

исследования показали, что у детей с нефропатией было повышено содержание ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, снижен уровень ХС ЛПВП, а также увеличен ИА (в 2 раза) у больных в стадии протеинурии по сравнению с показателями больных диабетом детей без данного осложнения ($p < 0,001$) и в меньшей мере по сравнению с данными детей с ДН в стадии микроальбуминурии ($p < 0,05$; табл. 3). Таким образом, уровни ХС ЛПВП и ИА могут служить дополнительными прогностическими критериями перехода ДН из стадии микроальбуминурии в стадию протеинурии. В целом полученные результаты свидетельствуют о мультифакториальном генезе ДН при СД1 и необходимости проведения не только коррекции гликемии, но и адекватной патогенетической терапии с учетом отмеченных нарушений в липидном обмене и системе протеолиза.

Выводы

1. Установлен вклад VNTR-полиморфизма гена NOS3, а также I/D-полиморфизма гена ACE и его продукта в развитие ДН у детей и подростков при СД1.
2. Повышенная активность КК плазмы крови играет роль на ранних стадиях развития нефропатии (гиперфункции). Увеличение активности АПФ при существенном угнетении α_1 -ПИ вносит вклад в развитие нефропатии на стадиях микроальбуминурии и протеинурии.
3. Полученные данные указывают на то, что одним из механизмов формирования ДН может быть наличие гиперлипидемии, которая проявляется повышением уровня ХС, ТГ, ХС ЛПНП и снижением ХС ЛПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Диабетология. — М., 2000.
2. Веремеенко К. Н. // Клин. мед. — 1985. — № 12. — С. 21—27.
3. Голиков П. П., Николаева Н. Ю. // Клин. лаб. диагн. — 1998. — № 1. — С. 11—13.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
5. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет": Метод. рекомендации. — М., 2002.
6. Древалъ А. В., Риманчук Г. В., Лосева В. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — № 2. — С. 3—5.
7. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб., 1995.
8. Кондратьев Я. Ю., Чугунова Л. А., Шамхалова М. Ш. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — Т. 44, № 4. — С. 12—15.
9. Кондратьева Е. И. Клинико-генеалогические и иммуно-метаболические механизмы формирования сахарного диабета типа 1 и его осложнений у детей и подростков и их значение в выборе стратегии реабилитации: Дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2001.
10. Нартикова В. Ф., Пасхина Т. С. // Вопр. мед. химии. — 1979. — № 4. — С. 494—499.
11. Пасхина Т. С., Кринская А. В. // Вопр. мед. химии. — 1974. — Т. 20, вып. 6. — С. 660—663.
12. Флейс Д. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций. — М., 1989.
13. Allison D. P. // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — Vol. 60. — P. 676—690.
14. Becker J. // J. D. F. Bulletin 3. — 1996. — Vol. 41. — P. 34—35.
15. Jacobsen P., Rossing K., Rossing P. et al. // Kidney Int. — 1998. — Vol. 53, N 4. — P. 1002—1006.
16. Lahiri D. K., Bye S., Nunberg J. I. et al. // J. Biochem. Biophys. Meth. — 1992. — Vol. 25. — P. 193—205.
17. Penno G., Chaturvedi N., Talmud P. J. et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, N 9. — P. 1507—1511.
18. Thompson G. A. Handbook of Hyperlipidemia. — 2nd Ed. — London, 1994.

Поступила 26.01.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.225.2.015.42

А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, Л. В. Смагина

ПЕРСПЕКТИВЫ ВЛИЯНИЯ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СИНДРОМА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО МЗ и СР РФ, Москва

Целью работы явилась оценка гипотензивной эффективности и метаболической нейтральности селективного агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина. Обследовано 30 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2. Средний возраст больных составил $52,43 \pm 4,65$ года, длительность сахарного диабета и артериальной гипертензии — $4,77 \pm 2,69$ и $6,93 \pm 2,98$ года соответственно, продолжительность исследования — 16 нед. Отмечено положительное влияние препарата на показатели суточного профиля АД: достоверное оптимальное снижение АД в течение суток на долгосрочной основе, достоверное снижение индекса нагрузки давлением, снижение исходно повышенной вариабельности и нормализация двухфазного профиля АД. Отмечено достоверное улучшение углеводного обмена: снижение уровня гликозилированного гемоглобина и уровня гликемии натощак, уменьшение уровня иммунореактивного инсулина натощак и постприандиально, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на чувствительность тканей к инсулину на уровне периферических тканей и печени. Отмечена достоверная тенденция к изменению качественного состава липидов крови за счет снижения атерогенных фракций липопротеидов и повышения уровня липопротеидов высокой плотности.

Физиотенз является высокоэффективным гипотензивным препаратом, который может быть рекомендован для лечения мягкой и умеренной артериальной гипертензии у больных с нарушениями, рассматриваемыми в рамках метаболического синдрома.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, гиперсимпатикотония, сахарный диабет типа 2, моксонидин

The study was undertaken to evaluate the antihypertensive effectiveness and metabolic safety of the selective imidazoline receptor agonist moxonidine. Thirty patients with mild and moderate arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus were examined. The patients' mean age was 52.43 ± 4.65 years. The history of diabetes mellitus and arterial hypertension averaged 4.77 ± 2.69 and 6.93 ± 2.98 years, respectively. The duration of the study was 16 weeks. The drug was found to have a positive effect on the 24-hour blood pressure (BP) profile: a long-term significant optimal lowering of BP during 12 hours, a significant reduction in the pressure load index, a decrease of the baseline greater variability, and normalization of a two-phase BP profile. There was a significant improvement of carbohydrate metabolism: a reduction in the level of glycosylated hemoglobin and fasting glycemia, a decrease in the fasting and postprandial immunoreactive insulin levels, which suggests the positive effect of the drug on tissue insulin sensitivity at the level of peripheral tissues and the liver. There was a significant tendency for changing the qualitative composition of blood lipids by lowering the atherogenic fractions of lipoproteins and by elevating the level of high-density lipoproteins. Physiotens is a highly effective antihypertensive drug that may be recommended for the treatment of mild and moderate arterial hypertension in patients with impairments considered within the metabolic syndrome.

Key words: insulin resistance, hypersympathicotonia, type 2 diabetes mellitus, moxonidine

Инсулинорезистентность представляется ведущим патогенетическим механизмом, лежащим в основе комплекса взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, а также регуляции АД и функции эндотелия, несущего ответственность за ускоренное развитие атеросклероза и высокую летальность от ИБС у больных сахарным диабетом типа 2 (СД2).

Висцеральное ожирение является одним из ключевых моментов развития синдрома инсулинорезистентности [10]. Избыточное отложение висцеральной жировой ткани сочетается с атерогенным липопротеиновым профилем сыворотки крови.

Выделяют так называемую атерогенную метаболическую триаду у пациентов с абдоминальным ожирением, которая включает в себя гиперинсулинемию, гипо- α -холестеринемию, высокий уровень мелких плотных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Доказано, что совокупность этих нарушений создает более высокую вероятность развития атеросклеротических поражений у больных с инсулинорезистентностью, чем известные традиционные факторы риска [9].

Жировая ткань висцеральной области обладает высокой метаболической активностью, в ней происходят процессы липогенеза и липолиза. Среди гормонов, участвующих в регуляции липолиза жировой ткани, ведущую роль отводят катехоламинам и инсулину.

Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к избыточному поступлению свободных жирных кислот (СЖК) в портальную систему и печень, что затрудняет связывание инсулина гепатоцитами, нарушает метаболический клиренс инсулина и в результате способствует системной гиперинсулинемии. Кроме того, избыточное поступление СЖК активизирует процессы глюконеогенеза, что приводит к увеличению продукции глюкозы печенью. Прямое поступление СЖК и других биологически активных субстанций, выделяющихся из жировой ткани в печень, является одним из патогенетических механизмов инсулинорезистентности [13].

СЖК, поступающие в системный кровоток, нарушают функцию инсулиновых рецепторов и усугубляют инсулинорезистентность — так называемый эффект липотоксичности.

Избыточное высвобождение СЖК, являющихся субстратами для синтеза триглицеридов (ТГ), приводит к увеличению продукции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) — основных

транспортёров ТГ. В то же время элиминация ЛПОНП и ЛПНП в условиях инсулинорезистентности снижена вследствие уменьшения активности липопротеидлипазы и печеночной триглицеридлипазы. Результатом этого является увеличение продолжительности циркуляции атерогенных липопротеидов. Уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) снижается, так как для их образования необходимы апопротеины и фосфолипиды, высвобождающиеся из ЛПОНП и ЛПНП в процессе их липолиза.

Ассоциирующиеся с инсулинорезистентностью нарушения обмена и транспорта липидов касаются изменений не только количества липопротеидных частиц, но и их физико-химических свойств, состава и функциональной активности [4]. В условиях инсулинорезистентности происходят изменения в составе ЛПНП, в которых повышается содержание белка и уменьшается количество эфиров холестерина (ХС). В результате формируются более мелкие и плотные ЛПНП, характеризующиеся высокой степенью атерогенности.

Хроническая гипергликемия также вносит вклад в формирование качественных изменений липопротеидов, способствующих повышению их атерогенности. Гликозилирование ЛПНП ведет к нарушению их взаимодействия с апоВ, Е-рецепторами клетки, замедлению катаболизма и как следствие к развитию гиперлипидемии и гиперхолестеринемии [14]. Гликозилирование же ЛПВП ведет к ускорению их катаболизма и как следствие к развитию гипо- α -липидемии [14]. Кроме того, конечные продукты гликозилирования являются самостоятельными атерогенными факторами, поскольку способствуют повышению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, активации хемотаксиса моноцитов/макрофагов в артериальную стенку, пролиферации гладкомышечных клеток. Таким образом, гликозилированные липопротеиды следует рассматривать как атерогенную модификацию [5].

Артериальная гипертензия (АГ) является частым спутником комплекса метаболических нарушений, рассматриваемых в рамках синдрома инсулинорезистентности. Ее возникновение связывают с ростом активности центральных ядер симпатической нервной системы под воздействием гиперинсулинемии, компенсаторно возникающей на фоне снижения чувствительности тканей к инсулину. Симпатическая стимуляция сердца (увеличение сердечного выброса), сосудов (вазоконстрикция) и

почек (повышение реабсорбции натрия) приводит к появлению АГ.

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что АГ может вносить вклад в развитие и поддержание инсулинорезистентности. Длительное повышение симпатической активности в скелетной мускулатуре вызывает разреженность плотности артериол и капиллярной сети мышц. Ухудшение кровотока в скелетных мышцах, являющихся главным потребителем глюкозы, приводит к снижению транспорта глюкозы в мышцах и дальнейшему нарастанию инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии.

В выборе антигипертензивных препаратов для лечения метаболического синдрома следует учитывать влияние на обмен веществ. Предпочтение следует отдавать метаболически нейтральным препаратам, улучшающим метаболические показатели, а в идеале влияющим на механизмы развития метаболического синдрома.

Патогенетически обоснованным представляется применение в качестве антигипертензивных препаратов центрального действия, блокирующих центральные механизмы активации симпатической нервной системы. Эти препараты, снижая центральную гиперсимпатикотонию, способны уменьшить активность ренин-ангиотензиновой системы и снизить инсулинорезистентность. Широкий спектр побочных эффектов ограничивал применение центральных препаратов "старой" генерации (метилдопа, клонидин). Препараты "новой" генерации обладают хорошей переносимостью, выраженной гипотензивной эффективностью и способностью воздействовать на ключевые механизмы возникновения и поддержания АГ, индуцированной гиперсимпатикотонией.

Агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов оказывают высокоизбирательное центральное симпатолитическое действие. Механизм антигипертензивного действия агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов связан со снижением миокардиальных и почечных симпатических барорефлекторных реакций, а также с повышением парасимпатической барорефлекторной чувствительности миокарда.

Представляем собственные результаты применения селективного агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина у больных мягкой и умеренной АГ, ассоциированной с СД2.

Целью настоящего исследования являлась оценка гипотензивной эффективности и метаболической нейтральности селективного агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (физиотенз, "Solvay Pharma", Германия) у пациентов с мягкой и умеренной АГ, ассоциированной с СД2, в течение 16 нед активного лечения.

Материалы и методы

Проведено динамическое наблюдение и лечение 30 больных АГ, характеризующихся стойким повышением АД, требующим постоянной гипотензивной терапии и ассоциированным с СД2. Среди больных было 5 мужчин и 25 женщин в возрасте от 43 до 62 лет (средний возраст $52,43 \pm 4,65$ года) с

длительностью СД2 от 2 до 13 лет (в среднем $4,77 \pm 2,69$ года) и АГ от 2 до 13 лет (в среднем $6,93 \pm 2,98$ года). Пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Средний уровень гликозилированного гемоглобина ($Hb A_{1c}$) составил $7,41 \pm 1,25\%$.

Исходное среднее по группе систолическое АД клиническое ($САД_{кл}$) составило $159,8 \pm 6,2$ мм рт. ст., диастолическое АД клиническое ($ДАД_{кл}$) — $93,4 \pm 5,47$ мм рт. ст.

Критериями исключения из исследования являлись симптоматическая гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 мес, стенокардия напряжения III–IV функционального класса, почечная и печеночная недостаточность.

Ожирение диагностировали с использованием индекса массы тела (ИМТ), определяемого как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. ИМТ 25–29,9 $кг/м^2$ соответствует ожирению I степени, 30–40 $кг/м^2$ — ожирению II степени, более 40 $кг/м^2$ — III степени. Для оценки типа распределения подкожного жирового слоя использовали отношение окружности талии (ОТ), измеренной на уровне пупка, к окружности бедер (ОБ), измеренной на уровне подвздошного гребня. Критериями висцерального ожирения считали $ОТ \geq 92$ см, $ОТ/ОБ \geq 1,0$ для мужчин и $ОТ \geq 88$ см, $ОТ/ОБ \geq 0,85$ для женщин.

Все пациенты имели ИМТ, превышающий нормальные значения. Средний показатель ИМТ составил $32,27 \pm 4,40$ $кг/м^2$. Ожирение I степени было у 33,33%, II — у 60%, III — у 6,66% больных. Висцеральное ожирение диагностировано у 86,66%. Средний показатель ОТ у женщин составил $100,97 \pm 7,82$ см, у мужчин — $110,6 \pm 9,41$ см, отношение $ОТ/ОБ$ у женщин — $0,91 \pm 0,06$ см, у мужчин — $0,97 \pm 0,04$ см.

Содержание глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом натошак и через 2 ч после стандартной углеводной нагрузки 3 хлебными единицами (эквивалентны 45 г углеводов и 9 г белка).

Уровень $Hb A_{1c}$ определяли методом жидкостной катионообменной хроматографии под низким давлением на автоматическом анализаторе "Diastat" фирмы "Bio-Rad" (США).

Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли натошак и постпрандиально в сыворотке венозной крови радиоиммунологическим методом с набором реактивов "Рио-ИНС-ПГ- ^{125}I " (Республика Беларусь). Согласно "нормативам" использованной в работе методики, концентрацию ИРИ натошак считали нормальной, если она не превышала 25,0 мкЕд/мл. Предельные "нормативные" величины для постпрандиального уровня инсулина соответствовали 28,15 мкЕд/мл (данные предложены Ю. В. Зиминим [1]).

Для оценки степени резистентности к инсулину использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment — HOMA) с определением показателя HOMA-R, разработанную D. Matthews [1].

Содержание общего ХС (ОХС), ТГ, α -ХС определяли в сыворотке крови, взятой после 12-часового голодания, на анализаторе Metrolab 2300 (Франция), ЛПОНП и ЛПНП — расчетным методом по W. Friedwald и соавт. [6].

Клиническое АД определяли как среднее 3 измерений АД ртутным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха через 24–26 ч после приема препарата [12]. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли исходно и через 16 нед терапии с помощью системы суточного мониторирования ДОН МД-01 (ЗАО "Медиком", Москва). Установку монитора осуществляли между 9 и 10 ч. регистрацию АД производили с интервалом 15 мин днем и 30 мин во время сна. Периоды бодрствования и сна устанавливали индивидуально. Длительность мониторирования составляла 24–26 ч. Оценивали следующие показатели: усредненные значения САД и ДАД за 3 временных периода: 24 ч (САД_{24} , ДАД_{24}), день ($\text{САД}_д$, $\text{ДАД}_д$) и ночь ($\text{САД}_н$, $\text{ДАД}_н$); "нагрузку давлением" по индексу времени (ИВ) как процент величин АД выше пороговых значений: 140/90 мм рт. ст. для дня и 120/80 мм рт. ст. для ночи; вариабельность АД (ВАР) как стандартное отклонение от средней величины (день, ночь); о выраженности суточного ритма (СР) АД судили по степени ночного снижения (СНС) САД, рассчитанной по разнице между средними величинами САД за день и ночь, отнесенной к средним дневным величинам САД (в %). На нормальный СР указывали значения СНС САД, равные 10–20%. При СНС САД < 10% пациенты классифицировались как "non-dippers" (имеющие недостаточное снижение ночного САД_н), при СНС САД < 0% — как "night-peakers" (устойчивое повышение АД в ночные часы) [2, 7].

Критерием эффективности антигипертензивной терапии по клиническому АД считали снижение ДАД на 10 мм рт. ст. от исходного, а целевым уровнем — ДАД < 85 мм рт. ст. [3]; по данным СМАД — снижение среднесуточного ДАД на 5 мм рт. ст. и более от исходного, а в качестве целевого принимали уровень 140/90 мм рт. ст. для дневных и 125/75 мм рт. ст. для ночных часов [2].

Исследование являлось открытым, последовательным с титрованием дозы. До включения в исследование все пациенты прошли курс обучения в школе для больных СД, в ходе которого получили необходимые знания по режиму питания и физических нагрузок, навыки по самоконтролю глюкозы крови и АД, сведения о возможных острых и отдаленных осложнениях диабета. Терапия СД оставалась неизменной в течение всего периода наблюдения.

За 14 дней до включения в исследование на добровольной основе пациенты не принимали гипотензивные препараты. После выполнения предусмотренных протоколом исследований все больные получали селективный агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин (физиотенз, "Solvay Pharma", Германия) в стартовой дозе 0,2 мг однократно в сутки, после завтрака. При недостаточном гипотензивном эффекте через 2 нед дозу препарата увеличивали до 0,4 мг/сут с прежней кратностью приема. При необходимости использования более

0,4 мг препарата его давали в 2 приема. Максимальная использованная доза 0,6 мг/сут.

Статистическую обработку полученных в ходе исследования результатов осуществляли с помощью программы Microsoft Excel 7.0 с использованием вложенного пакета статистической обработки данных; результаты представлены в виде $M \pm \text{STD}$, где M — выборочное среднее, STD — выборочное стандартное отклонение. Достоверность различий определяли с помощью t -критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Исследование завершили 28 пациентов. Отмечено 2 случая возникновения побочных эффектов, что потребовало отмены препарата.

У большинства (71,45%) пациентов хороший гипотензивный эффект был достигнут при приеме 0,4 мг моксонидина 1 раз в сутки, 14,38% пациентов получали моксонидин в суточной дозе 0,2 мг, у 14,38% больных в связи с недостаточным гипотензивным эффектом потребовалось увеличение дозы до 0,6 мг моксонидина в сутки.

На фоне терапии наблюдали достоверное снижение клинического АД: $\text{САД}_{\text{кл}}$ $137,8 \pm 2,7$ мм рт. ст. ($\Delta \text{САД}_{\text{кл}} = -22$ мм рт. ст.; число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,01$), $\text{ДАД}_{\text{кл}}$ $84,7 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($\Delta \text{ДАД}_{\text{кл}} = -8,7$ мм рт. ст.; число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,01$) (рис. 1). На основании исследования динамики показателей суточного профиля АД при мониторировании установлено стабильное, равномерное снижение АД в течение суток на фоне терапии препаратом. Через 16 нед терапии достигнуто достоверное снижение значения САД и ДАД в дневные и ночные часы, а также в целом за сутки. Снижение $\Delta \text{САД}_{24}$ составило -10,70 мм рт. ст. (число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,001$), $\Delta \text{ДАД}_{24} = -5,03$ мм рт. ст. (число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,02$). Отмечалось достоверное снижение САД_д ($\Delta \text{САД}_д = -9,48$ мм рт. ст., число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,02$) и САД_н ($\Delta \text{САД}_н = -10,39$ мм рт. ст., число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,02$), а также ДАД_д ($\Delta \text{ДАД}_д = -4,94$ мм рт. ст., число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,02$) и ДАД_н ($\Delta \text{ДАД}_н = -5,50$ мм рт. ст., число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,05$) (см. таблицу).

Через 8 нед терапии физиотензом в половине случаев достигнуто целевое АД (50%), хороший гипотензивный ответ (снижение ДАД на 5 мм и/или

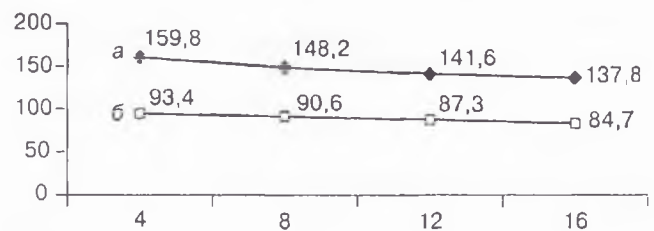


Рис. 1. Динамика клинического АД (в мм рт. ст.) при приеме физиотенза.

а — САД; б — ДАД. Здесь и на рис. 2 по осям абсцисс — недели лечения.

Динамика показателей суточного профиля АД на фоне терапии физиотензом

Показатель	До лечения (n = 30)	После лечения (n = 28)
САД ₂₄ , мм рт. ст.	137,20 ± 12,71	126,50 ± 11,91 ^{*4}
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	82,53 ± 7,33	77,50 ± 5,21 ^{**}
ИБ САД, %	43,97 ± 18,39	21,83 ± 15,41 ^{***}
ИБ ДАД, %	26,58 ± 16,87	15,15 ± 13,75 ^{**}
СНС САД, %	8,20 ± 6,83	10,47 ± 3,89 [*]
СНС ДАД, %	10,78 ± 8,55	12,94 ± 4,27
ВАР САД ₂₄ , мм рт. ст.	15,41 ± 3,22	13,37 ± 2,25 ^{**}
ВАР ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	11,26 ± 3,69	9,51 ± 1,51 [*]
САД _н , мм рт. ст.	138,83 ± 12,71	129,36 ± 12,41 ^{**}
ДАД _н , мм рт. ст.	84,33 ± 7,58	79,39 ± 6,20 ^{**}
ИБ САД _н , %	38,36 ± 15,72	17,59 ± 9,26 ^{4*}
ИБ ДАД _н , %	33,18 ± 20,90	15,32 ± 10,27 ^{**}
ВАР САД _н , мм рт. ст.	14,99 ± 2,89	12,58 ± 2,65 ^{***}
ВАР ДАД _н , мм рт. ст.	11,22 ± 2,65	8,49 ± 2,09 ^{4*}
САД _д , мм рт. ст.	128,50 ± 15,65	118,11 ± 11,66 ^{**}
ДАД _д , мм рт. ст.	74,97 ± 8,07	69,46 ± 5,96 [*]
ИБ САД _д , %	53,17 ± 19,88	27,27 ± 12,31 ^{4*}
ИБ ДАД _д , %	35,72 ± 19,85	19,90 ± 14,17 ^{4*}
ВАР САД _д , мм рт. ст.	13,24 ± 4,91	10,90 ± 2,42 [*]
ВАР ДАД _д , мм рт. ст.	11,00 ± 3,03	8,19 ± 2,49 ^{4*}

Примечание. Звездочки — достоверность различий с исходными данными: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,02$; *** — $p < 0,01$; ^{4*} — $p < 0,001$.

САД на 10 мм рт. ст.) отмечен в 64,8% случаев. К концу исследования частота достижения целевого АД составила 64,28%, а хорошего гипотензивного ответа — 96,42% (рис. 2).

Произошло статистически значимое снижение ЧСС с $86,20 \pm 10,76$ до $81,29 \pm 6,70$ в минуту (число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,05$).

На фоне терапии физиотензом произошла достоверная нормализация ИВ САД и ДАД в дневные и ночные часы. В частности, ИВ САД и ДАД за сутки к концу терапии уменьшились на 50,3% ($p < 0,001$) и 43% ($p < 0,02$) соответственно.

О выраженности антигипертензивного эффекта препарата свидетельствует факт нормализации ВАР САД и ДАД. Исходно нарушенная ВАР САД и ДАД за сутки выявлена у 50 и 40% пациентов соответственно. В ходе наблюдения в среднем по группе отмечено достоверное уменьшение ВАР САД и ДАД за сутки с их нормализацией у 73,3% ($p < 0,02$) и 91,6% ($p < 0,05$) пациентов соответственно, имевших исходно повышенную ВАР. У больных с исходно нормальным значением ВАР она существенно не изменилась.

Недостаточная СНС АД и ночная гипертензия у больных АГ являются неблагоприятными прогностическими факторами независимо от уровня АД в ночные часы и ассоциируются с увеличением индекса массы левого желудочка, ранним поражением экстракраниальной части сонных артерий по сравнению с пациентами с устойчивым СР или нормальным снижением АД ночью [8]. Средняя по группе СНС САД составила $7,61 \pm 5,21$ мм рт. ст. На фоне 16-недельной терапии отмечено увеличение СНС САД с $8,20 \pm 6,83$ до $10,47 \pm 3,89$ мм рт. ст. (число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,03$) и СНС ДАД с $10,78 \pm 8,55$ до $12,94 \pm 4,27$ мм рт. ст.

(число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,06$). Индивидуальный анализ СР АД показал, что у большинства пациентов (66,6%) исходно определялся нарушенный СР АД, так, 75% классифицировались как "non-dippers", 20% — как "night-peakers", 5% — как "over-dippers". На фоне терапии в группе больных с исходно нормальным СР отмечено сохранение достаточного уровня АД в ночное время, у пациентов с исходно низким суточным индексом ("non-dippers") снижение АД в ночные часы стало более выраженным — число "dippers" увеличилось с 33,3 до 64,2%. Снижение АД, сочетающееся с нормализацией СР АД, обеспечивает больным АГ дополнительную органопroteкцию.

На фоне приема физиотенза в течение всего времени исследования пациенты сохраняли стабильный контроль гликемии. Случаев гипогликемии не зафиксировано. ИМТ, ОТ и отношение ОТ/ОБ на фоне терапии достоверно не изменились: с $32,27 \pm 4,40$ до $31,13 \pm 5,7$ (ИМТ = -0,70; $p > 0,05$), со $100,97 \pm 7,82$ до $98,39 \pm 8,44$ (ОТ = -2,57; $p > 0,05$) и с $0,91 \pm 0,06$ до $0,88 \pm 0,16$ (ОТ/ОБ = -0,04; $p > 0,05$) соответственно.

Через 16 нед терапии моксонидином достоверно уменьшился уровень гликемии натощак с $7,51 \pm 1,52$ до $6,82 \pm 0,69$ ммоль/л (число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,05$), а также постпрандиальный уровень гликемии с $9,6 \pm 1,68$ до $9,2 \pm 1,38$ ммоль/л (число степеней свободы $df = 27$; $p > 0,05$). Уровень Hb A_{1c} достоверно уменьшился на 9,8% — с $7,41 \pm 1,25\%$ исходно до $6,68 \pm 0,77\%$ к концу терапии (Δ Hb A_{1c} = -0,73, число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,02$).

Базальная гиперинсулинемия исходно диагностирована у 40% больных, на фоне 16-недельной терапии моксонидином нормализация уровня ИРИ натощак отмечена у 66,6%. Снижение уровня ИРИ натощак составило 29,4% — с $22,39 \pm 9,69$ до $15,81 \pm 7,42$ мкед/мл (число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,01$). Постпрандиальную гиперинсулинемию исходно имели 93,3% пациентов. К концу терапии уровень ИРИ через 2 ч после завтрака нормализовался у 39,3% пациентов. Снижение постпрандиальной инсулинемии в ходе терапии составило 24,8% — с $47,67 \pm 16,76$ до $35,82 \pm 18,30$

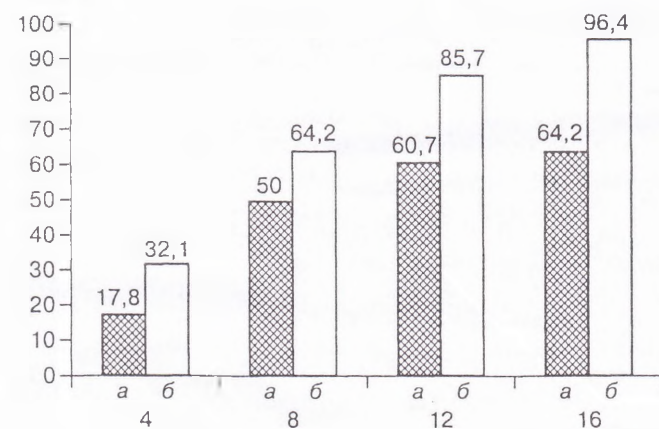


Рис. 2. Динамика достижения целевого АД и хорошего гипотензивного ответа на терапию физиотензом (в %).

а — достижение целевого АД; б — хороший ответ на терапию.

мкед/мл к концу терапии (число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,01$).

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что инсулин оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в гладкомышечных клетках, пролиферацию фибробластов, активацию свертывающей системы крови, снижение активности фибринолиза. Снижение выраженности гиперинсулинемии способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

С целью оценки степени резистентности к инсулину изучали показатель НОМА-R. Отмечено достоверное снижение показателя НОМА-R на 39,4% — с $7,36 \pm 2,90$ до $4,46 \pm 2,44$ (число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о снижении инсулинорезистентности на уровне периферических тканей и печени на фоне 16-недельной терапии моксонидином.

Результатом сочетанного положительного влияния препарата является увеличение числа пациентов, соответствующих критериям компенсации углеводного обмена, с 26,66 до 35,71%, субкомпенсации — с 20 до 32,14%, сокращение количества декомпенсированных пациентов с 53,33 до 32,14%.

Исходно нарушения липидного обмена имели 66,66% включенных в исследование пациентов. Преобладали смешанные типы дислипидемии. Так, увеличение уровня ЛПНП и ОХС (дислипидемия типа IIa по Фридрксону) отмечено у 40% больных, сочетанное увеличение уровня ЛПНП, ЛПОНП, ОХС, ТГ (дислипидемия типа IIb) — у 26,66%, специфический вариант атерогенной диабетической дислипидемии (гипертриглицеридемия, увеличение уровня ЛПНП, снижение содержания ЛПВП) — у 16,66%.

На фоне 16-недельной гипотензивной терапии моксонидином отмечено значимое улучшение липидного обмена. Уменьшилось содержание ТГ с $2,09 \pm 0,87$ до $1,49 \pm 0,93$ ммоль/л ($\Delta = -0,59$, число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,05$) и ЛПОНП с $0,95 \pm 0,39$ до $0,66 \pm 0,46$ ($\Delta = -0,29$; число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,05$), что может быть связано с увеличением чувствительности тканей к инсулину и со снижением гиперинсулинемии, которые в значительной степени определяют метаболизм этих липидов в организме (рис. 3).

Мы наблюдали достоверное снижение уровня ОХС с $5,91 \pm 1,12$ до $4,28 \pm 1,89$ ммоль/л ($\Delta = -1,63$, число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,01$) и его основной транспортной единицы — ЛПНП с $3,95 \pm 1,06$ до $2,06 \pm 1,77$ ммоль/л ($\Delta = -1,89$, число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,01$). Вероятно, это связано с улучшением катаболизма ЛПНП за счет повышения их комплементарности с апоВ, Е-рецепторами клетки, ожидаемого при уменьшении гликозилирования [14].

Достоверно увеличился уровень ЛПВП с $1,01 \pm 0,28$ до $1,47 \pm 0,43$ ммоль/л ($\Delta = 0,46$, число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,001$). Это явилось следствием, во-первых, увеличения количества необходимых для синтеза ЛПВП субстратов (апопротеинов и фосфолипидов), высвободившихся из ЛПОНП и ЛПНП в процессе их липолиза, во-вто-

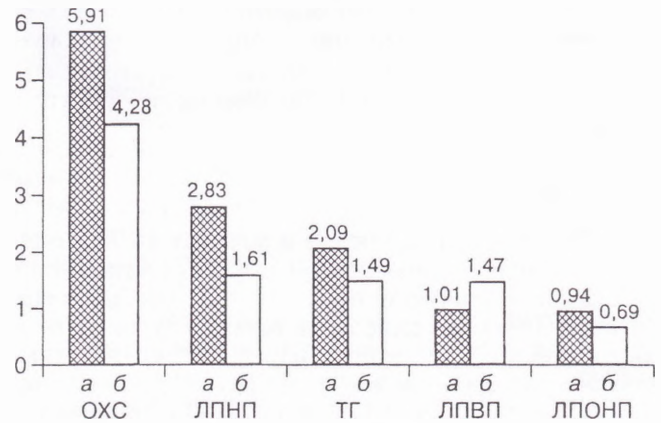


Рис. 3. Влияние препарата на липидный обмен.

По оси ординат — содержание липидов (в ммоль/л). а — до лечения; б — через 16 нед. лечения.

рых, снижения катаболизма ЛПВП, что ожидаемо при улучшении углеводного обмена за счет снижения уровня гликозилирования [5].

Снижение уровней ОХС, ЛПНП, а также повышение содержания ЛПВП нашло отражение в уменьшении отношений, используемых для оценки риска атерогенности. Так, риск атерогенности по Климову уменьшился на 33,2%, риск ИБС ОХС/ЛПВП — на 50,8%, риск ИБС ЛПНП/ЛПВП — на 62,9%.

Достоверно уменьшился уровень апоВ-белка, являющегося компонентом всех классов атерогенных липопротеидов; его средний уровень через 16 нед. терапии составил $1,01 \pm 0,21$ г/л ($\Delta = -0,28$, число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,001$). Кроме того, увеличилось содержание апоА-белка с $1,54 \pm 0,28$ до $1,78 \pm 0,40$ г/л ($\Delta = 0,24$, число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,05$) — основного белкового компонента ЛПВП.

Известно, что существует взаимосвязь между уровнем аполипопротеидов и риском коронарного атеросклероза: обратная для апоА и прямая для апоВ. Отношение апоА1/апоВ считается наиболее чувствительным показателем атерогенности липопротеидов. На фоне терапии мы наблюдали увеличение отношения апоА1/апоВ с $1,27 \pm 0,46$ до $1,84 \pm 0,67$ ($\Delta = 0,56$, число степеней свободы $df = 27$; $p < 0,01$), что следует интерпретировать как снижение коронарного риска.

В целом отмечена хорошая переносимость препарата. Наблюдали 1 случай аллергической реакции в виде гиперемии кожи лица и шеи, сопровождавшейся зудом, что потребовало отмены препарата. Одна пациентка отказалась от участия в исследовании в связи с возникновением сильных головных болей на фоне приема препарата.

Данные исследования свидетельствуют о том, что терапия моксонидином способна существенно улучшить метаболические показатели. При сочетании АГ с метаболическими нарушениями антигипертензивный эффект моксонидина подкрепляется повышением чувствительности периферических тканей и печени к действию инсулина, что находит отражение в улучшении углеводного и липидного обмена и как следствие в снижении риска развития

сердечно-сосудистых осложнений. Все это делает агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов препаратом выбора при лечении мягкой и умеренной АГ, ассоциированной с метаболическими нарушениями.

Выводы

1. Терапия физиотензом в течение 16 нед оказывает многоплановое корригирующее влияние на показатели суточного профиля АД: обеспечивает оптимальное снижение АД в течение суток на долгосрочной основе; нормализует индекс нагрузки давлением в дневное и ночное время; снижает исходно повышенную ВАР САД и ДАД в течение суток; нормализует нарушенный двухфазный профиль АД.

2. Эффективность антигипертензивного лечения физиотензом по клиническим показателям АД и данным суточного профиля АД составляет 96,4%, достижение целевого АД к концу терапии — 64,2%.

3. На фоне терапии препаратом сохранялся стабильный контроль гликемии, отмечено положительное влияние препарата на показатели, характеризующие углеводный обмен (снижение уровня гликемии натощак и постпрандиально, снижение уровня Hb A_{1c}).

4. На фоне терапии отмечено снижение выраженности гиперинсулинемии натощак и постпрандиально с нормализацией этих показателей у 66,6 и 39,3% соответственно.

5. Физиотенз способствует уменьшению инсулинорезистентности на уровне периферических

тканей и печени (снижение показателя НОМА-R составило 39,4%).

6. На фоне терапии препаратом отмечено положительное влияние на липидный спектр крови, что способствует снижению атерогенного потенциала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зимин Ю. В., Родоманченко Т. В., Бойко Т. А. и др. // Клин. вестн. — 1997. — № 4. — С. 20–23.
2. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Под ред. В. С. Моисеева. — М., 1999.
3. Рогоза А. Н., Никольский В. П., Ощепкова Е. В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы) / Под ред. Г. Г. Арабидзе, О. Ю. Атькова. — М., 1997.
4. Томпсон Г. Р. Руководство по гиперлипидемии. — 1991. — С. 85.
5. Baynes J. W. // Diabetes. — 1991. — Vol. 40. — P. 405–412.
6. Friedwald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. // Clin. Chem. — 1972. — Vol. 18. — P. 499–509.
7. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension // J. Hypertens. — 1999. — Vol. 17, N 2. — P. 151–183.
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 253–259.
9. Laakso M. et al. // Cardiovasc. Risk Factors. — 1993. — Vol. 3. — P. 44–49.
10. Lebovitz H. // Acta Med. Scand. — 1992. — Vol. 723. — Suppl. — P. 45–51.
11. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
12. Parati G., Pomidossi G., Albini F. et al. // J. Hypertens. — 1987. — Vol. 5. — P. 93–98.
13. Reaven G. M., Laws A. Insulin Resistance. The Metabolic Syndrome X. — Clifton, 1999.
14. Witztum J. L., Mahoney E. M., Branks M. J. et al. // Diabetes. — 1982. — Vol. 31. — P. 283–291.

Поступила 05.05.04

♦ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© Н. Ю. СВИРИДЕНКО, 2005

УДК 616.441-003.822-036.21-036.1

Н. Ю. Свириденко

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АВТОНОМИЯ ПРИ ЭНДЕМИЧЕСКОМ ЗОБЕ

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Йоддефицитными заболеваниями (ЙДЗ), по определению ВОЗ, обозначаются все патологические состояния, развивающиеся в популяции в результате йодного дефицита, которые могут быть предотвращены при нормализации потребления йода. Наиболее распространенным проявлением йодной недостаточности является эндемический зоб. Развитие зоба длится годами, приводя с течением времени к образованию узлов и функциональным нарушениям щитовидной железы (ЩЖ).

По современным представлениям, в условиях йодного дефицита ЩЖ находится под влиянием хронической гиперстимуляции, основной причиной которой является снижение интратиреоидного пула йода. Под действием ТТГ и внутриклеточных ростовых факторов тиреоидные клетки начинают

расти и размножаться, что приводит к формированию на первом этапе диффузного зоба. В зобно-измененной ЩЖ тиреоциты, обладающие наивысшей пролиферативной активностью, будут в большей степени, чем остальные клетки, отвечать на стимуляцию и более активно размножаться, образуя группы клеток, отличные от окружающей ткани, или узлы. С течением времени в результате соматических мутаций часть узлов приобретает способность функционировать автономно, т. е. независимо от ТТГ. В связи с этим опасность узлового зоба заключается в высоком риске развития функциональной автономии ЩЖ по мере прогрессирования заболевания. Известно, что в районах с недостаточным потреблением йода частота автономных образований в ЩЖ значительно выше, чем в тех,