

ХАРАКТЕР СОСУДИСТЫХ ПОРАЖЕНИЙ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ И БАЗАЛЬНОЙ ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЕЙ

Евсиков Е.М., Люсов В.А., Байкова О.А., Шапарова Ж.Б., Кугаенко Н.О.
Кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета РГМУ, Москва

Резюме

С целью оценки влияния ожирения и базальной гиперинсулинемии на механизмы развития и прогрессирования артериальной гипертензии была исследована частота сосудистых поражений коронарных, церебральных, почечных и периферических артерий и оценена чувствительность к гипотензивной терапии АПФ-ингибитором эналаприлом и кальциевым антагонистом амлодипином у 372 больных.

Из 372 больных (153 мужчины и 219 женщин, возраст 21-72 года) хронической артериальной гипертензией I-III стадий (классификация ВОЗ, 1996) выделены две группы больных по 118 человек с гипертензией I-II стадий с наличием ожирения (индекс массы тела от 36 до 67 кг/м²) и базальной гиперинсулинемией в пределах 25-119 мкЕд/мл) и без ожирения и базальной гиперинсулинемии. Характер и частота поражений оценивались по данным клинико-инструментальной диагностики, включая ангиографическое подтверждение у части больных. Установили, что частота стенокардии и коронарных поражений у больных с ожирением выше уже в молодых возрастах, после 50-летнего рубежа преобладание у них коронарных, цереброваскулярных и периферических форм сосудистых поражений становится статистически значимым. У больных с ожирением наблюдалась сниженная чувствительность к гипотензивному действию АПФ-ингибитора эналаприла и высокая – к терапии антагонистом кальция амлодипином.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, базальная гиперинсулинемия, атеросклероз, обмен кальция, гипотензивная терапия.

Введение

Атеросклеротические поражения закономерно осложняют естественное течение артериальной гипертензии (АГ) и ухудшают ее прогноз. С присоединением стенозирующих форм коронарного, церебрального и периферического атеросклероза течение АГ, как правило, приобретает более тяжелый характер за счет формирования, так называемого, ишемического механизма. Этот механизм удается моделировать в эксперименте при стенозировании почечных, коронарных, брахиоцефальных артерий и аорты. Развитие атеросклеротических поражений при АГ тесно связано с наличием или присоединением метаболического X-синдрома, включающего ожирение, базальную гиперинсулинемию, дислипидотемию, гипергликемию и сахарный диабет, значительно повышающих риск сосудистых осложнений. Патогенез АГ при названных поражениях пока изучен мало и принципы лечения, в основном, базируются на попытках нормализовать повышенное АД без риска усугубления глюкозотолерантности и липидных нарушений.

В данной работе нами была поставлена цель – изучить характер и частоту клинически выраженных форм коронарного, церебрального и периферического атеросклероза у больных АГ с базальной гиперинсулинемией и ожирением. В задачи входила оценка частоты и характера нефрогенных поражений при метаболическом синдроме у больных АГ, верификация кальциевого механизма повышения АД, описанного в ряде работ у больных с ожирением и нарушенной глюкозотолерантностью [1,2].

Материалы и методы

Группы по 118 больных с АГ I-II стадии по классификации ВОЗ (1999), в первой – мужчин 49, женщин – 69, возраст 31-64 лет, в среднем 41,7±3,9 года, без ожирения (с индексом массы тела не более 31 кг/м²) и нормальным уровнем базального инсулина в пределах 4-18 мкЕд/мл; во второй, с ожирением – 42 мужчины и 76 женщин, возраст от 27 до 66 лет, в среднем 45,3±4,7 года, индекс массы тела (ИМТ) от 36 до 67, в среднем 48,3±3,5 кг/м² и с базальной гиперинсулинемией в пределах 25-119 мкЕд/мл. Эти две группы были выделены нами из 372 больных с АГ I-III стадий в возрасте 21-72 года, в том числе мужчин – 153 и 219 женщин. Верификацию коронарной недостаточности проводили с помощью велоэргометрической пробы, тредмиллометрии, пробы с чреспищеводной стимуляцией предсердий, коронарографии (в первой группе выполнена у 27 женщин и 44 мужчин, во второй – у 19 женщин и 39 мужчин), секторальной эхокардиографии. Признаки цереброваскулярной недостаточности и поражения брахиоцефальных артерий диагностировали при неврологическом исследовании, доплерэхографии, реоэнцефалографии, ангиографии (проведена в первой группе у 9 женщин и 23 мужчин; во второй – у 5 женщин и 18 мужчин), оценке объемного церебрального кровотока на радионуклидном церебрографе по клиренсу 133-ксенона. Поражение аорты и бедренных артерий верифицировали по данным радионуклидной динамической скинтиграфии почек и абдоминальной аорты с 99m-технецием-ТСК-6, при доплеровском эхосканировании и рентгеноконтрастной аортографии (выполнена в первой группе у 20 женщин и 22 мужчин, во второй – у 29

Таблица 1

**Частота клинических признаков
атеросклеротических поражений различной
локализации у больных артериальной гипертензией
с наличием ожирения (АГ+ОЖ) и без него (АГ)**

Признаки и характер патологии	Частота признака (в процентах) в группах больных		p
	АГ+ОЖ (n=118)	АГ (n=118)	
1.Стенокардия напряжения:			
I-II ФК	55(46,6%)	30(25,4%)	<0,03
III-IV ФК	14(11,9%)	8(6,8%)	нд
2.Перенесенный инфаркт миокарда(ИМ):			
без зубца Q	23(19,5%)	12(10,2%)	нд
с зубцом Q	13(11%)	6(5,1%)	нд
3.Цереброваскулярная болезнь(ЦВБ)	41(34,7%)	25(21,2%)	нд
4.Перенесенный инсульт	6(5,1%)	3(2,5%)	нд
5.Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей с перемежающейся хромотой (ОАНК)	15(12,7%)	7(5,9%)	нд

женщин и 27 мужчин). Диагностику поражения почек и почечных сосудов проводили по данным динамической сцинтиграфии почек, доплеровского исследования почечных артерий и селективной ангиографии почечных артерий (в первой группе выполнена у 20 женщин и 22 мужчин, во второй – у 29 и 27 больных, соответственно). Исследование кальциевого обмена было выполнено у 93 больных АГ, сочетающейся с ожирением и базальной гиперинсулинемией (ГИ), в том числе у 29 мужчин и 64 женщин и у 78 больных АГ без ожирения (у 28 мужчин и 50 женщин). Концентрацию общего кальция в плазме определяли с помощью тест-системы фирмы «Ла Хема» (по цветной реакции с крезолфталеинкомплексом), ионную активность кальция в плазме крови и в гемолизате-методом прямой ионметрии селективными электродами на приборе «ОР-270» фирмы «Radelkis» Венгрия, концентрацию кальция в моче исследовали методом пламенной фотометрии. Концентрацию кальцитонина и паратгормона в плазме периферической венозной крови исследовали радиоиммунологическим методом с помощью наборов реактивов фирмы «CIS b.i.» Италия, Франция.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Statistica 4.3. Для сравнения непрерывных переменных использовали t критерий Стьюдента, оценку признаков характеризующих частоту явления проводили с помощью анализа таблиц сопряженности (хи-квадрат), сравнение величин с негауссовским распределением выполняли с помощью критерия U Манна-Уитни. Значимыми считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Частота диагностики клинических признаков стенокардии напряжения I-II функционального классов была достоверно выше в группе больных с ожирением и АГ, по сравнению с группой больных без ожирения, в среднем на 21,2% ($p < 0,03$). Достоверным было различие и по частоте выявления признаков цереброваскулярной болезни (ЦВБ). По другим формам сердечно-сосудистых поражений, имеющих в основе атеросклероз, различия не были столь су-

щественными и статистически значимыми (табл.1). Однако, при разделении исследованных больных на две подгруппы (в возрасте до 51 года и старше группы 1,2), различия проявлялись более отчетливо и по другим видам патологии. Так, между группами больных АГ с ожирением и без него, в более старших возрастах статистически достоверными были различия по частоте выявления признаков стенокардии напряжения I-IV функциональных классов (на 36%; $p < 0,01$), признаков перенесенного инфаркта миокарда (на 18,8%; $p < 0,05$), цереброваскулярной болезни (на 22,5%; $p < 0,03$), облитерирующего атеросклероза нижних конечностей (на 15%; $p < 0,05$), рис.1,2.

В 112 из 118(94,9%) случаях ожирение у больных АГ сочеталось с базальной гиперинсулинемией, в группе больных АГ без ожирения – соответственно, у 23 из 118(19,5%), из чего мы сделали вывод, что ГИ может

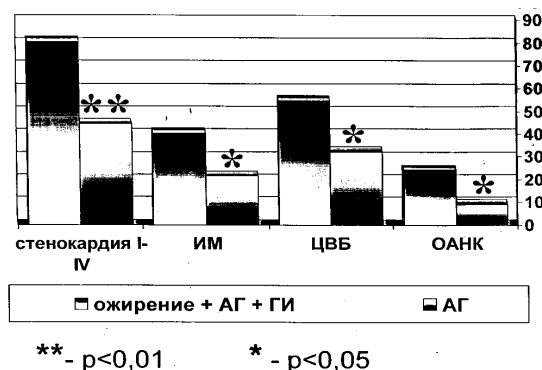


Рис. 1. Частота клинических признаков атеросклеротических поражений у больных артериальной гипертензией в возрасте старше 50 лет в исследованных группах

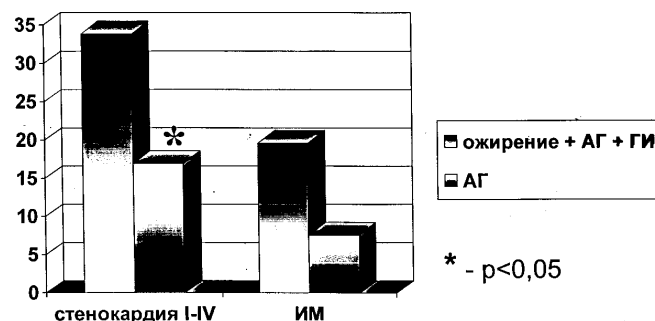


Рис. 2. Частота клинических признаков атеросклеротических поражений у больных артериальной гипертензией в возрасте моложе 50 лет в исследованных группах

Таблица 2

Частота клинических признаков атеросклеротического поражения у больных артериальной гипертензией с наличием ожирения и без в зависимости от степени выраженности базальной гиперинсулинемии

Признаки и характер патологии	Базальный уровень инсулина в плазме крови		р
	Ниже 60 мкЕд/мл	Выше 60 мкЕд/мл	
Число исследованных	58 (16 м., 32 ж.)	60 (26 м., 34 ж.)	
1. Стенокардия напряжения:			
I-II ФК	20(34,4%)	31(51,7%)	< 0,03
III-IV ФК	4(6,9%)	10(16,7%)	нд
2. Перенесенный инфаркт миокарда:			
без зубца Q	7(12,1%)	16(26,7%)	> 0,05
с зубцом Q	4(6,9%)	9(15%)	нд
3. Цереброваскулярная болезнь	15(25,9%)	26(43,3%)	< 0,05
4. Перенесенный инсульт	1(1,7%)	5(8,3%)	нд
5. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей с перемежающейся хромотой	3(5,1%)	5(8,3%)	нд

быть одним из этиологических факторов васкулярного повреждения при АГ. Для уточнения связи ГИ с сосудистыми поражениями мы провели анализ в группах больных АГ с уровнем инсулина ниже и выше 60 мкЕд/мл. В первую группу сведены данные 58 больных (16 мужчин и 32 женщины), значения концентрации инсулина от 4 до 59

Таблица 3

Частота и характер почечных и вазоренальных поражений у больных артериальной гипертензией с ожирением (АГ+ОЖ) и без (АГ)

Типы поражений и методы диагностики	Группы больных		р
	АГ+ОЖ (n=118)	АГ (n=118)	
1. Поражения почечных артерий (ангиография, динамическая сцинтиграфия почек доплерография почечных артерий и аорты)	16(13,5%)	9(7,6%)	нд
2. Нефросклероз и нефроангиосклероз (динамическая и статическая сцинтиграфия почек, сонография)	61(51,7%)	33(28%)	< 0,01
3. Хронический пиелонефрит (сонография, экскреторная урография)	37(31,3%)	45(38,1%)	нд
4. Гипоплазия почек (сцинтиграфия почек, сонография, ангиография)	3(2,5%)	7(5,9%)	нд
5. Другие поражения почек и сосудов	16(13,5%)	24(20,3%)	нд
6. Без патологии почек	2(1,7%)	11(9,3%)	нд

Таблица 4

Концентрация ионизированного и общего кальция в плазме крови, в эритроцитах, суточная экскреция с мочой, концентрация в плазме гормонов кальцитонина и паратиреоидного у больных артериальной гипертензией с ожирением (АГ+ОЖ) и без (АГ), среднее и пределы колебаний

Показатели (единицы измерения)	Группы больных		р
	АГ+ОЖ (n=93)	АГ (n=78)	
1. Кальций плазмы, ионизированный (ммоль/л)	1,39±0,08 (1,12-1,63)	1,26±0,05 (1,22-1,43)	нд
2. Кальций эритроцитов, ионизированный (ммоль/л)	0,16±0,03 (0,07-0,26)	0,24±0,05 (0,11-0,43)	нд
3. Отношение ионизированный кальций плазмы/эритроцитов	8,6±1,24 (6,5-16)	5,2±1,07 (3,2-11,1)	<0,05
4. Общий кальций в плазме (ммоль/л)	2,53±0,12 (2,38-3,07)	2,47±0,07 (2,21-2,79)	нд
5. Суточная экскреция кальция с мочой (ммоль/сутки)	2,44±0,29 (1,63-5,17)	2,05±0,18 (1,12-3,62)	нд
6. Концентрация паратгормона в плазме (пг/мл)	64±5,2 (17-138)	43±4,8 (9-71)	<0,01
7. Концентрация кальцитонина в плазме (пг/мл)	2,53±0,49 (0-12,3)	4,38±0,95 (0-18,5)	<0,002

мкЕд/мл, в среднем 29,4±6,2, во вторую – 60 больных (26 мужчин и 34 женщины) с инсулином от 62 до 119 мкЕд/мл, в среднем – 87,5±9,2. Сравнение позволило отметить статистически достоверные различия в частоте выявления стенокардии напряжения I-IV ФК, частоте случаев перенесенного инфаркта миокарда и диагностике признаков цереброваскулярной болезни (табл.2). Анализ в группах больных АГ с ожирением и ГИ, выделенных по величине индекса Кетле: менее 42 (53 больных: мужчин – 21, женщин – 32) и выше 41 кг/м² (65 больных: мужчин – 21, женщин – 44) не позволил выявить существенных различий по частоте диагностики всех перечисленных сердечно-сосудистых поражений.

Так как сосудистые, нефрогенные, гормональные и кальциевые механизмы называются чаще всего среди основных факторов развития хронической АГ при ожирении и метаболическом синдроме, то в работе мы поставили перед собой задачу оценить характер почечных поражений у больных с ожирением и ГИ. Сопоставление позволило отметить, что основным отличием больных АГ с ожирением и без него является более высокая частота нефросклероза и нефроангиосклероза, то есть поражение сосудов микроциркуляции почек, а не поражение внепочечных сосудов. Всего же патология почек такого типа в группе больных АГ с ожирением выявлена нами у 65,2% больных, в группе без ожирения – у 35,6%, то есть почти в два раза реже (табл.3).

Исследование кальциевого обмена не позволило

нам выявить статистически достоверных различий уровня ионной активности кальция в плазме и эритроцитарном гемоллизате, при этом в плазме ионная активность кальция была выше в группе больных АГ с ожирением на 9,3% ($p>0,1$), а в эритроцитарном гемоллизате была, в среднем, на 33,3% меньше ($p>0,1$), однако соотношение плазменной активности к эритроцитарной было достоверно выше в группе больных с ожирением, в среднем на 39,5% ($p<0,05$). Концентрация общего кальция в плазме, как и его суточная экскреция с мочой были несколько выше в группе больных с ожирением, однако эти различия не были статистически значимыми (табл.4).

Достоверными были и различия в группах больных АГ с ожирением и без по концентрации в плазме периферической крови двух ключевых гормонов регуляции кальциевого обмена – гормона щитовидной железы – кальцитонина, в среднем на 42,2% ($p<0,002$), и паращитовидных желез – паратгормона – на 32,8% ($p<0,01$). То есть, имелись признаки увеличения скорости метаболизма кальция в организме больных с ожирением, в сравнении с больными АГ, имеющими нормальную массу тела.

Выявив два, на наш взгляд, существенных механизма поддержания гипертензии у больных с ожирением – нефросклеротический и кальциевый – мы сделали попытку подтвердить их участие в патогенезе АГ при анализе эффективности гипотензивной терапии двумя основными типами препаратов первого ряда, которые рекомендуются комитетом экспертов ВОЗ (1999) для лечения больных АГ – ингибиторами АПФ и антагонистами

Таблица 5

Динамика артериального давления и частоты сердечных сокращений при 32 дневной терапии ангиоингибитором энамом больных артериальной гипертензией с ожирением(АГ+ОЖ) и без (АГ)

АД, ЧСС, доза препарата	Группы больных	
	АГ+ОЖ (n=39)	АГ (n=31)
До лечения:		
Систолическое АД (мм рт.ст.)	176±5,7	179±6,1
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	112±3,4	115±3,9
Частота сердечных сокращений (в мин.)	77±3,5	81±3,2
Доза энама (мг/сутки)	14,5±3,1	11,6±3,5
	(10-20)	(10-20)
После лечения:		
Систолическое АД (мм рт.ст.)	143±4,0	148±4,9
Изменение в %	-18,7±1,8	-17,3±1,7
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	93±3,1	97±3,5
Изменение в %	-11,2±1,1	-15,6±1,4
Частота сердечных сокращений (в мин.)	76±3,4	77±3,7
Изменение в %	-1,3±0,86	-4,9±2,14

медленных кальциевых каналов. Для корректности проводимого сравнения мы проанализировали данные лечения тех больных АГ, которые получали только эналаприла малеат-энам или только амлодипина бесилат – препарат стамло фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис» (Индия).

Терапию энамом длительностью 26-39 дней в суточной дозе от 10 до 20 мг, в среднем 12,8±3,4 мг, получали 39 больных АГ с ожирением и 31 больной без ожирения, в том числе с ожирением было 16 мужчин и 23 женщины, у 7 – I стадия, у 32 – II стадия АГ, без ожирения – 12 мужчин и 19 женщин, с АГ I стадии – 9 больных, с АГ II стадии – 22. Лечились антагонистом кальция стамло в суточной дозе 14,2±3,8 мг (10-20 мг/сутки) в монотерапии 27 больных АГ с ожирением (11 мужчин и 16 женщин, с АГ I стадии – 8 больных, II стадии – 19 больных) и 35 больных – без ожирения, в том числе 11 мужчин и 24 женщины (с I стадией – 14, со II – 21 больной).

Таблица 6

Динамика артериального давления и частоты сердечных сокращений при 35-дневной терапии антагонистом кальция стамло больных артериальной гипертензией с ожирением (АГ+ОЖ) и без (АГ)

АД, ЧСС, доза препарата	Группы больных		Р
	АГ+ОЖ (n=27)	АГ (n=35)	
До лечения:			нд
Систолическое АД (мм рт.ст.)	178+4,6	169+5,1	
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	116+4,1	109+3,5	нд
Частота сердечных сокращений (в мин.)	75+3,8	72+3,5	нд
Доза стамло (мг/сутки)	12,7+3,5	16,2+4,6	нд
После лечения:			
Систолическое АД (мм рт.ст.)	138+2,9	142+3,7	нд
Изменение в %	-22,5+1,34	-16+1,23	<0,02
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	91,5+3,2	92+3,0	нд
Изменение в %	-21,1+1,46	-15,5+1,02	<0,05
Частота сердечных сокращения (в мин.)	79+4,4	68+2,8	нд
Изменение в %	5,1+0,73	-5,5+0,81	<0,01

Лечение препаратом энам в монотерапии привело к снижению систолического АД (САД) в группе больных с ожирением в среднем на 18,7%, в группе без ожирения – на 17,3%, то есть гипотензивное действие препарата в группах было сопоставимым. Влияние на уровень диастолического АД (ДАД) было несколько более выраженным в группе без ожирения, различие в среднем на 4,4% (недостоверно). При этом следует отметить, что в группе без ожирения у всех 31 больных для нормализации АД не потребовалось добавления других гипотензивных препаратов, а в группе с ожирением – у 7 из 39 больных АД после 15-22 дней монотерапии энамом сохранялось выше 159/94 мм рт.ст., что потребовало добавления второго препа-

рата – арифона в минимальной дозе 2,5 мг/сутки (у 5 больных) и гипотиазида – 25-50 мг 2-3 раза в неделю (у 2 больных). Соответственно и средние применявшиеся дозы знама были выше в группе с ожирением, на 3,9 мг (табл.5).

Гипотензивный эффект при лечении препаратом стамло был выше в конце 22-45 дневного лечения в группе больных с ожирением, как снижение САД, так и ДАД, что достигалось при назначении меньших суточных доз препарата, в среднем на 3,5 мг (табл.6). Более высокий гипотензивный эффект сопровождался и достоверным учащением частоты сердечных сокращений, а у 6 из 27 больных в группе АГ с ожирением частота сердечных сокращений в этот период превышала 95 в мин. То есть, мы отметили более высокую чувствительность к гипотензивному лечению антагонистом кальция в группе больных АГ с ожирением. Только в двух случаях из 27-ми к монотерапии препаратом стамло пришлось добавлять второй гипотензивный препарат для нормализации АД (арифон, гипотиазид в минимальных дозах). Напротив, в группе больных без ожирения второй препарат приходилось назначать у 11 из 35 больных (арифон, гипотиазид или триамтерен).

Обсуждение результатов

Проведенное нами исследование подтвердило имеющиеся данные, что сочетание АГ и таких метаболических факторов риска атерогенеза, как ожирение и базальная гиперинсулинемия может существенно повышать риск развития коронарного, церебрального и периферического атеросклероза, причем этот процесс заметно интенсифицируется в группах больных старше 50 лет. Попытка вычлнить роль в этом процессе ожирения и базальной гиперинсулинемии позволила нам установить, что наиболее значимым фактором в атерогенезе при АГ является не само ожирение, а его сочетание с базальной гиперинсулинемией. Наши выводы соответствуют и результатам ряда экспериментальных и клинических работ, в которых было показано, что гиперинсулинемия является центральным звеном в формировании метаболического X-синдрома, а высокий уровень плазменного инсулина способен стимулировать процессы атерогенеза, в том числе за счет увеличения пролиферации гладкомышечных клеток в сосудах мышечно-эластического типа [3,4,5].

Исследование характера нарушений функции и структуры почек у больных АГ с ожирением позволило нам получить довольно неожиданный результат – поражение сосудов почек имело значительно чаще характер поражения не крупных, внепочечных сосудов, а мелких, внутриорганных. Более того, характер поражения коронарных, церебральных и периферических сосудов у исследованных больных позволяет нам предполагать, что и в этих органах превалируют процессы поражения мелких органных сосудов и сосудов микроциркуляции. Морфологам хорошо известен такой тип множественных поражений сосудов микроциркуляции в перечисленных сосудистых бассейнах у больных сахарным диабетом – множественные диабетические микроангиопатии. Из этого можно предположить, что между АГ с ожирением, базальной гиперинсулинемией и

клинически манифестным сахарным диабетом нет четкой границы по частоте и характеру сосудистых поражений, которые могут начинаться исподволь, уже при нарастании нарушений тканевой глюкозотолерантности, наиболее ранним из симптомов которой является гиперинсулинемия натощак.

Наличие метаболического синдрома у больных АГ, видимо, может приводить к формированию ишемического типа повышения АД, при котором гипертензия является фактором компенсирующим ухудшение артериального тканевого кровотока. Видимо, с этим фактом и была связана меньшая чувствительность к гипотензивной терапии АПФ-ингибитором эналапом у наших больных АГ с ожирением.

Несколько иной, при АГ с ожирением в нашем исследовании, была реакция АД на терапию антагонистом кальция. Степень снижения как систолического, так и диастолического АД была выше у больных с ожирением, а у значительной части из них развилась рефлекторная тахикардия, которая обычно наблюдается при достижении максимальной вазодилатации. Практически у всех больных с ожирением через 22-45 дней монотерапии препаратом стамло отмечалась нормализация АД без добавления второй гипотензивной компоненты, и при меньших среднесуточных дозах препарата в сравнении с больными без ожирения.

Мы предполагаем, что различия в гипотензивном эффекте антагониста кальция стамло были связаны с более выраженными нарушениями метаболизма кальция в организме этих больных. Так, у 16 из 27 пациентов АГ с ожирением концентрация ионизированного кальция в плазме превышала нормальное значение – 1,25 ммоль/л (в группе без ожирения – только у 3 из 35). Эритроцитарная ионная активность кальция в группе больных с ожирением была ниже предельного значения нормы – у 9 из 27 больных (в группе без ожирения – такие случаи выявлены не были). Сходная закономерность отмечена нами и в изменении гормональных показателей, отражающих эффективность регуляции обмена кальция в их организме. Так, в группе с ожирением концентрация паратгормона превышала значения нормы (100 пг/мл) у 6 из 27 больных (в противоположной – ни у одного больного не достигала этих значений).

Исследователи кальциевого обмена при АГ, в основном, не выявили существенных изменений в содержании общего кальция в плазме периферической крови больных и его суточной экскреции с мочой. Более часто изменения обмена кальция регистрируются при изучении ионной активности электролита. Так, в большом исследовании больных АГ I-II стадий Бобров В.А. и Поливода С.Н. [1], отметили повышение уровня ионизированного кальция и гормона кальцитонина у больных с гипертрофией левого желудочка сердца, а при выраженной ее степени – и повышение уровня паратгормона. Диденко В.А. и соавт. [2] у больных с метаболическим синдромом, в том числе с базальной гиперинсулинемией, нарушениями толерантности к глюкозе и соче-

танием этих метаболических нарушений с ожирением выявили только тенденцию к снижению ионизированного кальция в плазме. Увеличение концентрации обоих гормонов – и кальцитонина, и паратгормона было достоверным во всех группах больных АГ с метаболическим синдромом, в сравнении с больными не имевшими его признаков.

Причинами изменений кальциевого обмена в организме больных АГ с базальной гиперинсулинемией и метаболическим синдромом принято считать изменение активности функционирования фермента кальциевой мембранной АТФ-азы, образование которой стимулирует инсулин. В работе Simonia G.V. и соавт.[6], у больных АГ отмечено исходное, до начала гипотензивной терапии, повышение активности этого фермента.

В ряде работ было отмечено, что наиболее выраженное гипотензивное действие у больных с ожирением, нарушенной глюкозотолерантностью и другими признаками метаболического синдрома оказывают АПФ-ингибиторы и антагонисты кальция. В исследовании Yarinkina O.A. и соавт.[7], было установлено, что АПФ-ингибитор эналаприл, но не блокатор ангиотензиновых рецепторов лозартан, изменял ионную активность внутриэритроцитарного кальция у больных АГ. Гипотензивная терапия другим АПФ-ингибитором – лизиноприлом – приводила к снижению активности кальциевой АТФ-азы на 12% [6]. В своем предыдущем исследовании [8] мы отметили, что уровень ионной активности кальция в эритроцитах больных АГ с базальной гиперинсулинемией на 12% выше, чем у больных с низким инсулином.

Гипотензивное действие антагонистов кальция у больных АГ может быть связано с выраженностью нарушений обмена кальция и его регуляции. Так, в исследовании Диденко В.А. и Симонов Д.В.[9], была установлена прямая корреляционная зависимость между гипотензивным эффектом амлодипина и уровнем гормона кальцитонина в плазме крови.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили нам установить, что артериальная гипертензия у больных с ожирением и базальной гиперинсулинемией чаще сопровождается развитием сосудистых поражений сердца, мозга, почек, периферических тканей, чем у больных гипертензией без ожирения, что может способствовать формированию «ишемического» механизма артериальной гипертензии. Такой тип гипертензии может быть связан с тенденцией снижения чувствительности к гипотензивному действию АПФ-ингибиторов и приводит к необходимости повышения их дозировок. У части больных АГ с ожирением и базальной гиперинсулинемией отмечаются выраженные изменения в соотношении вне-/внутриэритроцитарной ионной активности кальция и ее гормональной регуляции, что сочетается с высокой чувствительностью к гипотензивной терапии антагонистами кальция. Учет этих особенностей патогенеза АГ у больных с ожирением может быть основанием для выбора способов оптимизации их гипотензивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров В.А., Поливода С.Н. Метаболизм кальция при вариантных формах гипертрофии «гипертензивного сердца» // Кардиология.-1992.-N2.-С.42-45.
2. Диденко В.А., Симонов Д.В., Джанашия П.Х. Взаимоотношения инсулинорезистентности, активности ренин-ангиотензинальдостероновой системы и кальциевого обмена у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с метаболическим синдромом // Российский кардиологический журнал.-2000.-N3.-С.12-17.
3. Haffner S.M. Progress in population analyses of the insulin resistance syndrome. / In: Lipids and syndromes insulin resistance. Eds.I.Klimes,S.m.Haffner,E.Sebokova e.a. New York:The New York Academy of Sciences.-1997.-С.1-12.
4. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // Arch.Intern.Med.-1989.-V.149.-С.1514-1520.
5. Sovers J.R., Standley P.R., Ram J.L.e.a. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: contribution factors in pathogenesis of hypertension and atherosclerosis // Am.J.Hypertens.-1993.-N6.-С.260-270.
6. Simonia G.V., Tatishvili N.I., Jashi I.M. Decreased Ca, ATPase activity: supposed mechanisms of left ventricular diastolic dysfunction and possibility of its pharmacological correction // Eur.Heart J.-1999.-V.20,N8.-P.206.
7. Yarinkina O.A., Svishchenko E.P., Mchytarian L.S., Kasimirko E.I.e.a. Cytosolic free calcium concentration under treatment with enalapril and losartan // J.of Hypertens.-1998.-V.16,Suppl.2.-С.58.
8. Люсов В.А., Евсиков Е.М. Базальная гиперинсулинемия у больных эссенциальной гипертензией (гипертонической болезнью) // Российский кардиол. журнал.-1997.-N2.-С.18-27.
9. Диденко В.А., Симонов Д.В. Гипотензивный эффект амлодипина и уровень гормонов, регулирующих кальциевый обмен / В сб.: VI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М.1999.-С.152.

Abstract

We have studied the incidence of vascular lesions in coronary, cerebral, renal and peripheral arteries and estimated sensitivity to hypotensive treatment with ACE inhibitor Enam and calcium antagonist amlodipine in 372 patients in order to

determine the influence of obesity and baseline hyperinsulinemia on the mechanisms of arterial hypertension development and progression.

We have divided 372 patients (153 men and 219 women, aged 21-22) with chronic mild to severe (WHO classification 1996) arterial hypertension into 2 groups: 118 patients with mild to moderate hypertension and obesity (BMI ranging from 36 to 67) and baseline hyperinsulinemia (25-119 mIU/mL) and those without obesity and baseline hyperinsulinemia. The nature and frequency of the lesions were assessed by instrumental means including angiographic confirmation in part of the patients. We have determined the incidence of angina and coronary lesions in obese patients is higher in young age already, with the predominance of coronary, cerebral and peripheral form of vascular lesions becoming statistically significant after the threshold of 50 years. Decreased sensitivity to the hypotensive action of an ACE inhibitor enalapril and increased – to treatment by amlodipine, a calcium antagonist, was observed in obese patients.

Keywords: *arterial hypertension, obesity, baseline hyperinsulinemia, atherosclerosis, calcium metabolism, hypotensive treatment.*

Поступила 16.12.2000