

СВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ ОКСИДА АЗОТА В СЫВОРОТКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ХАРАКТЕРОМ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Метельская В.А.², Оганов Р.Г.², Евсиков Е.М.^{1*}, Теплова Н.В.¹
ГОУ ВПО РГМУ, кафедра госпитальной терапии №1¹, ФГУ ГНИЦ ПМ², Москва.

Резюме

Для изучения возможных взаимосвязей между уровнем оксида азота в сыворотке крови у больных с первичной АГ и характером патологических изменений функции сердечно-сосудистой и других систем организма, у 90 человек, в том числе у 62 больных с диагнозом первичная артериальная гипертензия I-III степени тяжести и злокачественным течением (21 мужчина и 41 женщина в возрасте от 39 до 87 лет, в среднем — 63,7±2,7 года) и 28 нормотензивных лиц (13 мужчин и 15 женщин, возраст — от 30 до 85 лет, в среднем — 57,5±7,8 года) контрольной группы была оценена частота сердечно-сосудистых и органных поражений и заболеваний по данным клинико-биохимической и инструментальной диагностики в стационаре.

Для измерения концентрации оксида азота использовали метод оценки в сыворотке крови уровня его стабильных метаболитов — нитритов и нитратов по реакции их восстановления в присутствии хлористого ванадия и реакции диазотирования сульфаниламида образующимся нитритом, в модификации Miranda R.M. et al. [2001].

У всех 62 больных АГ проводили комплексное исследование и дифференциальную диагностику вторичных причин хронического повышения АД по 4-х этапной схеме, разработанной В.А.Люсовым и соавт. (2010), включающей клинический, функциональный и инструментальный, ангиографический и гормональный этапы.

Для анализа полученных данных 62 больных с АГ были разделены по уровню оксида азота на две группы: группа А — с низким уровнем — 65 мкМ и ниже (от 35,3 до 63,4, в среднем — 49,9±2,1 мкМ) — 29 больных, в том числе 11 мужчин и 18 женщин в возрасте от 39 до 84 лет (в среднем — 62,2±2,9), и группа Б — 33 больных АГ с высоким уровнем NO — выше 65 мкМ (от 65,8 до 118,9, в среднем — 84,4±3,2 мкМ), в том числе 10 мужчин и 23 женщины в возрасте от 43 до 87 лет, в среднем — 64,8±2,6 года.

Установили, что высокий уровень оксида азота в сыворотке крови у больных АГ существенно связан с целым рядом патологических изменений в сердечно-сосудистой системе — таких, как сужение артерий глазного дна, гипертрофия миокарда левого желудочка, гипертонические кризы, нарушения внутрижелудочковой проводимости, а низкий уровень — с высокой частотой стенокардии 2-3 ФК и мерцательной аритмии. У больных АГ с высоким уровнем оксида азота в сыворотке крови прослеживалась связь показателя с хроническими постгеморрагическими анемиями и такими причинами кровотечения, как миома матки, потеря эритроцитов с мочой, лечение препаратами, снижающими агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Более выраженный эффект гипотензивной терапии был отмечен у больных АГ в группе с высоким уровнем оксида азота — последний был существенно связан с более частым использованием в моно- или комбинированной терапии ингибиторов медленных L-кальциевых каналов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, оксид азота, патология сердечно-сосудистой и других систем, диагностика.

Роль эндогенных гуморальных факторов сосудистой релаксации, в том числе оксида азота (NO), в нормальном функционировании сердечно-сосудистой системы человека и ее адаптации в условиях патологии, продолжает интенсивно изучаться в экспериментальных и клинических исследованиях [1,2]. Установлено, что им принадлежит существенная роль в адаптации коронарного и органоного кровотока к условиям такой патологии как атеросклероз, коронарный тромбоз, артериальная гипертензия и к высоким функциональным нагрузкам [1,3,4,5]. Основываясь на предположениях о важной роли в патогенезе АГ недостатка NO, фармакологами были предложены для терапии последней блокаторы бета-адренергических рецепторов, обладающие эффектом

стимуляции синтеза NO и вазодилатирующей активностью [6]. Тем не менее, в клинических исследованиях по изучению роли NO в патогенезе заболевания пока получены противоречивые данные о характере изменений показателя у больных с различными формами АГ [7,8].

Исходя из сказанного, целью настоящего исследования явилось изучение возможных взаимосвязей между уровнем оксида азота в сыворотке крови у больных с первичной АГ и характером патологических изменений функции их сердечно-сосудистой и других систем органов. Для достижения названной цели нами была сформулирована задача исследования: определить частоту сердечно-сосудистых и органных поражений в группах больных АГ с раз-

личным уровнем оксида азота в сыворотке периферической крови по данным клинико-биохимической и инструментальной диагностики.

Материал и методы

Исследование было проведено у 90 человек, в том числе у 62 больных с диагнозом первичная артериальная гипертензия (21 мужчина и 41 женщина в возрасте от 39 до 87 лет, в среднем — 63,7±2,7 года). Контрольную группу составили 28 нормотензивных лиц (13 мужчин и 15 женщин, в возрасте от 30 до 85 лет, в среднем — 57,5±7,8 года).

Для разделения больных на группы по тяжести АГ использовали классификацию европейских обществ ЕОГ/ЕОК (2007). Для характеристики ожирения использовали классификацию ВОЗ (1998), в которой избыток массы тела оценивается по индексу Кетле.

Пограничную гипертензию (ПГ) диагностировали при уровнях систолического АД (сАД) 140-149 мм рт. ст., диастолического АД (дАД) — 90-94 мм рт.ст. (14 больных, мужчин — 4, женщин — 10, возраст от 48 до 85 лет, в среднем — 61,3±4,9). С ожирением в группе с ПГ было 3 больных, без ожирения — 11, с ожирением от 25 до 40 кг/м² было 3 больных. Женщин репродуктивного возраста было в группе 3, в менопаузе и постменопаузе — 6 и с экстирпацией матки в анамнезе — 1. Исходный средний уровень АД при госпитализации составлял в группе сАД 128,9±3,0, дАД — 82,8±2,3 мм рт. ст., число сердечных сокращений (ЧСС) — 76,7±4,1 в мин. Гипотензивную терапию до настоящей госпитализации получал один пациент из группы, в стационаре — 7 из 14 больных. Целевые значения АД были достигнуты у всех этих пациентов.

АГ 1 степени тяжести диагностировали при сАД 140-159, дАД — 90-99 мм рт. ст. (15 больных: мужчин — 6, женщин — 9, возраст — от 39 до 83 лет, в среднем — 63,9±3,2). Женщин репродуктивного возраста в группе было 4, в менопаузе и постменопаузе — 4, с экстирпацией матки в анамнезе — 1. С ожирением было 5 больных, без ожирения — 10, со степенью ожирения от 25 до 40 кг/м² — 4 больных, с ожирением свыше 40 кг/м² — 1. Средний уровень АД при поступлении составлял: сАД — 144,5±4,0, дАД — 85,6±1,9 мм рт.ст., ЧСС — 76,1±3,9 в мин. До госпитализации гипотензивную терапию получали 5 больных, в стационаре — 9 из 15 больных. Целевые значения АД были достигнуты у всех больных в группе.

Диагностировали АГ II ст. при сАД 160-179, дАД — 100-109 (10 больных, мужчин — 3, женщин — 7, возраст от 50 до 82 лет, в среднем — 69,5±4,0). В группе женщина репродуктивного возраста была 1, в менопаузе и постменопаузе — 6. С ожирением было 6 больных, без ожирения — 4, со степенью ожирения от 25 до 40 кг/м² — 4, с ожирением свыше 40 кг/м² — 2. Средний уровень АД в группе при поступлении

составлял: сАД — 175,3±2,5, дАД — 95±2,7 мм рт. ст., ЧСС — 73,5±3,6 в мин. Гипотензивное лечение до госпитализации получали 6 из 10 пациентов этой группы, в стационаре — все пациенты, в том числе 2 препаратами — 7, 3 препаратами — 3 человека. Достичь целевых значений АД в этой группе удалось у 7 из 10 пациентов.

В группу III ст. АГ включили больных с сАД равным или превышающим 180, дАД — равным или превышающим 110 мм рт. ст. (12 больных: мужчин — 6, женщин — 6, возраст — от 49 до 82 лет, в среднем — 61,5±5,7). Женщин репродуктивного возраста было 3, в менопаузе и постменопаузе — 3. С ожирением в группе было 10 больных, без ожирения — 2, с ожирением от 25 до 40 кг/м² — 6, с ожирением свыше 40 кг/м² — 4. Исходный уровень сАД в среднем в группе при поступлении составлял 195,4±7,7, дАД — 110,8±5,5 мм рт.ст., ЧСС — 85,7±8,9 в мин. Все больные этой группы до госпитализации получали гипотензивную терапию 1-4 препаратами. В стационаре у 3 из них проводилось лечение двумя препаратами, у 2-х — тремя, у 7 назначались 4 и более препарата. Целевых значений АД удалось достичь у 8 больных из 12.

Критериями злокачественной, резистентной к гипотензивной терапии, АГ считали случаи с уровнем сАД выше 180 мм рт. ст., дАД — выше 110 мм рт. ст., при отсутствии его нормализации на фоне проводимой комплексной гипотензивной терапии и ухудшении течения сопутствующей коронарной, цереброваскулярной и почечной недостаточности, а также при прогрессировании нарушений зрения (11 больных: мужчин — 2, женщин — 9, возраст от 42 до 60 лет, в среднем — 51,9±2,5). Женщин репродуктивного возраста в группе было 5, в менопаузе и постменопаузе — 3 и с экстирпацией матки в анамнезе — 1. С ожирением было 8 больных, без ожирения — 3. Со степенями ожирения от 25 до 40 кг/м² было 5, свыше 40 кг/м² — 3 больных. Уровень АД в группе при поступлении в среднем составлял: сАД — 207,2±11,9, дАД — 115±4,9 мм рт.ст., ЧСС — 71,3±5,1 в мин. До госпитализации все больные принимали от 2 до 6 гипотензивных препаратов. В стационаре им была проведена терапия с коррекцией дозы: 2 препаратами — у 1, 3-мя — у 3-х и 4 — 6 препаратами — у 6 больных. Целевых значений АД удалось достичь у одного больного из группы.

В контрольной группе патология сердечно-сосудистой системы была диагностирована у 9 (32,1%) пациентов, в том числе кардиосклероз после перенесенного Q-инфаркта миокарда и острый инфаркт миокарда без зубца Q — у 2; кардиосклероз без сведений о перенесенном инфаркте миокарда — у 6; стенокардия 2-3 функционального класса (ФК) — у 3; пароксизмальная мерцательная аритмия — у 4; ревматизм, митральный порок сердца — у 1, варикозные вены нижних конечностей — у 1 больного.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, тяжесть артериальной гипертензии, частота выявляемой патологии и классы препаратов, использованные для лечения в группах больных АГ с низким (А) и высоким (Б) уровнем оксида азота в сыворотке крови (число больных, число случаев, частота признака в процентах, $M \pm m$ и средне-квадратичное отклонение)

Показатели	Группа А. АГ с NO ниже 65 мкмоль (n=29)	Группа Б. АГ с NO выше 65 мкмоль (n=33)
Мужчины	11 (37,9%)	10 (30,3%)
Женщины	18 (62,1%)	23 (69,7%)
Тяжесть АГ: ПГ	8	6
I ст.	8	7
II ст.	4	6
III ст.	4	8
ЗАГ	5	6
Лабильная АГ (ПГ, I ст.)	16 (55,2%)	13 (39,4%)
Стабильная АГ (II, III ст., ЗАГ)	13 (44,8%)	20 (60,6%)
Возраст больных	62,2±2,9 (39-84) $\sigma=13,2$	64,8±2,6 (43-87) $\sigma=12,7$
сАД (мм рт.ст.) при поступлении	159,8±6,8 (120-240) $\sigma=29,5$	170,8±7,8 *(120-230) $\sigma=36,4$
дАД (мм рт.ст.) при поступлении	93,6±3,1 (80-130) $\sigma=13,7$	96,4±3,5 (70-130) $\sigma=16,3$
ЧСС (в мин.) при поступлении	75,1±3,6 (46-110) $\sigma=14,5$	76,3±2,4 (60-130) $\sigma=11,4$
Степень изменения сАД (в %) после лечения	-10,7±4,9% (от +7,1 до -20,6) $\sigma=9,8$	-25,4±4,0%* (от -8,9 до -50) $\sigma=12,2$
Степень изменения дАД (в %) после лечения	-12,0±3,5% (0 до -20) $\sigma=6,9$	-18,3±3,3% (0 до -33,3) $\sigma=9,9$
Анамнез АГ: длительность АГ более 5 лет менее 5 лет Наследств. отягощенность: по АГ по инфаркту миокарда по сахарному диабету по патологии почек Число больных получавших гипотензивную терапию до госпитализации	21 из 29 (72,4%) 17 4 0 0 0 3 15	21 из 33 (63,6%) 15 6 3 1 1 6 18
Гипертонические кризы	11 (37,9%)	23 (69,7%)*
Терапия до госпитализации: иАПФ Блокаторы А1-рецепторов Бета-адреноблокаторы Антагонисты кальция Диуретики Центральные антиадренэргические препараты Вазодилататоры Нитраты Антибиотики, уросептики Дезагреганты НПВС Сердечные гликозиды	15 из 29 (51,7%) 9 1 8 3 5 1 1 3 0 3 1 1	18 из 33 (54,5%) 15 4 12 8 11 3 6 1 4 10 1 1
Ожирение: нет есть: с ИМТ 25-40 кг/м ² с ИМТ свыше 40 кг/м ²	n=29 12 (41,4%) 17 (58,6%) 13 4	n=33 18 (54,6%) 15 (45,4%) 11 4
Жалобы:	27 из 29 (93,1%)	33 из 33 (100%)
головная боль	16	19
головокружение	13	11
боли в сердце	7	11
слабость	6	5
одышка	4	10
шаткость походки	3	1
кашель	0	1
отеки ног	3	1
перебои в работе сердца	1	3
тошнота, рвота	3	0
нарушения зрения	1	1
повышение температуры	1	0
Патология ССС:	22 из 29 (75,9%)	29 из 33 (87,9%)
ИБС: кардиосклероз	13	9
ИБС: ПИК	4 (12,5%)	11 (33,3%)*
Стенокардия 2-3 ФК	22 (75%)	12 (38,1%)*
НК 1-2 степени	2 (6,2%)	8 (23,8%)*
МА	13 (43,7%)	5 (14,3%)*
Нарушения ритма	2	3
А-В-блокада и бради-кардия	0	2
Стентирование коронарных артерий	2	2
Мультифокальный атеросклероз	2	2
Ревматич. порок сердца	0	2
Варикозные вены нижних конечностей	2	6
Неврологические заболевания:	n=12 из 29 (41,3%)	n=15 из 33 (45,4%)
ЦВБ: хроническая ишемия мозга	5	5
ЦВБ: перенесенное ОНМК	4	4
Энцефалопатия	1	4
Вертебро-базиллярная недостаточность	1	1
Гидроцефалия	0	1
ЗЧМТ	1	0
Диабетическая полинейропатия	0	1
С-м Паркинсона	1	0
Мышечно-тонический синдром	0	1
Патология органов дыхания:	6 из 29 (20,7%)	6 из 33 (18,2%)
Хронический бронхит	4	3
Пневмония	1	1
Пневмосклероз	3	1
Эмфизема легких	3	0
Жидкость в полости плевры	0	1
Патология органов ЖКТ:	18 из 29 (62,1%)	16 из 33 (48,5%)
ЖКБ	12(41,3%)	5(15,1%)*
Хр.панкреатит	1	4
Хр.гастрит	3	4
Язва 12-перстной кишки	3	1
Стеатоз печени	4	1
Хр. холецистит	3	0
Киста печени	1	0
Мембранозный колит	1	0
Резекция: кишки желудка	0	3
Колостома	0	1
Дивертикул пищевода	1	0
Увеличение печени по данным УЗИ	4	7

Хронические формы патологии органов дыхания были диагностированы у 3(10,7%) пациентов, в том числе: хронический бронхит — у 1, бронхиальная астма — у 1, долевая пневмония — у 1; такие осложнения, как эмфизема легких — у 1, пневмосклероз — у 1, бронхоэктазы — у 1 больного. У 6 (21,4%) больных имелась неврологическая патология, в том числе — цереброваскулярная болезнь, хроническая ишемия мозга — у 3, перенесенный ишемический инсульт — у 1, токсическая энцефалопатия — у 1, последствия закрытой черепно-мозговой травмы — у 1. У 7 (25%) пациентов отмечались признаки заболеваний желудочно-

кишечного тракта, в том числе: ЖКБ — у 3, стеатоз печени — у 2, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки вне обострения — у 2, резекция желудка в анамнезе — у 1, псевдомембранозный колит — у 1, атрофический гастрит — у 1, двухсторонняя паховая грыжа — у 1. У 4 (14,3%) пациентов были диагностированы заболевания мочевыводящей системы, в том числе: МКБ — у 2, киста почки — у 2, гидронефроз почки — у 1, нефроптоз — у 1. Гематологическая патология имелась у 2 (7,1%) пациентов, в том числе у 2 — хроническая анемия. Патология гениталий (миома матки) была диагностирована у одной (3,6%) женщи-

Патология органов МВС.	22 из 29 (75,9%)	25 из 33 (75,7%)
Хр.пиелонефрит	1	4
Киста почки	1	1
Поликистоз почек	1	1
Нефроптоз	3	4
Дистопия, ротация почки	1	0
Вклинение паренхимы почки в ЧЛС, аномалии развития почечного синуса, неполное удвоение ЧЛС	4	3
МКБ	1	4
Нефроангиосклероз	4	7
Нефросклероз	3	0
Гидронефроз	0	1
Сморщенная почка	1	1
ХПН	0	3
Опухоль почки	0	3
Стриктура уретры	0	1
Мочевина в плазме больше 8,5 ммоль/л	3	3
Креатинин в плазме больше 115 мкмоль/л	4	1
Эндокринная патология.	12 из 29 (41,3%)	14 из 33(42,4%)
СД: легкий	3	4
средней тяжести, тя-желый	2	4
Узловой зоб	5	4
Диффузный токсический зоб	2	0
Киста щитовидной железы	2	0
Гипертиреоз	2	0
Гипотиреоз	3	0
Аденома гипофиза	0	2
Обезызвление шишковидной железы	0	1
Патология костно-мышечной системы.	8 из 29 (27,6%)	10 из 33 (30,3%)
Остеохондроз: шейный	1	4
грудной	3	4
поясничный	3	0
Полагра	0	1
Коксартроз	1	0
Ревматоидный артрит	1	0
Перелом шейки бедра	0	1
Артроз стопы	0	1
Патология гениталий.	3 из 18 (16,7%)	9 из 23(39,1%)*
Миома матки	3	4
Экстирпация матки	0	4
Резекция молочной железы	0	1
Гематологические заболевания.	2 из 29(6,9%)	8 из 33(24,2%)
Острая постгеморрагическая анемия	2	0
Хронические анемии	0	8(24,2%)*
Психо-неврологические заболевания.	1(6,9%)	3(9,1%)
Астено-депрессивный с-м	1	3
Офтальмологические заболевания.	3(10,3%)	3(9,1%)
Глаукома	3	2
Катаракта	1	0
Миопия высокой степени	0	1
Патология кожи и при-датков	3(10,3%)	1(3%)
Псориаз	2	0
Аллергический дерматит	1	1
Медикаментозная терапия в стационаре	22 из 29(75,8%)	27 из 33(81,8%)
Ингибиторы АПФ	12	17
Блокаторы А1-рецепторов	0	3
Бета-адреноблокаторы	14	17
Антагонисты кальция	4(13,8%)	11(33,3%)*
Диуретики	12	14
Центральные антиадрен-эргические препараты	1	1
Нитраты	1	1
Дезагреганты	14	11
Вазодилататоры	8	5
Антибиотики, уросептики	0	4
НПВС	3	0
Седативные средства	1	5
Инсулины	0	1
Соли	3	4

Обозначения: * – отмеченные величины достоверно отличаются в сравниваемых группах ($p < 0,05$).

Сокращения: НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ПИК – постинфарктный кардиосклероз; ФК – функциональный класс стенокардии; НК – недостаточность кровообращения; МА – мерцательная аритмия; А-В – атрио-вентрикулярная проводимость; ЦВБ – церебро-васкулярная болезнь; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЗЧМТ – закрытая черепно-мозговая травма; с-м – синдром; хр. – хроническая патология; УЗИ – ультразвуковое исследование; ЧЛС – чашечно-лоханочная система почек; ХПН – хроническая почечная недостаточность; СД – сахарный диабет.

ны в группе. У 12 из 15 женщин контрольной группы был репродуктивный возраст с сохранным циклом, еще у 3 женщин – менопауза и постменопауза. Без ожирения было 19, с ожирением в пределах 25-38 кг/м² – 9 пациентов (32,1%).

Критерии исключения

В исследование не включали больных АГ с ранее верифицированным диагнозом нефрогенной, вазоренальной, надпочечниковой гипертензии, клинически выраженным гипертиреозом, миксодемой, коарктацией аорты, выраженным отечным синдромом, декомпенсированной сердечной и почечной недостаточностью, тяжелым сахарным диабетом, кетоацидозом, желтухой, печеночно-клеточной недостаточностью, декомпенсированным легочным сердцем, генерализованной формой псориаза, онкологической патологией 2-3 стадии, с анемией и гемоглобином ниже 80 г/л.

Исследование проводили на 2-3 день от момента поступления больного в стационар. В период до исследования у больных в 1, 2 и у 4-х в 3-й группе гипотензивную терапию не проводили и назначали низкони-тратную диету. У больных с резистентной и злокачественной АГ назначали терапию ингибиторами АПФ (эналаприл, периндоприл, лизиноприл) и диуретиком гипотиазидом в дозе 25-50 мг ежедневно.

Для измерения концентрации оксида азота использовали метод оценки в сыворотке крови уровня его стабильных метаболитов – нитритов и нитратов по реакции их восстановления в присутствии хлористого ванадия и реакции диазотирования сульфаниламида образующимся нитритом, в модификации Miranda R.M. et al. [9]. Использовали пробы крови из кубитальной или подключичной вены, взятые утром сразу после просыпания больного, натошак, после 2-5 дневного периода отмены гипотензивной терапии, а у больных с тяжелой АГ и ЗАГ при этом продолжали терапию ингибиторами АПФ и диуретиками. Венозную кровь отбирали в сухую пробирку без консерванта.

Исследование выполняли совместно с сотрудниками биохимической лаборатории ГНИЦ профилактической медицины.

У всех 62 больных АГ проводили комплексное исследование и дифференциальную диагностику вторичных причин хронического повышения АД по 4-х этапной схеме, разработанной В.А.Люсовым и соавт. (2010), включающей клинический, функциональный и инструментальный, ангиографический и гормональный этапы.

Для проведения анализа полученных данных все 62 больных АГ были разделены по уровню оксида азота на две группы: группа А – с низким уровнем – 65 мкМ и ниже (от 35,3 до 63,4, в среднем – 49,9±2,1 мкМ) – 29 больных, в том числе 11 мужчин и 18 жен-

Таблица 2

Данные лабораторного и инструментального исследования в группах больных артериальной гипертензией с низким (группа А) и высоким (группа Б) уровнем оксида азота в сыворотке крови (число наблюдений, число случаев патологии, частота признака в процентах к общему, $M \pm m$ и средне-квадратичное отклонение)

Метод, показатели, патологические признаки	Группа А. АГ с NO ниже 65 мкмоль (n=29)	Группа Б. АГ с NO выше 65 мкмоль (n=33)	Метод, показатели, патологические признаки	Группа А. АГ с NO ниже 65 мкмоль (n=29)	Группа Б. АГ с NO выше 65 мкмоль (n=33)
Рентгенография грудной клетки	n=29	n=33	Динамическая сцинтиграфия почек	n=11	n=15
Увелич. сердца: влево	10	11	Нефроптоз	0	3
в обе стороны	3	0	Асимметрия: по секретиции	0	2
Пневмосклероз, эмфизема	8(27,7%)	3(9,1%)*	по экскретиции	2	3
Пневмония	0	3	Паренхиматозные кривые:		
Шварты	0	5	одна почка	0	1
Застой в легких	0	3	две почки	0	1
Уплотнение АО	10	11	Обструктивная кривая:		
Без патологии	10 (34,5%)	11(33,3%)	одна почка	0	0
			две почки	2	0
Электрокардиография	n=29	n=33	Замедление экскретиции:		
Гипертрофия ЛЖ	10 (34,5%)	22 (66,7%)*	одной почки	0	1
и перегрузка	0	4	двух почек	1	0
Рубцы: в передней стенке	3	2	Снижение перфузии:		
в задней-боковой	2	4	одной почки	2	0
стенке ЛЖ			двух почек	0	0
Ишемические изменения:			Без патологии:	4 (36,4%)	5 (33,3%)
в передней	2	9			
в задней-боковой	3	2	Офтальмоскопия, пери-	n=16	n=21
стенке ЛЖ			метрия, тонометрия (глазное		
Блокада правой ножки	3	0	дно)		
левой	0	9(27,3%)*	Сужение артерий:		
АВ-блокада, брадикардия	2	4	с расширением вен	8	4
Мерцательная аритмия	7	4	без изменения вен	8(50%)	15 (71,4%)*
Экстрасистолия	0	4	Сужения артерий	8(50%)	19 (90,5%)*
Без изменений	8(27,5%)	4(12,1%)	Склерозирование артерий	3	2
			Ангиопатия сетчатки	3	3
Эхокардиография	n=27	n=30	Выпадение полей зрения	0	2
Гипертрофия ЛЖ:	20	27	Катаракта	0	2
симметричная	20	25	Миопия высокой степени	0	2
с гипертрофией МЖП	0	1	Глаукома	0	4
Расширение полости: ЛП	7	12	Атрофия глазного яблока	0	2
ЛЖ	3	3	Диабетическая	0	4
ПП	3	0	ретинопатия		
ПЖ	3	0	Без патологии	0	0
Уплотнение аорты	17	22	Анализ мочи	n=29	n=33
Расширение АО	0	3	Изменение реакции	0	2
Атероматоз АО	1	3	Снижение удельной	6	6
Уплотнение клапанов, их	15	19	плотности		
кольца			Протеинурия	2	6
ПМК	1	3	Лейкоцитурия	2	8
Регургитация	4	6	Эритроцитурия	0	6
Гипокинез: ЗСЛЖ	5	6	Бактериурия	3	4
ПСЛЖ	0	2	Цилиндрурия	0	4
Диастолическая	1	0	Глюкозурия	0	3
дисфункция ЛЖ I типа			Без патологии	19 (65,5%)	13 (39,4%)*
Фракция выброса ЛЖ (в %)	56,3±2,3 (20-67) $\sigma=9,2$	60,9±1,7 (49-70) $\sigma=6,1$	Мочевина сыворотки крови	n=29	n=33
			(ммоль/л)	6,61±0,46 (3,7-12,3) $\sigma=1,97$	6,46±0,47 (3,9-12,5) $\sigma=1,95$
УЗИ почек и органов МВС	n=26	n=28	Глюкоза сыворотки крови	n=29	n=33
Пиелонефрит	2	5	(ммоль/л)	5,31±0,18 (4,2-6,7) $\sigma=0,66$	5,70±0,48 (3,5-15,4) $\sigma=0,86$
Нефроптоз	3	5	Холестерин сыворотки крови	n=29	n=33
МКБ	2	5	(ммоль/л)	4,94±0,31 (2,3-7,6) $\sigma=1,2$	5,77±0,38 (3,7-9,6) $\sigma=1,58$
Опухоль почки	2	1	Триглицериды сыворотки	n=15	n=15
Киста почки	0	2	крови (ммоль/л)	1,76±0,24 (1,3-2,6) $\sigma=0,48$	1,63±0,22 (1,0-1,98) $\sigma=0,37$
Поликистоз почек	2	1			
Гидронефроз	0	2			
Неполное удвоение ЧЛС	2	3			
Нефроангиосклероз	5	8			
Нефросклероз	3	0			
Сморщенная почка	2	1			
Без патологии	6 (23,1%)	6 (21,4%)			

Обозначения: * — отмеченные величины достоверно отличаются в группах ($p < 0,05$)

Сокращения: АО — аорта, ЛЖ — левый, ПЖ — правый желудочек сердца, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПП — правое предсердие, ПМК — пролапс митрального клапана, ЗСЛЖ — задняя, ПСЛЖ — передняя стенка левого желудочка, МКБ — мочекаменная болезнь.

щин в возрасте от 39 до 84 лет (в среднем – $62,2 \pm 2,9$), с ПГ – 8, с АГ I ст. – 8, II ст. – 4, III ст. – 4 и с ЗАГ – 5 больных и группа Б – 33 больных АГ с высоким уровнем NO – выше 65 мкМ (от 65,8 до 118,9, в среднем – $84,4 \pm 3,2$ мкМ), в том числе 10 мужчин и 23 женщины в возрасте от 43 до 87 лет, в среднем – $64,8 \pm 2,6$ года; с ПГ – 6, с АГ I ст. – 7, II ст. – 6, III ст. – 8 и с ЗАГ – 6 больных.

Статистическую обработку данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента, при сравнении непрерывных переменных. При оценке признака, характеризующего частоту явления, использовали точный тест Фишера или χ^2 . Для сравнения величин с негауссовским распределением использовали критерий “U” Манна-Уитни. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Проведенное исследование позволило выявить ряд значительных отличий в параметрах, отражающих частоту и характер патологии сердечно-сосудистой системы и в данных клинико-биохимического и инструментального исследования в группах больных АГ с низким и высоким уровнями оксида азота в сыворотке крови (табл. 1, 2).

В целом, у больных с высоким NO течение АГ было более тяжелым: в группе Б было больше пациентов со стабильной АГ (II, III ст. и ЗАГ) – на 15,8% (нд), у последних гипертензия чаще имела кризовое течение, нежели в группе А – на 31,8% ($p < 0,01$); средний уровень сАД при поступлении у них был на 6,4% (нд), а дАД на 4,0% (нд) выше. Под влиянием терапии в стационаре степень снижения АД в группе Б была более значительной: различие с группой А по уровню сАД составляло 14,7% ($p < 0,05$), по дАД – 6,3% ($p > 0,2$, нд.).

Общее число случаев патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) было больше у больных в группе Б – на 12% (нд), в том числе случаев кардиосклероза после перенесенного инфаркта миокарда – на 19,5% ($p < 0,05$), недостаточности кровообращения (НК) I-2 ст. – на 17,3% ($p > 0,05$, нд) больше. В группе А, напротив, чаще диагностировали стенокардию 2-3 ФК – на 39,5% ($p < 0,001$), мерцательную аритмию – на 29,7% ($p < 0,01$). Средний уровень концентрации холестерина в сыворотке крови имел тенденцию к отличию между группами – был на 14,4% выше в группе Б ($p > 0,1$, нд.).

Гематологическую патологию чаще диагностировали в группе больных с высоким NO – на 17,3% ($p > 0,05$), в том числе хроническую анемию (в 6 из 8 случаев – постгеморрагическую) – на 24,2% ($p < 0,03$, дв.).

Патология гениталий достоверно чаще выявлялась в группе Б – на 22,4% ($p < 0,05$), в основном за счет случаев миомы матки и перенесенной операции экстирпации последней при миоме.

Частота диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в группе была примерно сходной, но в группе А достоверно чаще выявлялись клинические и инструментальные признаки желчно-каменной болезни (ЖКБ) – на 26,2% ($p < 0,03$).

По данным анамнеза, процент наследственной отягощенности по таким видам патологии, как АГ, заболевания почек, инфаркт миокарда и сахарный диабет был на 23% ($p < 0,05$) выше в группе больных с высоким оксидом азота, при этом отягощенность по АГ выявлялась только у больных в группе Б (3 случая, 9,1%).

По результатам инструментальной диагностики признаки гипертрофии левого желудочка сердца чаще выявлялись у больных в группе Б: по данным ЭКГ – на 32,2% ($p < 0,01$), по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) – на 15,9% ($p > 0,1$, нд). Признаки ишемии миокарда в передне-перегородочной стенке ЛЖ, по данным ЭКГ, на 20,4% чаще ($p < 0,05$) выявлялись в группе Б. Нарушения внутрижелудочковой проводимости по левой ножке п. Гиса выявлялись только во 2-й группе больных – у 27,3% ($p < 0,03$), а правой ножки – только в группе А – у 10,4% (нд) больных. По данным ЭхоКГ, такой прогностически неблагоприятный патологический признак, как расширение аорты выявлялся только у больных в группе Б (в 9,1% случаев).

При офтальмоскопии признаки сужения артерий глаза на 40,5% чаще выявлялись у больных с высоким уровнем оксида азота ($p < 0,001$), а сужения артерий без изменения кровенаполнения вен – на 21,4% чаще ($p < 0,05$).

Хроническая патология органов дыхания выявлялась в группах больных с примерно равной частотой, однако по рентгенологическим данным, частота диффузного пневмосклероза и эмфиземы легких была на 18,5% ($p < 0,05$) выше в группе А.

По результатам инструментального исследования органов мочевыводящей системы (МВС) и их функции (УЗИ почек и динамическая скинтиграфия с технецием- 99^m -ТСК-6), значимых и существенных отличий в двух группах больных мы выявить не смогли. Однако, по данным исследования осадка мочи у больных с высоким NO достоверно чаще выявлялись: эритроцитурия – только во второй группе – у 18,2% больных ($p < 0,05$), лейкоцитурия – на 17,3% чаще ($p > 0,05$, нд), цилиндрурия – у 12,1% ($p > 0,1$, нд).

Гипотензивная терапия до госпитализации проводилась более чем у половины больных: у 51,7% в группе А и у 54,5% – в группе Б. В группе с высоким NO чаще, чем в группе А, проводилась терапия диуретиками – на 16,1% (нд), ингибиторами АПФ – на 14,4% (нд) и на 13,9% (нд) чаще ингибиторами медленных L-кальциевых каналов. Достоверными были отличия по частоте назначения больным препаратов класса

Таблица 3

Основные отличия в частоте показателей заболеваемости, симптомов, лабораторных и инструментальных исследований, превышающие в группе больных АГ с высоким уровнем оксида азота показатели противоположной группы

Позиция	Показатель, заболевание, признак	Степень различия в %	Достоверность различий, $P_{A,B}$
1.	Сужение артерий глазного дна (офтальмоскопия)	40,5	<0,001
2.	Гипертрофия миокарда ЛЖ (ЭКГ)	32,2	<0,01
3.	Гипертонические кризы	31,8	<0,01
4.	Блокада левой ножки пучка Гиса (ЭКГ)	27,3	<0,03
5.	Хроническая анемия	24,2	<0,03
6.	Наследственная отягощенность по АГ, инфаркту миокарда, заболеваниям почек, сахарному диабету	23,0	<0,05
7.	Терапия антагонистами кальция в стационаре	22,5	<0,05
8.	Заболевания гениталий у женщин (миома матки)	22,4	<0,05
9.	Ишемия передней стенки миокарда ЛЖ (ЭКГ)	20,4	<0,05
10.	Лечение дезагрегантами в период перед госпитализацией	20,0	<0,05
11.	Кардиосклероз после Q-инфаркта миокарда	19,5	<0,05
12.	Недостаточность кровообращения 1-2 степени	18,3	<0,05
13.	Эритроцитурия (ан.мочи)	18,2	<0,05
14.	Степень снижения САД при терапии в стационаре	14,7	<0,05
С переходной тенденцией к достоверности			
15.	Частота гематологических заболеваний	17,3	>0,05
16.	Лейкоцитурия (ан.мочи)	17,3	>0,05

дезагрегантов (аспирин, пентоксифиллин, плавикс) – на 20% ($p<0,05$) чаще в группе Б.

При лечении в стационаре наиболее значимым и достоверным было различие по частоте назначения антагонистов кальция – на 22,5% ($p<0,05$) чаще больным в группе Б.

Таким образом, мы установили, что у больных АГ с различным уровнем оксида азота в сыворотке крови связан целый ряд особенностей сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, кровотока, частоты поражения генеративных органов у женщин и чувствительности к различным видам гипотензивной терапии.

Обсуждение результатов

Данные проведенного исследования позволили установить, что высокий уровень оксида азота в сыворотке крови у больных первичной АГ различной тяжести был существенно связан с целым рядом патологических изменений в сердечно-сосудистой системе – таких, как сужение артерий глазного дна, гипертрофия миокарда левого желудочка, гипертонические кризы, нарушения внутрисердечной проводимости, частота перенесенного Q-инфаркта миокарда, ЭКГ-признаки ишемии в передне-перегородочной стенке левого желудочка, а низкий уровень – с более высокой частотой стенокардии 2-3 ФК и мерцательной аритмии (табл.3,4).

Так как оксид азота, по данным физиологов, обладает мощным эффектом вазодилатации [10, 11], то увеличение его уровня у исследованных нами больных АГ с измененным просветом артерий глазного дна можно связать с компенсаторной активацией продукции NO сосудистым эндотелием в противодействие вазоспастическому влиянию симпатико-адреналовой системы или сужению просвета сосудов в результате их структурной перестройки (ремоделирования). Возможное участие в сужении артерий глаза не только вазоспазма, но и процессов ремоделирования сосудов с их структурной перестройкой подтверждается и выявленной в нашем исследовании значимой связью между высоким уровнем оксида азота у части больных АГ и признаками ремоделирования стенки левого желудочка, так как, по данным инструментальных исследований, у них отмечалась более высокая частота признаков гипертрофии миокарда ЛЖ.

Констрикция сосудов глазного дна у больных АГ с высоким уровнем NO может быть предположительно связана не только с рецепторным влиянием медиаторов симпатико-адреналовой системы, но также и с местным воздействием на них эндотелин-зависимых контрактильных веществ. Так, в эксперименте на спонтанно гипертонивных крысах было показано, что в сосудистой стенке вазодилатирующему действию оксида азота противодействует сразу несколько эндотелин-зависимых контрактиль-

ных веществ, в том числе ангиотензин II, эндотелины, аденозин и др. [12].

Выявленная в нашем исследовании связь между низким уровнем оксида азота и более частой симптоматикой стенокардии напряжения в группе больных с АГ, видимо отражает тот факт, что, помимо анатомического стенозирования коронарных артерий, на процесс развития болевого приступа существенное влияние может оказывать недостаточное образование в коронарном русле эндогенных вазодилатирующих веществ, в том числе оксида азота [3,5]. Возможно, что с этими механизмами связаны и описанные в литературе варианты стенокардии напряжения у больных при минимальных дистальных поражениях и отсутствии ангиографических изменений в магистральных коронарных артериях, так называемый X-синдром [13].

Наши данные позволяют предположительно охарактеризовать и варианты течения ишемической, коронарной болезни сердца (ИБС) у исследованных больных АГ в зависимости от уровня оксида азота в сыворотке крови. Так, у больных АГ и ИБС с высоким уровнем оксида азота некрозы миокарда чаще имели симптоматику Q-инфаркта, нарушения внутрижелудочковой проводимости – форму блокады левой ножки пучка Гиса, признаки ишемии миокарда, по данным ЭКГ, в покое чаще локализовались в передней стенке ЛЖ, а кардиосклероз чаще осложнялся развитием застойной сердечной недостаточности 1-2 степени, чем у больных АГ с низким уровнем NO.

Напротив, у больных АГ с низким уровнем оксида азота заболевание чаще протекало со стенокардией напряжения 2-3 ФК, а кардиосклероз реже носил очаговый характер и чаще осложнялся развитием постоянной и пароксизмальной форм мерцания и трепетания предсердий.

В исследовании нам удалось идентифицировать и несколько других патологических факторов, связанных с высоким уровнем NO в организме больных АГ, не упоминаемых в литературе, посвященной изучению вопроса, в том числе причины и заболевания, приводящие к развитию хронической анемии: кровотокающие миомы матки, потеря эритроцитов с мочой, лечение препаратами, уменьшающими агрегацию тромбоцитов и эритроцитов.

Из полученных нами данных можно предположить, что оксид азота возможно влияет не только на контрактильность гладких мышц сосудов сопротивления, но, видимо, может активировать и механизмы эндотелиальной проницаемости. Такие свойства NO были выявлены в нескольких исследованиях на изолированных сосудах экспериментальных животных и человека [12,14].

В нашем исследовании более выраженный гипотензивный эффект у больных АГ с высоким уровнем оксида азота был связан с достоверно более частым

применением препаратов из группы антагонистов медленных L-кальциевых каналов.

В доступной литературе, посвященной изучению вопроса, мы не нашли сведений о том, насколько эффективно гипотензивные препараты снижают повышенное АД у больных АГ в зависимости от уровня оксида азота в кровотоке. Однако, имеются сведения о положительной динамике этого показателя при продолжительном лечении больных АГ бета-адреноблокатором небивололом [6], при комбинированной терапии ингибитором АПФ и антагонистом кальция [8].

Таким образом, данные проведенного исследования подтвердили наличие значимой связи между уровнем оксида азота у больных АГ и характером течения сопутствующей ИБС, нарушениями ряда функций сердечно-сосудистой системы, позволили уточнить связь этого показателя с эффективностью проводимой гипотензивной терапии, выявили ряд других патологических факторов и симптомов, определяющих уровень оксида азота в организме этих больных.

Выводы

1. Высокий уровень оксида азота в сыворотке крови у больных АГ существенно связан с целым рядом патологических изменений в сердечно-сосудистой системе – таких, как сужение артерий глазного дна, гипертрофия миокарда левого желудочка, гипертонические кризы, очаговые некрозы миокарда, ишемические изменения ЭКГ в передней стенке левого желудочка, нарушения внутрижелудочковой проводимости, а низкий уровень NO – с более высокой частотой стенокардии 2-3 ФК и мерцательной аритмии.

2. Выявленная в исследовании зависимость между низким уровнем оксида азота и более частой симптоматикой стенокардии напряжения у больных с АГ, возможно отражает тот факт, что, помимо анатомического стенозирования коронарных артерий, на процесс развития болевого приступа существенное влияние может оказывать недостаточное образование в коронарном русле эндогенных вазодилатирующих веществ, в том числе оксида азота.

3. У больных АГ с высоким уровнем оксида азота в сыворотке крови прослеживается связь показателя с хроническими анемиями, в том числе с постгеморрагическими, и такими причинами кровотечения, как миома матки, потеря эритроцитов с мочой, применение препаратов, снижающих агрегацию тромбоцитов и эритроцитов.

4. Более выраженный эффект гипотензивной терапии у больных АГ в группе с высоким уровнем оксида азота был существенно связан с более частым назначением в моно- или комбинированной терапии препаратов со свойствами ингибиторов медленных L-кальциевых каналов.

Литература

1. Bell D., Campbell M., Wang H. et al. Adrenomedullin gene delivery is cardioprotective in a model of chronic nitric oxide inhibition combining pressure overload, oxidative stress and cardiomyocyte hypertrophy// Cell.Physiol. Biochem. — 2010.- V.26 (3). -P. 383-394.
2. Tang EH., Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? // Phlугers Arch. — 2010. V.459 (6).- P. 995-1004.
3. Raji L. Nitric oxide and cardiovascular and renal effects// Osteoarthritis. Cartilage. — 2008.- V.16, Suppl.2. — S. 21-26.
4. Canon R.O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the Endothelium// Clin.Chem. — 1998.- V.44.- P.1809-1819.
5. Драпкина О.М., Задорожная О.О., Ивашкин В.Т. и др. Особенности синтеза оксида азота у больных инфарктом миокарда // Клиническая медицина. 2000.- №3.- С.19-23.
6. Tzemos N., Lim PO., MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study// Circulation. 2001. — 104(5). — P. 511-514.
7. Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Долотовская П.В. и соавт. Суточная продукция NO у больных артериальной гипертензией 2 стадии // Российский кардиологический журнал. 2001. — №6.- С. 34-37.
8. Краснова Н.М., Калашникова Т.П., Венгеровский А.И. и соавт. Влияние комбинации верапамила с эналаприлом и индапамидом на плазменный, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и биохимические маркеры дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом// Российский кардиологический журнал. 2008. — №3. — С. 49-54.
9. Miranda K.M., Espey M.G., Wink D. Nitric Oxide// Biol. and Chem. 2001. — N5. — P. 62-71.
10. Berdt DS. Endogenous nitric oxide synthesis biological functions and Pathophysiology // Free Rad. Res. 1999. — V.31. — P. 577-596.
11. Martin J.R., Martinez MA. Role of nitric oxide in pathophysiology and pathological conditions// Pharmacol.Ther. 1997. — V.75. — P.111-134.
12. Wu CC., Yen MH. Higher level of plasma nitric oxide in spontaneously hypertensive rats// Am. J. Hypertens. 1999.-N12. — P. 476-482.
13. Колтунов И.Е., Мазаев В.П., Марцевич С.Ю. Комплексная оценка результатов проб с дозированной физической нагрузкой на тредмиле для стратификации больных на группы риска //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. — т.2.,№3.-с.49-52.
14. Chang HR., Lee RP., Wu CY., Chen HI. Nitric oxide in mesenteric vascular reactivity: comparison between rats with normotension and hypertension// Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.-2002.-V. 29.- P. 275 — 280.

Поступила 14/05 — 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: cardio03@list.ru

[Метельская В. А. — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории гормонально-клеточных взаимодействий, Оганов Р. Г. — д. м. н., профессор, академик РАМН, Евсиков Е.М. (*контактное лицо) — д. м. н., профессор кафедры, Теплова Н. В. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии].

CARDIO.MEDI.RU — Интернет-сайт для врачей-кардиологов

med.ru » Подробно о лекарствах » Кардиология » Российский кардиологический журнал

Информация для профессионалов здравоохранения! Согласование об использовании

Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

2011:
№1 | №2 | №3 |

2010:
№1 | №2 | №3 | №4 | №5 | №6 |

2009:
№1 | №2 | №3 | №4 | №5 | №6 |

2008:
№1 | №2 | №3 | №4 | №5 | №6 |

2007:
№1 | №2 | №3 | №4 | №5 | №6 |

2006:
№1 | №2 | №3 | №4 | №5 | №6 |

2005:
№1 | №2 | №3 | №4 | №5 | №6 |

2004:
№1 | №2 | №3 | №4 | №5 | №6 |

2003:
№1 | №2 | №3 | №4 | №5 | №6 |

2002:

ВНИМАНИЕ! Внесены изменения в правила для авторов: если статья входит в автореферат, и нужно ускорить ее публикацию, требуется предоставить в Редакцию письмо с датой защиты научной работы.

ВНОК
Всероссийское научное общество кардиологов

Главный редактор Писов В.А., д.м.н., профессор
Зам. гл. редактора Котляков Е.В., д.м.н., профессор

Зам. гл. редактора Гордеев И.Г., д.м.н., профессор
Отв. редактор Неврасова Л.И., к.б.н.
Отв. секретарь Таратулова Е.О., к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:
Белов Ю.В., д.м.н., член корр. РАМН
Белозов Ю.Е., д.м.н., член корр. РАМН
Бригов А.Н., д.м.н., профессор
Гуревич М.А., д.м.н., профессор
Задочниченко В.С., д.м.н., профессор
Оганов Р.Г., д.м.н., академик РАМН
Орлов В.А., д.м.н., профессор
Потешкина Н.Г., д.м.н., профессор
Тюлькина Е.Е., д.м.н., профессор
Челова И.Е., д.м.н., профессор
Шевченко Н.М., д.м.н., профессор
Шкомлякова М.А., д.м.н., профессор

Адрес Редакции:
111539, Москва,
Вешняковская ул., 23, ГЭК №15
главный корпус, 4-й этаж,
2-е кардиологическое отделение,
отв. секретарию —
Таратулову
Евгению Олеговичу,
тел. 918-7284,
e-mail: cardio03@list.ru

Информация о подписке
Зарубежная подписка
К сведению авторов

Кардиология на MEDIRU

Темы MEDIRU
• Кардиология
• Аритмии
• Атеросклероз
• Гипертония
• Стенокардия
• Везикулиты
• Ингибиторы АПФ
• Блокаторы Са²⁺ каналов
• Инфаркт
• Метаболический синдром

Искать на MEDIRU:
статья
реферат
цитата