



¹ Областной офтальмологический диспансер, г. Тюмень

² Областной реабилитационный центр, г. Тюмень

³ Тюменский кардиологический научный центр

Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса у коморбидного пациента

Т.Н. Малишевская¹, О.Л. Маркина², Е.П. Самойлова³

Адрес для переписки: Татьяна Николаевна Малишевская, malishevskoff@ya.ru

В статье рассматривается клинический случай коморбидной пациентки, которая длительно наблюдается у врачей нескольких специальностей – офтальмолога, невролога, кардиолога. Проанализирована эффективность препарата Танакан с позиции влияния проводимой терапии на эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс.

Ключевые слова: коморбидность, полипрагмазия, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, Танакан

Актуальность

Продолжительность жизни населения увеличивается. Как следствие, все больше появляется пациентов, страдающих несколькими хроническими заболеваниями, требующими постоянного приема лекарственных средств. Для описания подобного состояния используют различные термины: «сопутствующая патология», «сочетанная патология», «комбинированная патология», «полипатия». Для описания влияния нескольких заболеваний на исход основного заболевания у пациента или группы пациентов в иностранной литературе чаще применяются понятие коморбидности. В клинической практике врача нередко имеют место случаи, когда имеющиеся хронические за-

болевания усугубляют друг друга [1–18].

На этапе первичной медицинской помощи пациенты с несколькими заболеваниями скорее правило, чем исключение. Приоритетным проектом второго десятилетия XXI в., согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, являются профилактика и лечение хронических заболеваний, направленные на улучшение качества жизни населения. Распространенность и структуру коморбидности изучают, как правило, на основании анализа историй болезни, амбулаторных карт пациентов, документации, имеющейся у семейных врачей или хранящейся в страховых компаниях либо архивах пансионатов для престарелых. Статистические данные

о коморбидной патологии, основанные на результатах патологоанатомических вскрытий, лишены субъективизма [19].

В большинстве рандомизированных крупномасштабных клинических исследований участвовали пациенты с отдельной рафинированной патологией. Коморбидность служила критерием исключения. Именно поэтому исследования, посвященные оценке сочетания отдельных заболеваний, без единого комплексного научного подхода к оценке коморбидности оставляют пробел в клинической практике.

Современные практикующие клиницисты не готовы к работе с коморбидными пациентами, поскольку отсутствуют компьютерные программы и руководства, определяющие оптимальные схемы медикаментозного воздействия при коморбидных состояниях. Основная нагрузка ложится на терапевтов. Их решения, касающиеся выбора терапии, часто носят интуитивный характер и сводятся к полипрагмазии [20–22].

Согласно данным многоцентровых клинических исследований, в патогенезе многих хронических заболеваний важную роль играют нарушения вазомоторной функции сосудистого эндотелия, в ре-



зультате чего нарушается универсальный механизм регулирования сосудистого тонуса [23–33]. Дисбаланс эндотелиальных вазоконстрикторных и вазодилататорных медиаторов приводит к патологической констрикции, расстройству микроциркуляции и повышению проницаемости сосудистой стенки [33–49]. Сказанное особенно касается пожилых пациентов, у которых патологические процессы развиваются на фоне морфологических, структурных и функциональных инволюционных изменений.

Наиболее мощным среди эндотелиальных вазодилататоров считается оксид азота (NO), среди констрикторов – эндотелин-1 (ЭТ-1). У пожилых коморбидных пациентов в результате усиленной констрикции, обусловленной дисбалансом уровня вазотонических биоэффекторов и изменением чувствительности воспринимающих структур эндотелия к этим медиаторам, может возникнуть и усугубиться ишемическое повреждение различных структур организма. В результате течение любого хронического заболевания, будь то артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), дисциркуляторная энцефалопатия, первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), а также иных коморбидных заболеваний в совокупности может стать более тяжелым. В то же время одной из причин деструктивных изменений при этих заболеваниях считается свободно-радикальное окисление. Главная причина негативных последствий таких нарушений – образование при неполном восстановлении кислорода высокорекреационных, а значит, токсичных свободных радикалов или генерирующих их продуктов [50]. Физиологическая антиоксидантная система, включающая систему внутриклеточных ферментных систем, противодействующих окислительному стрессу и обезвреживающих активных формы кислорода, у пожилых пациентов с множеством коморбидных заболеваний в различных фазах и стадиях в полном объеме

не функционирует. Этот механизм может работать только в условиях адекватного кислородного баланса организма, то есть в отсутствие гипоксии [51].

Необходимо помнить, что следствием коморбидности нередко становится полипрагмазия, то есть одновременное назначение множества лекарственных препаратов, что делает невозможным контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты пациентов и снижает приверженность лечению.

Изменения фармакодинамики у пожилых лиц, связанные с возрастной инволюцией органов, невозможность оценки побочных эффектов при назначении большого количества лекарственных средств, когда высока вероятность системных эффектов в условиях полиморбидности, требуют разработки эффективных подходов к фармакотерапии коморбидных пациентов. Врачи не всегда принимают во внимание побочные эффекты ряда препаратов, поскольку расценивают их как проявление одного из факторов коморбидности, и назначают еще больше лекарственных средств, замыкая тем самым порочный круг.

Одновременное лечение нескольких заболеваний требует строгого анализа сочетаемости препаратов и досконального соблюдения правил рациональной фармакотерапии [50–55]. Рациональной считается терапия, когда используемые препараты характеризуются многообразием фармакологических эффектов: антиоксидантным, вазорегулирующим, нейропротективным, антигипоксантичным, метаболическим [54]. Одним из таких препаратов признан стандартизованный экстракт растительного сырья *Ginkgo biloba* EGb761 Танакан. Его сложное комплексное фармакологическое воздействие на процессы обмена веществ, приводящее к нормализации метаболических процессов на клеточном уровне, обусловлено содержанием 22,0–26,4% флавоноидных соединений и 5,4–6,6% терпеновых лактонов (гинкголиды А, В, С, J и билобалид) [56, 57].

Целью данной работы стал анализ клинического случая (коморбидная пациентка длительно наблюдается у врачей нескольких специальностей – офтальмолога, невролога, кардиолога), а также оценка эффективности препарата Танакан с позиции влияния проводимой терапии на эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс.

Материал и методы исследования

Пациентка А., 1947 г.р., в течение 16 лет состоит на диспансерном учете у офтальмолога в ГАУЗ ТО «Областной офтальмологический диспансер» с диагнозом ПОУГ развитой степени со стабилизированным после реоперации и на фоне приема гипотоников внутриглазным давлением (ВГД) в правом глазу, в левом – после операции и на фоне приема гипотоников. Нестабильное течение. Артифакция обоих глаз. Миопия высокой степени обоих глаз, осложненная хориоретинальная форма. Пациентка наблюдается в Тюменском кардиологическом научном центре у кардиолога с диагнозом ИБС. Стенокардия напряжения функционального класса (ФК) II. Артериальная гипертензия, стадия III, 1-я степень, риск 4 (очень высокий). Дислипидемия. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) стадии I. ФК II (NYHA). Нарушение углеводного обмена, требующее медикаментозной коррекции. Сахарный диабет 2-го типа. Диабетическая полинейропатия дистальная. Целевой уровень гликированного гемоглобина до 7,0%. Ожирение 1-й степени экзогенно-конституционального генеза. Кроме того, пациентка находится под наблюдением невролога с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия стадии II, умеренный кохлео-вестибуло-атактический синдром, явления венозной недостаточности, декомпенсация. Синдром полинейропатии, сенсорная (рефлекторная) форма. Диссомния. Дистимия.

Базовая терапия, назначенная офтальмологом. Местное гипотензивное лечение: ингибитор кар-



боангидразы Дорзопт по одной капле два раза в день, комбинированный препарат Ксалаком (бета-адреноблокатор 0,5% Тимолол и простагландин латанопрост 0,005%) один раз в день на ночь в оба глаза.

Медикаментозная терапия кардиологического и эндокринологического профиля для постоянного приема. Бисопролол 5 мг, метформин 500 мг вечером, лозартан 50 мг, аторвастатин 20 мг, ацетилсалициловая кислота 75 мг.

Базовая терапия, назначенная неврологом. Антидепрессант Азафен 25 мг два раза в день в течение шести месяцев, нейрелептик с противотревожным действием Тералиджен 5 мг по 1/2 таблетки на ночь в течение четырех месяцев. Курсовое назначение нейрометаболических и антиоксидантных препаратов: этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол) 5%, 5 мл внутривенно (струйно) один раз в день № 10, холина альфосцерат (Церебро) 4 мл (1000 мг) внутримышечно один раз в день № 10, Комбилипен 2 мл внутримышечно один раз в день № 10, препарат с вертиголитическим эффектом бетастерин (Бетасерк) 24 мг два раза в день в течение месяца. Получила курс иглорефлексотерапии, массажа, гирудотерапии, лечебной физкультуры, магнитотерапии (излучатель ОГОЛОВЬЕ), гидромассажных ванн № 10.

Дополнительно: курс лечения препаратом Танакан по 120 мг/сут в течение трех месяцев.

Помимо стандартного офтальмологического, неврологического, терапевтического обследования для оценки эффективности препарата Танакан пациентке проводили инструментальные и лабораторные исследования исходно и после курса лечения.

Лабораторные исследования. Анализировали выраженность процессов окислительного стресса, о степени которой судили по содержанию малонового диальдегида в изолированных липопротеинах низкой плотности (MDA_{LHDL}), а также в плазме (MDA_{pl}). Для оценки состояния антиоксидантной системы определяли

эритроцитарную активность супероксиддисмутазы (СОД), ответственной за обезвреживание синглетного кислорода, и глутатионпероксидазы (ГПО), участвующей в утилизации липидных гидропероксидов.

Концентрацию ЭТ-1 в плазме крови определяли по стандартной методике с помощью тест-набора Peninsula Laboratories, Inc. Этапы исследования включали хроматографию белков плазмы крови и последующее иммуноферментное определение содержания ЭТ-1, связывающегося со специфическими моноклональными антителами. Измерения проводили с помощью иммуноферментного анализатора Stat Fax 3200.

Инструментальные исследования. Для изучения степени эндотелиальной дисфункции выполняли пробу с реактивной гиперемией на ультразвуковом аппарате Ep Visor (Philips). Плечевую артерию подвергали временному сжатию, после чего оценивали реакцию сосуда на устранение окклюзии. В В-режиме лоцировали правую плечевую артерию на уровне дистального сегмента плеча, после чего в пневматической манжете тонометра, расположенной проксимальнее места локации, нагнетали давление, на 50 мм рт. ст. превышающее систолическое артериальное давление (АД). Через пять минут окклюзии прекращали, осуществляли повторную локацию плечевой артерии с 30-й по 90-ю секунду от момента декомпрессии манжеты. Измеряли диаметр плечевой артерии в ручном режиме по границам «медиа – интима» ближней стенки и «просвет – интима» дальней стенки сосуда. При этом оценивали исходный диаметр артерии (ИД) и диаметр артерии на 30-й, 60-й и 90-й секунде от момента декомпрессии манжеты. Потокзависимую вазодилатацию (ПЗВД) рассчитывали по формуле: $ПЗВД (\%) = (ДРГ - ИД) / ИД \cdot 100$, где ДРГ – максимальная величина диаметра на фоне реактивной гиперемии.

С помощью электротоносфигмометрии изучали параметры глаз-

ного кровотока: амплитуду глазного пульса давления, систолический приток пульсового объема, показатель эластичности внутриглазных сосудов.

Методом объемной сфигмометрии измеряли показатели пульсовой волны: эластичность и проходимость артерий голени, скорость распространения пульсовой волны и показатели жесткости артерий: CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс), отражающий эластичность артерий с поправкой на АД, ABI (лодыжечно-плечевой индекс), показывающий проходимость артерий голени, PWV – скорость распространения пульсовой волны, R-AI (показатель жесткости артерий).

Среднее отклонение светочувствительности сетчатки (MD) рассчитывали с помощью статической периметрии на анализаторе Otopus с использованием полной пороговой стратегии 30-2.

Для исследования функциональной активности сетчатки и зрительного нерва проводили электрофосфен.

Результаты и их обсуждение

Пациентка А. наблюдается в областном диспансере с 2000 г. Тогда был впервые верифицирован диагноз ПОУГ начальной стадии обоих глаз. С 2003 г. по настоящее время закапывает в оба глаза Тимолол 0,5%. Сначала препарат использовался в качестве монотерапии. С 2006 г. для достижения давления цели был назначен препарат простагландинового ряда Траватан по одной капле на ночь. На протяжении всего периода наблюдения пациентка соблюдает режим местного лечения и следует всем рекомендациям врача. Несмотря на стабилизированное ВГД, глаукомная оптическая нейропатия прогрессирует, что подтверждается отрицательной динамикой светочувствительности сетчатки (по данным статической периметрии) и порога электрочувствительности сетчатки и электролабильности зрительного нерва (по данным электрофосфена). На протяжении нескольких лет



менялись гипотензивные препараты для местного лечения. Всего за 16 лет пациентке назначали бета-блокаторы, препараты простагландинового ряда в качестве монотерапии и комбинированного лечения, ингибиторы карбоангидразы, бримонидин 0,2% Люксфен, Косопт и др. Зрительные функции нестабильны. В 2009 г. проведена непроникающая глубокая склерэктомия левого глаза в комбинации с лазерной десцеметогониопунктурой. Данный вид оперативного вмешательства на фоне продолжающейся прогрессии глаукомной оптической нейропатии ускорил катарактогенез. В 2010 г. пациентке провели экстракцию катаракты левого глаза с имплантацией интраокулярной линзы. В 2011 г. выполнена непроникающая глубокая склерэктомия правого глаза, в 2015 г. – реоперация (секторальная трабекулотомия) по поводу глаукомы левого глаза, в 2016 г. – ультразвуковая факоэмульсификация катаракты через роговичный тоннель с секторальной трабекулотомией на правом глазу с имплантацией интраокулярной линзы. В течение десяти лет пациентка получала курсы консервативного поддерживающего лечения в условиях дневного стационара 21 раз в год: витамины группы А, В, Е, препараты никотиновой кислоты, цитаминны и пептиды животного происхождения, антиоксиданты и антоцианозиды.

Неврологический статус. Жалобы: постоянная тяжесть и шум в голове (чаще слева), тошнота, головокружение, общая слабость, шаткость при ходьбе, нарушение сна, рассеянность внимания. Объективно: общемозговая симптоматика в виде тяжести в голове, несистемного головокружения и шума в ушах. Менингеальные симптомы отсутствуют. Черепно-мозговые нервы: величина и форма зрачков D=S. Конвергенция ослаблена. Фотореакции сохранены. Объем движения глазных яблок полный. Нистагма нет. Лицо симметрично, язык по средней линии. Глотание и фонация не изменены. Рефлекс орального автоматизма положи-

тельный. Умеренно болезненная пальпация мест прикрепления шейных мышц к затылку. Тонус мышц не изменен. Сила мышц 5б, D=S. Глубокие рефлексы с рук и коленные живые, D=S, ахилловы рефлексы – abs. Гипестезия по типу «носков». В позе Ромберга пошатывание, координационные пробы: пальце-носовую и коленно-пяточную пробы выполняет удовлетворительно. Функцию тазовых органов контролирует. Эмоциональный фон снижен. В динамике, по окончании проводимой базовой терапии: жалобы на неясность и легкий шум в голове, легкое непостоянное нарушение сна. В неврологическом статусе: общемозговая симптоматика в виде незначительной тяжести в голове, легкого шума в ушах. В позе Ромберга легкое пошатывание. Эмоциональный фон улучшился.

Кардиологический статус. Пациентка А. наблюдается в филиале Томского НИМЦ «Тюменский кардиологический научный центр» с диагнозом ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Артериальная гипертония стадии III, 1-я степень, риск 4 (очень высокий). Дислипидемия. ХСН стадии I. ФК II (NYHA). Сахарный диабет 2-го типа. Диабетическая полинейропатия дистальная. Целевой уровень гликированного гемоглобина до 7,0%. Ожирение 1-й степени, экзогенно-конституционального генеза. В анамнезе ИБС около шести лет, установлена на основании результатов нагрузочных тестов. Повышение АД около двух лет, максимальные значения 145/90 мм рт. ст., течение малосимптомное. Сахарный диабет 2-го типа, требующий медикаментозной коррекции метформином.

Для оценки тяжести состояния пациентки рассчитали коморбидность по шкале CIRS-G, использование которой подразумевает отдельный анализ каждой системы органов: 0 – заболевания выбранной системы отсутствуют, 1 – легкие отклонения от нормы или перенесенные в прошлом заболевания, 2 – заболевания, требующие назначения медикаментозной терапии, 3 – заболевание, ставшее

причиной инвалидности, 4 – тяжелая органная недостаточность, требующая проведения неотложной терапии. Система CIRS-G оценивает коморбидность по сумме баллов, которая может варьироваться от 0 до 56.

Рассмотрим расчет индекса коморбидности по шкале CIRS-G для данной пациентки. Такой вид расчета позволяет оценить коморбидность с учетом максимального числа органов и систем, вовлеченных в патологический процесс, а также возраста.

Из-за диагноза ИБС и стенокардии напряжения II ФК, требующей постоянного приема противоишемической терапии, пациентке присвоено 2 балла. Диагноз артериальной гипертонии стадии III, 2-й степени, риска 4 (очень высокий) предполагает постоянный прием гипотензивных препаратов – 2 балла. Категория заболевания нервной системы оценена в 1 балл. В сопутствующей патологии присутствует сахарный диабет 2-го типа, требующий постоянной медикаментозной коррекции. Данное состояние расценено на 3 балла. В категории «Органы чувств» заболеванию органов зрения присвоен 1 балл. Из анамнеза пациентки известно, что она работала на химическом производстве, в тот период у нее неоднократно наблюдалось повышение уровня печеночных трансаминаз. Поэтому добавлен 1 балл в категории «Верхний этаж ЖКТ (патология печени)». Общее количество патологий шесть, из них пять умеренного уровня тяжести 2 и одно состояние с уровнем тяжести 3. Индекс общего уровня тяжести по шкале CIRS-G 1,67 (максимально возможный 4). Расчет индекса коморбидности CIRS-G представлен в табл. 1.

Полученный индекс коморбидности 10 из 56 соответствует среднему уровню коморбидности.

Таким образом, у пациентки А., несмотря на компенсацию многих заболеваний, составляющих ее соматический статус, ухудшаются зрительные функции за счет глаукомной оптической нейропатии и развития в макулярной зоне

Таблица 1. Расчет индекса коморбидности CIRS-G

Категория	Балл
Суммарный балл	10
Общее количество категорий с патологией	6
Количество категорий с уровнем тяжести 3	1
Индекс тяжести	1,67

сетчатки дистрофических процессов. В настоящее время у пациентки имеет место развитая стадия ПОУГ, необходима новая стратегия лечения для стабилизации глаукомного процесса и лечения сопутствующих заболеваний без увеличения количества назначаемых препаратов врачами других специальностей. В сложной клинической ситуации помогают препараты с комплексным фармакологическим эффектом.

На фоне длительного лечения Танаканом пациентка отметила улучшение самочувствия, повышение настроения, улучшение сна. Субъективное улучшение сопровождалось улучшением показателей глазного пульса, электрофосфена и светочувствительности сетчатки (табл. 2).

При добавлении к базовой терапии препарата Танакан у пациентки А. достоверно улучшился показатель эластичности сосудов глаза (ПЭСГ), который рассчитывали по формуле О. Франка: $PЭСГ = СППО / АГПД$, где СППО – систолический прирост пульсового объема, АГПД – амплитуда глазного пульса давления. ПЭСГ отражает систолический прирост пульсового объема, кото-

рый приходится на 1 мм рт. ст. амплитуды глазного пульса давления. Считается, что при значении ПЭСГ более 1,3 мм³/мм рт. ст. у больных ПОУГ перфузия в зрительном нерве адекватна толерантному ВГД (безопасный уровень ВГД, при котором не происходит распад зрительных функций).

Таким образом, на фоне лечения Танаканом к концу третьего месяца улучшилась гемодинамика глаза, повысилась толерантность зрительного нерва к колебаниям офтальмотонуса. Улучшение периметрических индексов и светочувствительности сетчатки на фоне лечения свидетельствует о позитивном влиянии Танакана на межнейронную активность во внутренних слоях сетчатки и аксиальном пучке. Динамика светочувствительности сетчатки по данным статической периметрии Octopus у пациентки А. на фоне лечения Танаканом представлена на рис. 1.

При проведении пробы с реактивной гиперемией и исследования ПЗВД оказалось, что у пациентки А. недостаточная реакция эндотелия. Степень выраженности эндотелиальной дисфункции коррелировала с уровнем вазоконстриктора – ЭТ-1. При включении в базовую терапию препарата Танакан выявлено достоверное увеличение прироста диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией, что доказывает способность препарата Танакан положительно влиять на сосудистое ремоделирование, улучшая функцию сосудистого эндотелия. Результаты исследования представлены в табл. 3.

Учитывая, что на фоне комплексного лечения улучшились показатели функциональной активности эндотелия сосудов, можно предположить, что дальнейшее улучшение ПЗВД и уменьшение уровня ЭТ-1 позволят повысить эффективность проводимой терапии у пациентки А. в отношении всех имеющихся хронических заболеваний. И наоборот, снижение ПЗВД может служить предиктором неблагоприятного

Таблица 2. Динамика показателей глазного пульса, электрофизиологического исследования и светочувствительности на фоне лечения

Метод	Показатель	Исходно на базовой терапии	Включение в терапию препарата Танакан		
			1 мес.	2 мес.	3 мес.
Сфигмометрия	АГПД	1,7 ± 0,1	1,3 ± 0,04	1,1 ± 0,1*	1,2 ± 0,3*
	СППО	1,2 ± 0,03	1,4 ± 0,1	1,8 ± 0,3*	2,3 ± 0,5**
	ПЭСГ	0,70 ± 0,05	1,1 ± 0,03	1,6 ± 0,04*	1,9 ± 0,4*
Электрофосфен	ПЭЧ	243 ± 21,2	190 ± 14,2	150 ± 16,2	160 ± 20,1
	ЭЛ	24 ± 2,4	26 ± 1,9	28 ± 2,1	29 ± 3,5
Светочувствительность сетчатки	MD (dB)	-5,4 ± 0,6	-4,1 ± 0,02	-3,2 ± 0,04*	-2,1 ± 0,03**

* p < 0,05.

** p < 0,01 относительно исходных значений.

Примечание. ПЭЧ – порог электрической чувствительности. ЭЛ – электролабильность.

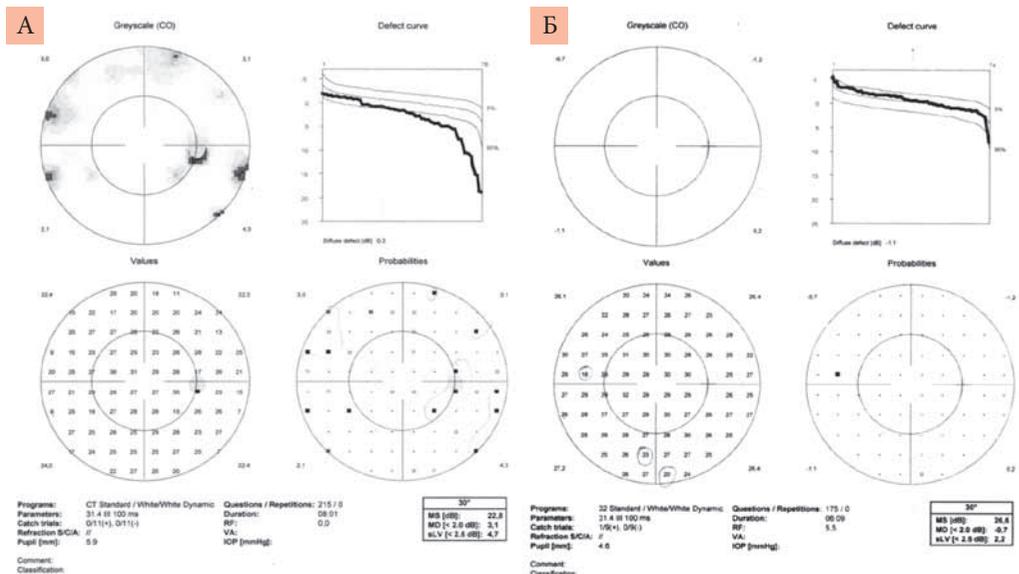


Рис. 1. Динамика поля зрения пациентки А. 1947 г.р. (А – исходно до включения в терапию препарата Танакан, Б – к концу третьего месяца на фоне лечения Танаканом)



течения глаукомы. Зная об этом, можно своевременно принять меры по коррекции лечения и добиться стабилизации заболевания. Результаты пробы с реактивной гиперемией (парадоксальная реакция) у пациентки А. с прогрессирующим течением ПОУГ представлены на рис. 2.

Результаты изменения оксидативного статуса крови пациентки А. на фоне лечения приведены в табл. 4. Как видно из таблицы, у пациентки к концу третьего месяца терапии Танаканом повысилось содержание ГПО ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением), снизилось содержание малонового диальдегида в липопротеинах низкой плотности (МДА_{лнп}) и малонового диальдегида плазмы (МДА_{пл}) (в обоих случаях $p < 0,1$ по сравнению с исходным значением). Это свидетельствует об активизации антиоксидантных систем и уменьшении выраженности окислительного стресса на фоне комплексного лечения.

При проведении компьютерной объемной сфигмометрии до и после лечения у пациентки А. улучшились показатели пульсовой волны артериального русла к концу третьего месяца лечения (табл. 5).

На фоне комплексного лечения у пациентки А. наметилась тенденция к повышению эластичности и проходимости артерий голени, снижению скорости распространения пульсовой волны и показателя жесткости артерий.

Выводы

1. На фоне проводимого комплексного лечения удалось достичь стабилизации глаукомной оптической нейропатии, что способствовало стабилизации зрительных функций, положительной динамике электрофизиологических и лабораторных показателей. Улучшение показателей регионального и магистрального кровотока, реактивности сосудистого эндотелия и уменьшение выраженности эндотелиальной дисфункции позволяют надеяться на компенсацию заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем.

2. На фоне проводимого лечения (нейропротективные, антиоксидантные, вертиголитические, психотропные препараты, Танакан) уменьшилась до минимальной общемозговая симптоматика (кохлео-вестибулярный синдром) и атактический синдром, нормализовались эмоциональный фон и сон, регрессировал астенический синдром. Сохраняются признаки диабетической полинейропатии в виде гипестезии по типу «носков», отсутствия ахилловых рефлексов. Полученный клинический результат свидетельствует о целесообразности применения препарата Танакан для лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга, в том числе имеющих коморбидные заболевания, для достижения компенсации нейрососудистых нарушений, а также возможности избежать полипрагмазии.

3. В период наблюдения со стороны кардиологической патологии у пациентки отсутствуют значимые сердечно-сосудистые события. Обращает на себя внимание отсутствие отрицательной динамики функционального класса сердечной недостаточности, стенокардии напряжения. Несмотря на высокий уровень коморбидности, пациентка сохраняет привер-

Таблица 3. Динамика потокзависимой вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией на фоне лечения

Показатель	Исходно на базовой терапии	Включение в терапию препарата Танакан		
		1 мес.	2 мес.	3 мес.
ПЗВД, %	4,2 ± 0,1	6,7 ± 0,2*	9,3 ± 1,1*	12,6 ± 1,3**
ЭТ-1	0,71 ± 0,02	0,42 ± 0,01	0,39 ± 0,05	0,20 ± 0,05*

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$ относительно исходных значений.

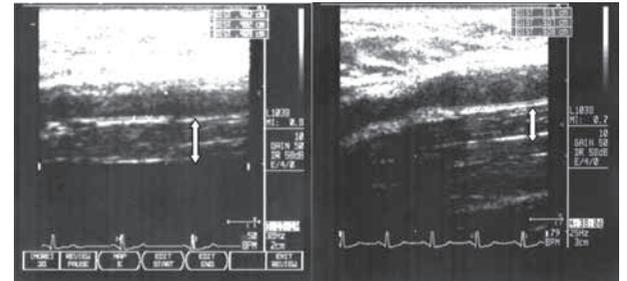


Рис. 2. Сканограмма пациентки А., 59 лет, ПОУГ обоих глаз (А – исходный диаметр плечевой артерии, Б – через 60 секунд после устранения окклюзии)

женность терапии, что является определяющим фактором ее стабильного состояния.

4. Добавление к базовой терапии препарата Танакан специалистами разных профилей позволило сократить общее количество назначаемых лекарственных средств, улучшить контроль над эффективностью терапии, увеличить приверженность лечению.

Таблица 4. Динамика показателей окислительного стресса на фоне лечения

Показатель	Исходно на базовой терапии	Включение в терапию препарата Танакан		
		1 мес.	2 мес.	3 мес.
МДА _{лнп} , нмоль/мг белка	4,1 (3,82; 5,7)	4,1 (3,97; 5,01)	4,06 (3,61; 4,71)	3,03 (3,02; 4,35)*
МДА _{пл} 0 час, нмоль/мл	0,84 (0,63; 0,82)	0,84 (0,69; 0,9)	0,68 (0,57; 0,72)*	0,58 (0,46; 0,82)*
МДА _{пл} 24 час, нмоль/мл	115 (105; 128)	113 (105; 118)	96,7 (88,5; 107)	94,8 (70; 115)*
СОД, ед/г Нб	8342 (7823; 9712)	8270 (7722; 9647)	8772 (7939; 9342)*	8523 (7613; 9437)
ГПО, ед/г Нб	83 (70,5; 88,1)	80,7 (70,2; 95,3)	83,4 (71,5; 95,9)	89,9 (78,5; 112)*

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$ относительно исходных значений.

Таблица 5. Динамика показателей пульсовой волны на фоне лечения

Показатель	Возрастная норма	Исходно на базовой терапии	К концу третьего месяца лечения препаратом Танакан
CAVI	8,1–9,0	6,34 ± 0,52	7,4 ± 1,1
ABI	0,9–1,5	0,61 ± 0,1	0,8 ± 0,1
PWV	13,0–13,5	18,58 ± 4,11	14,5 ± 2,3
R-AI	0,5–0,9	2,3 ± 0,5	1,7 ± 0,3



Литература

1. Самородская И.В., Никифорова М.А. Терминология и методы оценки влияния коморбидности на прогноз и исход лечения // Бюллетень Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. 2013. Т. 14. № 4. С. 18–26.
2. Белялов Ф.И. Лечение болезней в условиях коморбидности. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
3. Арутюнов Г.П. Коморбидность как проблема современной медицины. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. М., 2015.
4. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность // Consilium Medicum. 2005. Т. 7. № 12. С. 993–996.
5. Sanderson W.C., Beck A.T., Beck J. Syndrome comorbidity in patients with major depression or dysthymia: prevalence and temporal relationships // Am. J. Psychiatry. 1990. Vol. 147. № 8. P. 1025–1028.
6. Robins D.L. How recognizing 'comorbidities' in psychopathology may lead to an improved research nosology // Clinical Psychology: Science and Practice. 1994. Vol. 1. № 1. P. 93–95.
7. Schellevis F.G., van der Velden J., van de Lisdonk E. et al. Comorbidity of chronic diseases in general practice // J. Clin. Epidemiol. 1993. Vol. 46. № 5. P. 469–473.
8. Kraemer H.C. Statistical issues in assessing comorbidity // Stat. Med. 1995. Vol. 14. № 8. P. 721–733.
9. Van den Akker M., Buntinx F., Knottnerus J.A. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature // Eur. J. Gen. Pract. 1996. Vol. 2. № 2. P. 65–70.
10. Лучихин Л.А. Коморбидность в ЛОР-практике // Вестник оториноларингологии. 2010. № 2. С. 79–82.
11. Starfield B., Lemke K.W., Bernhardt T. et al. Comorbidity: implications for the importance of primary care in 'case' management // Ann. Fam. Med. 2003. Vol. 1. № 1. P. 8–14.
12. Van Weel C., Schellevis F.G. Comorbidity and guidelines: conflicting interests // Lancet. 2006. Vol. 367. № 9510. P. 550–551.
13. Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). The DCCT Research Group // Diabetes Care. 1998. Vol. 11. № 9. P. 725–732.
14. Michelson H., Bolund C., Brandberg Y. Multiple chronic health problems are negatively associated with health related quality of life (HRQoL) irrespective of age // Qual. Life Res. 2000. Vol. 9. № 10. P. 1093–1104.
15. Hoffman C., Rice D., Sung H.Y. Persons with chronic conditions. Their prevalence and costs // JAMA. 1996. Vol. 276. № 18. P. 1473–1479.
16. Fuchs Z., Blumstein T., Novikov I. et al. Morbidity, comorbidity, and their association with disability among community-dwelling oldest-old in Israel // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 1998. Vol. 53. № 6. P. M447–M455.
17. Daveluy C., Pica L., Audet N. et al. Enquête Sociale et de Santé 1998. 2nd ed. Québec: Institut de la statistique du Québec, 2001.
18. Wolff J.L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. № 20. P. 2269–2276.
19. Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов. М., 2008.
20. Cuijpers P., van Lammeren P., Duzijn B. Relation between quality of life and chronic illnesses in elderly living in residential homes: a prospective study // Int. Psychogeriatr. 1999. Vol. 11. № 4. P. 445–454.
21. Caughey G.E., Ramsay E.N., Vitry A.I. et al. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study // J. Epidemiol. Community Health. 2010. Vol. 64. № 12. P. 1036–1042.
22. Aronow W.S., Ahn C., Mercado A.D., Epstein S. Prevalence of coronary artery disease, complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function // Am. J. Card. 2000. Vol. 86. № 10. P. 1142–1143.
23. Материалы V Международной конференции «Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ-клуб Россия – 2007» / под ред. А.П. Нестерова. М., 2007. С. 30–45.
24. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
25. Страхов В.В., Алексеев В.В., Ярцев А.В. К вопросу о патогенезе первичной глаукомы: глаукомная нейроретинопатия // Материалы VIII Международной конференции «Глаукома: теории, тенденции, технологии», 2010. С. 356–367.
26. Астахов Ю.С., Акопов Е.Л., Нефедова Д.М. Сосудистые факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы // Русский медицинский журнал «Клиническая офтальмология». 2008. Т. 9. № 2. С. 68–70.
27. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции оксидативного стресса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Вестник офтальмологии. 2014. № 5. С. 67–73.
28. Бобров В.А., Фирсова И.Г. Метаболизм оксида азота и эндотелиальная дисфункция у больных с эссенциальной гипертензией с признаками ремоделирования левого желудочка // Украинский кардиологический журнал. 2010. № 3. С. 58–63.
29. Братусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма // Украинский ревматологический журнал. 2003. № 4. С. 3–11.
30. Бувальцев В.И., Камышева Т.В., Спасская М.Б., Небиридзе Д.В. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал. 2001. № 3. С. 202–208.
31. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения // Украинский медицинский журнал. 2000. № 4 (18) – УІІ–УІІІ. С. 23–33.
32. Вишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция и возраст // Врачебная практика. 2003. № 4. С. 5–10.
33. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. Харьков, 2006.



34. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология. 2001. Т. 41. № 2. С. 50–58.
35. Гуревич М.А., Стуров И.В. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции // Трудный пациент. 2006. № 3. С. 23–29.
36. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. СПб.: СПбГМУ, 2003.
37. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности // Русский медицинский журнал. 2002. № 1. С. 11–15.
38. Затеищикова А.А., Затеищикова Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. 1998. № 9. С. 68–80.
39. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2003. Т. 3. № 7. С. 23–24.
40. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков, 2000.
41. Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маллет Р.Т., Малышев И.Ю. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // Вестник Российской академии медицинских наук. 2007. № 2. С. 25–33.
42. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Архипенко Ю.В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вестник Российской академии медицинских наук. 2000. № 4. С. 16–21.
43. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. 2005. Т. 45. № 12. С. 62–67.
44. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации. Функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе // Клиническая лабораторная диагностика. 2009. № 2. С. 3–16.
45. Томилова И.К., Лебедева А.В., Омеляненко М.Г. и др. Состояние эндотелиальной функции и перекисного окисления липидов у пациентов с артериальной гипертонией и ее церебральными осложнениями // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8. № 2. С. 28–32.
46. Шляхто Е.В., Беркович О.А., Беляева Л.Б. и др. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе // Международный неврологический журнал. 2002. Т. 8. № 3. С. 9–13.
47. Юшук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции // Клиническая фармакология и терапия. 2005. Т. 14. № 3. С. 85–88.
48. Каменских Т.Г., Щербинина И.В., Колбенов И.О., Гришина Н.И. Эффективность комплексного лечения первичной открытоугольной глаукомы // Сборник научных трудов X Всероссийской школы офтальмолога. М., 2011. С. 55–57.
49. Lip P, Felmeden D., Blann A. et al. Plasma vascular endothelial growth factor, soluble VEGF receptor FLT-1, and von Willebrand factor in glaucoma // Br. J. Ophthalmol. 2002. Vol. 86. № 11. P. 1299–1302.
50. Анисимов В.Н., Прокопенко В.М., Хавинсон В.Х. и др. Возрастные изменения активности свободнорадикальных процессов в тканях и сыворотке крови крыс // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 1999. Т. 85. № 4. С. 502–507.
51. Обухова Л.К., Эмануэль Н.М. Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов // Успехи химии. 1983. Т. 52. № 3. С. 353–372.
52. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Герасимов В.Б. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). М.: Ньюдиамед, 2000.
53. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С. и др. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. М.: Литтерра, 2004.
54. Зубкова Т.Г. Целевое давление: методика расчета и влияния на стабилизацию глаукомного процесса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005.
55. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность // Лечащий врач. 2013. № 6. С. 66–68.
56. Басинский С.Н., Басинский А.С., Рогачев И.Н. Антипоптозная активность Гинкго билоба в эксперименте // Материалы VIII Всероссийской школы офтальмолога. М., 2009. С. 212–216.
57. Черкасова В.В., Романенко И.А. Возможности применения препарата Танакан при возрастной макулярной дегенерации и глаукоме // Русский медицинский журнал «Клиническая офтальмология». 2010. Т. 11. № 2. С. 37–40.

Opportunities for Correcting Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress in the Comorbid Patient

T.N. Malishevskaya¹, O.L. Markina², Ye.P. Samoylova³

¹ Regional Ophthalmic Dispensary, Tyumen

² Regional Rehabilitation Center, Tyumen

³ Tyumen Cardiology Research Center

Contact person: Tatyana Nikolayevna Malishevskaya, malishevskoff@ya.ru

Here, we describe a clinical case of comorbid patient followed up for a long time by ophthalmologist, neurologist, and cardiologist. Efficacy of Tanakan was analyzed in terms of its effect on endothelial dysfunction and oxidative stress.

Key words: comorbidity, polypharmacy, oxidative stress, endothelial dysfunction, Tanakan