-метаболическая дезинтегра-

ция) патогены, которые реализуют генетическую предрасположенность.

Новым классом препаратов, влияющих на ИР, являются БРА II [10]. Однако влияние представителя БРАII лозартана на тромбогенность крови и показатели воспаления является малоизученным. Недостаточно освещены вопросы взаимосвязи уровня артериального давления (АД) и таких показателей воспаления, как ТНФ- $\alpha$ , ИЛ-6 и СРБ.

**Цель исследования** – оценка влияния лозартана на показатели системы гемостаза, воспаления и функциональное состояние системы кровообращения у пациентов с МС.

### Материалы и методы

Обследованы 44 пациента с МС. Оценка биохимических и клинико-инструментальных показателей выполнена у 33 больных, оценка психоэмоционального статуса – у 44. МС диагностирован согласно описан-

ным ранее критериям [11]. Оценка функционального состояния системы кровообращения проводилась исходно (I тест), через один месяц (II тест) и через 6 мес. (III тест).

Пациенты, рандомизированные в основную группу (ОГ), принимали лозартан (Сентор, ОАО «Гедеон Рихтер») начиная с 50 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. При отсутствии достижения при II тесте целевого АД доза лозартана увеличивалась до 100 мг 1 раз в сутки. Лечение больных, вошедших контрольную группу (КГ), осуществлялось врачами по месту жительства.

В ОГ вошли 20 пациентов, из них 17 (85%) мужчин, 3 (15%) женщины, в КГ вошли 13 больных, из них 8 (62%) мужчин, 6 (46%) женщин. У всех включенных в исследование имелась артериальная гипертензия (АГ). Нарушения углеводного обмена диагностированы у 7 (35%) пациентов ОГ (у 5 – СД, у 2 – нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и у 4 (31%) больных КГ (у 2 – СД, у 2 – НТГ),  $p > 0,05$ . Средний возраст пациентов ОГ составил  $42,5 \pm 2,6$  лет, КГ –  $46,7 \pm 3,5$  лет ( $p > 0,05$ ). Таким образом, больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу и характеру сопутствующей патологии.

Забор венозной крови осуществлялся в вакуумные пробирки системы «вакутайнер» («Becton Dickinson», США). Количественное определение биохимических показателей выполнялось на автоматическом анали-

заторе «Olympus-AU 400» (Япония) латексным методом и методом иммунотурбидиметрии. У пациентов без СД в анамнезе проводился тест толерантности к глюкозе: утром натощак определялось содержание глюкозы в плазме крови, после чего больной принимал внутрь 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды. Повторно концентрация глюкозы в плазме определялась через 2 ч после нагрузки.

Показатели гемостаза определялись в плазме, содержащей цитрат Na, на автоматическом коагулометре ACL-10000 («Instrumentation Laboratory», Италия-США) клоттинговым методом. Количественное определение ИЛ-6, кортизола и инсулина осуществлялось в сыворотке крови хемилюминесцентным методом на анализаторе «Access 2» фирмы «Beckman Coulter» (США) с использованием реагентов той же фирмы.

ИР оценивали с помощью гомеостатической модели определения или критерия НОМА [2]:

$$\text{НОМА} = \frac{\text{концентрация инсулина (мкЕД/мл)} \times \text{глюкоза натощак (моль/л)}}{22,5}$$

Нормальным значением для НОМА считали показатели  $< 2,17$ .

Исследования ТНФ- $\alpha$  выполнялось в сыворотке крови на планшетном ридере «Sunrise» фирмы «Tecan» (Австрия) иммуноферментным методом.

СпироВЭП проводилась в вертикальном положении с помощью аппаратно-програмного комплекса фирмы «Schiller AG» AT-104 ErgoSpiro при отсутствии общепринятых противопоказаний для проведения нагрузочных тестов [3] по непрерывной ступенчато возрастающей методике, начиная с 25 Вт, с увеличением мощности нагрузки каждые 3 минуты на 25 Вт, до появления общепринятых критериев прекращения нагрузочных исследований.

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на приборе VIVID 5 компании «Gene-ral Electric» датчиком 2,5 МГц с использованием М-модального и двухмерного исследований, а также цветного и импульс-ного доплеровского измерений. Исследование проводилось из парастернального и апикального доступов в положении больного лежа на левом боку. Оценивалась систолическая функция миокарда левого желудочка (ЛЖ): конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), фракция выброса (ФВ) ЛЖ, наличие или отсутствие зон нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ. Измерялось среднее и систолическое давление в легочной артерии (ДЛА) [17].

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществлялось с использованием портативного регистратора фирмы «Phillips». В дневное время интервал между измерениями состав-

лял 15 мин, в ночное время – 30 мин. Рассчитывали следующие показатели: среднесуточное систолическое АД (ср. сут. САД, норма <130 мм рт. ст.); среднесуточное диастолическое АД (ср. сут. ДАД, норма <80 мм рт. ст.).

Расстройства психоэмоциональной сферы диагностировали с помощью опросников: Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и опросника Цунга [8]. Опросник HADS представляет собой 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы: «А» – «тревога», «D» – депрессия. Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 4 (максимальная выраженность). Пациенту объяснялась суть задания, заполнение проводилось самостоятельно. При интерпретации данных учитывался суммарный показатель по каждой подшкале («А» и «D»), при этом выделяли 3 области значений: 0–7 баллов – норма; 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия; ≥11 баллов – клинически выраженная тревога/депрессия.

Шкала Цунга предназначена для самооценки депрессии. На основе факторного анализа измерялись 7 параметров: чувство душевной опустошенности, изменение настроения, соматические и психомоторные симптомы депрессии, суицидальные

**Таблица 1. Антропометрическая характеристика включенных в исследование пациентов с МС**

Показатель	Группа	I тест	II тест	III тест
Вес, кг	ОГ	106,2 ± 3,3	105,3 ± 3,3	105,9 ± 5,1
	КГ	105,6 ± 4,5	107,7 ± 5,3	103,1 ± 4,8
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	ОГ	34,2 ± 1,1	33,9 ± 1,1	34,6 ± 1,3
	КГ	35,4 ± 1,5	35,8 ± 1,9	33,7 ± 1,8
Окружность талии (ОТ), см	ОГ	111,7 ± 2,2	111,2 ± 2,3	112,3 ± 3,1
	КГ	110,3 ± 3,0	110,5 ± 3,2	108,4 ± 3,0

**Таблица 2. Динамика показателей системы гемостаза и воспаления у пациентов с МС на этапах реабилитации**

Показатель	Группа	I тест	II тест	III тест
Фибриноген, N 2,0–4,0 г/л	ОГ	4,0 ± 0,2	4,0 ± 0,2	4,3 ± 0,2
	КГ	3,2 ± 0,2*	3,6 ± 0,4	3,9 ± 0,7
СРБ, N 0–5 г/л	ОГ	6,0 ± 1,0	3,6 ± 0,5	6,3 ± 1,2
	КГ	4,2 ± 0,9	6,6 ± 1,8*	4,4 ± 1,7
Интерлейкин-6, N <6,4 пг/мл	ОГ	1,9 ± 0,2	2,6 ± 0,4	–
	КГ	2,6 ± 0,5	2,0 ± 0,6	–
ТНО-α	ОГ	181,5 ± 46,2	185,2 ± 56,0	–
	КГ	110,5 ± 33,7*	105,8 ± 33,1*	–
Кортизол, N 185–624 нмоль/л	ОГ	467,2 ± 33,6	425,5 ± 35,1	–
	КГ	576,8 ± 26,9*	420,2 ± 46,9**	-

\* P < 0,05 – достоверность различия показателей ОГ и КГ; \*\* p < 0,05 – достоверность различия показателей ОГ и КГ внутри групп по сравнению с I тестом.

мысли и раздражительность-нерешительность. Тест «Шкала Цунга» обладает высокой чувствительностью и специфичностью и позволяет избежать дополнительных экономических и временных затрат, связанных с медицинским обследованием этических проблем [8]. В тестировании учитываются 20 факторов, которые определяли 4 уровня депрессии. В тесте присутствовали 10 позитивно

сформулированных и 10 негативно сформулированных вопросов. Каждый вопрос оценивался по шкале от 1 до 4 (на основе этих ответов: «никогда», «иногда», «часто», «постоянно»). Результаты шкалы от 20 до 80 баллов делятся на 4 диапазона: 20–49 – нормальное состояние; 50–59 – легкая депрессия; 60–69 – умеренная депрессия; 70 и выше – тяжелая депрессия.

**Рисунок 2** Удельный вес лиц с повышенным уровнем СРБ на этапах динамического наблюдения



Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Исходно пациенты ОГ и КГ были сопоставимы по степени выраженности ожирения (табл. 1,  $p > 0,05$ ). В течение 6 мес. наблюдения существенного уменьшения степени ожирения в обеих группах не выявлено (табл. 1,  $p > 0,05$ ).

При I тесте распространенность гиперфибриногенемии среди пациентов обеих групп была высокой и составила 45% в ОГ и 23% – в КГ (рис. 1,  $p < 0,05$ ). Через 1 и 6 мес. в обеих группах появилась тенденция ( $p > 0,05$ ) к росту числа лиц с гиперфибриногенемией (рис. 1,  $p > 0,05$ ).

Уровень фибриногена в ОГ при I тесте был достоверно выше, чем в КГ (табл. 2,  $p < 0,05$ ). При II тесте уровень фибриногена в ОГ по срав-

нению с I тестом не изменился, в КГ появилась тенденция к росту (табл. 2,  $p > 0,05$ ). При обследовании через 6 мес. в обеих группах сохранялась тенденция к росту содержания фибриногена, несколько более выраженная в КГ (табл. 2,  $p > 0,05$ ).

Для включенных в исследование пациентов с МС, АО и АГ наряду с широкой распространенностью гиперфибриногенемии была характерна также высокая частота встречаемости повышения уровня СРБ. Содержание СРБ более 5 мг/л выявлено при I тесте у 50% больных ОГ и у 38% пациентов КГ (рис. 2,  $p > 0,05$ ).

Под влиянием Сентора уже через 1 мес. в ОГ повышение уровня СРБ встречается у лишь у 25% пациентов, что значительно меньше исходного показателя ( $p < 0,05$ ) и значительно меньше, чем в КГ, где выявлен существенный рост удельного веса больных с повышенным уровнем СРБ от 38% при I тесте до 70% при II тесте (рис. 2,  $p < 0,05$ ).

Уровень СРБ при I тесте был несколько выше в ОГ (табл. 2,  $p > 0,05$ ). При II тесте в ОГ он снизился практически в 2 раза, в КГ, напротив, в 1,5 раза увеличился (табл. 2,  $p < 0,05$ ).

Для включенных в исследование пациентов с МС не было характер-



ным повышением уровня ИЛ-6: у всех включенных в исследование его значение не превышало верхней границы нормы 6,4 пг/мл и составило в ОГ  $1,9 \pm 0,2$  пг/мл, в КГ –  $2,6 \pm 0,5$  пг/мл ( $p > 0,05$ ). При II тесте уровень ИЛ-6 в ОГ существенно не изменился по сравнению с исходным и составил  $2,6 \pm 0,4$  пг/мл, в КГ –  $2,0 \pm 0,6$  пг/мл, т.е. показатели были сопоставимы (табл. 2,  $p > 0,05$ ).

Уровень гормона стресса кортизола при I тесте в ОГ составил  $467,2 \pm 33,6$  нмоль/л, т.е. был несколько ниже, чем в КГ –  $576,8 \pm 26,9$  ( $p < 0,05$ ), но не превышал верхнюю границу нормы – 624,0 нмоль/л. При обследовании через 1 мес. в КГ отмечалось снижение уровня кортизола до  $420,2 \pm 46,9$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ), т.е. этот показатель стал сопоставим с выявленным в ОГ при II тесте уровнем –  $425,5 \pm 35,1$  (табл. 2).

Если для СРБ, ИЛ-6 и кортизола референтные нормативные значения общеизвестны и устанавливаются производителями лабораторного оборудования и реактивов, то в отношении ТНФ- $\alpha$  единого мнения не существует. Производитель реактивов «DRG International Inc.» (США) в инструкции по применению реактивов от 24.02.2010 г. отмечает, что при обследовании 30 здоровых добровольцев с низким уровнем СРБ получены значения от 4,6 до 12,4 пг/мл. По дан-

ным группы компаний «БиоХимМак» (2002 г.), концентрация циркулирующего ТНФ- $\alpha$  у здоровых очень низка –  $<5$  пг/мл [13]. Норма сывороточной концентрации ТНФ- $\alpha$  у здоровых лиц для тест-систем ООО «Цитокин» составляет от 0 до 50 пг/мл. О.В. Куценко и соавт. (2001) нормой ТНФ- $\alpha$  считают  $<2$  пг/мл, И.П. Шлапак и соавт. (2002) –  $8,98 \pm 0,68$  пг/мл, Т.Е. Белокриницкая и соавт. (1999) –  $16 \pm 3$  пг/мл и т.д. Уровень ТНФ- $\alpha$  у пациентов с АГ исследовали Т.Н. Амбросова и соавт. У пациентов без ожирения с ИМТ  $<25$  кг/м<sup>2</sup> составил в их исследовании  $14,74 \pm 3,57$  пг/мл, у пациентов с ожирением он был статистически достоверно выше –  $30,52 \pm 2,74$  пг/мл ( $p = 0,004$ ). В этом же исследовании установлено, что уровень ТНФ- $\alpha$  зависит от степени выраженности АО, в частности, от ОТ: так при ОТ  $<94$  см у мужчин и  $<80$  см у женщин уровень ТНФ- $\alpha$  составил  $18,27 \pm 1,9$  пг/мл, при ОТ  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин он был существенно выше –  $35,56 \pm 3,61$  пг/мл ( $p = 0,01$ ) [9].

Критерием включения в настоящее исследование являлось АО, все пациенты имели АГ разной степени выраженности, вследствие этого уровень ТНФ- $\alpha$  у всех больных превышал указанные выше для здоровых лиц значения и составил в ОГ  $181,5 \pm 46,2$  пг/мл, в КГ –  $110,5 \pm 33,7$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). При исследовании через



1 мес. ситуация существенно не изменилась: уровень ТНФ- $\alpha$  составил в ОГ и КГ  $185,2 \pm 56,0$  и  $105,8 \pm 33,1$  пг/мл соответственно, был сопоставим с выявленным при I тесте (табл. 2,  $p > 0,05$ ) и в ОГ по-прежнему был выше, чем в КГ ( $p < 0,05$ ).

Как видно из табл. 3, у всех включенных в исследование пациентов ОГ и КГ наиболее распространенными нарушениями липидного обмена явились повышение общего холестерина (ОХ), несколько более выраженное в ОГ ( $p > 0,05$ ), и повышение содержа-

ния липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), также несколько более выраженное в ОГ по сравнению с КГ –  $4,2 \pm 0,2$  и  $3,8 \pm 0,3$  ммоль/л соответственно ( $p > 0,05$ ). Снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и гипертриглицеридемия, описываемые среди наиболее часто встречающихся при МС нарушений липидного обмена, для пациентов, включенных в настоящее исследование, характерны не были.

Сентор оказался метаболически нейтральным: через 1 и 6 мес. приема

**Таблица 3. Динамика показателей углеводного и липидного обмена у пациентов с МС на этапах реабилитации**

Показатель	Группа	I тест	II тест	III тест
Глюкоза, ммоль/л	ОГ	$5,7 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,1$	$5,5 \pm 0,2$
	КГ	$5,7 \pm 0,2$	$5,6 \pm 0,1$	$5,4 \pm 0,2$
Мочевая кислота, мкмоль/л N 428,4 мкмоль/л	ОГ	$399,0 \pm 17,1$	$373,4 \pm 15,8$	$318,1 \pm 48,5^{*,**}$
	КГ	$371,7 \pm 22,0$	384,6	$396,7 \pm 26,7$
Общий холестерин, ммоль/л	ОГ	$6,1 \pm 0,3$	$6,0 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,4$
	КГ	$5,7 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,5$	$5,7 \pm 0,6$
ТГ, ммоль/л	ОГ	$2,7 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,3$
	КГ	$2,5 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,4$
ЛПВП, ммоль/л	ОГ	$1,2 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$
	КГ	$1,3 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$
ЛПНП, ммоль/л	ОГ	$4,2 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,3$
	КГ	$3,8 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,5$
Инсулин N 1,9–23 мкМЕ/мл	ОГ	$12,3 \pm 2,3$	$17,1 \pm 3,7$	$15,4 \pm 2,4$
	КГ	$11,1 \pm 1,5$	$8,8 \pm 1,4$	$10,0 \pm 0,4$
НОМА N <2,17	ОГ	$3,47 \pm 0,74$	$4,62 \pm 1,02$	$3,56 \pm 0,68$
	КГ	$2,81 \pm 0,43$	$2,19 \pm 0,31^{**}$	$2,29 \pm 0,01^{**}$

\*  $P < 0,05$  – достоверность различия показателей ОГ и КГ внутри групп по сравнению с I тестом; \*\*  $p < 0,05$  – достоверность различия показателей ОГ и КГ.

он не оказывал отрицательного действия на обмен глюкозы и холестерина (табл. 3,  $p > 0,05$ ).

Содержание мочевой кислоты в ОГ и КГ исходно составило  $399,0 \pm 17,1$  и  $371,7$  ммоль/л соответственно ( $p > 0,05$ ), т.е. не превышало норму –  $428,4$  мкмоль/л.

Лозартан обладает урикозурической активностью, связанной с химической формулой самого препарата, а не с влиянием на РААС. Урикозурическая активность – способность лекарственного средства понижать уровень мочевой кислоты или уратов в сыворотке, увеличивая ее экскрецию почками. Гиперурикемия является независимым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Повышение мочевой кислоты на каждые  $0,1$  ммоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений на  $27\%$ , а при СД – на  $49\%$  (Alderman M.H., 2001).

В настоящем исследовании доказано, что Сентор способствует снижению содержания мочевой кислоты: при III тесте ее уровень в ОГ составил  $318,1 \pm 48,5$  мкмоль/л, т.е. был достоверно ниже, чем исходно –  $399,0 \pm 17,1$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) и достоверно ниже, чем в КГ –  $396,7 \pm 26,7$  ( $p < 0,05$ ). В КГ, напротив, в течение 6 мес. наблюдения появилась тенденция к росту содержания мочевой кислоты (табл. 3,  $p > 0,05$ ).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, у включенных в настоящее исследование пациентов с МС при I, II и III тестах выявлялись нормальные показатели глюкозы плазмы натощак. Содержание инсулина также не превышало верхнюю границу нормы  $23$  мкМЕ/мл и составило в ОГ  $12,3 \pm 2,3$  при I тесте,  $17,1 \pm 3,7$  – при II тесте и  $15,4 \pm 2,4$  мкМЕ/мл – при III тесте, в КГ –  $11,1 \pm 1,5$ ,  $8,8 \pm 1,4$  и  $10,0 \pm 0,4$  мкМЕ/мл соответственно (табл. 3). Однако при использовании гомеостатической модели оценки ИР – критерия НОМА – установлено, что как исходно, так и в течение 6 мес. наблюдения у пациентов обеих групп имела место ИР. Так, при I тесте в ОГ значение НОМА составило  $3,47 \pm 0,74$ , в КГ –  $2,81 \pm 0,43$  ( $p > 0,05$ ) и превышало в обеих группах верхнюю границу нормы –  $2,16$ . В дальнейшем в ОГ отмечается недостоверная тенденция к росту ИР – значение НОМА при II тесте  $4,62 \pm 1,02$  стало несколько выше, чем исходно –  $3,47 \pm 0,74$  ( $p > 0,05$ ). Через 6 мес. уровень НОМА в ОГ  $3,56 \pm 0,68$  также не превышал исходное значение (табл. 3,  $p > 0,05$ ). В КГ степень выраженности ИР по критерию НОМА была несколько меньше, чем в ОГ на всех этапах наблюдения. При I тесте НОМА в КГ составил  $2,81 \pm 0,43$ , в ОГ –  $3,47 \pm 0,74$  ( $p > 0,05$ ), при II и

III тесте –  $2,19 \pm 0,31$  и  $2,29 \pm 0,01$  и  $4,62 \pm 1,02$  и  $3,56 \pm 0,68$  соответственно (табл. 3,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов с МС, АО и АГ для выявления ИР вычисление критерия НОМА является более информативным, чем определение только уровня свободного инсулина в плазме.

Для оценки влияния лозартана на толерантность к физической нагрузке (ТФН), а также для исключения сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС) проводилась спироВЭП. При I тесте спироВЭП выполнена у 15 (75%) из 20 пациентов ОГ и у 13 больных КГ. Еще 5 (25%) пациентов ОГ не смогли пройти тестирование из-за АД в покое  $\geq 180/100$  мм рт. ст. Исходно максимально достигнутая мощность ФН в ОГ и КГ была сопоставима и составила  $125,0 \pm 10,7$  и  $102,1 \pm 17,5$  Вт соответственно ( $p > 0,05$ ). Мощность нагрузки, при которой достигался анаэробный порог, также была сопоставима –  $95,0 \pm 7,8$  и  $83,3 \pm 11,3$  Вт соответственно ( $p > 0,05$ ). В ОГ исходно выявлено более высокое, чем в КГ, максимальное потребление кислорода –  $17,2 \pm 1,3$  мл/кг/мин по сравнению с  $13,0 \pm 2,1$  мл/кг/мин ( $p < 0,05$ ).

Через 1 мес. у пациентов ОГ, получавших Сентор, выявлено некоторое улучшение переносимости ФН по данным спироВЭП: пробу смогли выполнить 13 (87%) человек из 15.

В КГ тест проведен у 7 (88%) из 8 больных. Не смогли выполнить нагрузочное тестирование из-за АД в покое  $\geq 180/100$  мм рт. ст. двое (13%) пациентов ОГ и один (12%) КГ. Таким образом, в ОГ в 2 раза по сравнению с I тестом уменьшилось число больных с исходно повышенным АД, препятствующим проведению нагрузочного тестирования, – от 25 до 13% обследованных. В КГ, напротив, наблюдалось некоторое ухудшение: появился пациент, имеющий противопоказания для проведения нагрузочного тестирования по повышению АД в покое.

При II тесте по данным спироВЭП в ОГ наметилась тенденция к росту максимально достигнутой мощности нагрузки от  $125,0 \pm 10,7$  Вт при I тесте до  $134,6 \pm 4,7$  Вт при II тесте ( $p > 0,05$ ), в КГ –  $102,1 \pm 17,5$  и  $128,6 \pm 18,4$  Вт соответственно ( $p > 0,05$ ). Максимальное потребление кислорода в ОГ составило  $18,8 \pm 0,5$  мл/кг/мин, т.е. больше, чем в КГ –  $14,8 \pm 2,2$  мл/кг/мин ( $p < 0,05$ ). Рост ФРС при спироВЭП в ОГ достигался за счет более адекватной реакции ДАД: при II тесте пиковое значение ДАД составило  $105,4 \pm 1,1$  мм рт. ст., т.е. достоверно меньше, чем при I тесте –  $112,5 \pm 2,8$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), в то время как в КГ существенной динамики максимально достигнутого при спироВЭП ДАД не выявлено – при I тесте  $107,9 \pm 2,6$  мм

рт. ст., при II –  $102,1 \pm 3,4$  мм рт. ст. ( $p > 0,05$ ).

При III тесте в ОГ выявлено дальнейшее улучшение переносимости ФН: мощность нагрузки при которой достигался анаэробный порог составила  $112,5 \pm 12,0$  Вт, что существенно выше исходного показателя –  $95,0 \pm 7,8$  Вт ( $p < 0,05$ ). В КГ аэробная ФРС существенно не менялась: мощность, при которой достигался анаэробный порог, при III тесте была сопоставима с выявленной при I тесте –  $87,5 \pm 25,0$  и  $83,3 \pm 11,3$  Вт соответственно ( $p > 0,05$ ).

Трансторакальная ЭхоКГ при I тесте выполнена у 16 пациентов ОГ и у 12 больных КГ. Ни у одного из пациентов не выявлено гемодинамически значимого поражения клапанного аппарата сердца. У одного (8,3%) из 12 больных КГ выявлена умеренная недостаточность аортального клапана (АК) с аортальной регургитацией 1-й степени (гемодинамически незначимая).

Динамика основных эхокардиографических показателей у пациентов изучаемых групп представлена в табл. 4.

При анализе исходных данных ЭхоКГ установлено, что для пациентов ОГ были характерны более выраженные морфофункциональные изменения сердца по сравнению с КГ, что может свидетельствовать о большей выраженности АГ. Так,

в ОГ при I тесте КДД, составивший  $54,3 \pm 0,74$  мм, был больше, чем в КГ –  $52,3 \pm 1,41$  мм ( $p < 0,05$ ), КДО в ОГ составил  $144,6 \pm 4,71$  мм, т.е. был существенно выше, чем в КГ –  $133,6 \pm 8,49$  мм ( $p < 0,05$ ). Вышеописанные изменения могут быть обусловлены более выраженной хронической объемной перегрузкой миокарда ЛЖ в результате более высокого АД в ОГ по сравнению с КГ.

О наличии более тяжелой АГ у пациентов ОГ свидетельствуют большая выраженность и распространенность гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), диагностированная по большей массе миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и более высокому индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) (см. табл. 4,  $p < 0,05$ ). Частота выявления ГМЛЖ среди пациентов ОГ составила 68,8%, в КГ – 50% ( $p > 0,05$ ).

Нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ (НЛСЛЖ) умеренной степени выраженности в виде зон гипокинеза при сохраненной общей сократительной способности миокарда ЛЖ диагностированы при I тесте у 9 (56,2%) пациентов ОГ и у 6 (50%) – КГ ( $p > 0,05$ ). НЛСЛЖ у пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе, а также без гемодинамически значимой клапанной патологии сердца может объясняться относительной коронарной недостаточностью в результате ГМЛЖ.

Таблица 4. Динамика структурно-функциональных показателей у пациентов с МС по данным ЭхоКГ

Показатель	Группа	I тест	II тест	III тест
КДД, мм	ОГ	54,3 ± 0,74	53,8 ± 0,82	53,8 ± 0,86
	КГ	52,3 ± 1,41*	52,9 ± 1,29	54,0 ± 0,56**
КСД, мм	ОГ	35,4 ± 0,9	35,2 ± 0,89	35,1 ± 0,45
	КГ	33,0 ± 1,26	32,1 ± 1,02	33,7 ± 0,75
КДОм, мл	ОГ	144,6 ± 4,71	142,6 ± 5,05	140,6 ± 3,32
	КГ	133,6 ± 8,49	134,8 ± 7,28	142,8 ± 4,0
КСОм, мл	ОГ	53,3 ± 3,29	52,7 ± 3,1	51,9 ± 1,62
	КГ	45,5 ± 4,08	42,1 ± 3,19	48,2 ± 2,50
ФВм, %	ОГ	63,3 ± 1,47	63,4 ± 1,13	63,1 ± 1,02
	КГ	66,3 ± 1,51	69,3 ± 1,1	66,3 ± 0,95
КДОВ, мл	ОГ	135,3 ± 4,18	137,5 ± 4,66	143,5 ± 4,20*
	КГ	136,8 ± 7,50	134,8 ± 7,28	134,5 ± 9,0
КСОВ, мл	ОГ	56,5 ± 2,42	59,3 ± 3,43	60,0 ± 2,47
	КГ	58,3 ± 4,72	56,6 ± 4,39	57,3 ± 4,80
ФВв, %	ОГ	58,8 ± 1,15	57,2 ± 1,09	57,8 ± 1,04
	КГ	57,8 ± 1,31	59,0 ± 0,91	58,0 ± 1,10
ММЛЖ, г	ОГ	350,4 ± 24,86	349,5 ± 24,10	342,0 ± 29,8
	КГ	295,1 ± 16,0*	311,7 ± 11,08	314,0 ± 10,34
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	ОГ	157,9 ± 11,33*	161,4 ± 12,10*	154,4 ± 13,5
	КГ	135,7 ± 7,10	143,2 ± 6,20	144,0 ± 7,85
ГМЛЖ, абс., %	ОГ	11 (68,8%)	9 (69,2%)	3 (37,5%)**
	КГ	6 (50%)	3 (33,3%)	2 (33,3%)
НДФЛЖ, абс., %	ОГ	10 (62%)	6 (46,2%)	3 (37,5%)**
	КГ	4 (33,3%)*	1 (11,1%)	2 (33,3%)
НЛСЛЖ, абс., %	ОГ	9 (56,2%)	4 (30,8%)	4 (50%)
	КГ	6 (50%) <sup>2</sup>	3 (33,3%)	4 (66,7%)

\* Достоверность различий между ОГ и КГ,  $p < 0,05$ ; \*\* достоверность различия показателей ОГ и КГ внутри групп по сравнению с I тестом.

Другой причиной нарушения сократительной функции миокарда ЛЖ у больных с МС может быть ухудшение перфузии миокарда за счет проли-

ферации и роста гладкомышечных клеток стенки коронарных артерий под воздействием ангиотензина и других гуморальных факторов. Еще

одним механизмом формирования ишемии миокарда может быть коронарный вазоспазм, обусловленный повышенным синтезом вазоконстрикторных веществ (эндотелина, ангиотензина) и уменьшением секреции вазодилататоров (оксид азота, простаглицлины).

По данным Е.И. Соколова и соавт., существенная роль в развитии нарушения сократимости миокарда ЛЖ при МС принадлежит периваскулярному фиброзу, развивающемуся в миокарде пациентов с абдоминальным ожирением [9]. Развитие периваскулярного фиброза способствует нарушению трофики кардиомиоцитов, повреждению обменных процессов в них, что в итоге приводит к снижению их сократительной способности. Кроме того, авторами отмечается неравномерное кровенаполнение системы микроциркуляции: «сладж»-феномен в одних сосудах и запустевание других сосудов, снижение количества микрососудов на единицу площади, а также увеличение пространства между кардиомиоцитами и капиллярами, что еще в большей степени ухудшает питание кардиомиоцитов [9]. Мозаичность гистоморфологических изменений в миокарде объясняет наличие зон нарушения локальной сократимости у больных с МС при сохраненной общей сократительной способности миокарда ЛЖ.

При исследовании транзитрального кровотока у 10 (62%) обследованных ОГ и у 4 (33,3%) из 12 пациентов КГ ( $p < 0,05$ ) было выявлено замедленное расслабление миокарда ЛЖ – нарушение диастолической функции ЛЖ (НДФЛЖ) по первому типу (отношение пика Е к пику А менее 1,0), характеризующее замедленное расслабление ЛЖ [13].

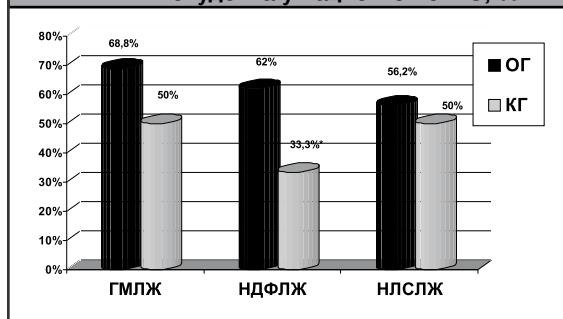
При II тесте ЭхоКГ выполнена у 13 пациентов ОГ и у 9 – КГ. В ОГ после 1 мес. приема лозартана несколько снизилось количество пациентов с НДФЛЖ (с 68,8% до 42,9%,  $p > 0,05$ ), а также количество пациентов с НЛСЛЖ (с 56,2 до 30,8%,  $p > 0,05$ ).

Поскольку в основе действия лозартана лежит блокада связывания ангиотензина II с эндотелием артерий, наиболее вероятным механизмом улучшения коронарной перфузии и, как следствие, улучшения диастолической и систолической функции миокарда ЛЖ у пациентов с МС при лечении лозартаном может быть уменьшение коронарного вазоспазма, обусловленного вазоконстрикторным действием ангиотензина.

В КГ при II тесте количество больных с НДФЛЖ уменьшилось от 33,3% при I обследовании до 11,1% ( $p > 0,05$ ), удельный вес пациентов с НЛСЛЖ снизился от 50% при I тесте до 22,2% при II тесте ( $p > 0,05$ ).

В ОГ и КГ в равной степени достоверно уменьшилось число

**Рисунок 3** Частота выявления гипертрофии, нарушения диастолической функции и нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка у пациентов с МС, %



больных с локальными нарушениями сократимости миокарда ЛЖ: в ОГ от 56,2% при I тесте до 30,8% – при II тесте ( $p > 0,05$ ), в КГ – от 50 до 33,3% соответственно ( $p > 0,05$ ). Наличие ГМЛЖ у пациентов с МС свидетельствует о более длительном существовании метаболических нарушений и, соответственно, более длительном повреждающем действии гиперинсулинемии на миокард, развитии фиброзных изменений периваскулярного и интерстициального пространства. Периваскулярный фиброз ограничивает возможность вазодилатации коронарных артерий в ответ на физическую нагрузку, что приводит к ухудшению перфузии миокарда и проявляется появлением зон нарушения локальной сократимости. Очевидно, одного месяца приема лозартана недостаточно для выявления существенных морфо-

функциональных изменений у пациентов с МС, АГ и АО.

Через 6 мес. обследованы 8 пациентов ОГ и 6 больных КГ. В группе принимавших Сентор отмечалась положительная динамика эхокардиографических показателей, в то время как у пациентов КГ наметилась тенденция к ухудшению основных морфофункциональных характеристик.

Так, в ОГ наметилась тенденция к уменьшению КДД с  $54,3 \pm 0,74$  мм при I тесте до  $53,8 \pm 0,86$  мм – при III ( $p > 0,05$ ), в то же время в КГ, напротив, выявлено увеличение КДД с  $52,3 \pm 1,41$  до  $54,0 \pm 0,56$  мм ( $p < 0,05$ ). Если исходно в ОГ значение КДО было больше, чем в КГ (см. табл. 4,  $p < 0,05$ ), то при III тесте в ОГ наметилась тенденция к уменьшению КДО с  $144,6 \pm 4,71$  до  $140,6 \pm 3,32$  мм (табл. 4,  $p > 0,05$ ), в КГ напротив, отмечалось увеличение КДО с  $133,6 \pm 8,49$  до  $142,8 \pm 4,0$  мм ( $p < 0,05$ ). При I тесте значение КДО в ОГ было достоверно больше, чем в КГ, а через 6 мес. приема лозартана данная разница нивелировалась (табл. 4,  $p > 0,05$ ).

В ОГ выявлено уменьшение гипертрофии ЛЖ, диагностированное по уменьшению ИММЛЖ от  $157,9 \pm 11,3$  г/м<sup>2</sup> при I тесте до  $154,4 \pm 13,5$  г/м<sup>2</sup>



при III тесте ( $p > 0,05$ ), в КГ, напротив, выявлено увеличение ИММЛЖ от  $135,7 \pm 7,1$  до  $144, 0 \pm 7,85$  г/м<sup>2</sup> при III тесте ( $p > 0,05$ ), т.е. исходно ИММЛЖ в ОГ был достоверно выше, чем в КГ ( $p < 0,05$ ), через 6 мес. он был несколько ниже ( $p > 0,05$ ). В ОГ наметилась тенденция к снижению ММЛЖ с  $350,4 \pm 24,86$  г при I тесте до  $342,0 \pm 29,8$  г при III тесте ( $p > 0,05$ ), в КГ, напротив, выявлен рост ММЛЖ с  $295,1 \pm 16,0$  до  $314,0 \pm 10,34$  г соответственно, т.е. исходно ММЛЖ в ОГ была достоверно больше, чем в КГ ( $p < 0,05$ ), а через 6 мес. несколько уменьшилась ( $p > 0,05$ ).

Число лиц с ГМЛЖ в ОГ уменьшилось с 68,8% при I тесте до 37,5% при III тесте ( $p < 0,05$ ). В КГ столь существенной динамики не выявлено – при I тесте 50%, при III – 33,3% ( $p > 0,05$ ).

В ОГ отмечалось дальнейшее уменьшение размеров полостей сердца: КДД при I тесте составлял  $54,3 \pm 0,74$  мм, при III тесте –  $53,8 \pm 0,86$  мм ( $p > 0,05$ ), в КГ, напротив, отмечен рост КДД с  $52,3 \pm 1,41$  мм при I тесте до  $54,0 \pm 0,56$  мм – при III тесте ( $p < 0,05$ ), т.е. исходно КДД в ОГ был достоверно больше, через 6 мес. стал несколько меньше по сравнению с КГ.

У пациентов КГ при III тесте в целом по группе отмечено ухудшение диастолической функции миокарда ЛЖ. Так, частота выявления НДФЛЖ в ОГ при III тесте составила

37,5%, что ниже исходного показателя – 62% ( $p < 0,05$ ) и ниже, чем при II тесте – 46,2% ( $p > 0,05$ ). В КГ при III тесте НДФЛЖ выявлена у 33,3%, т.е. несколько чаще, чем при II тесте – 11,1% ( $p > 0,05$ ).

Частота выявления НЛСЛЖ в ОГ при III тесте составила 50%, т.е. несколько ниже, чем исходно – 56,2% ( $p > 0,05$ ). В КГ, напротив, число лиц с НЛСЛЖ увеличилось с 50 до 66,7% ( $p > 0,05$ ). Наиболее вероятным объяснением указанной динамики может являться отсутствие адекватной коррекции АГ у больных КГ, а также воздействие лозартана на состояние РААС у пациентов ОГ.

ГИ, стимулируя активацию РААС, способствует выработке факторов (эндотелины, норадреналин, ангиотензин II, фактор роста-1, ингибитор-1 активатора плазминогена), стимулирующих пролиферацию и рост кардиомиоцитов. Другим важным механизмом формирования гипертрофии миокарда у больных МС является хроническая объемная перегрузка миокарда в результате АГ, приводящая к возрастанию длины и массы кардиомиоцитов и увеличению массы миокарда [9]. Лозартан способен воздействовать на все вышеописанные патогенетические механизмы, за счет чего достигнуто уменьшение степени выраженности морфофункциональных изменений миокарда у пациентов ОГ.

Таблица 5. Динамика показателей СМ АД у пациентов с МС ( $M \pm m$ )

Показатель		ОГ	КГ
Среднесуточное САД, мм. рт. ст.	I	144,1 ± 4,2	129,1 ± 3,4*
	II	139,5 ± 4,4	122,3 ± 2,9*
	III	136,8 ± 2,6	124,6 ± 2,7*
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	I	88,0 ± 4,1	78,7 ± 2,0*
	II	84,0 ± 2,0	72,0 ± 1,8*
	III	79,0 ± 1,6**	74,8 ± 2,4*
Среднедневное САД, мм рт. ст.	I	146,9 ± 3,8	130,6 ± 2,4*
	II	142,8 ± 4,1	124,9 ± 3,2*
	III	125,4 ± 12,1**	126,2 ± 2,5*
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	I	91,2 ± 2,5	78,8 ± 2,1*
	II	87,0 ± 2,2	74,2 ± 2,0*
	III	81,4 ± 2,0**	76,6 ± 2,2*
Среднечасовое САД, мм рт. ст.	I	129,6 ± 3,9	113,8 ± 2,9*
	II	128,4 ± 6,0	113,9 ± 3,0*
	III	127,3 ± 3,3	108,8 ± 3,1*
Среднечасовое ДАД, мм рт. ст.	I	76,9 ± 2,9	67,5 ± 1,4*
	II	73,2 ± 3,1	64,7 ± 2,2*
	III	73,6 ± 3,1	62,0 ± 2,2*

\*  $p < 0,05$  – достоверность различий показателей ОГ по сравнению с КГ; \*\*  $p < 0,05$  – достоверность различий ОГ и КГ внутри групп по сравнению с I тестом.

О более выраженной АГ у больных ОГ свидетельствуют данные СМАД: при I, II и III тестах среднесуточные, среднедневные и среднечасовые САД и ДАД были статистически достоверно выше в ОГ по сравнению с КГ (табл. 5,  $p < 0,05$ ).

Под влиянием терапии Сентором через 6 мес. наблюдалось достоверное снижение среднедневного САД с  $146,9 \pm 3,8$  мм рт. ст. при I тесте до  $125,4 \pm 12,1$  мм рт. ст. при III тесте ( $p < 0,05$ ), в КГ существенной

динамики среднедневного САД выявлено не было (табл. 5,  $p > 0,05$ ). В ОГ выявлено также достоверное снижение среднедневного ДАД с  $91,2 \pm 2,5$  до  $81,4 \pm 2,0$  мм рт. ст. (табл. 5,  $p < 0,05$ ). В КГ среднедневное ДАД на этапах наблюдения существенно не менялось (табл. 5,  $p > 0,05$ ). Таким образом, под влиянием Сентора в течение 6 мес. происходила нормализация среднесуточного, среднедневного и среднечасового САД и ДАД.

В общесоматической клинике зачастую депрессия своевременно не диагностируется и не лечится, чему в немалой степени способствует то обстоятельство, что у пациентов общетерапевтического профиля, как правило, наблюдаются маскированные депрессии, которые также обозначаются как «скрытые», «ларвированные», «алекситимические». У таких лиц классические депрессивные проявления (собственно гипотимия – пониженное настроение, психомоторные расстройства, идеи виновности, греха, ущерб и др.) мало выражены, а в ряде случаев не определяются вовсе. В этих ситуациях на первый план зачастую выходит и занимает доминирующее положение соматовегетативная симптоматика. Лишь незначительная часть пациентов с депрессией сообщает врачу о психологических признаках депрессии, тогда как большинство больных предъявляют жалобы только соматического характера. При этом возможности выявления депрессивного расстройства резко минимизируются. Так, при предъявлении психологических жалоб депрессия диагностируется врачами общей практики в 90% случаев, а при наличии изолированных соматических жалоб – только в 47% [14, 15, 16].

Выявление депрессивных расстройств в значительной степени облегчается при использовании

психометрических шкал и тестов, в т.ч. субъективных (на вопросы отвечает сам пациент). Их применение позволяет минимизировать затраты времени врача на обследование, при этом интерпретация результатов обследования не требует специальных знаний.

При I тесте 43 пациента с МС заполнили опросник Цунга, 44 – опросник HADS (шкала «D»). По психометрической шкале Цунга легкая депрессия (от 50 до 57 баллов) установлена у 19 (44%) из 43 больных.

Выявляемость субклинической депрессии по подшкале HADS «D» на выборке из 44 пациентов с МС составила всего 6,8% (3 человека). При этом всего у двух больных с отрицательным результатом по выявлению депрессии по шкале Цунга подшкала HADS «D» продемонстрировала положительный результат – наличие субклинической депрессии (8 баллов). У одного пациента депрессия выявлена и по шкале Цунга (57 баллов), и по подшкале HADS «D» (10 баллов).

Таким образом, установлено, что у лиц с МС шкала Цунга обладает большей чувствительностью в выявлении легкой депрессии по сравнению с подшкалой HADS «D».

Встречаемость депрессии среди лиц с МС при оценке по результатам двух тестов – HADS «D» и Цунга – составляет 47,7% (21 из 44 пациентов).

У всех больных с установленной депрессией имела место АГ, расстройства углеводного обмена диагностированы у 4 обследованных с депрессией (у 3 – СД, еще у одного – НТГ). Из 21 пациента с установленной депрессией 13 (62%) составляли мужчины, 8 (38%) – женщины.

У 44 больных с МС изучена встречаемость тревоги на основе изучения показателей подшкалы «А» шкалы HADS. Установлено, что встречаемость тревоги составила 38,6% (17 из 44 пациентов). При этом субклиническая тревога установлена у 13 (76%) из 17 больных, клинически выраженная тревога – у 4 (24%). Среди 17 пациентов с установленной тревогой 10 (59%) составляли женщины, 7 (41%) – мужчины. Среди четверых больных с клинически выраженной тревогой трое были женского пола.

Сочетанное тревожно-депрессивное расстройство имело место у 8 (18,2%) из 44 пациентов, при этом депрессия была установлена по шкале Цунга у 5 человек, по подшкале HADS «D» – у 2, у одного – по обоим оценочным шкалам.

При сравнительной оценке частоты встречаемости психоэмоциональных расстройств установлено, что при I тесте уровень депрессии в целом по группам не различался и составлял  $47,9 \pm 1,3$  балла в ОГ и  $48,3 \pm 1,39$  баллов в КГ ( $p > 0,05$ ). В ОГ 5 (33,3%) из 15 пациентов и в КГ

4 (33,3%) из 12 больных демонстрировали наличие легкой депрессии (значения составляли от 50 до 54 баллов).

При II тесте через месяц после проведения курса традиционного наблюдения и лечения у пациентов КГ среднее значение показателя депрессии в целом по группе осталось на исходном уровне ( $46,5 \pm 1,8$ ) баллов. При этом 3 (37,5%) из 8 больных показали наличие легкой депрессии (частота лиц с легкой депрессией несколько увеличилась). Через полгода с момента наблюдения пациентов из этой группы установлено, что у 2 из 4 обследованных (50%) существует депрессия (значения показателя составили 54 и 55 баллов).

Через 1 мес. приема Сентора (лозартана), несмотря на то что среднее значение показателя депрессии по шкале Цунга осталось на прежнем уровне ( $45,0 \pm 1,6$  баллов), всего 3 из 15 пациентов (20%) показали наличие легкой депрессии. У 13% больных имевшая место при I тесте депрессия исчезла, а психологический статус пришел в норму. Через полгода с момента наблюдения пациентов из этой группы установлено, что у 5 (83,3%) из 6 обследованных психо-статус в норме: только у одного пациента диагностирована депрессия (50 баллов). Налицо положительная динамика психо-статуса в анализируемой группе.

У пациентов ОГ и КГ при I тесте уровень тревоги по подшкале «А» Госпитального опросника HADS составляли  $5,3 \pm 0,9$  и  $7,3 \pm 1,3$  баллов соответственно ( $p > 0,05$ ). В ОГ субклинически выраженная тревога отмечалась у 5 (33,3%) из 15 пациентов – значения составляли от 8 до 10 баллов. Выраженной тревоги не отмечено ни у одного больного. В КГ субклинически выраженная тревога отмечалась у 2 (15,4%) из 13 пациентов – значения составляли от 8 до 10 баллов. Выраженная тревога установлена у 3 (23,1%) из 13 обследованных КГ. Таким образом, в исходном состоянии синдром тревоги, характерный для КГ в целом по группе, формировался преимущественно за счет лиц с клинически выраженной тревогой.

У пациентов ОГ на протяжении полугода с момента выполнения исследования отмечена выраженная положительная динамика (достоверная даже на представленном небольшом количественном материале,  $p < 0,05$ ) по уровню тревоги в целом по группе: через 1 мес. приема Сентора уровень тревоги составлял всего  $3,8 \pm 0,7$ , через 6 мес. –  $4,2 \pm 1,1$ . Через полгода субклиническая тревога не зарегистрирована ни у одного больного.

У пациентов КГ через полгода с момента выполнения исходного исследования отмечена существенная

отрицательная динамика по уровню тревоги в целом по группе: значение показателя по подшкале «А» составило –  $9,3 \pm 4,0$ ; 3 из 4 обследованных больных с МС демонстрировали субклиническую или клиническую тревогу – значения от 9 до 18.

При I тесте при оценке депрессии по подшкале «D» опросника HADS в ОГ ни у одного из обследованных не зарегистрировано депрессии, как субклинической, так и клинически выраженной, среднее значение по группе составило всего  $3,4 \pm 1,6$  баллов. В КГ в целом по группе также не отмечено депрессии –  $4,85 \pm 0,8$ . Однако у 2 из 12 больных регистрировалась субклиническая депрессия – значения – 8 и 10 баллов соответственно.

У пациентов ОГ ни при II, ни при III тестах не зарегистрировано появления депрессии. Значения в среднем по группе составляли  $2,7 \pm 0,6$  баллов (II тест) и  $3,3 \pm 1,2$  (III тест) баллов, т.е. средний уровень был очень низким на протяжении 6 мес. с момента начала приема Сентора.

У пациентов КГ через 1 мес. после исходного тестирования значения в среднем по группе составляли  $4,5 \pm 1,0$  баллов, при этом у двух больных отмечалась субклиническая тревога, а при III тесте уровень депрессии по подшкале «D» вырос до  $6,0 \pm 1,7$  баллов, оставаясь в целом по группе в нормальном диапазоне

значения. Тем не менее, у 2 из 4 пациентов отмечена субклиническая депрессия.

Таким образом, степень выраженности АГ оказывает существенно влияние на показатели системы гемостаза (фибриноген) и воспаления (СРБ и ТНФ- $\alpha$ ). Под влиянием приема препарата Сентор (лозартан) наблюдался рост толерантности к физической нагрузке, нормализация среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД, улучшение показателей систолической и диастолической функции левого желудочка, локальной сократимости миокарда. При отсутствии воздействия на основные звенья патогенеза МС в течение 6 мес. наблюдается прогрессирование имевшихся исходно нарушений в системе гемостаза, снижение переносимости физической нагрузки, нарушений систолической и диастолической функции миокарда. У пациентов с МС распространенность депрессии достигает 47,7%, диагностировать ее лучше комплексно с использованием нескольких психометрических шкал. У больных, принимавших лозартан, через 1 и 6 мес. достигалось значительное снижение выраженности и распространенности депрессии, в то время как в контрольной группе распространенность депрессии оставалась высокой. Препарат Сентор, являясь метаболически нейтральным,

способствует существенному улучшению функционального состояния системы кровообращения и психоэмоционального статуса у пациентов с метаболическим синдромом и может использоваться для лечения АГ у этой категории больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазова И.И. Дислипидемии и их коррекция у больных стенокардией в сочетании с сахарным диабетом II типа: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.
2. Амбросова Т.Н., Ковалева О.В., Ащеулова Т.В. // Украинський кардіологічний журнал. – 2009. – № 5. – С. 61–65.
3. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. – М.: Медпресс, 2002. – 273 с.
4. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца (пер. с англ.) / V. Fuster et al. (eds.). – М.: Медицина, 2004. – Т. 1–2.
5. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: Медицина, 2000. – 521 с.
6. Бышевский А.Ш., Умутбаева М.К., Алборов Р.Г. Связь гемостаза с перикисным окислением липидов. – М.: Медкнига, 2003. – 96 с.
7. Колуэлл Дж. Сахарный диабет. Новое в профилактике и лечении (пер. с англ.). – М.: Бино, 2007. – 288 с.
8. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. – М.: Мед. информ. агентство, 2001. – 256 с.
9. Соколов Е.И., Зыкова А.А., Средняков А.В. Морфологическая характеристика миокарда при метаболическом синдроме // <http://disbak.ru>.
10. Стуров Н.В. Применение лозартана в кардиологической практике // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 1 (1). – С. 14–16.
11. Суджаева О.А., Суджаева С.Г., Казаева Н.А. и др. // Кардиология в Беларуси. – 2010/ – № 4 (11). – С. 108–118.
12. Эндокринология. Национальное руководство (ред. И.И. Дедов и др.). – М.: ГЭОТАР-М, 2008. – 1064 с.
13. Appleton C.P., Hatle L.K., Popp R.L. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1988. – Vol. 12, N 2. – P. 426–440.
14. Carney R.M., Freedland K.E., Rich M.W., Jaffe A.S. // Ann. Behav. Med. – 1995. – Vol. 17. – P. 142–149.
15. Coodnick P.J., Henry J.H., Buki V.M. // J. Clin. Psychiatry. – 1995. – Vol. 56, N 4. – P. 128–136.
16. Fava M., Abraham M., Pava J. et al. // Psychosomatics. – 1996. – Vol. 37. – P. 31–37.
17. Shiller N.B. // Circulation. – 1991. – Vol. 84 (suppl. 3). – P. 280.