



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **Люсов В.А.**
Зам. гл. редактора **Евсиков Е.М.**
Отв. редактор **Некрасова Л.И.**
Отв. секретарь **Гордеев И.Г.**
Белов Ю.В.
Белоусов Ю.Б.
Бритов А.Н.
Гуревич М.А.
Джанашия П.Х.
Задионченко В.С.
Колпаков Е.В.
Оганов Р.Г.
Орлов В.А.
Шевченко Н.М.
Школьников М.А.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)
Александровский А.А. (Саранск)
Волкова Э.Г. (Челябинск)
Габинский Я.Л. (Екатеринбург)
Говорин А.В. (Чита)
Довгалецкий П.Я. (Саратов)
Коваленко В.М. (Киев, Украина)
Либензон Р.Т. (Владивосток)
Лещинский Л.А. (Ижевск)
Минаков Э.В. (Воронеж)
Ревитшвили А.Ш. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
Сисакян А.С. (Ереван, Армения)
Тувев А.В. (Пермь)
Хрусталева О.А. (Ярославль)
Шугушев Х.Х. (Нальчик)
Ушаков В.Ю. (Саратов)
Adamian K.G. (Армения)
Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)
Evgenius Kosinskis (Вильнюс, Литва)
V. Gabinsky (Атланта, США)
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)
V. Ruthishaug (Женева, Швейцария)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Vaclav Serelak (Пльзень, Чехия)
Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 1 (69)

2008

Главный редактор — Люсов Виктор Алексеевич,
111539, Москва, Вешняковская ул., д. 23, ГКБ №15 имени О.М.Филатова,
терапевтический корпус, 3-й этаж, тел. 375-12-30
Ответственный секретарь: Гордеев Иван Геннадиевич
111539, Москва, Вешняковская ул., д. 23, ГКБ №15 имени О.М.Филатова,
главный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, тел/факс 918-72-84,
тел. 8-926-534-59-12, эл. почта: cardio-15@yandex.ru
Адрес редакции: 111539, Москва, Вешняковская ул., д.23, ГКБ №15,
главный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, тел. 918-7284;
e-mail: cardio-15@yandex.ru

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией.

Каталог «Роспечать»: 79210 — для индивидуальных подписчиков, 81196 — для предприятий и организаций.

Объединенный каталог «Пресса России»: 42432 — для индивидуальных подписчиков, 42433 — для предприятий и организаций.

Зарубежная подписка: To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC «MK-Periodica» in your country or to JSC «MK-Periodica» directly: <http://www.periodicals.ru>

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства
Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Рецензируемый журнал; зарегистрирован Комитетом РФ по печати 06.04.1998 г.
Регистрационный № 017388, периодичность издания — 1 раз в 2 месяца
Установочный тираж — 7 000 экз.
© Российский кардиологический журнал



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- 4** Люсов В. А., Евсиков Е. М., Машукова Ю. М., Шарипов Р. А.
Частота эндокринных нарушений и характер гормонального дисбаланса при кризовом течении первичной артериальной гипертензии

LEADING ARTICLE

- 4** Lusov V.A., Evsikov E.M., Mashukova Yu.M., Sharipov R.A.
Endocrine disturbances and hormonal dysbalance types in crise-associated primary arterial hypertension

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 17** Касимова Т. Ю., Аршин Е. В., Туев А. В., Розенберг А. С.
Ремоделирование левого желудочка сердца у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией
- 22** Джамалдинова Р.К.
Особенности вариабельности сердечного ритма при желудочковых экстрасистолиях
- 26** Болдueva С.А., Трофимова О.В., Гимгина А.А.
Взаимосвязь нарушений психики с состоянием вегетативной регуляции сердечного ритма и внезапной смертью больных, перенесших инфаркт миокарда

ORIGINAL ARTICLES

- 17** Kasimova T.Yu., Arshin E.V., Tuev A.V., Rozenberg A.S.
Left ventricular remodeling in patients with rheumatoid arthritis and arterial hypertension
- 22** Djamaledinova R.K.
Heart rate variability in ventricular extrasystolia
- 26** Boldueva S.A., Trofimova O.V., Gimgina A.A.
Psychological disturbances, autonomous heart rate regulation, and sudden death risk in myocardial infarction patients

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 32** Астахова З.Т., Гагагонова Т.М., Мосин Л.М., Коцоева О.Т., Плиева А.С., Осипова Л.В.
Влияние длительной терапии лизиноприлом на показатели центральной и периферической гемодинамики у больных дилатационной кардиомиопатией
- 36** Воловец С.А., Асанов А.Ю., Умарова Х.Я., Глушков К.С., Камчатнов П.Р.
Контроль уровня артериального давления у больных, перенесших ишемический инсульт
- 40** Медведев И.Н., Кумова Т.А.
Влияние эпросартана на состояние интраваскулярной активности тромбоцитов у лиц с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме
- 43** Баитова Г.М., Мадярова Ы.М., Бейшенкулов М.Т.
Эффективность догоспитального применения бета-блокаторов у больных острым коронарным синдромом

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 32** Astakhova Z.T., Gatagonova T.M., Mosin L.M., Kotsoeva O.T., Plieva A.S., Osipova L.V.
Effects of long-term lisinopril therapy on central and peripheral hemodynamics in patients with dilated cardiomyopathy
- 36** Volovets S.A., Asanov A.Yu., Umarova Kh.Ya., Glushkov K.S., Kamchatnov P.R.
Blood pressure control in patients with ischemic stroke
- 40** Medvedev I.N., Kumova T.A.
Eprosartan effects on intravascular platelet activity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome
- 43** Baitova G.M., Madyarova Y.M., Beyshenkulov M.T.
Effectiveness of pre-hospital beta-blocker therapy in patients with acute coronary syndrome



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- 50** Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М.,
Корякин М.В., Вирин М.М., Харченко А.В.,
Потиевский Б.Г., Видьманова И.Е.
Насколько часто возможно развитие
гипокалиемии при лечении индапамидом?

- 50** Lusov V.A., Kharchenko V.I., Evsikov E.M.,
Koryakin M.V., Virin M.M., Kharchenko A.V.,
Potievsky B.G., Vid'manova I.E.
How likely is hypokaliemia development in inda-
pamide treatment?

АМБУЛАТОРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

AMBULATORY CARDIOLOGY

- 57** Палфёрова Е. А.
Роль терапевта поликлиники в улучшении ка-
чества медикаментозной профилактики и ле-
чения сердечно-сосудистой патологии у боль-
ных сахарным диабетом 2 типа

- 57** Palferova E.A.
Cardiovascular disease in patients with Type 2 dia-
betes mellitus: ambulatory therapist's role in
improving the quality of pharmaceutical preven-
tion and treatment

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

- 61** Изможгерова Н.В., Попов А.А.
Оценка факторов риска атеросклероза у жен-
щин с ишемической болезнью сердца, развив-
шейся до шестидесяти пяти лет

- 61** Izmozherova N.V., Popov A.A.
Atherosclerosis risk factors in women with coro-
nary heart disease developed before the age of
65 years

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

- 65** Демина Н.Л., Циркин В.И., Тарловская Е.И.,
Костяев А.А.
Альфа-адреномодулирующая активность
сыворотки крови при артериальной гипертензии

- 65** Demina N.L., Tsirkin V.I., Tarlovskaya E.I.,
Kostyaev A.A.
Serum alpha-adrenomodulating activity in arterial
hypertension

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

REVIEW ARTICLES

- 71** Титов В.Н.
Анатомические и функциональные основы
эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид
азота и эндотелин

- 71** Titov V.N.
Anatomic and functional basis of
endothelium-dependent vasodilatation, NO, and
endothelin

- 86** Ахметзянова Э.Х., Алтынбаева Г.Р., Бакиров А.Б.
Суточное мониторирование артериального
давления при хронической болезни почек

- 86** Akhmetzyanova E.Kh., Altynbaeva G.R., Bakirov A.B.
24-hour blood pressure monitoring in chronic kid-
ney disease

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

ОПЕЧАТКА

ERRATUM

Читайте архив нашего журнала в сети Интернет на медицинском сервере MEDI.RU
<http://medi.ru/card>

Издатель: ООО «Силиция-Полиграф»

Адрес издательства: 115478, Москва, а/я 509, тел. (495) 323-53-88; факс. (495) 324-22-34, e-mail: nauka@rinet.ru

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**ЧАСТОТА ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ И ХАРАКТЕР
ГОРМОНАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСА ПРИ КРИЗОВОМ ТЕЧЕНИИ
ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Люсов В. А., Евсиков Е. М., Машукова Ю. М., Шарипов Р. А.

Российский государственный университет — кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета;
15-я городская клиническая больница им. О. М. Филатова, Москва

Резюме

Для оценки частоты и характера изменения эндокринных органов и вырабатываемых ими гормонов у больных первичной артериальной гипертензией I–III степени тяжести (классификация ВОЗ, 1997) и выяснения их возможной роли в развитии гипертонических кризов было проведено исследование у 563 больных (189 мужчин, 374 женщины, возраст от 19 до 67 лет) с диагнозом гипертонический криз. Группу сравнения составили 619 больных (207 мужчин, 412 женщин, 25–66 лет) с гипертензией сходной тяжести, с неосложненным кризами течением. Проводили клинко-биохимическую и инструментальную диагностику причин гипертензии, исследовали радиоиммунологическим методом базальную концентрацию гормонов и биологических веществ в плазме крови и в моче на 1–7 и 18–22 день госпитализации, в том числе: АКТГ, ЛГ, СТГ, ФСГ, пролактин, альдостерон, кортизол, тироксин, трийодтиронин, тироксин-связывающего глобулина, инсулин, С-пептида, прогестерона, эстрадиола, тестостерона, кальцитонина, паратиреоидного гормона, гастрин, ренин, циклического АМФ и ГМФ.

Установили, что при первичной гипертензии у больных с осложненным кризами течением имеются повышения в плазме крови уровня тропных гормонов передней доли гипофиза — тиреотропина, а у женщин репродуктивного и менопаузального возрастов — гонадотропинов ЛГ, ФСГ и пролактин, но без увеличения частоты выявляемых инструментальными методами признаков поражения гипофиза. При кризовом течении заболевания достоверно чаще выявлялись признаки низкоренинового гиперальдостеронизма в сочетании с симптоматикой поражения надпочечников, но без признаков задержки жидкости в организме. У больных с кризами чаще выявлялись такие признаки метаболического синдрома, как ожирение, дислипидемия, гипергликемия, а при частом развитии кризов и базальная гиперинсулинемия, и изменения в соотношении экскретируемых с мочой циклических нуклеотидов.

Ключевые слова: первичная артериальная гипертензия, кризы, гормональные нарушения.

Нейро-эндокринные механизмы и заболевания являются одной из самых известных групп среди причин развития гипертонических кризов (ГК) у больных с хроническими артериальными гипертензиями (АГ). Они описаны при заболеваниях и дисфункциях гипоталамуса и гипофиза [8], при избытке минералокортикоидов [10] при феохромоцитоме и хромоффиомах [6], климактерическом дисбалансе гонадотропинов и эстрогенов [9].

Механизмы ГК при большинстве эндокринных нарушений недостаточно изучены и в литературе называются только предположительно. При этом часть исследователей считает, что эндокринные и гормональные изменения являются лишь триггерами в развитии ГК, а все формы кризов имеют единый симпатико-адреналовый механизм, при котором происходит быстрое выделение в кровоток большого количества вазопрессоров — гормонов и медиаторов нервной системы — на фоне декомпенсации или относительной недостаточности действия депрессорных вазодилатирующих механизмов [3,11].

Характер и частота эндокринных нарушений при первичной АГ, осложненной кризами, практически не изучена и не отражена в доступной литературе, даже в отношении такого распространенного заболевания, как сахарный диабет и базальная гиперинсулинемия. В связи с этим, целью нашего исследования явилось изучение частоты эндокринной патологии и характера изменений в уровне гормонов, продуцируемых такими железами, как гипофиз, щитовидная, поджелудочная, паращитовидные железы, надпочечники, гонады у больных с первичной артериальной гипертензией (АГ) при ее течении, осложненном гипертоническими кризами.

Материал и методы исследования

Исследование и анализ данных были проведены нами у 1182 больных доставленных в стационар 15-й ГКБ бригадой “скорой медицинской помощи” в период с 1987 по 2005 гг. в связи с резким ухудшением течения АГ; 563-м из них, в том числе 374 женщинам и 189 мужчинам в возрасте от 19 до 67 лет, был поставлен диагноз “Гипертонический криз”.

У 185 из них была выявлена транзиторная АГ (ТАГ), в том числе у 31 больного с пограничными значениями АД, а у 154 больных — легкая АГ, соответствующая АГ I степени тяжести по классификации ВОЗ (1997). АГ II степени тяжести (средне-тяжелая) была у 265 больных, III степени тяжести (тяжелая и злокачественная) — у 74 и 39 больных соответственно. В группу сравнения было включено 619 больных, в том числе 207 мужчин и 412 женщин с АГ I-III степени тяжести по классификации ВОЗ (1997): I степени тяжести — 293 (пограничная АГ — 95, легкая АГ — 198 больных), II степени — 179 больных и III степени — 147 больных (111 — с тяжелой и 36 — со злокачественной АГ) в возрасте от 25 до 66 лет, в среднем — $48 \pm 0,96$ года (табл. 1).

Диагноз гипертонического криза выставлялся врачами СМП и стационара по критериям, которые были перечислены нами в предыдущей публикации [5].

Исследование проводили в несколько этапов. На 1–3 сутки госпитализации больных в стационар определяли биохимические, гормональные показатели и параметры центральной гемодинамики, на 3–7 день исследовали состояние функции и структуры почек инструментальными методами, а за период 22–38 дней оценивали динамику клинических показателей и гемодинамических параметров под влиянием гипотензивной терапии.

Критерии отбора. В исследование не включали данные больных с диагностированными нефрогенными и вазоренальными АГ, тяжелым сахарным диабетом, опухолями гипофиза и надпочечников, с сердечной недостаточностью II-III ст., циррозами печени, верифицированными ранее онкологическими заболеваниями, с асцитом и анасаркой.

Уровень гормонов в биологических жидкостях исследовали радиоиммунологическим методом, в том числе определяли базальный уровень гормонов таких желез, как щитовидная (тироксин, трийодтиронин, тироксин-связывающий глобулин), паращитовидные (паратгормон, кальцитонин), гипофиз (адренокортикотропин — АКТГ, соматотропин — СТГ, пролактин, фолликулотропин — ФСГ, лютеинизирующий гормон — ЛГ, тиреотропин — ТТГ), надпочечники (кортизол, альдостерон), поджелудочная железа (инсулин, С-пептид, гастрин), гонады (тестостерон, эстрадиол, прогестерон), активность ренина в плазме периферической крови и почечных вен, суточное выведение с мочой циклических нуклеотидов цАМФ и цГМФ.

Сравнение данных гормонального и клинко-инструментального исследования проводили также в зависимости от частоты гипертонических кризов. Частыми считали ГК с повторяемостью каждые 30–40 дней (228 больных: мужчин — 87, женщин — 141, возраст — от 28 до 66 лет); редкими — не чаще

1 раза в 6 мес. (190 больных, 66 мужчин и 124 женщины, возраст — от 25 до 66 лет) без определенной частоты — случаи, когда пациент не мог назвать точной даты предыдущего криза — 145 больных: мужчин — 36, женщин — 109, возраст — от 31 до 65 лет.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ “Excel” и “Statgraphics”, версия 2. 6. При сравнении признаков, отражающих частоту явления, применяли χ^2 -критерий. Для оценки непрерывных переменных показателей использовали критерий Стьюдента. В случаях с негауссовским распределением переменных проводили сравнение величин по критерию Манна-Уитни (U-критерий). Статистически достоверной считали разницу между средними, составляющую 5 % и менее.

Результаты исследования

Исследование начинали с анализа клинко-инструментальных и биохимических данных, отражающих состояние тех желез внутренней секреции, изменение функции которых связано с риском развития АГ и гипертонических кризов, в первую очередь — гипофиза и надпочечников.

Согласно данным клинического исследования, женщины, больные АГ с кризами, достоверно реже страдали такими хроническими формами патологии гениталий, как киста и поликистоз яичников, хронические аднексит, сальпингит, оофорит, кольпит, эрозия шейки матки, при ТАГ — на 35,3 % ($p < 0,01$). В группах САГ это отличие было односторонним, но менее выраженным — на 14,5 %, недостоверно (нд.), табл. 1.

Анализ гипофизарной гормональной активности в группах женщин позволил нам установить, что у женщин с кризовым течением АГ имелось выраженное повышение продукции гонадотропинов — ПРЛ, ЛГ и ФСГ, табл. 8. Так, сравнение средних величин концентраций гонадотропинов в плазме крови и суточной экскреции ЛГ и ФСГ с мочой в 6 парах выделенных нами подгрупп — 1) ТАГ с кризами и без, 2) ТАГ при менопаузе с кризами и без, 3) САГ с кризами и без, 4) САГ при МП с кризами и без, 5) АГ с кризами и без, 6) АГ при МП с кризами и без них — позволило установить, что при суммации различий (в процентах) средних значений концентрации гонадотропинов в подгруппах больных с кризами и без них они составили: концентрация пролактина +80,7 %, ЛГ в плазме +58,8 %, ЛГ в моче: +80,5 %, ФСГ в плазме +14,8 % и ФСГ в моче +185,5 %. В группах женщин с менопаузой различия составляли: по концентрации пролактина +49,9 %, ЛГ в плазме +0,1 %, ЛГ в моче +32,5 %, ФСГ в плазме -14,7 %, ФСГ в моче +79,3 %. Из чего следует, что сходные различия имели место в группах жен-

Таблица 1

Клинико-лабораторные данные больных с гипертоническими кризами (частота случаев в %, $M \pm m$)

Методы исследования, показатели	Стабильная АГ		Транзиторная АГ	
	Кризисы (n=378)	Без кризов (n=326)	Кризисы (n=185)	Без кризов (n=293)
Мужчины	128	109	61	98
Женщины	250	217	124	195
Ожирение:				
I степени	68 (18 %)	94 (28,8 %)	69 (37,3 %)	37 (12,7 %)
II степени	204 (54 %)	111 (34 %)	92 (49,7 %)	147 (50 %)
III степени	60 (15,9 %)	58 (17,8 %)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Без ожирения	46 (12,1 %)	63 (19,3 %)	23 (12,4 %)	109 (37,3 %)
Индекс массы тела, кг/м	34,7 ± 0,76 (26,8–48)	30,4 ± 0,64* (20,6–45,1)	30,0 ± 0,52 (26,3–34,8)	31,3 ± 0,81 (19,3–39,7)
Тяжесть АГ:				
пограничная	–	–	31 (16,7 %)	95 (32,4 %)
легкая	–	–	154 (83,3 %)	198 (67,6 %)
средней тяжести	265 (70,1 %)	179 (54,9 %)	–	–
тяжелая	74 (19,6 %)	111 (34,1 %)	–	–
злокачественная	39 (10,3 %)	36 (11 %)	–	–
Кризисы:				
частые	166 (43,9 %)	–	62 (33,5 %)	–
редкие	136 (36 %)	–	54 (29,2 %)	–
без определенной частоты	76 (20,1 %)	–	69 (37,3 %)	–
Возраст, годы	51,3 ± 0,82 (28–66)	48 ± 0,95 (35–65)	49,9 ± 2,1 (25–66)	47,9 ± 0,97 (31–66)
Кризисы:				
частые	166 (43,9 %)	–	62 (33,5 %)	–
редкие	136 (36 %)	–	54 (29,2 %)	–
без определенной частоты	76 (20,1 %)	–	69 (37,3 %)	–
Наследственная отягощенность:				
АГ отец	68 (18 %)	86 (26,4 %)	23 (12,4 %)	55 (18,8 %)
АГ по мужской линии	106 (28 %)	94 (28,8 %)	54 (29,2 %)	78 (26,6 %)
АГ мать	144 (38,1 %)	154 (47,2 %)	46 (24,9 %)	138 (47 %)
АГ по женской линии	204 (54 %)	189 (57,9 %)	69 (37,3 %)	189 (64,5 %)
Инфаркт миокарда	45 (11,9 %)	34 (10,4 %)	38 (20,5 %)	60 (20,5 %)
Другие формы ИБС	30 (7,9 %)	26 (7,9 %)	54 (29,2 %)	17 (5,8 %)
СД	45 (11,9 %)	34 (10,4 %)	8 (4,3 %)	60 (20,5 %)
Заболевания почек	38 (10 %)	26 (7,9 %)	31 (16,7 %)	34 (11,6 %)
Не отягощена	91 (24,1 %)	77 (23,6 %)	62 (33,5 %)	51 (17,4 %)
Нет сведений	83 (21,9 %)	17 (5,2 %)	38 (20,5 %)	17 (5,8 %)
Сопутствующие заболевания и осложнения:				
Эндокринные заболевания:				
Число случаев	106 (28 %)	43 (13,2 %)	23 (12,4 %)	51 (17,4 %)
Аденокарцинома щитовидной железы	1 (0,9 %)	0	6 (3,2 %)	0
Гипертиреоз, тиреоидит	15 (4 %)	8 (2,4 %)	8 (4,3 %)	1 (0,3 %)
Гипотиреоз	14 (3,7 %)	8 (2,4 %)	1 (0,5 %)	26 (8,9 %)
Увеличение щитовидной железы 1–3 степени	23 (6,1 %)	2 (0,6 %)	7 (3,8 %)	27 (9,2 %)
Струмаэктомия	16 (4,2 %)	7 (2,1 %)	9 (4,9 %)	8 (2,7 %)
Пустое турецкое седло, гиперпро- лактинемия, пролактинома	1 (0,3 %)	9 (2,8 %)	8 (4,3 %)	9 (3 %)
Увеличение, киста надпочечника	14 (3,7 %)	0	9 (4,9 %)	0
Кальцификация гипофиза, эпифиза	8 (2,1 %)	0	1 (0,5 %)	0
Гипоталамический синдром	23 (6,1 %)	0	2 (1,1 %)	0
Лечение стероидными и половыми гормонами	15 (4 %)	7 (2,1 %)	1 (0,5 %)	26 (8,9 %)

Люсов В. А. — Частота эндокринных нарушений и характер гормонального дисбаланса при кризовом

Таблица 1 (продолжение)

Методы исследования, показатели	Стабильная АГ		Транзиторная АГ	
	Кризисы (n=378)	Без кризов (n=326)	Кризисы (n=185)	Без кризов (n=293)
Гипергликемия	114 (30,2 %)	139 (42,6 %)	41 (22,2 %)	53 (18,1 %)
Уровень глюкозы в плазме (ммоль/л)	5,5±0,15 (2,9–18,6)	6,7±0,29* (3,4–29)	5,4±0,19 (3,7–10,5)	5,5±0,24 (2,8–18,2)
Сахарный диабет:				
легкий	68 (18 %)	103 (31,6 %)	8 (4,3 %)	17 (5,8 %)
средней тяжести	38 (10 %)	53 (16,2 %)	8 (4,3 %)	9 (3,1 %)
тяжелый	28 (7,4 %)	49 (15 %)	0	8 (2,7 %)
	2 (0,6 %)	1 (0,3 %)	0	0
<i>Патология костно-мышечной системы:</i>				
Число случаев	53 (14 %)	26 (7,9 %)	46 (25 %)	60 (20, %)
Грыжа диска	2 (0,5 %)	1 (0,3 %)	1 (0,5 %)	8 (2,7 %)
Инфекционно-аллергический артрит	1 (0,3 %)	3 (0,9 %)	1 (0,5 %)	17 (5,8 %)
Остеохондроз шейного и грудного отделов позвоночника	38 (10 %)	26 (7,9 %)	31 (16,7 %)	26 (8,9 %)
Деформир. остеоартроз коленного сустава	8 (2,1 %)	1 (0,3 %)	8 (4,3 %)	9 (3,1 %)
Остеопороз костей черепа	7 (1,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,5 %)	2 (0,7 %)
Ревматоидный артрит	2 (0,6 %)	1 (0,3 %)	7 (3,8 %)	1 (0,3 %)
<i>Заболевания ЖКТ:</i>				
Число случаев	128 (33,8 %)	126 (38,6 %)	92 (49,7 %)	103 (35,1 %)
Хр. гастрит, полип желудка	60 (15,9 %)	34 (10,4 %)	38 (20,5 %)	34 (11,6 %)
Хр. гепатит, стеатоз, гемангиома печени	38 (10 %)	34 (10,4 %)	23 (12,4 %)	26 (8,9 %)
Хр. язва 12-перстной кишки, желудка	23 (6,1 %)	17 (5,2 %)	15 (8,1 %)	8 (2,7 %)
Хронический холецистит, ЖКБ	91 (24,1 %)	43 (13,2 %)	23 (12,4 %)	25 (8,5 %)
Геморрой	2 (0,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,5 %)	17 (5,8 %)
Хр. панкреатит, уплотнение железы	15 (4 %)	1 (0,3 %)	23 (12,4 %)	9 (3,1 %)
Дискинезия толстой кишки, атрофический проктосигмоидит, резекция сигмы	7 (1,9 %)	8 (2,4 %)	8 (4,3 %)	7 (2,4 %)
Дуодено-гастральный рефлюкс, дуоденит	8 (2,1 %)	1 (0,3 %)	7 (3,8 %)	8 (2,7 %)
Грыжа пищевого отдела диафрагмы, пупочная грыжа	1 (0,3 %)	9 (2,8 %)	8 (4,3 %)	1 (0,3 %)
<i>Заболевания репродуктивной системы:</i>				
Число случаев	95 (38 %)	114 (52,5 %)	62 (50 %)	166 (85,1 %)
Миома матки	35 (14 %)	42 (19,3 %)	23 (18,5 %)	34 (17,4 %)
Хр. аднексит	5 (2 %)	2 (0,9 %)	3 (2,4 %)	17 (8,7 %)
Кольпит, эрозия шейки матки	2 (0,8 %)	2 (0,9 %)	1 (0,8 %)	11 (5,6 %)
Сальпингит, оофорит	1 (0,4 %)	2 (0,9 %)	1 (0,8 %)	6 (3 %)
Гирсутизм	5 (2 %)	1 (0,4 %)	3 (2,4 %)	1 (0,5 %)
Киста, поликистоз яичников	15 (6 %)	6 (2,8 %)	17 (13,7 %)	34 (17,4 %)
Дисфункция яичников	5 (2 %)	12 (5,5 %)	5 (4 %)	1 (0,5 %)
Полипоз эндометрия	5 (2 %)	13 (6 %)	2 (1,6 %)	6 (3 %)
Репродуктивный период	75 (30 %)	78 (35,9 %)	45 (36,3 %)	86 (44,1 %)
Пременопауза	25 (10 %)	30 (13,8 %)	22 (17,7 %)	23 (11,8 %)
Менопауза	95 (38 %)	84 (38,9 %)	50 (40,3 %)	63 (32,3 %)
Климактерический синдром	25 (10 %)	30 (13,8 %)	22 (17,7 %)	23 (11,8 %)
Гистерэктомия в анамнезе	25 (10 %)	18 (8,3 %)	11 (8,9 %)	24 (12,3 %)

Сокращения: СД – сахарный диабет, ЖКБ – желчекаменная болезнь. * – отмеченные показатели достоверно различаются в группах больных с кризами и без кризов

Таблица 2

Данные клинического и инструментального исследования у больных первичной артериальной гипертонией с различной частотой кризов [частота случаев (%); M±m]

Показатели	Больные АГ с частыми кризами (n=228)	Больные АГ с редкими кризами (n=190)	p1-2; различие в %
Мужчины	87	66	
Женщины	141	124	
Тяжесть АГ:			
Пограничная	8 (3,5 %)	17 (8,9 %)	нд
Легкая	53 (23,2 %)	56 (29,5 %)	нд
Средней тяжести	114 (50 %)	66 (34,7 %)	нд
Тяжелая	30 (13,1 %)	48 (25,3 %)	нд
Злокачественная	23 (10,2 %)	3 (1,6 %)	нд
Возраст, годы	52,2±1,8 (28–66)	49,8±1,5 (25–66)	+4,6 % нд
Наследственная отягощенность:			
АГ отец	30 (13,1 %)	29 (15,3 %)	нд
АГ по мужской линии	38 (16,7 %)	59 (31 %)	нд
АГ мать	68 (29,8 %)	76 (40 %)	нд
АГ по женской линии	99 (43,4 %)	101 (53,1 %)	нд
Инфаркт миокарда	37 (16,2 %)	17 (8,9 %)	нд
Другие формы ИБС	15 (6,6 %)	38 (20 %)	нд
СД	16 (7 %)	21 (11,1 %)	нд
Заболевания почек	15 (6,6 %)	29 (15,3 %)	нд
Не отягощена	98 (43 %)	25 (13,1 %)	<0,01
Нет сведений	30 (13,1 %)	38 (20 %)	нд
Причины госпитализации:			
Высокое АД	31 (13,6 %)	8 (4,2 %)	нд
Головная боль, головокружение	38 (16,7 %)	42 (22,1 %)	нд
Боль в сердце	36 (15,8 %)	29 (15,3 %)	нд
Одышка, сердечная астма	15 (6,6 %)	4 (2,1 %)	нд
Сердцебиения и нарушения ритма сердца	18 (7,9 %)	30 (15,8 %)	нд
Боли в животе	8 (3,5 %)	8 (4,2 %)	нд
Рвота	8 (3,5 %)	13 (6,8 %)	нд
Нарушение координации движений	14 (6,1 %)	0	нд
Потеря сознания	1 (0,4 %)	7 (3,7 %)	нд
Онемение руки	2 (0,9 %)	4 (2,1 %)	нд
Сопутствующие заболевания и осложнения: Эндокринные заболевания и синдромы:			
Число случаев	68 (29,8 %)	29 (15,3 %)	нд

щин как репродуктивного, так и менопаузального периодов жизни.

Повышенный уровень концентрации и экскреции с мочой гонадотропинов, видимо, не имел существенной связи с частотой и характером патологии генеративных органов у исследованных больных АГ женщин, так как частота дисфункций и патологии этой системы были, напротив, выше в группах женщин, больных АГ без кризов, достоверно при ТАГ и менее значимо, но однонаправлено, при САГ. Напротив, клинические признаки дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы в виде гипоталамического синдрома и симптомы кальцификации гипофиза выявлялись только у больных САГ с кризами. Можно отметить, что пролактинома гипофиза и синдром “пустого турецкого седла” выявлялись с помощью инструментальных визуализирующих методов — компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии

с контрастированием — с примерно равной частотой как в группах больных с кризами, так и без них.

Уровень половых гормонов — тестостерона, прогестерона и эстрадиола — не имел такой выраженной связи с наличием кризов в выделенных группах больных АГ, в отличие от изменений в уровне концентрации гонадотропинов в плазме и в моче. Аналогично нами не было выявлено существенных и достоверных различий в уровне тестостерона у мужчин, больных АГ, в подгруппах с кризами и без них (табл. 7).

При исследовании уровня других гипофизарных гормонов наиболее существенные отличия нами были отмечены в плазменной концентрации тиреотропина. У больных со стабильным течением АГ с ГК мы отметили достоверное повышение среднего уровня тиреотропина на 40 % (достоверно, $p<0,05$), по сравнению с больными без кризов (табл. 3). Аномально высокие уровни гормона отмечались почти исключи-

Люсов В. А. — Частота эндокринных нарушений и характер гормонального дисбаланса при кризовом

Таблица 2 (продолжение)

Данные клинического и инструментального исследования у больных первичной артериальной с различной частотой кризов [частота случаев (%); $M \pm m$]

Показатели	Больные АГ с частыми кризами (n=228)	Больные АГ с редкими кризами (n=190)	p ₁₋₂ ; различие в %
Мужчины	87	66	
Женщины	141	124	
<i>Сопутствующие заболевания и осложнения: Эндокринные заболевания и синдромы:</i>			
Гипертиреоз, тиреоидит	8 (3,5 %)	4 (2,1 %)	нд
Гипотиреоз	30 (13,2 %)	1 (0,5 %)	нд
Увеличение щитовидной железы 1–3 степени	15 (6,6 %)	3 (1,6 %)	нд
Струмаэтомия	16 (7 %)	4 (2,1 %)	нд
Пустое турецкое седло, гиперпролактинемия, пролактинома	2 (0,9 %)	5 (2,6 %)	нд
Увеличение, киста надпочечника	16 (7 %)	1 (0,5 %)	нд
Кальцификация гипофиза, эпифиза	1 (0,4 %)	4 (2,1 %)	нд
Гипоталамический синдром	8 (3,5 %)	9 (4,7 %)	нд
Лечение стероидными и половыми гормонами	2 (0,9 %)	5 (2,6 %)	нд
Гипергликемия	85 (37,3 %)	56 (29,4 %)	нд
Уровень глюкозы в плазме (ммоль/л)	6,6±0,18 (4,4–9)	5,38±0,11 (3–10,8)	+20,3 % p<0,01
Сахарный диабет:			
легкий	46 (20,2 %)	25 (13,2 %)	нд
средней тяжести	30 (13,2 %)	25 (13,2 %)	нд
средней тяжести	15 (6,6 %)	0	нд
<i>Заболевания репродуктивной системы:</i>			
Число случаев	47 (33,3 %)	46 (37,1 %)	нд
Миома матки	42 (20 %)	5 (4 %)	нд
Хр. аднексит	2 (1,4 %)	3 (2,4 %)	нд
Кольпит, эрозия шейки матки	1 (0,7 %)	2 (1,6 %)	нд
Сальпингит, оофорит	1 (0,7 %)	1 (0,8 %)	нд
Гистерэктомия в анамнезе	14 (9,9 %)	17 (13,7 %)	нд
Киста, поликистоз яичников	9 (6,4 %)	11 (8,9 %)	нд
Гирсутизм	2 (1,4 %)	3 (2,4 %)	нд
Дисфункция яичников	1 (0,7 %)	3 (2,4 %)	нд
Полипоз эндометрия	2 (1,4 %)	4 (3,2 %)	нд
Репродуктивный период	38 (26,9 %)	33 (26,6 %)	нд
Пременопауза	5 (3,5 %)	16 (12,9 %)	нд
Климактерический синдром	14 (9,9 %)	16 (12,9 %)	нд
Менопауза	61 (43,3 %)	44 (35,5 %)	нд

тельно у женщин — у 12 (из 47) и только у 1 мужчины в этой группе.

Клинически выраженные формы поражений щитовидной железы протекающие, как с гипо-, так и с гипертиреозом встречались при кризах и в группе без кризов с примерно сходной частотой. В этих группах были сходными и средние уровни концентрации в плазме крови тиреоидных гормонов Т₃ и Т₄, а также соотношение тироксина к уровню тироксин-связывающего глобулина. При анализе клинических данных в зависимости от частоты развития ГК, нами отмечено, что различные формы поражения щитовидной железы значительно чаще выявлялись у больных с ГК — на 23,2 % (p<0,05), в том числе такие, как гипотиреоз, состояние после резекции щитовидной железы по поводу гипертиреоза и узлового зоба, патологическое увеличение щитовидной железы, тиреоидит и гипертиреоз (табл. 2). В группе больных

с частыми кризами уровень ТТГ на 34,4 % превышал средние значения группы больных без кризов (с тенденцией к достоверности отличия; p>0,05), а уровень тиреоидных гормонов различался незначительно и недостоверно, (табл. 8,9). При этом показатель, отражающий частоту увеличения щитовидной железы и перенесенных операций струмаэтомии по поводу тиреотоксического зоба, был в три раза выше у больных с частыми ГК (табл. 3).

Средний уровень гипофизарного кортикотропного гормона в плазме не отличался в группах больных с кризами и без них, как по средним значениям, так и по частоте диагностики аномально высоких показателей. Гормональный параметр, характеризующий чувствительность коры надпочечников к стимулирующему действию АКТГ — соотношение уровня глюкокортикоида кортизола в плазме к концентрации АКТГ — был ниже на 27,8 % в группе больных ТАГ

Таблица 3

Базальный уровень концентрации тиреоидных гормонов и тиреотропина у больных АГ с кризовым течением и без кризов (M±m и пределы колебаний)

Группы больных	Трийодтиронин (нмоль/л)	Тироксин (нмоль/л)	Тиреотропин (мЕд/л)	T ₄ /ТСГ
1. ТАГ с кризами	n=34 1,29±0,08 (0,7–1,95)	n=34 108±7 (46–167)	n=32 2,17±0,25 (0,6–5,4)	n=30 7,0±0,54 (3,1–14,2)
2. ТАГ без кризов	n=37 1,39±0,10 (0,82–3,4)	n=38 107,5±5,8 (62–165)	n=35 2,24±0,21 (0,42–4,5)	n=36 7,0±0,42 (3,2–12,3)
Δ%	-7,2	+0,5	-3,1	0
P ₁₋₂	>0,1	>0,5	>0,5	>0,5
3. САГ с кризами	n=50 1,25±0,05 (0,61–1,94)	n=50 105,3±6,3 (46–261)	n=47 3,47±0,60 (0,83–20)	n=42 7,0±0,41 (2,6–12,4)
4. САГ без кризов	n=42 1,31±0,06 (0,71–2,32)	n=42 96,9±5,7 (53–193)	n=41 2,08±0,24 (0,7–5,6)	n=37 6,6±0,54 (3,2–17)
Δ%	-4,6	+8	+40	+6,1
P ₃₋₄	>0,1	>0,2	<0,05	>0,2
5. Вся АГ с кризами	n=84 1,27±0,04 (0,61–1,95)	n=84 107±4,4 (46–193)	n=79 2,82±0,28 (0,6–5,6)	n=72 7,0±0,31 (3,1–17)
6. Вся АГ без кризов	n=79 1,35±0,05 (0,71–3,4)	n=80 102,2±3,8 (53–193)	n=76 2,16±0,15 (0,42–5,6)	n=73 6,8±0,32 (3,2–17)
Δ%	-5,9	+4,5	+23,4	+2,8
P ₅₋₆	>0,2	>0,2	<0,05	>0,3

с кризами, по сравнению с группой больных без кризов (с тенденцией к достоверности, $p>0,05$), табл. 4. Уровень концентрации глюкокортикоида кортизола существенно и достоверно не различался в группах, хотя имелась недостоверная, но однонаправленная тенденция к его снижению у больных с кризами (на 7,3 % с ТАГ и 11,1 % с САГ).

Исследование базального уровня других надпочечниковых гормонов в плазме крови у больных АГ с кризами позволило нам отметить достоверное превышение концентрации минералокортикоида альдостерона у больных в группе ТАГ — на 34,4 % ($p<0,03$). Также у больных ГК с транзиторной АГ было повышено и суточное выведение с мочой этого гормона, в среднем на 20,1 % (различие с тенденцией к достоверности, $p>0,05$) (табл. 4).

Данные инструментального исследования надпочечников позволили нам выявить их изменения (увеличение и кистозное поражение) только у больных с кризами. Число случаев их поражения было при-

мерно сходным как при ТАГ, так и САГ, а всего эти изменения были диагностированы у 8,2 % больных, от числа обследованных.

Уровень еще одного гипофизарного гормона — соматотропина — был в среднем ниже на 8,7 % и 1,6 % в группах больных с кризами, в сравнении с уровнем в группах больных ТАГ и САГ без кризов, но это различие было несущественным и статистически недостоверным (табл. 6).

У больных с ГК чаще выявлялись метаболические изменения, в том числе признаки ожирения, как в группах с транзиторной, так и стабильной АГ. При ТАГ частота ожирения 1 степени превышала показатель группы без кризов на 25 % ($p<0,05$), а доля больных без ожирения была на 25 % выше в группе больных ТАГ без кризов. Средние значения ИМТ были достоверно выше в группе больных с кризами на 12,4 % ($p<0,001$).

Частота случаев нарушения углеводного обмена, в том числе с гипергликемией, была ниже в группе

Таблица 4

Уровень альдостерона в плазме и в моче, кортизола и АКГГ в плазме у больных АГ с гипертоническими кризами и без кризов (M±m и пределы колебаний)

Группы больных	Альдостерон в плазме (пг/мл)	Альдостерон в моче (мкг/сутки)	Кортизол в плазме (нмоль/л)	АКГГ (пг/мл)	Кортизол/АКГГ
1. ТАГ с кризами	n=35 215±29 (32–609)	n=33 13,9±1,4 (1,8–27,7)	n=35 340±32 (98–705)	n=32 47±5,9 (19–137)	n=32 11,7±2,0 (2,1–37,1)
2. ТАГ без кризов	n=39 141±13 (36–340)	n=39 11,1±0,95 (4–23,9)	n=39 367±22 (125–620)	n=38 45,8±6,9 (10–200)	n=37 16,2±2,9 (1,8–62)
Δ%	+34,4 %	+20,1	-7,3	+2,6	-27,8
P ₁₋₂	<0,03	>0,1	>0,2	>0,5	>0,05
3. САГ с кризами	n=53 221±24 (48–600)	n=46 13,7±1,9 (3,1–57,2)	n=52 361±26 (62–930)	n=47 42,8±4,4 (13–120)	n=46 15,9±2,3 (2,5–62,4)
4. САГ без кризов	n=43 216±27 (51–800)	n=40 13,3±1,4 (6–32,7)	n=43 406±39 (107–1040)	n=40 49,9±5,9 (16–140)	n=40 14,7±2,4 (1,3–52,6)
Δ%	+2,3	-2,9	-11,1	-14,2	+7,5
P ₃₋₄	>0,5	>0,5	>0,2	>0,1	>0,2
5. Вся АГ с кризами	n=89 218±17,4 (32–609)	n=79 13,8±1,1 (1,8–57,2)	n=87 350±19,4 (62–930)	n=79 44,9±3,4 (13–137)	n=78 13,8±1,4 (2,1–62,4)
6. Вся АГ без кризов	n=82 178±13,5 (36–800)	n=79 12,2±0,8 (4–32,7)	n=82 386±19,5 (107–1040)	n=78 47,7±4,3 (10–200)	n=77 15,4±1,7 (1,3–62)
Δ%	+18,3	+11,6	-9,3	-5,9	-10,4
P ₅₋₆	>0,1	>0,2	>0,1	>0,5	>0,2

Люсов В. А. — Частота эндокринных нарушений и характер гормонального дисбаланса при кризовом

Таблица 5

Суточная экскреция циклических нуклеотидов с мочой и активность ренина в плазме у больных АГ с кризами и без кризов ($M \pm m$ и пределы колебаний)

Группы больных	Циклический АМФ (пмоль/л)	Циклический ГМФ (пмоль/л)	Отношение АМФ/ГМФ	Активность ренина в плазме (нг АИ/мл в час)
1. ТАГ с кризами	$n=35$ 1,65±0,16 (0,34–3,2)	$n=35$ 1,01±0,22 (0,34–4,54)	$n=35$ 2,86±0,38 (0,14–4,92)	$n=32$ 0,57±0,21 (0,1–1,97)
2. ТАГ без кризов	$n=36$ 1,14±0,17 (0,17–3,16)	$n=36$ 1,04±0,19 (0,13–4,51)	$n=36$ 2,28±0,54 (0,23–10,5)	$n=34$ 1,08±0,38 (0,1–5,49)
Δ%	+30,9	-2,9	+20,3	-47,2
P ₁₋₂	<0,03	>0,5	>0,1	>0,05
3. САГ с кризами	$n=43$ 1,37±0,14 (0,27–3,4)	$n=43$ 1,44±0,32 (0,1–9,2)	$n=38$ 3,67±0,86 (0,19–21,8)	$n=33$ 0,87±0,34 (0,1–4,8)
4. САГ без кризов	$n=38$ 1,68±0,32 (0,12–9,3)	$n=38$ 1,64±0,40 (0,12–8,3)	$n=38$ 4,97±1,48 (0,12–33,6)	$n=34$ 1,42±0,59 (0,1–5,77)
Δ%	-18,4	-12,2	-26,1	-38,7
P ₃₋₄	>0,1	>0,2	>0,2	>0,3
5. Вся АГ с кризами	$n=78$ 1,51±0,10 (0,27–3,4)	$n=79$ 1,23±0,20 (0,1–9,2)	$n=73$ 3,26±0,41 (0,14–21,8)	$n=65$ 0,72±0,18 (0,1–4,8)
6. Вся АГ без кризов	$n=74$ 1,32±0,16 (0,12–9,3)	$n=74$ 1,22±0,18 (0,1–9,2)	$n=74$ 3,62±0,68 (0,12–33,6)	$n=68$ 1,25±0,32 (0,1–5,77)
Δ%	+12,6	+0,8	-9,9	-42,4
P ₅₋₆	>0,1	>0,3	>0,3	>0,1

больных САГ с ГК на 12,6 %, число больных сахарным диабетом — на 13,6 % и уровень глюкозы — на 17,9 %, но различие не было статистически достоверным. В группах больных ТАГ уровень этих показателей был практически сходным. При анализе характера изменений углеводного обмена в зависимости от частоты кризов нами установлено, что у больных с частым их развитием была выше концентрация глюкозы в плазме венозной крови, в среднем на 18,5 % ($p < 0,01$), по сравнению с больными в группе с редкими кризами.

Уровень таких гормонов и пептидов поджелудочной железы, как инсулин и С-пептид мало и недостоверно различался в группах больных с кризами и без них (табл. 6). Аналогично, сравнимой в группах больных была и частота случаев базальной гиперинсулинемии. Однако в группах с частыми ГК средний уровень концентрации базального инсулина в плазме был значительно — на 35,6 % выше, чем в группе с редкими кризами, с тенден-

цией к статистической достоверности ($p > 0,05$), (табл. 9, 10).

Концентрация гормона гастрина, вырабатываемого клетками АПУД-системы в органах ЖКТ и имеющего значение в патологических процессах ульцерогенеза имела лишь однонаправленную тенденцию к снижению у больных ТАГ и САГ с кризами, на 11,8 и 11,1 %, соответственно. Это различие не было существенным и достоверным, так же, как и частота таких поражений ЖКТ, как хроническая язва желудка и 12-перстной кишки в сравниваемых группах.

Щитовидная и паращитовидные железы человека продуцируют также гормоны, принимающие участие в регуляции обмена кальция в нефроне и остеокластах — кальцитонин и паратгормон. Уровень плазменной концентрации кальцитонина не отличался по среднему уровню значительно и достоверно в группах больных АГ с кризовым течением и без кризов. Средние значения концентрации другого

Таблица 6

Инсулин, кальцитонин, гастрин, паратгормон и соматотропин в плазме крови больных АГ с кризами и без кризов ($M \pm m$ и пределы колебаний)

Группы больных	Инсулин (мкЕд/мл)	СТГ (нг/мл)	Кальцитонин (пг/мл)	ПТГ (нг/мл)	Гастрин (пг/мл)
1. ТАГ с кризами	34,8±12,3 (5–255) $n=44$	1,16±0,31 (0–3,1) $n=31$	2,66±0,54 (0–7,8) $n=40$	56,4±5,5 (20–94) $n=42$	98,2±21 (43–715) $n=43$
2. ТАГ без кризов	27,8±6,0 (5,7–140) $n=39$	1,27±0,36 (0–4,3) $n=35$	3,03±0,51 (0–10,6) $n=36$	51,0±4,2 (18–102) $n=39$	111±41 (15–1200) $n=38$
Δ%	+8,6	-8,7	-12,2	+2,6	-11,8
P ₁₋₂	>0,3	>0,3	>0,3	>0,2	>0,5
3. САГ с кризами	23,1±3,5 (5,6–152) $n=48$	1,26±0,24 (0–5,2) $n=37$	2,46±0,44 (0–8,9) $n=43$	62,5±5,9 (10–151) $n=43$	82,9±10 (5,6–395) $n=51$
4. САГ без кризов	24,1±3,5 (7–80) $n=40$	1,28±0,55 (0,42–8,2) $n=34$	2,23±0,46 (0–8,8) $n=39$	57,8±4,6 (10–121) $n=38$	93,3±19 (22–680) $n=44$
Δ%	-4,1	-1,6	+9,3	+7,5	-11,1
P ₃₋₄	>0,5	>0,5	>0,3	>0,2	>0,3
5. Вся АГ с кризами	28,9±5,3 (5–255) $n=92$	1,21±0,18 (0–5,2) $n=68$	2,56±0,33 (0–8,9) $n=83$	59,4±3,8 (10–151) $n=85$	90,5±10,4 (5,6–715) $n=94$
6. Вся АГ без кризов	25,9±3,2 (5,7–140) $n=79$	1,27±0,31 (0–8,2) $n=69$	2,63±0,32 (0–10,6) $n=75$	54,4±2,9 (10–121) $n=77$	102±20 (15–1200) $n=82$
Δ%	+10,4	-4,7	-2,7	+8,4	-11,5
P ₅₋₆	>0,3	>0,5	>0,5	>0,2	>0,2

Таблица 7

**Уровень половых гормонов в плазме у женщин, больных АГ с кризовым течением и без кризов
($M \pm m$ и пределы колебаний)**

Группы больных	Тестостерон (нг/мл)	Прогестерон (нмоль/л)	Эстрадиол (пмоль/л)	Бета-2-микроглобулин (мг/л)
1. ТАГ с кризами	0,51±0,075 (0,2–1,5) n=32	3,64±1,81 (0–37) n=31	206±71 (10–1500) n=32	2,62±0,24 (1,5–7,3) n=34
2. ТАГ без кризов	0,52±0,062 (0,23–1,59) n=36	15,3±5,5 (0–108) n=37	163±34 (40–1000) n=38	2,19±0,20 (0,85–7,0) n=39
Δ%	-1,9	-76,2	+20,8	+16,4
P _{1–2}	>0,5	<0,05	>0,2	>0,2
3. САГ при МП с кризами	0,51±0,094 (0,19–1,4) n=33	0,79±0,36 (0–3,5) n=32	70,8±13,1 (10–166) n=33	-
4. ТАГ при МП без кризов	0,39±0,058 (0,23–0,72) n=28	0,098±0,052 (0–0,35) n=27	82,7±18,5 (10–216) n=28	-
Δ%	+23,5	+87,6	-14,4	-
P _{3–4}	>0,3	>0,05	>0,3	-
5. САГ с кризами	0,49±0,044 (0,18–1,4) n=52	7,9±2,7 (0–81) n=50	214±31 (10–1000) n=53	2,39±0,14 (1,05–5) n=47
6. САГ без кризов	0,57±0,059 (0,16–1,55) n=42	2,5±0,99 (0–20) n=42	198±29 (10–740) n=43	2,78±0,30 (0,86–6,4) n=42
Δ%	-14	+68,3	+7,5	-14
P _{5–6}	>0,3	>0,1	>0,5	>0,2
7. САГ при МП с кризами	0,54±0,058 (0,23–1,4) n=38	0,57±0,18 (0–3,4) n=36	158±35 (10–1000) n=39	-
8. САГ при МП без кризов	0,59±0,099 (0,16–1,33) n=27	0,52±0,21 (0–2,6) n=26	167±43 (10–740) n=27	-
Δ%	-8,5	+8,8	-5,4	-
P _{7–8}	>0,3	>0,3	>0,5	-
9. Вся АГ с кризами	0,50±0,039 (0,18–1,5) n=84	5,8±1,51 (0–81) n=79	210±34 (10–1500) n=85	2,50±0,13 (1,05–7,3) n=81
10. Вся АГ без кризов	0,55±0,04 (0,16–1,59) n=78	8,9±2,2 (0–108) n=79	181±21 (10–1000) n=81	2,48±0,17 (0,85–7,0) n=81
Δ%	-9,1	-34,8	+13,8	+0,8
P _{9–10}	>0,2	>0,1	>0,2	>0,3
11. Вся АГ при МП с кризами	0,52±0,051 (0,19–1,40) n=71	0,68±0,18 (0–3,5) n=58	114±16 (10–1000) n=72	-
12. Вся АГ при МП без кризов	0,49±0,052 (0,16–1,33) n=55	0,31±0,087 (0–2,6) n=53	125±21 (10–740) n=55	-
Δ%	+5,8	+54,4	-8,8	-
P _{11–12}	>0,3	>0,1	>0,2	-

кальций-регулирующего гормона паращитовидных желез — ПТГ, принимающего участие в регуляции кальциевого обмена на уровне рецепторов остеокластов также достоверно не отличались в группах больных АГ с кризами и без них (табл. 6).

Данные клинического анализа частоты заболеваний опорнодвигательного аппарата, сопровождающихся выраженным нарушением обмена кальция, в том числе остеопороза костей черепа, остеохондроза шейного и грудного отделов позвоночника, деформирующего остеоартроза коленных суставов показали, что она была на 15,3 % выше (недостоверно) в группе больных с ГК (табл. 1).

Уровень экскреции с мочой циклических нуклеотидов АМФ и ГМФ, принимающих участие в регуляции концентрации внутриклеточного кальция в качестве посредников, существенно и достоверно отличался в сравниваемых группах больных ТАГ: он был выше на 30,9 % у больных с кризами ($p < 0,03$, достоверно), соответственно и соотношение цАМФ/цГМФ было на 20,3 % выше при кризах ($p > 0,1$ с тенденцией к достоверности). У больных САГ с кризами, напротив, уровень суточной экскреции обоих нуклеотидов имел тенденцию к снижению — на 18,4 и 12,2 %, но различие не было статистически достоверным (табл. 5).

Обсуждение результатов

По эндокринологическому статусу больных АГ с кризами отличали в нашем исследовании от больных без кризов признаки гиперфункции, в основном, двух желез внутренней секреции — гипофиза и надпочечников. У мужчин этими признаками были — увеличение уровня гормонов передней доли гипофиза тиреотропина, а у женщин — и тиреотропина, и трех гонадотропинов — пролактина, ЛГ и ФСГ. Эти гормональные изменения функции органа, однако, не сочетались с более частым выявлением поражений структуры гипофиза типа гиперплазии, аденом, кист, деформаций спинки и “пустого” турецкого седла. Их частота была сходной в группах больных АГ с кризами и без них. Это обстоятельство, видимо, отражает скорее функциональный, а не морфологический характер выявленных нарушений.

По данным клинко-экспериментальных исследований ранее было отмечено, что высокий уровень тиреотропина в крови у больных АГ и экспериментальных животных является одним из возможных факторов в развитии синдрома гипердинамического кровообращения при центральном варианте гипертиреоза с формированием центральной и внутрисердечной гемодинамики по тиреотоксическому типу.

Таблица 8

Базальный уровень гонадотропинов в плазме крови и их суточное выведение с мочой у женщин, больных АГ с гипертоническими кризами и без кризов ($M \pm m$ и пределы колебаний)

Группы больных	Пролактин (мЕд/мл)	ЛГ в плазме (мЕд/мл)	ЛГ в моче (мкг/сутки)	ФСГ в плазме (мЕд/мл)	ФСГ в моче (мкг/сутки)
1. ТАГ с кризами	*342±65 (74–10000) n=41	29,9±4,9 (2,9–71) n=39	7,5±1,3 (0,5–15,8) n=37	31,7±6,5 (2,9–94) n=38	16,6±6,3 (0,5–100) n=37
2. ТАГ без кризов	309±36 (103–1100) n=37	20,5±3,8 (0,2–36) n=35	7,0±1,9 (0,2–36) n=38	23,2±4,9 (0,1–86) n=34	13,6±5,0 (0,2–76) n=38
Δ%	+9,6	+31,4	+6,7	+26,5	+18,1
P _{1–2}	>0,3	>0,1	>0,5	>0,2	>0,3
3. ТАГ при МП с кризами	264±53 (110–730) n=32	46,7±4,6 (20–71) n=32	9,7±1,5 (0,5–13,4) n=30	51,6±6,7 (25–94) n=31	24,3±10,1 (3,5–100) n=30
4. ТАГ при МП без кризов	201±25 (126–318) n=28	43,4±6,2 (19–78) n=28	11,9±4,1 (4,2–36) n=27	45,5±8,2 (34–86) n=28	22,6±7,1 (3,3–76) n=27
Δ%	+23,9	+7,1	-18,5	+11,8	+7
P _{3–4}	>0,2	>0,3	>0,3	>0,2	>0,5
5. САГ с кризами	358±36 (69–1120) n=52	33,0±3,7 (2,8–92) n=51	9,0±2,4 (0,5–56) n=34	36,2±4,9 (0,2–115) n=51	22,6±7,1 (0,1–140) n=34
6. САГ без кризов	319±31 (38–1150) n=44	30,3±4,7 (0,5–100) n=41	6,7±1,7 (0,5–28) n=29	38,0±6,2 (3,7–120) n=40	11,1±4,7 (0,9–89) n=29
Δ%	+10,9	+8,2	+25,5	-4,7	+50,9
P _{5–6}	>0,3	>0,3	>0,2	>0,3	>0,1
7. САГ при МП с кризами	332±46 (69–1120) n=42	42,4±4,0 (3,5–93) n=38	10,7±3,1 (0,5–56) n=28	48,3±5,5 (10–115) n=39	28,3±9,1 (0,1–140) n=28
8. САГ при МП без кризов	299±34 (38–622) n=28	45,6±6,5 (15–100) n=26	6,4±2,3 (0,5–28) n=31	60,8±6,7 (5,8–120) n=27	15,6±7,2 (2–89) n=32
Δ%	+9,9	-7	+40,2	-20,5	+44,9
P _{7–8}	>0,2	>0,3	>0,2	>0,1	>0,1
9. Вся АГ с кризами	350±33 (10–1500) n=93	31,4±2,9 (2,8–92) n=90	8,2±1,2 (0,5–56) n=71	33,9±3,8 (0,2–115) n=89	19,6±4,5 (0,1–140) n=71
10. Вся АГ без кризов	314±22 (38–1150) n=81	25,4±2,8 (0,2–36) n=76	6,9±1,2 (0,2–36) n=67	30,6±3,7 (0,1–120) n=74	12,3±3,2 (0,2–89) n=67
Δ%	+10,3	+19,1	+15,8	+9,7	+37,2
P _{9–10}	>0,1	>0,1	>0,2	>0,3	>0,1
11. Вся АГ при МП с кризами	298±33 (69–1120) n=70	44,5±4,2 (35–92) n=54	10,2±1,5 (0,5–56) n=58	49,9±4,1 (10–115) n=70	26,3±6,4 (0,1–140) n=58
12. Вся АГ при МП без кризов	250±19 (38–622) n=56	44,5±4,2 (15–100) n=54	9,1±2,1 (0,5–36) n=58	53,1±5,0 (5,8–120) n=55	19,1±6,1 (2–89) n=59
Δ%	+16,1	0	+10,8	-6	+27,4
P _{11–12}	>0,2	>0,5	>0,2	>0,2	>0,2

Действительно, клинические признаки гипертиреоза выявлялись у больных с ГК в два и более раза чаще, а гипотиреоза — в два и более раза реже, чем у больных без кризов. Еще одним причинным фактором ГК, исходя из данных исследования, были поражения щитовидной железы. Так, изменения и увеличение железы встречались значительно чаще у больных с кризами, у них же на треть выше был уровень тиротропина.

Нефизиологично высокий уровень в крови больных АГ гонадотропинов передней доли гипофиза (ПРЛ, ЛГ, ФСГ) большинство исследователей вопроса считает самой вероятной причиной развития сосудистых и гипертонических кризов у женщин в периоде эволюционной пременопаузы или после оперативного удаления яичников. У большинства женщин они протекают на фоне гиперкинетического кровообращения, с ощущением “приливов” и разнообразной вегетативной симптоматикой. Большинство из них протекает с выраженной тахикардией и тахиритмиями, что чаще трактуется как варианты “симпато-адреналовых кризов с диэнцефальной дисфункцией” [9].

Можно предположить, что быстрые, резкие скачки АД при кризовом течении АГ развиваются в ответ на эмоциональный, физический, термический и др.

виды стресса, при низком пороге возбуждения центральных адреналовых структур у тех женщин, которые имеют высокий уровень концентрации гонадотропинов в крови при низком содержании половых стероидов эстрогенов и прогестинов.

Выявленные нами у больных АГ с кризами признаки изменения функциональной активности коры надпочечников в виде гиперальдостеронизма и повышения чувствительности коры надпочечников к АКГГ сочетались также с инструментальными признаками увеличения размеров надпочечников, с наличием в них аденом и кист. Такая закономерность наблюдалась только в группах больных с кризами, что позволяет считать гиперальдостеронизм одним из существенных патогенетических факторов в развитии этого осложнения АГ.

По данным Н. М. Чихладзе и соавт. [10], кризы являются типичным осложнением гипертензии у больных с первичным гиперальдостеронизмом и предположительно связаны с водно-электролитными нарушениями и механизмами.

С синдромом гиперальдостеронизма может быть связан патогенетический вариант ГК, названный в литературе водно-солевым [4], низкорениновым или V-типом [12] протекающий с гиперволемией, увеличением сердечного выброса, с признаками вы-

Таблица 9

Гормональные показатели в группах больных АГ с частыми и редкими кризами ($M \pm m$; различие в %)

Показатели	1. АГ с частыми кризами	2. АГ с редкими кризами	Различие в %; p_{1-2}
Уровень гормонов и биологически активных веществ			
1. Инсулин (мкЕд/мл)	33,1 $\pm$ 8,8 (n=34)	21 $\pm$ 3,9 (n=47)	+35,6 % $p > 0,05$
2. С-пептид (нг/мл)	1,12 $\pm$ 0,61 (n=27)	1,04 $\pm$ 0,26 (n=25)	+7,1 % $p > 0,3$
3. Гастрин (пг/мл)	87,2 $\pm$ 11,1 (n=34)	85,4 $\pm$ 12 (n=50)	+2,1 % $p > 0,3$
4. Кальцитонин (пг/мл)	2,1 $\pm$ 0,48 (n=31)	2,82 $\pm$ 0,47 (n=42)	-25,7 % $p > 0,1$
5. ПТГ (пг/мл)	62,7 $\pm$ 7,1 (n=30)	58,5 $\pm$ 5,2 (n=45)	+6,7 % $p > 0,2$
6. T_3 (нмоль/л)	1,3 $\pm$ 0,06 (n=36)	1,25 $\pm$ 0,04 (n=48)	+3,8 % $p > 0,1$
7. T_4 (нмоль/л)	100,2 $\pm$ 6,3 (n=36)	110,4 $\pm$ 6,6 (n=48)	-9,2 % $p > 0,1$
8. T_4 /ТСГ	6,45 $\pm$ 0,63 (n=28)	7,36 $\pm$ 0,38 (n=43)	-12,4 % $p > 0,1$
9. ТТГ (мЕд/мл)	3,78 $\pm$ 0,89 (n=33)	2,48 $\pm$ 0,28 (n=46)	+34,4 % $p > 0,05$
10. СТГ (пг/мл)	1,25 $\pm$ 0,24 (n=21)	1,21 $\pm$ 0,27 (n=27)	+3,2 % $p > 0,3$
11. АКТГ (пг/мл)	47,5 $\pm$ 5,9 (n=35)	42,1 $\pm$ 4,2 (n=44)	+11,4 % $p > 0,2$
12. Кортизол (нмоль/л)	333 $\pm$ 27 (n=26)	365 $\pm$ 28 (n=41)	-8,8 % $p > 0,3$
13. Кортизол/АКТГ	13,3 $\pm$ 2,1 (n=34)	15 $\pm$ 2,3 (n=44)	-11,3 % $p > 0,2$
14. Альдостерон в плазме (пг/мл)	196 $\pm$ 32 (n=25)	232 $\pm$ 21 (n=45)	-15,5 % $p > 0,1$
15. Экскреция альдостерона с мочой (мкг/сутки)	13,3 $\pm$ 2,8 (n=31)	14 $\pm$ 1,2 (n=48)	-5 % $p > 0,2$
16. ЛГ в плазме у женщин в МП (мЕд/мл)	46,3 $\pm$ 5,7 (n=26)	46,6 $\pm$ 3,0 (n=31)	-0,6 % $p > 0,5$
17. ЛГ суточная экскреция у женщин в МП (мкг/сут.)	13,1 $\pm$ 5,3 (n=20)	9,2 $\pm$ 1,3 (n=27)	+27,8 % $p > 0,3$
18. ФСГ в плазме у женщин в МП (мЕд/мл)	52,1 $\pm$ 6,2 (n=26)	56,9 $\pm$ 5,9 (n=29)	-8,4 % $p > 0,1$
19. ФСГ суточная экскреция у женщин в МП (мкг/сут.)	27,4 $\pm$ 13,9 (n=20)	26,6 $\pm$ 8,1 (n=25)	+2,9 % $p > 0,5$
20. ЛГ в плазме у женщин РП (мЕд/мл)	10,5 $\pm$ 2,1 (n=20)	8,1 $\pm$ 1,2 (n=23)	+22,8 % $p > 0,2$
21. ФСГ в плазме у женщин РП (мЕд/мл)	7,3 $\pm$ 2,1 (n=29)	7 $\pm$ 1,0 (n=33)	+4,1 % $p > 0,5$
22. Пролактин в плазме у женщин в МП (мЕд/мл)	262 $\pm$ 36 (n=28)	359 $\pm$ 74 (n=33)	-27 % $p > 0,1$
23. Пролактин в плазме у женщин РП (мЕд/мл)	314 $\pm$ 73 (n=29)	510 $\pm$ 105 (n=34)	-38,4 % $p > 0,05$
24. Тестостерон в плазме у женщин в МП (нмоль/л)	0,573 $\pm$ 0,09 (n=25)	0,482 $\pm$ 0,05 (n=32)	+15,9 % $p > 0,2$
25. Эстрадиол в плазме у женщин в МП (пг/мл)	109 $\pm$ 16 (n=26)	89 $\pm$ 14,7 (n=32)	+18,3 % $p > 0,2$
26. Тестостерон в плазме у женщин РП (нмоль/л)	0,567 $\pm$ 0,107 (n=23)	0,531 $\pm$ 0,118 (n=33)	+6,3 % $p > 0,3$
30. Активность ренина в плазме (нгАл/мл в час)	0,92 $\pm$ 0,57 (n=28)	0,64 $\pm$ 0,13 (n=25)	+30,4 % $p > 0,3$
31. Экскреция цАМФ с мочой (пмоль/сут.)	1,41 $\pm$ 0,15 (n=31)	1,52 $\pm$ 0,15 (n=42)	-7,2 % $p > 0,3$
32. Экскреция цГМФ с мочой (пмоль/сут.)	1,59 $\pm$ 0,45 (n=31)	1,07 $\pm$ 0,20 (n=42)	+32,7 % $p > 0,05$
33. Соотношение цАМФ/цГМФ	2,82 $\pm$ 0,58 (n=31)	3,72 $\pm$ 0,83 (n=42)	-24,2 % $p > 0,2$

сокой чувствительности к гипотензивной терапии диуретиками.

Действительно, у больных без кризов почти в 2 раза был ниже, по сравнению с больными без ГК, уровень активности ренина в плазме периферической крови (табл. 5), повышение которого характерно для реноваскулярных форм АГ. В отличие от больных АГ с ГК, в группе без кризов в несколько раз чаще выявлялись вазоренальные поражения, в том числе со стенозированием почечных артерий, ангиосклерозом, изменением секреторной фазы ренограммы одной и двух почек, приводящих к уменьшению действующей паренхимы и сморщиванию почек [5]. При этом азотовыделительная функция страдала в обеих группах больных примерно в равной степени.

По клиническим данным, мы не отметили в группе больных с ГК увеличения частоты случаев диагностики выраженной задержки жидкости, в том числе в легких (застойные хрипы), в плевральных полостях, в перикарде, в подкожной клетчатке (пастозность, отеки лица, голени). То есть, по имеющимся признакам мы не можем убедительно выска-

заться о наличии у больных с кризами при гиперальдостеронизме выраженных признаков задержки жидкости.

В литературе обсуждается и другой механизм возможной связи гиперальдостеронизма с развитием ГК — через нарушения электролитного обмена и повышение реактивности миокарда. Показано, что при увеличении концентрации натрия в сократительных структурах сердечно-сосудистой системы закономерно возрастает их чувствительность к прессорным агентам различного типа, в т. ч. к катехоламинам, ангиотензинам, простагландинам и др. с возможным формированием синдрома повышенного сердечного выброса [1, 2].

В проведенном исследовании мы также установили, что у больных с кризами чаще выявлялись признаки метаболического синдрома — такие, как выраженное ожирение, дислипотеидемии и АГ, а у больных с частыми кризами отмечался и четвертый симптом — гипергликемия с тенденцией к базальной гиперинсулинемии. При сходной частоте случаев СД в группе больных с кризами был выше средний уро-

Таблица 10

Различия средних значений гормонов и биологически активных веществ в группах больных с частыми и редкими гипертоническими кризами, превышавшие 20 %

Показатель	Степень различия (в %)	Значимость статистического различия
1. Пролактин плазмы	-38,4 %	$p > 0,05$ (нд.)
2. Инсулин плазмы	+36,5 %	$p > 0,05$ (нд.)
3. Тиреотропин в плазме	+34,4 %	$p > 0,05$ (нд.)
4. Циклический гуанозинмонофосфат в моче	+32,7 %	$p > 0,05$ (нд.)
5. Активность ренина в плазме	+30,4 %	$p > 0,3$ (нд.)
6. Суточная экскреция ЛГ с мочой у женщин в МП	+27,8 %	$p > 0,3$ (нд.)
7. Кальцитонин в плазме	-25,7 %	$p > 0,1$ (нд.)
8. Соотношение цАМФ/цГМФ в моче	-24,2 %	$p > 0,2$ (нд.)

вень гликемии и на треть чаще выявлялась базальная гиперинсулинемия, но не тяжелые формы СД и кетоацидоз.

Связь ожирения и других компонентов метаболического синдрома с АГ и кризами может реализовываться через такие описанные в литературе механизмы, как гиперсимпатикотония, повышение чувствительности сократительных и возбудимых структур миокарда, изменение реактивности сосудов сопротивления и микроциркуляции к прессорным аминам и типа взаимодействия адренорецепторов с агонистами [7].

Косвенную информацию о характере адренорецепторного взаимодействия с агонистами в структурах сердечно-сосудистой системы может дать оценка соотношения концентрации циклических нуклеотидов в биологических жидкостях. Определяя уровень экскреции с мочой циклических нуклеотидов АМФ и ГМФ и рассчитывая их соотношение, мы отметили изменения, характерные для преобладания в организме больных АГ с кризами бета-2-адренорецепторного типа взаимодействия. Возможно, что с таким адреналовым механизмом было связано формирование гиперкинетического кровообращения у больных с ГК, отмеченное нами при исследовании центральной гемодинамики в первые дни их поступления в стационар.

Таким образом, больных первичной АГ с кризовым течением заболевания отличали от пациентов со сходной тяжестью заболевания, протекающего без кризов, выраженные изменения гормональной функции гипофиза и надпочечников, наличие симптомокомплекса метаболического синдрома и изменения в соотношении экскретируемых с мочой циклических нуклеотидов.

Выводы

1. Первичная артериальная гипертензия у больных с кризовым ее течением отличается от вариантов заболевания без кризов повышенным уровнем гормональной активности передней доли гипофиза с увеличением концентрации в плазме крови тиреотропина, а у женщин как репродуктивного, так и менопаузального периодов жизни — гонадотропинов ЛГ, ФСГ и пролактина. При этом у них не наблюдается существенных различий в частоте и структуре диагностируемых инструментальными методами признаков патологии гипофиза, а у женщин — в характере патологии гениталий.

2. При кризовом течении артериальной гипертензии значительно чаще выявляются признаки низкоренинового гиперальдостеронизма с симптоматикой гипертрофии, кистозного и опухолевого поражения надпочечников, но без увеличения частоты отекающего синдрома и признаков задержки жидкости в организме больных.

3. У больных первичной гипертензией с кризами чаще отмечаются такие признаки метаболического синдрома, как ожирение, дислиппротеидемия, гипергликемия и базальная гиперинсулинемия, в том числе у больных с частыми кризами, по сравнению с данными больных с редким их развитием.

4. Изменения в соотношении экскретируемых с мочой циклических нуклеотидов у больных с кризовым течением гипертензии могут быть связаны с отличиями в характере реагирования адренорецепторов сердечно-сосудистой системы последних на прессорные агенты, стрессовые ситуации и быть одним из условий быстрого повышения артериального давления при развитии криза.

Литература

1. Арабидзе Г. Г., Чихладзе Н. М., Сергакова Л. М., Яровая Е. Б. Структурное и функциональное состояние миокарда левого желудочка у больных первичным альдостеронизмом // Тер. архив. -1999. -№ 9. -С. 13–19.
2. Бойцов С. А. Сердце как орган-мишень при артериальной гипертонии. В кн. Руководство по артериальной гипертонии /Под ред. акад. Е. И. Чазова, проф. И. Е. Чазовой. -2005. -Медиа Медика. -С. 201–216.
3. Голиков А. П. Гипертонические кризы. В кн. Неотложные состояния в клинике внутренних болезней /Киев. -1985. -С. 143–157.
4. Кушаковский М. С. Клинико-патогенетические формы гипертонических кризов и неотложная помощь при них //Международные медицинские обзоры. -1994. -№ 5. -С. 305–308.
5. Люсов В. А., Евсиков Е. М., Машукова Ю. М., Шарипов Р. А. Кризовое течение артериальной гипертензии. Роль почечных нарушений //Росс. кардиологический журнал. -2007. -№ 4. -С. 2–10.
6. Моррис Д., Сауэрс Д. Феохромоцитомы. В кн. Эндокринология. /Под ред. Н. Лавина. -М., Практика. -1999. -С. 205–218.
7. Ольбинская Л. И., Боченков Ю. Н., Железных Е. В. Симпатическая гиперактивность в развитии артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями: подходы к фармакотерапии //Врач. -2004. -№ 7. -С. 4–8.
8. Прихожан В. М., Гайдина Г. А., Козлов Г. И. Гипоталамо-мезэнцефальные кризы при эндокринных заболеваниях // Проблемы эндокринологии. -1988. -№ 6. -С. 38–41.
9. Сметник В. П. Состояние нейро-эндокринной системы при физиологическом течении климактерического периода и при климактерическом синдроме. В кн. Климактерический синдром/Под ред. Сметник В. П., Глезер Г. А., Москаленко Н. П. -М. -1988. -С. 30–64.
10. Чихладзе Н. М., Бронштейн М. Э., Казеев К. Н. и др. Кризовое течение артериальной гипертонии у больных с первичным гиперальдостеронизмом. //Кардиология. -1989. -№ 11. -С. 95–99.
11. Эрина Е. В., Некрасова А. А., Першакова Л. П. и др. Состояние гипоталамо-гипофизарных механизмов и ряда гуморальных систем при артериальной гипертензии, протекающей с кризами. В сб. Артериальная гипертензия /Под ред. И. К. Шхвацабая, Дж. Х. Лара. Сочи. 1978. Москва. М. -1980. -С. 259–271.
12. Blumenfeld J. D., Laragh J. H. Management of hypertensive crisis: the scientific basis for treatment decisions// Am. J. Hypertens. -2001. -V. 14. -P. 1154–1167.

Abstract

To assess the prevalence and type of changes in endocrine organ status and hormonal levels, as well as to investigate their possible role in hypertensive crisis development among patients with Stage I-III primary arterial hypertension, AH (WHO classification, 1997), 563 persons with diagnosed hypertensive crisis were examined (189 men and 374 women aged 19–67 years). The comparison group included 619 patients (207 men and 412 women aged 25–66 years) with AH of similar severity, but without crises.

Clinical, biochemical, and instrumental search for possible AH causes was performed. Basal blood concentrations of hormones and other bio-substances in blood plasma and urine were measured by radio-immune method, at Days 1–7 and 18–22 of hospitalization (ACTH, LH, STH, FSH, prolactin, aldosterone, cortisol, thyroxin, triiodothyronin, thyroxin-binding globulin, insulin, C-peptide, estradiol, testosterone, calcitonin, parathyroid hormone, gastrin, renin, cAMP and cGMP).

In crisis-associated primary AH, the levels of hypophysis tropic hormones were elevated (thyrotropin, in women of reproductive and menopausal age — gonadotropins LH, FSH, and prolactin), without any signs of hypophysis pathology during instrumental examination. Crisis-associated AH was characterized by low-renin hyperaldosteronism, with suprarenal pathology signs, but without symptoms of fluid detention. In patients with AH crises, metabolic syndrome components (obesity, dyslipoproteinemia, hyperinsulinemia) were more common. Frequent AH crises were associated with basal hyperinsulinemia and dysbalance in urine cAMP/cGMP excretion.

Keywords: Primary arterial hypertension, crises, hormonal disturbances.

Поступила 22/12-2007

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Касимова Т. Ю., Аршин Е. В., Туев А. В., Розенберг А. С.

Пермская государственная медицинская академия МЗ и СР РФ — кафедра госпитальной терапии № 1

Резюме

Цель. Изучить структуру ремоделирования сердца у больных ревматоидным артритом (РА), артериальной гипертензией (АГ) и при сочетании РА с АГ. Определить клинические характеристики заболеваний при каждом типе ремоделирования у больных РА с АГ.

Материал и методы. Обследовано 257 пациенток. 112 больных РА с АГ, 105 больных РА и 40 больных АГ. Изучение структурно-функциональных параметров сердца проводили ультразвуковым методом на аппарате "Acuson Aspen" (США).

Результаты. Патологические типы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) встречаются при АГ в 97,5 %, при РА в 87 % и при РА с АГ в 96,4 % случаев. У больных АГ чаще встречается концентрическая гипертрофия ЛЖ (85 %). У больных РА представлены все три патологических типа ремоделирования ЛЖ (22,3 % — эксцентрическая гипертрофия, 27,2 % — концентрическая гипертрофия, 36,9 % — концентрическое ремоделирование и 13 % — нормальная геометрия сердца). У больных РА с АГ структура ремоделирования ЛЖ ближе к структуре больных с изолированной АГ.

Заключение. У больных РА с АГ ремоделирование ЛЖ по типу эксцентрической гипертрофии в большей степени ассоциировано с вариантом раннего дебюта РА, а формирование концентрической гипертрофии ЛЖ больше зависит от особенностей течения АГ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, ремоделирование левого желудочка сердца.

Если артериальная гипертензия (АГ) является самым частым заболеванием цивилизации, то ревматоидный артрит (РА) является самым частым заболеванием среди известных нозологических форм артритов, и распространенность его достигает одного процента взрослого населения планеты. АГ встречается при РА в 36 % [5]. Сочетание двух заболеваний отражается на особенностях течения как АГ, так и РА.

Последнее время много внимания уделяется проблеме ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с АГ. Если ранее гипертрофия ЛЖ расценивалась как закономерное и необходимое следствие повышенного АД, как компенсаторная реакция, направленная на уменьшение нагрузки на единицу ткани миокарда, то сегодня она рассматривается как один из наиболее значимых факторов риска, при этом не отрицается ее изначально компенсаторный характер [12]. Суммарный мета-анализ крупных эпидемиологических исследований (всего 48 тыс. пациентов) выявил, что наличие гипертрофии ЛЖ сопровождается ростом сердечно-сосудистой летальности в 2,3 раза [15]. Популяционные данные о характере изменений миокарда по результатам эхокардиографии с определением индекса массы ЛЖ и соотношения между толщиной его стенок и размерами полости (относительная толщина) позволили классифицировать различные типы геометрии ЛЖ. Наиболее распространенной клас-

сификацией типов ремоделирования ЛЖ является классификация A.Ganau и соавторов [11], которые выделяют: концентрическую и эксцентрическую гипертрофию, концентрическое ремоделирование и нормальную геометрию.

Если ремоделирование сердца при АГ интенсивно изучается, то значение поражения сердца в эволюции и прогнозе различных вариантов РА до настоящего времени остается неясным [3]. Между тем известно, что у больных РА даже без клинических проявлений сердечной патологии имеются разнообразные нарушения показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики [3, 6]. Исследований, посвященных клинической характеристике больных РА и больных РА с АГ, имеющих различные типы ремоделирования ЛЖ, практически нет.

Целью работы явилось изучение структуры ремоделирования ЛЖ у больных РА, АГ и при сочетании этих заболеваний и клиническая характеристика каждого типа ремоделирования у больных РА с АГ.

Материалы и методы

Обследовано 257 женщин: 112 больных РА с АГ, 105 больных с РА и 40 больных с АГ. Больные всех групп имели возраст от 40 до 65 лет. Средний возраст больных РА с АГ составил $55,2 \pm 7,23$ года, больных РА — $54,2 \pm 7,4$ года, и больных АГ — $54,7 \pm 5,13$ лет. Крите-

Таблица 1

Параметры левого желудочка у больных АГ, РА и при сочетании этих заболеваний

Показатели	Здоров n=30	δ	АГ n=40	δ	РА n=105	δ	РА+АГ n=112	δ	2-3 р	2-4 р	3-4 р
КСР	28,4	2,08	30,0	3,04	28,5	2,36	30,2	3,30	0,00	0,68	0,00
КСО	30,8	4,96	35,5	8,84	31,8	6,25	36,6	9,65	0,01	0,52	0,00
КДР	45,2	1,92	47,0	3,84	45,1	2,74	46,8	4,30	0,00	0,76	0,00
КДО	93,2	10,67	103,5	19,92	92,4	13,20	103,4	19,10	0,00	0,98	0,00
МЖП	9,8	0,58	12,5	1,42	10,5	0,60	12,3	1,52	0,00	0,46	0,00
ЗСЛЖ	9,8	0,58	12,1	1,28	10,5	0,55	12,2	1,46	0,00	0,96	0,00
МЖП/ЗСЛЖ	1,0042	0,0125	1,0288	0,0648	0,9985	0,0191	1,0105	0,0468	0,00	0,05	0,02
ММ ЛЖ	187985	23931	276425	53296	204728	28155	272387	60865	0,00	0,71	0,00
ИММ ЛЖ	113542	12364	159218	33397	121484	18401	155534	35449	0,00	0,57	0,00
ОТС	0,4	0,02	0,5	0,07	0,5	0,03	0,5	0,09	0,00	0,99	0,00
УО	62,2	7,28	67,9	12,55	60,5	8,59	66,9	11,16	0,00	0,65	0,00
ФВ	66,5	4,01	65,7	3,72	65,6	3,63	64,8	4,15	0,84	0,25	0,18
ФУ	36,9	3,55	35,8	3,34	35,8	2,73	35,2	3,43	0,99	0,36	0,18
МО	4,3	0,52	4,6	0,93	4,3	0,74	4,7	0,86	0,03	0,62	0,00
УИ	3,8	0,44	3,9	0,84	3,6	0,58	3,8	0,78	0,01	0,58	0,01
СИ	2,6	0,32	2,7	0,60	2,6	0,46	2,7	0,55	0,21	0,69	0,02

Примечание: серый фон – достоверность различий ($p \leq 0,05$) со здоровыми.

риями исключения являлись заболевания, оказывающие влияние на ремоделирование сердца: ИБС, постоянные формы нарушения ритма сердца, пороки сердца. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин, средний возраст которых составил $55,3 \pm 6,5$ лет.

Изучение структурно-функциональных параметров сердца проводили ультразвуковым методом на аппарате "Acuson Aspen" (США), датчиком с частотой 3,74 МГц. Использовались стандартные позиции [8]. Изучали следующие показатели: КСР (конечный систолический размер ЛЖ), мм; КСО (конечный систолический объем ЛЖ), мл; КДР (конечный диастолический размер ЛЖ), мм; КДО (конечный диастолический объем ЛЖ), мл; УО (ударный объем ЛЖ), мл; ФУ (фракция ускорения ЛЖ), %; МО (минутный объем), мл/мин; УИ (ударный индекс), мл/мин; СИ (сердечный индекс), мл/мин/м²; МЖП (межжелудочковая перегородка ЛЖ), мм; ЗСЛЖ (задняя стенка ЛЖ), мм; ОТС (относительная толщина стенок ЛЖ), у. е. [1]; ММ ЛЖ (масса миокарда ЛЖ), гр.; ИММ ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ), г/м². На основе показателей ОТСЛЖ и ИММЛЖ оценивали тип ремоделирования ЛЖ [7, 13]. При ИММ менее 118 г/м² и ОТСЛЖ < 0,45 [4, 9] геометрическая модель ЛЖ считалась нормальной. При ИММЛЖ ≥ 118 г/м², ОТСЛЖ < 0,45 геометрия оценивалась как эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ). При ИММЛЖ ≥ 118 г/м², ОТСЛЖ > 0,45 определяли концентрическую гипертрофию ЛЖ (КГЛЖ). Концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ) диагностировалось при ИММЛЖ < 118 г/м² и ОТСЛЖ > 0,45.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистической программы STATISTICA – 6,0. В работе все показатели представ-

лены в виде среднего (М) и стандартного отклонения (σ). При сравнении трех исследуемых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ и при отвержении нулевой гипотезы для анализа различий между группами использовали критерий Стьюдента с поправкой Ньюмена – Кейлса [2] для теста с неравными дисперсиями. Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрический критерий Манна-Уитни и критерий Фишера для качественных признаков. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

У больных АГ с РА и у больных АГ без РА выявлено достоверное, относительно здоровых, увеличение как линейных и объемных систолодиастолических показателей ЛЖ, так и толщины стенок ЛЖ, ОТС (табл.1). У больных РА выявлена скромная, но достоверная, при сравнении с контрольной группой, гипертрофия стенок ЛЖ, увеличены ММ ЛЖ, ИММ ЛЖ и ОТС.

По значениям СИ больные всех групп занимали положение между умеренно гипокинетическим и эукинетическим уровнем гемодинамики. У больных АГ, больных РА и у больных РА с АГ эукинетический тип встречался значимо реже, чем в контрольной группе (соответственно 27 %, 24 % и 21 % против 76 % в контрольной группе). Во всех группах больных доминировал гипокинетический тип гемодинамики, который чаще встречался у больных с изолированным РА. На формирование гипокинетического типа гемодинамики значимое влияние оказывал возрастной фактор, стаж АГ и стаж РА. Об этом свидетельствует наличие достоверных обратных корреляционных связей у больных РА с АГ между возрастом, стажем АГ, стажем РА и СИ (соответственно $r = -0,47$, $p = 0,01$; $r = -0,38$, $p = 0,02$; $r = -0,39$, $p = 0,01$).

Таблица 2

Типы ремоделирования левого желудочка у больных АГ, РА и при сочетании заболеваний

Типы ремоделирования.	Здоровые (n,%)	Больные АГ (n,%)	Больные РА (n,%)	Больные АГ с РА (n,%)
Норма	18 (60,0 %)	1 (2,5 %)	14 (13,%)	4 (3,6 %)
Эксцентрич.гиперт.	7 (23,3 %)	3 (7,5 %)	23 (22,3 %)	15 (13,4 %)
Концентрич.гиперт.	3 (10,0 %)	34 (85,0 %)	28 (27,2 %)	88 (78,6 %)
Концентрич.ремод.	2 (6,7 %)	2 (5,0 %)	38 (36,9 %)	5 (4,4 %)

Структура ремоделирования ЛЖ у больных с изолированной АГ, изолированным РА и при сочетании этих заболеваний представлена в таблице 2. Если у практически здоровых женщин нормальная геометрия ЛЖ определялась в 60 %, то у больных РА она встречалась в 13 %, а у больных АГ и РА с АГ всего лишь в 2,5 % и в 3,6 % случаев соответственно. Относительно низкий процент нормальной геометрии ЛЖ у здоровых женщин объясняется влиянием на ремоделирование ЛЖ возрастного фактора.

В группе больных с изолированной АГ преобладание гипертрофических процессов стенок ЛЖ над дилатационными определило доминирование у этих больных варианта ремоделирования по типу концентрической гипертрофии (85 %), что согласуется с литературными данными о преобладании данного типа при АГ [10, 14]. В настоящее время понятие “гипертоническое сердце” уже не ограничено только представлением о банальной гипертрофии ЛЖ, являющейся следствием перегрузки артериальным давлением. Термин ремоделирование сердца более полно отражает происходящие процессы и включает весь комплекс изменений размеров, формы, структуры и функциональных свойств миокарда под влиянием различных факторов, а не только артериального давления [9, 11]. Гипертрофия миокарда ЛЖ, определяющая ремоделирование ЛЖ преимущественно по типу концентрической гипертрофии, обнаруживается не только у лиц, уже имеющих повышенное артериальное давление, но может предшествовать развитию АГ. Так, например, описана гипертрофия ЛЖ у лиц с нормальным артериальным давлением, но с отягощенной наследственностью по АГ [15]. При этом есть основания считать, что концентрическая гипертрофия у больных АГ является более неблагоприятным прогностическим типом, чем другие типы ремоделирования [14].

Другие типы патологической геометрии ЛЖ у больных АГ выявлялись значительно реже. Концентрическое ремоделирование определено в 5 %, а эксцентрическая гипертрофия в 7,5 %. Рядом авторов установлено, что все патологические типы ремоделирования ЛЖ, особенно концентрическая гипертрофия ассоциируются с большей частотой пароксизмальных нарушений ритма сердца и большим риском сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ [14].

У больных РА значимо представлен каждый из трех патологических типов ремоделирования ЛЖ. При этом 36,9 % приходилось на относительно редкий вариант

ремоделирования сердца — концентрическое ремоделирование, для которого характерным являются нормальные или уменьшенные линейные и объемные систолодиастолические размеры и 49,5 % приходилось на эксцентрическую (22,3 %) и концентрическую (27,2 %) гипертрофию, для которых характерно увеличение линейных и объемных систолодиастолических размеров ЛЖ. Поскольку больные РА в отличие от больных других групп предстали неоднородной группой по типам ремоделирования ЛЖ, то это способствовало нивелированию различий по линейным и объемным систолодиастолическим размерам ЛЖ между больными РА и здоровыми.

Анализ структурных изменений ЛЖ у больных РА с АГ показывает, что больные, имеющие оба заболевания, по линейным, объемным характеристикам ЛЖ, по ИММ ЛЖ, ОТС и даже структуре ремоделирования сердца близки к группе больных, имеющих изолированную АГ. Отличия структурных параметров ЛЖ у больных РА с АГ от больных АГ проявились в большей степени по двум характеристикам. Во первых только больные с изолированной АГ достоверно отличались от здоровых по коэффициенту асимметрии стенок ЛЖ (МЖП/ЗСЛЖ). Различия по этому показателю сохранялись также между больными АГ и больными РА обеих групп, что не только подтверждает распространенное мнение о специфичности асимметрии стенок для первичной АГ, но и позволяет предположить, что присоединение к АГ заболевания, патогенетически влияющего на развитие АГ, способствует устранению асимметрии стенок ЛЖ. Следует отметить, что выявление у определенной части больных АГ асимметричной гипертрофии межжелудочковой перегородки некоторыми авторами в связи с особенностями внутрисердечной гемодинамики и прогноза рассматривается как отдельный вариант ремоделирования миокарда. Во вторых у больных РА с АГ значимо чаще встречается эксцентрическая гипертрофия (13,4 %) ЛЖ, которая “непопулярна” у больных с изолированной АГ (7,5 %) и напротив встречается часто у больных с изолированным РА (22,3 %). Увеличение доли эксцентрической гипертрофии у больных РА с АГ происходит за счет снижения у них удельного веса концентрической гипертрофии, которая при этом остается, как и у больных АГ (85,0 %), доминирующим типом ремоделирования (78,6 %).

Качественная характеристика типа ремоделирования зависит от заболевания, которое формирует ремо-

Таблица 3

Общеклинические параметры в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка у больных АГ с РА

Признаки	эксцен. n=15	гипер. δ	конц. n=88	гипер. δ	конц. n=5	ремод. δ	1-2 p	1-3 p	2-3 p
Возраст больных	50,34	5,68	56,41	7,04	53,60	9,02	0,00	0,31	0,39
Стаж трудовой	29,23	5,87	33,83	6,64	31,40	4,51	0,02	0,46	0,42
Число сопут.заболев.	1,67	1,10	3,55	1,74	1,75	1,71	0,05	0,58	0,37
Индекс массы тела	26,45	3,49	29,74	5,61	25,75	2,22	0,09	0,51	0,16
РА – 1-RF+ 2-RF-	1,21	0,41	1,33	0,47	1,20	0,45	0,34	1,00	0,56
РА – акт-ть (1.2.3.)	2,05	0,59	2,11	0,56	2,40	0,55	0,25	0,14	0,27
РА – Rh-ст (1.2.3.4.)	2,36	0,92	2,39	0,79	2,60	0,55	0,72	0,76	0,56
РА – ФНС (1.2.3.)	2,11	0,35	1,78	0,49	1,80	0,45	0,52	0,73	0,94
АГ – стадия (1.2.3.)	2,05	0,28	1,95	0,40	2,00	0,00	0,79	0,55	0,80
АГ – степень (1.2.3.)	2,11	0,63	2,50	0,59	2,20	0,84	0,28	0,77	0,28
АГ – риск (1.2.3.4.)	2,89	0,98	3,26	0,72	3,20	0,84	0,01	0,29	0,85
РА – возраст дебюта	40,16	11,76	46,42	10,92	44,50	11,66	0,03	0,44	0,70
РА – стаж заболевания	10,73	7,85	9,92	9,67	9,10	9,98	0,87	0,77	0,85
АГ – возраст дебюта	42,69	7,63	43,93	10,18	42,40	6,58	0,39	0,80	0,74
АГ – стаж заболевания	8,23	9,24	12,50	9,83	11,20	8,67	0,30	0,72	0,77
Офисное САД	124,3	13,99	135,1	12,53	129,0	8,94	0,00	0,50	0,29
Офисное ДАД	84,3	7,45	89,0	7,53	86,0	11,40	0,05	0,92	0,40

делирование. Если концентрическая гипертрофия прогностически неблагоприятна у больных АГ [10, 14], то у больных ИБС и систолической сердечной недостаточностью неблагоприятным типом ремоделирования ЛЖ является эксцентрическая гипертрофия [1, 4, 7]. Поскольку РА оказывает влияние на ремоделирование сердца у больных РА с АГ, то целесообразен клинический анализ заболеваний у больных с каждым типом ремоделирования (табл.3).

Обращает внимание то, что концентрическое ремоделирование у больных РА с АГ больше ассоциировано с характеристиками АГ, а эксцентрическая гипертрофия с вариантом РА, характеризующегося ранним дебютом. Для больных РА с АГ, имеющих концентрическую гипертрофию, характерны большие возраст и общий трудовой стаж, более поздний вариант дебюта РА при таком же стаже РА, как при эксцентрической гипертрофии, высокий уровень офисного систолического АД, более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений АГ и большее число сопутствующей соматической патологии. Концентрическое ремоделирование у больных РА с АГ является, как и у больных АГ, относительно редким типом. Достоверных различий клинических параметров у больных РА с АГ с этим типом ремоделирования от аналогичных параметров больных, имеющих другие типы ремоделирования, не выявлено. По большинству показателей этот тип ремоделирования занимает промежуточное значение между концентрической и эксцентрической гипертрофией. Для больных РА без АГ характерны все типы ремоделирования ЛЖ, в том числе и эксцентрическая гипертрофия, не типичная для АГ. Анализ больных РА с АГ позволяет уточнить, что эксцентрическая гипертрофия ЛЖ характерна не для всех больных с РА, а преимущественно для больных с особым вариантом РА. Для этого варианта РА характерен ранний дебют заболевания

(40,16+11,76 лет), большой стаж РА (10 лет) при сопоставимых с другими типами ремоделирования ЛЖ показателях активности РА, рентгенологической стадии РА и функциональной недостаточности суставов. От АГ эксцентрический тип ремоделирования у больных РА с АГ берет такие черты, как небольшой, относительно других типов ремоделирования, стаж АГ, преобладание 1–2 степени АГ и низкого суммарного риска по сердечно-сосудистым катастрофам.

Большинство показателей, характеризующих активность РА у больных РА с АГ, имеющих разные типы ремоделирования, не отличались друг от друга. Исключение составляют такие клинические показатели, как продолжительность общей утренней скованности, и утренняя скованность, оцениваемая в баллах по шести зонам. Эти значения были достоверно выше у больных с эксцентрическим типом ремоделирования, чем у больных с концентрической гипертрофией, что подтверждает предложенную гипотезу об ассоциации эксцентрического варианта ремоделирования у больных РА с АГ в большей степени с РА, а концентрической гипертрофии – в большей степени с АГ.

Из представленных показателей кардиогемодинамики (табл.4) видно, что у больных РА с АГ систолическая функция ЛЖ сохранена при всех типах ремоделирования. Для больных РА с АГ, имеющих эксцентрическую гипертрофию, характерны преимущественно гиперкинетический и эукинетический типы гемодинамики, а для больных с концентрической гипертрофией и, в большей степени, концентрическим ремоделированием, характерным является гипокинетический тип гемодинамики.

Аналогичная зависимость между типами ремоделирования и вариантами центральной гемодинамики просматривается и при других заболеваниях, в том числе у больных с изолированной АГ [16].

Таблица 4

Гемодинамические показатели при разных типах ремоделирования левого желудочка у больных АГ с РА

Показатели	эксц. гиперт. n=15	δ	конц. гиперт. n=88	δ	конц. ремод. n=5	δ	1-2 р	1-3 р	2-3 р
УО	76,1	8,42	66,6	10,72	55,6	5,27	0,00	0,00	0,03
ФВ	63,5	2,77	65,1	4,28	67,6	3,05	0,16	0,01	0,20
ФУ	33,9	2,17	35,5	3,53	37,2	3,27	0,09	0,02	0,29
МО	5,3	0,7	4,7	0,86	4,3	0,61	0,02	0,01	0,31
УИ	4,7	0,7	3,7	0,66	3,1	0,37	0,00	0,00	0,05
СИ	3,3	0,55	2,7	0,5	2,4	0,44	0,00	0,01	0,31

Таким образом, при АГ, при РА и при сочетании этих заболеваний закономерно ремоделирование ЛЖ. Оно встречается при АГ в 97,5 %, при РА в 87 % и при РА с АГ в 96,4 % случаев. Если у больных АГ доминирует один патологический тип геометрии ЛЖ — концентрическая гипертрофия, то при РА значимо представлены все три патологических типа ремоделирования ЛЖ. При этом ремо-

делирование ЛЖ по типу эксцентрической гипертрофии ассоциировано с вариантом раннего дебюта РА. У больных РА с АГ структура ремоделирования ЛЖ близка к структуре больных с изолированной АГ, но просматривается и влияние РА. Оно проявляется относительным увеличением доли эксцентрической гипертрофии ЛЖ и исчезновением асимметрии стенок ЛЖ.

Литература

1. Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Я. А. Орлова и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью // Кардиология — 1996. — С 4, 15 — 23.
2. Ланц С. Медико-биологическая статистика — М.: Практика, 1999— 500 с.
3. Немчинов Е.Н. Поражение сердца у больных ревматоидным артритом. Дисс. докт.мед.наук — Москва, 1998.
4. Орлова Я.А., В. Ю. Мареев, Ю. Н. Беленков Регулирующее влияние терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на процессы ремоделирования левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология -1996.-С.10, 57—62.
5. Саморядова О.С., Балабанов Р.М., Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит с артериальной гипертензией — субтип ревматоидного артрита // Клиническая Ревматология -1994.-С. 3, 13—15.
6. Г. В. Тупикин., Б. М. Коган, Л. Е. Кузьмишин и др. О диагностике сердечно-сосудистых нарушений у больных ревматоидным артритом // Ревматология -1984.-С. 2, 22—25.
7. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения // Кардиология -1997.-С. 5, 63—67.
8. Шиллер Н., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. М., 1993 — 347с.
9. D. Bertoli, L. Badano, L. Carratino et al. Prevalence of echocardiographic patterns of left ventricular geometry in hypertensive patients. Does it depend on the diagnostic criteria applied? // Eur. Heart. J. — 1998. — Vol. 19 — P. 418.
10. Devereux R.B., De Simone G., Ganau A. et al. // J. Hypertens. — 1994. — Vol. 12. P. 117—127.
11. A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // J.Am.Coll.Cadiol.— 1992. — Vol.19. — P. 1550—1558.
12. Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor //J.Hypertens.— 1991. — Vol. 9. — P. 2, 3—9.
13. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // Ann. Intern. Med. — 1991. — P. 114, 345—352.
14. Krumholz H.M., M. Larson, D. Levy. Prognosis of left ventricular geometric patterns in Framingham Heart Study // J. Am. Coll. Cardiol.— 1995. — № 25. — P. 897—884.
15. Levy D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factor. The Framingham Heart. Study // Ann. Intern. Med. — 1988. — 108. — P. 7—13.
16. Randall O.S., Anderson K., Savage D. et al. Reliability of stroke volume to pulse pressure ratio for estimating and detecting changes in arterial compliance //J. Hypertension. — 1986. — Vol. 4. — № 5. — P. 293—296.

Abstract

Aim. To study heart remodeling in patients with rheumatoid arthritis (RA) and/or arterial hypertension (AH); to identify clinical features of each remodeling type in individuals with RA and AH.

Material and methods. In total, 257 patients were examined: 112 with RA and AH, 105 — with RA only, and 40 — with AH only. Heart structure and function was assessed by ultrasound method ("Acuson Aspen", USA).

Results. Pathological left ventricular (LV) remodeling types were observed in 97,5 %, 87 %, and 96,4 % of patients with AH only, RA only, and RA combined with AH, respectively. Concentric LV hypertrophy was typical for AH subjects (85 %). In RA subjects, all three LV remodeling types were observed: eccentric hypertrophy (22,3 %), concentric hypertrophy (27,2 %), concentric remodeling (36,9 %), together with normal heart geometry (13 %). In participants with AH and RA, LV remodeling types were similar to those in participants with isolated AH.

Conclusion. In patients with AH and RA, eccentric LV remodeling was typically associated with early manifested RA, while concentric LV hypertrophy development was mostly determined by AH clinical course.

Keywords: Rheumatoid arthritis, arterial hypertension, left ventricular remodeling.

Поступила 06/11-2007

ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ЭКСТРАСИСТОЛИЯХ

Джамалдинова Р.К.

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи МЗ Республики Узбекистан, Ташкент

Резюме

Цель исследования — получение ориентировочных частотных характеристик variability сердечного ритма при желудочковых экстрасистолиях (ЖЭС). В рамках настоящего исследования использованы показатели variability сердечного ритма у пациентов с желудочковой экстрасистолией ($n=34$), находившихся на стационарном лечении в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи в 2006 году. Наблюдаемые пациенты — 15 мужчин и 19 женщин средний возраст которых составлял 58 лет ($M \pm 95\% \text{ДИ}$: $57,6 \pm 6,6$ лет). Верификация вида нарушения ритма и типа экстрасистол была проведена по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Анализ variability сердечного ритма в частотной области проводился при помощи спектрального анализа (метод Фурье) с использованием стандартного программного ("MS Excel-97", "Statistica 6.0") и специального обеспечения.

Анализ доверительных границ средних показателей относительной спектральной плотности у пациентов с ЖЭС выявил наличие характерного снижения в низкочастотных и увеличение в высокочастотных диапазонах с акцентом для области HF-2. На общем фоне относительного снижения средних показателей частотных соотношений, характерных для больных с явлениями ЖЭС, выявлено закономерное увеличение значения LF/ULF.

Таким образом, частотные характеристики variability сердечного ритма у больных с ЖЭС отражают не только состояние баланса вегетативной регуляции, но и несут важную дифференциально-диагностическую информацию о нарушениях сосудистого тонуса, центрального и нейрогормонального механизмов регуляции. Системный подход к изучению патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования ЖЭС позволяет рассматривать этот вид сердечной патологии в неразрывной связи с другими органами.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия, variability ритма сердца, частотные характеристики.

В настоящее время в практической кардиологии применяется анализ variability сердечного ритма (BCP), позволяющий прогнозировать риск внезапной сердечной смерти (ВС), особенно у лиц, перенесших инфаркт миокарда, а также у пациентов с сердечной недостаточностью различной этиологии и больных со злокачественной артериальной гипертензией (И. В. Савельева и соавт., 1997). Анализ BCP заключается в количественной оценке длительности и выраженности спонтанных колебаний ритма сердца, обусловленных нейрогуморальными факторами. С этой целью применяют методы временного и спектрального анализов, первый из которых позволяет количественно оценить возникающие изменения, а второй — установить их причину.

Спектральный анализ variability сердечного ритма (BCP) становится незаменимым методом исследования и диагностики. В рутинном варианте применения он позволяет определить максимальную общую мощность спектра, спектральные мощности высокочастотного (HF), низкочастотного (LF) и ультранизкочастотного (VLF) компонентов, а также соотношение (индекс) LF/HF. При этом, по мнению многих исследователей, HF характеризует тонус парасимпатического, а LF, индекс LF/HF и VLF — симпатического отдела вегетативной нервной системы

[2, 4]. М.С.Илиу et al., обследуя пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), пришли к заключению, что показатели спектрального анализа BCP можно использовать для оценки эффективности лечения и программ реабилитации [6]. Наиболее перспективным направлением развития научного поиска и практического применения является поиск закономерностей, связанных с патогенезом заболеваний в области ULF, поддиапазонах HF и интерпретации частотных соотношений.

Широкое применение методов анализа BCP в практической и исследовательской деятельности сталкивается с проблемой стандартизации и выработки корректных оценочно-нормативных баз. Наибольшее затруднение в кардиологии, как правило, вызывает проведение анализа BCP и интерпретации его результатов в связи с наличием у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями различных нарушений возбудимости — в частности, наиболее распространенных случаев экстрасистолии. Классический формальный подход при проведении анализа подразумевает при этом исключение из массива кардиологических интервалов не только имеющихся артефактов, но и всех зарегистрированных экстрасистол. Системный подход в понимании сути нарушений возбудимости сердца диктует необ-

ходимость регистрации и проведения анализа ВСР в “не отредактированном” виде, что, по нашему мнению, позволяет предметно рассматривать полученные результаты и изучить природу патологии.

В этой связи представляется актуальным проведение исследования спектральных характеристик ВСР при различных типах экстрасистолии, рационально ведя поиск закономерностей в группах больных с различной локализацией активного патологического очага возбуждения. При этом именно спектральный анализ позволяет глубоко исследовать природу нарушений, предоставляя для системного подхода избыточную научную информацию в виде объективных фактов.

Цель нашего исследования — получение ориентировочных частотных характеристик variability сердечного ритма при желудочковых экстрасистолиях (ЖЭС). Для достижения поставленной цели решались задачи по корректному выделению группы больных с наличием активного очага возбуждения в области желудочка, регистрации кардиологических интервалов, проведению спектрального анализа и предметной интерпретации его результатов.

Материалы и методы

В нашей работе использованы результаты исследования показателей variability сердечного ритма у пациентов с желудочковой экстрасистолией ($n=34$), находившихся на стационарном лечении в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи в 2006 году. Выборка носила случайный характер — из числа больных, имеющих эпизоды желудочковых экстрасистол и не получавших на момент проведения регистрации кардиологических интервалов фармакологических препаратов, которые могли исказить результаты. Наблюдаемые пациенты — 15 мужчин и 19 женщин, средний возраст которых составлял 58 лет ($M \pm 95\% \text{ ДИ}$: $57,6 \pm 6,6$ лет). Длительность последовательных кардиоинтервалов определялась при помощи программно-аппаратного комплекса “Ритм” (ПАК “Ритм”, Республика Узбекистан, частная научно-производственная фирма “ALEN”) в течение пяти минут с точностью $\pm 0,001$ с в положении “сидя”. Регистрация кардиоинтервалов проводилась в первой половине дня с соблюдением всех основных правил. Верификация вида нарушения ритма и типа экстрасистол была проведена по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру на регистраторе MT-100 фирмы SCHILLER (Швейцария), который используется в отделении функциональной диагностики РНЦЭМП с 2002 года. При анализе и интерпретации полученных результатов были использованы рекомендации Р.М.Баевского с соавт. [1] и материалы до-

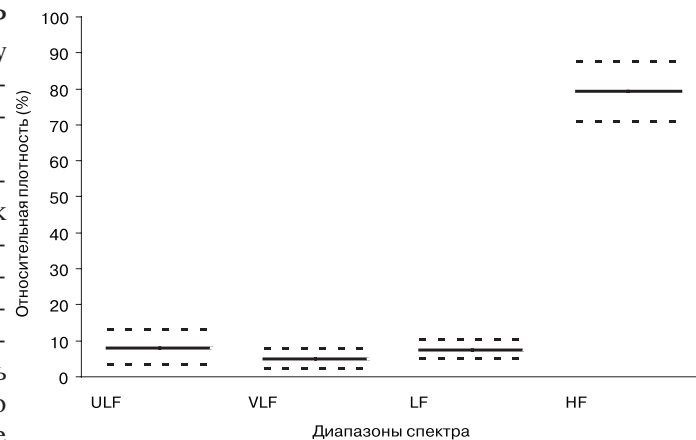


Рис. 1. Доверительные границы средних значений относительной спектральной плотности ВСР у больных с ЖЭС в частотных диапазонах ULF, VLF, LF и HF.

клада Рабочей группы Европейского кардиологического общества и Северо-американского общества стимуляции и электрофизиологии [3, 5].

Анализ variability сердечного ритма в частотной области проводился при помощи спектрального анализа (метод Фурье) с использованием стандартного программного (“MS Excel-97”, “Statistica 6.0”) и специального обеспечения. Для каждого массива последовательных NN-интервалов рассчитывалась спектральная плотность (в абс.ед.) для диапазона частот от 0,001 до 0,500 Гц.

Результаты и обсуждение

Доверительные границы средних значений относительной спектральной плотности ВСР у больных с ЖЭС в частотных диапазонах ULF, VLF, LF и HF представлены на рис.1.

Результаты анализа показывают, что у больных с ЖЭС основная доля спектральной плотности приходится на HF диапазон. Доверительные границы среднего значения относительной спектральной плотности HF для этой категории больных варьировали в пределах от 70,7 до 87,7 % ($M \pm 95\% \text{ ДИ}$): $79,2 \pm 8,5\%$).

Интерпретируя полученные результаты, необходимо отметить, что нами были приняты критерии оценки относительной плотности спектра variability NN-интервалов в области высоких частот ($> 0,150$ Гц), по которым значения менее 25 % относились к низкому уровню; значения, находящиеся в пределах от 25 до 50 % — к среднему, а более 50 % — к высокому уровню парасимпатической активности.

По этим критериям у больных с ЖЭС наблюдалась аномально высокая вагусная активность, которая, по мнению большинства специалистов, является основной составляющей высокочастотного компонента.

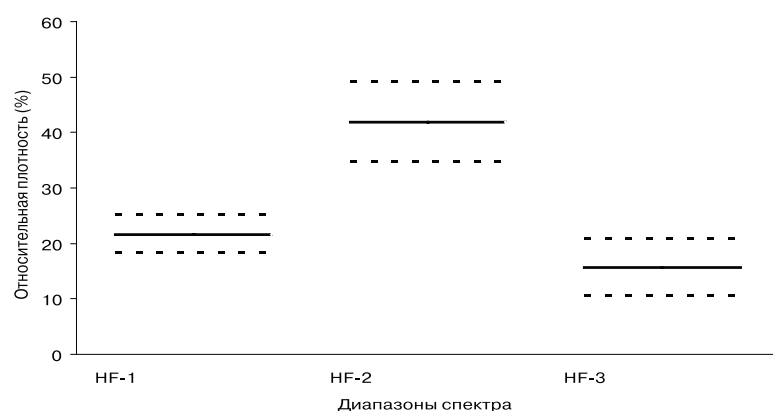


Рис. 2. Доверительные границы средних значений относительной спектральной плотности ВСП у больных с ЖЭС в частотных диапазонах HF-1, HF-2 и HF-3.

При этом средние значения спектральной плотности для диапазонов ULF, VLF и LF были представлены 8,1 (95 % ДИ=±4,8 %); 4,9 (95 % ДИ=±2,8 %) и 7,6 (95 % ДИ=±2,5 %) процентами соответственно. Отмечая средний уровень значений спектра сердечной деятельности в ULF-диапазоне при ЖЭС, можно предположить наличие у пациентов общих изменений, связанных с нарушением терморегуляции, а также церебральных и циркадных влияний. Низкие значения спектральной плотности в диапазоне VLF косвенно указывали на присутствие функциональных нарушений в церебральных симпатико-адреналовых или эрготропных структурах организма, проявляющихся на фоне гормональных отклонений. Все эти изменения развивались в условиях снижения симпатического тонуса. Нарушение сосудистого тонуса и присутствие в этом частотном диапазоне двух областей автономной регуляции указывает на необходимость дифференцированного сравнительного анализа показателей спектрального анализа ВСП относительно поддиапазонов LF (0,040–0,100 и 0,100–0,150 Гц).

Так как при этом виде патологии основная доля спектра сердечной деятельности приходится на высокочастотную область, представляется целесообразным более детально проанализировать распределение

спектральной плотности в HF-диапазоне.

Доверительные границы средних значений относительной спектральной плотности ВСП у больных с ЖЭС в частотных диапазонах HF-1, HF-2 и HF-3 представлены на рис.2. Так было установлено, что наивысшая плотность приходится на поддиапазон HF-2 ($M \pm 95\% \text{ ДИ}$): $41,8 \pm 7,2\%$, тогда как на районы HF-1 и HF-3 приходится от 10 до 25 % сердечного спектра. При этом с достоверностью 95 % доля спектральной плотности в этих поддиапазонах варьировала в пределах от 18,2 до 25,1 ($M \pm 95\% \text{ ДИ}$: $21,6 \pm 3,4\%$) и от 10,6 до 20,8 ($M \pm 95\% \text{ ДИ}$: $15,7 \pm 5,1\%$) процентов соответственно.

В табл.1 представлены доверительные границы средних значений показателей соотношения относительной спектральной плотности ВСП основных частотных диапазонов у больных с ЖЭС.

Анализ и интерпретация вариационных характеристик показателей соотношения основных частотных диапазонов позволили дифференцировать их по качественным уровням — от низкого до высокого. Наличие дисбаланса между отделами вегетативной нервной системы определялось низкими значениями показателей SLF/HF ($M \pm 95\% \text{ ДИ}$): $0,301 \pm 0,154$ усл. ед., VLF/HF ($M \pm 95\% \text{ ДИ}$): $0,072 \pm 0,045$ усл. ед. и ULF/HF ($M \pm 95\% \text{ ДИ}$): $0,122 \pm 0,083$ усл. ед. Нахождение значений показателя LF/VLF ($M \pm 95\% \text{ ДИ}$): $2,849 \pm 1,459$ усл. ед. в пределах среднего уровня указывало на то, что при ЖЭС гормональные сдвиги и периферические вазомоторные нарушения не являются определяющими звеньями патогенеза. При этом относительно высокие значения LF/ULF ($M \pm 95\% \text{ ДИ}$): $2,319 \pm 1,328$ усл. ед., отмеченные у пациентов с ЖЭС, косвенно указывали на значительную патогенетическую роль биоритмологических и барорефлекторных нарушений.

В табл. 2 приведены доверительные границы средних значений показателей соотношения отно-

Таблица 1
Доверительные границы средних значений показателей соотношения относительной спектральной плотности ВСП основных частотных диапазонов у больных с ЖЭС (в усл. ед.)

Показатель	Доверительные границы		
	М+ДИ	М	М- ДИ
SLF/HF	0,455	0,301	0,147
VLF/HF	0,117	0,072	0,028
ULF/HF	0,205	0,122	0,039
LF/VLF	4,308	2,849	1,390
LF/ULF	3,647	2,319	0,991

Таблица 2
Доверительные границы средних значений показателей соотношения относительной спектральной плотности ВСП высокочастотных диапазонов у больных с ЖЭС (в усл. ед.).

Показатель	Доверительные границы		
	М+ДИ	М	М-ДИ
HF/HF-1	4,744	3,920	3,096
HF/HF-2	2,204	1,973	1,742
HF/HF-3	7,560	6,055	4,550
HF-1/HF-2	0,738	0,570	0,401
HF-1/HF-3	2,368	1,780	1,191
HF-2/HF-3	4,280	3,275	2,271

сительной спектральной плотности ВСП высокочастотных диапазонов у больных с ЖЭС. Отсутствие каких-либо объективных ориентиров для интерпретации частотных соотношений в высокочастотной области спектра сердечного ритма, не позволяет широко интерпретировать полученные результаты. В этой связи мы ограничились только констатацией фактов, определяющих наличие низкого уровня значений показателей HF/HF-2 ($M \pm 95\%$ ДИ): $1,973 \pm 0,231$ усл. ед.; HF/HF-3 ($M \pm 95\%$ ДИ): $6,055 \pm 1,505$ усл. ед.; HF-1/HF-2 ($M \pm 95\%$ ДИ): $0,570 \pm 0,168$ усл. ед. и HF-1/HF-3 ($M \pm 95\%$ ДИ): $1,780 \pm 0,589$ усл. ед. При этом значения показателей HF/HF-1 ($M \pm 95\%$ ДИ): $3,920 \pm 0,824$ усл. ед. и HF-2/HF-3 ($M \pm 95\%$ ДИ): $3,275 \pm 1,004$ усл. ед. были отнесены к среднему уровню.

Таким образом, можно заключить, что частотные характеристики variability сердечного ритма у больных с желудочковой экстрасистолой отражают не только состояние баланса вегетативной регуляции, но и несут важную дифференциально-диагностическую информацию о нарушениях сосудистого

тонуса, центрального и нейрогормонального механизма регуляции. Системный подход к изучению патогенетических механизмов развития, возникновения и прогрессирования ЖЭС позволяет рассматривать этот вид сердечной патологии в неразрывной связи с другими органами.

Выводы

1. Применение частотного анализа ВСП на основе 5-минутной регистрации кардиологических интервалов у больных с явлениями ЖЭС позволяет получить объективную дифференциально-диагностическую информацию о состоянии регуляторных механизмов.

2. Анализ доверительных границ средних показателей относительной спектральной плотности у пациентов с ЖЭС выявил наличие характерного снижения в низкочастотных и увеличения в высокочастотных диапазонах с акцентом для области HF-2.

3. На общем фоне относительного снижения средних показателей частотных соотношений, характерных для больных с явлениями ЖЭС, выявлено закономерное увеличение значения LF/ULF.

Литература

1. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). / Под ред. Р. М. Баевского. — М.: КНМТ МЗ РФ, 2000. — 50 с.
2. Барышникова Г. А. Дефицит магния и его коррекция при сердечно-сосудистых заболеваниях. // Клинический вестник. — 1994. — № 1. — С. 28–31.
3. Доклад совместной рабочей группы Европейского кардиологического общества и Северо-американского общества стимуляции и электрофизиологии (<http://www.hrv.ru>).
4. Fazekas T., Scherlag B. J., Vos M. et al. Magnesium and the heart: antyarrhythmic therapy with magnesium. // Clin. Cardiol. — 1993. — № 16. — P. 768–774.
5. Heart rate variability: Standards of Measurement, Physiological interpretation and clinical use. // Circulation. — 1996. — V. 93. — P. 1043–1065.
6. Iliou M. C., Zerdeni K., Prunier L. et al. Improvement of heart rate variability by exercise training in chronic heart failure is associated with a reduction of future cardiac events. // Eur. Heart. J. — 1999. — № 20. — P. 118.

Abstract

The aim of the study was to identify frequency characteristics of heart rate variability (HRV) in ventricular extrasystolia (VES). The HRV data of 34 VES patients treated at the Republican Research Center for Emergency Medical Care in 2006 (515 men and 19 women; mean age $57,6 \pm 6,6$ years) were analyzed. VES verification was performed using 24-hour Holter ECG monitoring data. Frequency HRV analysis was performed by spectral method (Fourier), with standard ("MS Excel 97", "Statistica 6.0") and special programs. In VES patients, relative spectral density was decreased for low frequencies and increased for high ones, with emphasized HF-2 area. Relative decrease in mean frequency ratios, typical for VES, was accompanied by expected increase in LF/ULF.

Therefore, frequency characteristics of HRV in VES patients not only reflect autonomous regulation balance, but also provide important diagnostic information on disturbances in vascular tone, central and neuro-humoral regulation mechanisms. Systematic approach towards pathogenetic mechanisms of VES development and progression provides an opportunity to study this type of heart pathology in connection with other organs and systems.

Keywords: Ventricular extrasystolia, heart rate variability, frequency characteristics.

Поступила 30/04-2007

ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ ПСИХИКИ С СОСТОЯНИЕМ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТЬЮ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Болдуева С.А., Трофимова О.В., Гимгина А.А.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова — кафедра факультетской терапии с курсом интервенционной кардиологии

Резюме

Клинико-психологическое обследование на 18–20 дни острого инфаркта миокарда (ОИМ) проведено 320 больным. Результаты показали, что у 56 % больных наблюдалась тревожно-депрессивная симптоматика. У данных лиц по сравнению с пациентами, не имевшими психических нарушений, при исследовании вариабельности сердечного ритма (ВСР) выявлялся более выраженный вегетативный дисбаланс, заключающийся в повышении симпатической и снижении вагусной активности. Корреляционный анализ психологических факторов с показателями ВСР показал ухудшение ВСР по мере нарастания тревоги и депрессии. В группе лиц, умерших внезапно, обнаружены более существенные психические расстройства и нарушения ВСР, что не зависело от тяжести клинического состояния и могло способствовать развитию фатальных аритмий. У больных с тревожно-депрессивной симптоматикой, в том числе — умерших внезапно, определялся более высокий уровень личностной тревожности.

Ключевые слова: внезапная смерть, инфаркт миокарда, психические факторы, вариабельность сердечного ритма.

Известно, что психические факторы могут провоцировать развитие тяжелых желудочковых нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца [4,6,10]. По данным различных авторов, в наибольшей степени с высокой частотой сердечных катастроф ассоциируются тревожные и/или депрессивные состояния [4,6,10]. N.Frasure-Smith et al. было продемонстрировано, что у пациентов после острого инфаркта миокарда (ИМ) с сопутствующим депрессивным состоянием в течение первых 6 месяцев смертность была в 4 раза выше, чем у пациентов после ИМ без депрессии, причем прогностическая значимость депрессии была сравнима с левожелудочковой дисфункцией и ранее перенесенным ИМ [4]. Однако механизмы, посредством которых психические факторы влияют на прогноз ИБС, остаются не вполне выясненными. Одним из возможных объяснений сложной двухсторонней связи между психическими факторами и сердцем [7] может быть имеющееся при ИМ повреждение вегетативной регуляции сердечного ритма. Известно [3], что дисбаланс вегетативной нервной системы в сторону активации симпатического звена и подавления парасимпатического у пациентов с ИМ приводит к возникновению жизнеугрожающих аритмий и является независимым предиктором внезапной кардиальной смерти (ВКС). В то же время установлено, что при депрессивных расстройствах имеет место активация симпатических влияний, что подтверждается повышенным содержанием в крови катехоламинов и их метаболитов, а также кортизола в плазме и моче. У больных с депрессиями также чаще встречаются желудочковые тахикардии [12]. В исследованиях на животных с использовани-

ем эмоционально — болевого стресса и модели “неволи, лишения свободы”, сходных с неврозом тревоги у человека, было показано, что в результате опыта у животных обнаруживалась ригидность сердечного ритма и нарушение сократительной функции миокарда [1]. Данные экспериментальных исследований также свидетельствуют, что стрессовые ситуации при окклюзии коронарных артерий увеличивают число случаев фибрилляции желудочков и снижают порог фибрилляции в 3 раза [11]. Sgoifo et al.[8] было обнаружено, что у самцов крыс, часто встречающихся с агрессивными самками крыс в период лактации, значительно чаще развивались желудочковые тахикардии, которым предшествовало снижение изменчивости RR— интервалов.

Для исследования состояния вегетативной регуляции синусового ритма у больных с различными вариантами психологических нарушений представляется перспективным метод определения вариабельности сердечного ритма (ВСР), позволяющий оценить степень и характер вегетативного дисбаланса [2,9]. Независимое прогностическое значение ВСР у больных, перенесших ИМ, является установленным фактом [2,9]. Вместе с тем, состояние регуляции сердечного ритма у больных с психологическими нарушениями после ИМ изучено явно недостаточно. Только в нескольких работах на эту тему число обследуемых было более 100 человек, в некоторые исследования не включались женщины, хотя известно, что тревожные и депрессивные расстройства чаще встречаются среди женщин; наконец, для оценки ВСР использовались в основном суточные записи ЭКГ и изучались только временные параметры, не позволяющие четко

определить вклад в регуляцию сердечного ритма того или иного звена вегетативной нервной системы.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможной взаимосвязи таких психических факторов как тревога и депрессия с состоянием вегетативной регуляции сердечного ритма и риском возникновения внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Материал и методы

В исследование было включено 320 больных (средний возраст — $57 \pm 7,6$ лет), из них 246 мужчин и 74 женщины. Диагноз ИМ устанавливался согласно общепринятым стандартам. Характеристика обследованных больных приведена в табл.1. Запись параметров ВСП осуществлялась на кардиоанализаторе “Кардис — 310” фирмы “Геолитк Электроникс” (Россия — Швеция) с использованием программного обеспечения “Ритмон — 1М” (“Биосигнал”, Санкт — Петербург). ВСП определяли на 18–20 день ИМ за 5-минутные промежутки времени в покое, после 10 — 15 минутного отдыха, примерно в одно и то же время суток не ранее, чем за два часа после еды. Оценка ВСП проводилась согласно общепринятым международным стандартам во временной и частотной областях [9].

Для оценки особенностей психологического состояния больных использовались следующие методики:

- Mini-Mult — вариант Миннесотского многостороннего личностного анкетного теста (ММРП) для

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Признак	Число больных, n (%)
Мужчины	246 (76,9)
Передний ИМ	165 (51,6)
не Q-ИМ	182 (56,8)
ГБ I-II ст	201 (62,8)
СД	35 (10,9)
Хроническая аневризма	55 (17,2)
СН I-II ф.к. по NYHA	150 (46,8)
СН III ф.к. по NYHA	22 (6,8)
ФВ < 40 %	66 (20,6)
СН по Killip II-III	42 (13,1)
РПС	38 (11,9)
ЖЭ I-II класса по Lown	132 (48,3)
ЖЭ III-IV класса по Lown	97 (35,5)
Неустойчивая ЖТ	20 (7,3)
Устойчивая ЖТ или ФЖ	24 (8,8)
Нитраты	261 (81,5)
Аспирин	284 (88,8)
Бета-блокаторы	291 (90,9)
И-АПФ	272 (85)

Обозначения: ИМ — инфаркт миокарда; ГБ — гипертоническая болезнь; СД — сахарный диабет; СН — сердечная недостаточность; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; РПС — ранняя постинфарктная стенокардия; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ЖТ — желудочковая тахикардия; ФЖ — фибрилляция желудочков; ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

экспресс — диагностики личностных черт. В исследование включались только те пациенты, от которых были получены достоверные результаты и значения

Таблица 2

Сравнительная характеристика внезапно умерших и выживших больных, перенесших инфаркт миокарда

Признак	Умершие (n=22)	Выжившие (n=298)
Средний возраст	61,6 $\pm$ 7,5 лет	57,2 $\pm$ 8,5 лет*
Мужчины	76,9 %	74,2 %
Длительность ИБС > 10 лет	42,3 %	23,3 %*
ГБ	88,5 %	63,8 %*
СД	11,5 %	11,5 %
Q-ИМ	30,8 %	43,4 %
Не-Q-ИМ	69,2 %	56,6 %
Передний	84,6 %	49,1 %*
Нижне-задний	15,4 %	50,9 %*
Killip II — III	23,1 %	11,5 %
СН по NYHA I — II ф.к.	61,5 %	47,6 %
СН по NYHA III — IV ф.к.	11,5 %	6,8 %
Аневризма ЛЖ	26,9 %	16,5 %
ФВ ЛЖ < 40 %	42,3 %	18,6 %*
Желудочковые аритмии	100 %	84,9 %*
Нитраты	80,7 %	87,2 %
Бета-блокаторы	73,1 %	71,7 %
Аспирин	88,5 %	90,3 %
И-АПФ	88,5 %	81,0 %

Примечание: * — различия показателей между соответствующими группами достоверны при $p < 0,05$; обозначения те же, что и в табл. 1.

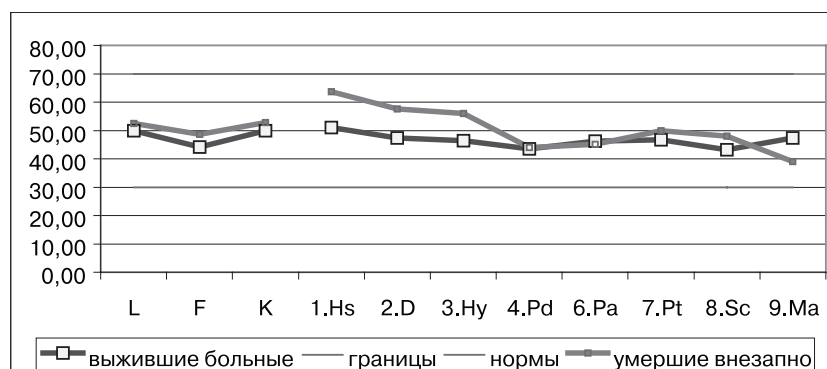


Рис. 1. Усредненный профиль личности у выживших и внезапно умерших больных.

Примечание: по оси ординат – Т-баллы; по оси абсцисс – оценочные (L, F, K) и клинические (от 1-й до 9-й) шкалы:

1 – ипохондрии, 2 – депрессии, 3 – конверсионной истерии, 4 – асоциальной психопатии, 6 – паранойальности, 7 – психастении, 8 – шизоидности, 9 – гипомании.

по контрольным шкалам данного теста, указывающие на адекватное отношение к исследованию.

• Шкала ситуативной тревожности Чарльза Спилбергера (в адаптации Ханина Ю.Л., 1976) для выявления наличия тревоги. Данный тест позволяет разграничить личностную тревожность (ЛТ), присущую данному субъекту, и реактивную тревожность (РТ) как реакцию на болезнь.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы “Statistica” 6.0.

Результаты и обсуждение

Для решения задач исследования больные были разделены на 2 группы: группа пациентов, умерших в течение 1 года после ИМ внезапно (ВС) и группа выживших (ВЖ) за это же время. Внезапная смерть наблюдалась у 22 больных. Характеристика обследованных больных представлена в табл.1.

В группе ВС результаты теста ММРІ выявили значимые изменения. В усредненном профиле личности этих пациентов (рис.1) отмечалось повышение “невротических” шкал (1–3) над психотическими (4–9).

Данный профиль наблюдается у хронически тревожных субъектов, склонных даже небольшое недомогание в результате аффективной насыщенности превращать в источник длительной идеаторной переработки. Для таких больных характерна смена тревоги депрессией. О выраженной утрате интересов, ощущении безразличия, недостатке побуждения к активной деятельности, подавленности влечений свидетельствует также значительное снижение Т-баллов по 9-й шкале. Возникновение стойких отрицательных эмоций, депрессивных тенденций, напряженности, немотивированных опасений у этих пациентов компенсируется “уходом” из реальной жизни во внутренний мир, что отражается в практически одинаковом подъеме профиля по 7-й и 8-й шкалам.

В группе выживших больных (ВЖ) данные теста ММРІ также показали повышение профиля по 1–3 шкалам, что может свидетельствовать об умеренной тревоге и опасениях за состояние своего здоровья, однако у выживших, по сравнению с умершими пациентами, значения по этим шкалам имели достоверные различия.

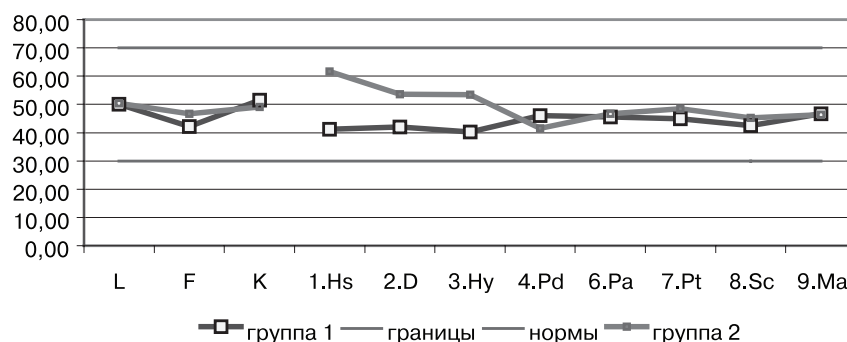


Рис. 2. Усредненный профиль Mini-Mult у больных на 18–20 день после инфаркта миокарда

Примечание: по оси ординат – Т-баллы; по оси абсцисс – оценочные (L, F, K) и клинические (от 1-й до 9-й) шкалы:

1 – ипохондрия, 2 – депрессия, 3 – конверсионной истерии, 4 – асоциальной психопатии, 6 – паранойальности, 7 – психастении, 8 – шизоидности, 9 – гипомании.

Результаты теста Спилберга — Ханина показали, что в группе ВС у большинства больных отмечался высокий уровень ЛТ (86 %); РТ у них была или высокой (23 %); или умеренно повышенной (77 %); ни у кого из этой группы не было низкой ЛТ и РТ. В группе ВЖ высокий уровень ЛТ отмечался у 36 % больных, средний уровень ЛТ — у 64 %, РТ в этой группе была высокой только у 8 % больных, умеренной — у 45 %, низкой — у 47 %. У ВЖ пациентов средний балл ЛТ и РТ был значительно ниже, чем в группе ВС: ЛТ — $43,86 \pm 56,1$ против $48,92 \pm 3,9$, $p < 0,05$; и РТ — $34,50 \pm 7,7$ против $42,69 \pm 4,4$, $p < 0,05$. Таким образом, сравнение умерших и выживших больных показало, что в группе ВС значительно чаще выявлялась как личностная, так и реактивная тревога, причем выраженность этих показателей также была существенно выше.

При изучении ВСР было выявлено, что последняя была снижена у всех обследованных больных. Однако сравнение временных и спектральных показателей ВСР (табл.3) у внезапно умерших и выживших пациентов показало, что в группе умерших ЧСС была значимо выше, в этой группе преобладали значения Амо, %LF и LFnu. У умерших также были достоверно ниже величины SD, dRR и HFnu. Следовательно, показатели ВСР у погибших больных указывали на более выраженный вегетативный дисбаланс, заключающийся в доминировании симпатической активности и снижении тонуса вагуса. Заметным было уменьшение в группе ВС гуморально-метаболических влияний на ритм (%VLF — $42,78 \pm 20,97$ против $57,18 \pm 20,51$; $p < 0,05$), что, вероятно, можно объяснить чрезмерным повышением симпатических влияний.

Итак, проведенное сравнение выживших и умерших больных продемонстрировало, что последние имели не только более существенные психологические нарушения, но также более выраженные изменения ВСР. Казалось бы логичным связать эти два факта между собой и объяснить более значительные нарушения вегетативного баланса наличием тревоги

Таблица 3
Сравнение показателей ВСР у внезапно умерших и выживших больных, перенесших инфаркт миокарда

Показатель	Выжившие	Внезапно умершие
RR, мс	$934,1 \pm 136,6$	$860,8 \pm 82,5^*$
Амо, %	$52,9 \pm 23,4$	$70,3 \pm 25,7^*$
DRR, мс	$179,9 \pm 88,3$	$132,1 \pm 75,4^*$
SD, мс	$28,3 \pm 14,6$	$18,5 \pm 17,9^*$
RMSSD, мс	$24,3 \pm 13,6$	$8,8 \pm 12,5^*$
NN50, инт	$12,2 \pm 12,5$	$1,1 \pm 5,2^*$
PNN50, %	$11,2 \pm 10,4$	$2,0 \pm 6,4^*$
LF/HF	$3,2 \pm 4,9$	$6,1 \pm 3,6^*$
LFnu, nu	$59,6 \pm 19,1$	$75,2 \pm 22,8^*$
HFnu, nu	$36,3 \pm 19,1$	$24,9 \pm 22,8^*$
TP, мс ²	$483,2 \pm 299,7$	$348,5 \pm 298,7^*$
%LF, %	$26,6 \pm 15,3$	$43,8 \pm 14,1^*$
%HF, %	$17,6 \pm 14,3$	$12,3 \pm 9,1$
%VLF, %	$58,8 \pm 20,5$	$42,8 \pm 20,7^*$
CV, %	$2,9 \pm 0,8$	$2,0 \pm 0,2$

Примечание: * — различия показателей достоверны при $p < 0,05$.

и депрессии. Однако внезапно умершие больные отличались от выживших и по другим параметрам, свидетельствующим о более тяжелом варианте ИМ, который мог повлиять на ВСР (табл.1). Поэтому представляло интерес изучить ВСР у всех больных с тревожными и депрессивными состояниями, независимо от варианта ИМ и исходов заболевания, и сравнить ее с данными ВСР у больных без психических нарушений. В связи с этим все обследованные пациенты по результатам теста ММПИ были разделены на 2 группы. У 1-й группы — 144 (45 %) больных — не отмечалось выраженных изменений профиля личности и последний оценивался как адекватный. У 2-й группы — 176 (55 %) больных — наблюдалось повышение профиля личности по шкалам невротической триады (1–3), у них же обнаружилось увеличение значений по 7-й шкале, что также свидетельствовало о склонности к навязчивому беспокойству, напря-

Таблица 4

Некоторые показатели variability сердечного ритма у больных ИМ с различным состоянием психики

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа А	Группа Б
R-R	$904,28 \pm 137,97$	$905,71 \pm 137,9$	$915,25 \pm 136,22^*$	$830,86 \pm 98,73^*$
SD	$29,04 \pm 14^*$	$24,48 \pm 10^*$	$27,38 \pm 12,92^*$	$20,0 \pm 10,32^*$
RMSSD	$14,55 \pm 6,17$	$15,39 \pm 11,5$	$16,57 \pm 9,0^*$	$10,84 \pm 6,38^*$
PNN50	$4,84 \pm 13,81^*$	$1,19 \pm 2,69^*$	$2,2 \pm 4,4$	$0,6 \pm 1,5$
NN50	$10,42 \pm 21^*$	$3,60 \pm 7,22^*$	$7,01 \pm 14,25$	$2,14 \pm 4,8$
HFnu	$32,33 \pm 16,89$	$29,46 \pm 16,0$	$36,41 \pm 17,78^*$	$26,82 \pm 14,27^*$
TP	$740,37 \pm 670^*$	$456,0 \pm 301,79^*$	$706,05 \pm 589,94^*$	$368,92 \pm 325,19^*$
CV	$0,03 \pm 0,01^*$	$0,02 \pm 0,01^*$	$0,02 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,01$

Примечания: * — различия показателей между соответствующими группами достоверны при $p < 0,05$.

Группа 1 — больные без выраженных изменений профиля личности Mini-Mult.

Группа 2 — больные с «невротической триадой» по тесту Mini-Mult.

Группа А — больные с низкой реактивной тревожностью.

Группа Б — больные с высокой реактивной тревожностью.

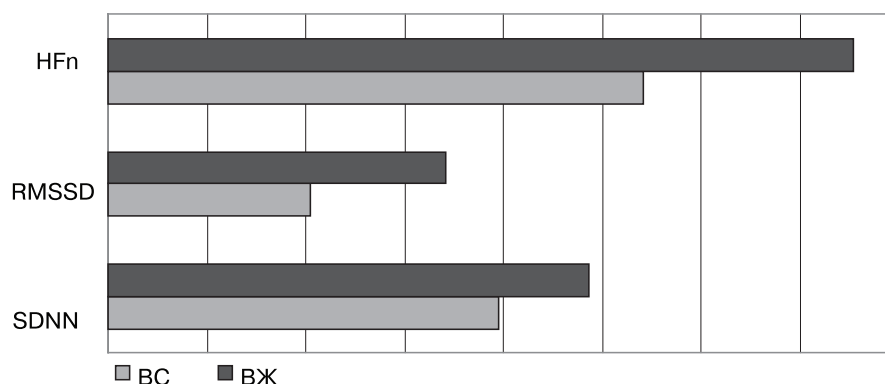


Рис.3. Сравнение значений некоторых показателей вариабельности сердечного ритма в "парах" (объяснения в тексте).

Обозначения: ВС – внезапная смерть; ВЖ – выжившие больные; HFn – мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности от суммарной мощности колебаний, %; SDNN – стандартное отклонение NN интервалов, мс; RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN (нормальных интервалов RR), мс.

женности, немотивированным опасениям, тревожностью (рис.2).

При изучении ВСР (табл.4) было выявлено, что у пациентов 1-й группы показатели TP ($740 \pm 647,58$ против $456 \pm 301,79$; $p < 0,001$) и SD ($29,04 \pm 14$ против $24,48 \pm 10$, $p < 0,03$) были существенно выше, чем у 2-й группы. Кроме того, у больных 1-й группы были выше значения параметров вагусной активности: CV ($0,03 \pm 0,01$ против $0,02 \pm 0,01$, $p < 0,04$); NN50 ($10,42 \pm 21$ против $3,6 \pm 7,22$, $p < 0,01$); pNN50 ($4,84 \pm 13,81$ против $1,19 \pm 2,69$, $p < 0,03$). Таким образом, у больных с невротической триадой ВСР была ниже и парасимпатический тонус был более угнетен. Следует отметить, что данных в доступной литературе по этому вопросу очень мало: нам встретилось лишь исследование Krittayaphond и et al.[12], в котором сообщается о снижении SD у больных с преобладанием шкал невротической триады, что объясняется снижением вагусного контроля.

Было также проведено сравнение ВСР у больных с высоким и низким уровнем РТ, независимо от исхода заболевания. Оказалось, что у больных с высокой РТ имеется достоверное уменьшение SD ($20,0 \pm 10,32$ и $27,38 \pm 12,92$ соответственно, $p < 0,05$) и существенное уменьшение вклада HFnu ($26,82 \pm 14,27$ против $36,41 \pm 17,78$, $p < 0,05$), что говорит о значительном угнетении вагусных влияний (табл.3). Согласно данным ряда авторов, изучавших ВСР у больных с тревожными расстройствами, у последних имеет место снижение как парасимпатических, так и симпатических влияний [5].

Итак, как показали представленные результаты, у больных с депрессией и высокой степенью тревоги ВСР была существенно снижена. Корреляционный анализ психологических факторов с показателями ВСР выявил наличие отрицательных связей показателей ЛТ, РТ, шкалы депрессии с SD ($r = -0,44$ – $-0,46$; $p < 0,05$) и TP ($r = -0,38$ – $-0,42$, $p < 0,05$). Описанные от-

ношения свидетельствуют об ухудшении ВСР по мере нарастания тревожных и депрессивных расстройств. Кроме того, выявлена корреляция шкалы депрессии с LFnu ($r = 0,34$, $p < 0,05$) и такая же по силе обратная взаимосвязь с CV ($r = -0,34$, $p < 0,05$), что отражает повышение симпатических и снижение вагусных влияний по мере нарастания уровня депрессии.

В дальнейшем для еще более убедительного подтверждения полученных данных о взаимосвязи тревожно-депрессивных расстройств с риском ВКС каждому больному из группы умерших внезапно была подобрана "пара" из группы выживших. Пациенты в "паре" полностью соответствовали друг другу по полу, возрасту и клиническим характеристикам: вид ИМ, характер течения заболевания, наличие осложнений, терапия. Таких "пар" оказалось 12. Результаты сравнения (критерий попарного сравнения – t_d) вновь показали, что среди внезапно умерших были более выраженные тревожно-депрессивные расстройства: депрессивно-ипохондрический синдром встречался в 3,5 раза чаще, ЛТ – в 3,5 раза чаще, РТ – в 3 раза чаще. У внезапно умерших определялись более существенные нарушения ВСР (рис.3).

Нами также была проанализирована взаимосвязь тяжести ИМ и уровня тревожности по тесту Спилберга – Ханина. Оказалось, что показатели РТ росли по мере утяжеления клинической картины, представленной развитием желудочковых нарушений ритма, рецидивом ИМ, формированием аневризмы левого желудочка. У пациентов с неосложненным ИМ средний балл тревоги был значительно ниже, чем в группе больных с осложненным ИМ ($30,8 \pm 5,96$ против $39,2 \pm 7,26$, $p < 0,05$). Можно было предположить, что повышенный уровень РТ у больных с осложненным течением ИМ объяснялся исключительно характером течения заболевания. Однако не могли ли преморбидные особенности личности оказывать влияние на болезнь? Анализ уровня

ЛТ показал, что в группе больных с осложненным течением ИМ показатели личностной тревоги были также выше: $47,7 \pm 4,4$ против $40,46 \pm 5,65$ ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о том, что особенности личности в определенной степени оказывают влияние на характер течения болезни.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у больных, умерших внезапно, достоверно чаще наблюдались тревожно-депрессивные расстройства, причем степень их выраженности также была выше. Обращает на себя внимание тот факт, что у большинства пациентов этой группы выявлялся высокий уровень личностной тревоги, присущей им до развития ИМ. В свою очередь, инфаркт миокарда способствовал еще большему усугублению

невротической симптоматики, о чем свидетельствует уровень реактивной тревожности у данных больных. В то же время анализ ВСП показал, что в группе внезапно умерших пациентов, по сравнению с выжившими, наблюдался более выраженный вегетативный дисбаланс, характеризующийся отчетливым повышением симпатических и снижением парасимпатических влияний, что свидетельствует о повышении риска возникновения жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма у таких больных. В свою очередь, выявленная взаимосвязь тревоги и депрессии с показателями ВСП позволяет предположить, что одним из механизмов вегетативных нарушений у данных больных выступают психические факторы, которые можно рассматривать в качестве дополнительных предикторов внезапной смерти у постинфарктных больных.

Литература

1. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988.
2. Явелов И.С., Травина Е.Е., Грацианский Н.А. Измерение вариабельности ритма сердца, оцененной за короткое время в стандартных условиях у больных, перенесших инфаркт миокарда// Кардиология. 1999; 5: 4–11.
3. Carney R.M., Blumenthal J. A., Stein P. K. et al. Depression, Heart Rate Variability, and Acute Myocardial Infarction// Circulation. 2001; 104:2024.
4. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact of 6 month survival// JAMA. 1993; 270: 1819–1825.
5. Gorman J.M., Sloan R.P. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders// Am Heart J. 2000 Oct; 140(4 Suppl):77–83.
6. Kaufmann M.W., Fitzgibbons J.P., Sussman E.J. et al. Relation between myocardial infarction, depression, hostility, and death// Am. Heart J. 1999; 138: 549–554.
7. Krittayaphong R., Cascio W.E., Light K.C. et al. Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores// Psychosom Med. 1997; 59: 231–5.
8. Lett H.S., Blumenthal J.A., Babyak M.A. et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment// Psychosom Med. 2004; 66: 305–315.
9. Sgoifo A., Stilli D., Aimi B. et al. Behavioral and electrocardiographic responses to social stress in malt rats// Physiol. Behav. 1994; 55: 209–216.
10. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use// Circulation. 1996; 93: 1043–1065.
11. Van Melle J.P., de Jonge P., Spijkerman T.A. et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis// Psychosom Med 2004; 66:814–822.
12. Verrier R.L., Lown B. Experimental studies of psychophysiological factors in sudden cardiac death// Acta Med Scand. 1982; 660: 57–68.
13. Watkins L.L., Blumenthal A., Carney R.M. Association of anxiety with reduced baroreflex cardiac control in patients after acute myocardial infarction// Am Heart Journal. 2002; 143: 461–466.

Abstract

Clinical and psychological examination was performed in 320 patients, 18–20 days after diagnosing acute myocardial infarction (AMI). In 56 %, anxiety and depressive symptoms were observed. These patients, comparing to those without psychological disturbances, demonstrated greater manifestation of autonomic dysbalance during heart rate variability (HRV) assessment (increased sympathetic and decreased vagal activity). Disturbed HRV correlated with progressing anxiety and depression. In sudden death group, psychological and HRV disturbances were substantially more manifested, regardless of AMI clinical course severity. This could trigger fatal arrhythmia development. In participants with anxiety and depression symptoms, including those with sudden death, personality anxiety level was higher.

Keywords: Sudden death, myocardial infarction, psychological factors, heart rate variability.

Поступила 08/10-2007

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Астахова З.Т., Гатагонова Т.М., Мосин Л.М., Коцоева О.Т., Плиева А.С., Осипова Л.В.
Северо-Осетинская медицинская академия, Владикавказ

Резюме

Работа посвящена изучению влияния ингибитора АПФ II поколения — лизиноприла (Диротона) — на центральную и периферическую гемодинамику больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Обследовано 39 больных ДКМП в возрасте от 35 до 55 лет с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью. Дозу Диротона подбирали методом титрования, начиная с малых доз (2,5 мг) и увеличивая до 10 мг/сутки. Длительность наблюдения — 12 месяцев.

Показано, что при длительном применении Диротона в составе комплексной медикаментозной терапии достоверно улучшились показатели общей и регионарной гемодинамики у больных ДКМП: повысилась ФВ ЛЖ, уменьшились объемы и размеры дилатированного миокарда; среди реографических показателей наблюдалась тенденция к уменьшению временных и увеличению скоростных величин. Также отмечено позитивное влияние препарата на клиническое течение хронической сердечной недостаточности и подтверждена известная эффективность Диротона в отношении нормализации суточного профиля АД.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, длительная терапия, Диротон, центральная и периферическая гемодинамика, реография.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), по сведениям комитета ВОЗ, является наиболее распространенной формой кардиомиопатий во всех странах мира (примерно 7,3–8,3 случая на 100000 населения) и на ее долю приходится 60 % всех идиопатических КМП (1, 4). Среди синдромов, закономерно развивающихся при ДКМП, главными являются кардиомегалия и прогрессирующая сердечная недостаточность, ведущие к ранней инвалидизации больных, снижению качества и продолжительности их жизни.

Целью настоящего исследования стало изучение эффектов длительной терапии Диротоном на показатели центральной и периферической гемодинамики, а также клиническое состояние и качество жизни больных ДКМП.

Материалы и методы

Диротон, являющийся ингибитором АПФ второго поколения, был применен в составе комплексной медикаментозной терапии в исследуемой группе из 39 больных ДКМП в возрасте от 35 до 55 лет (мужчин — 33, женщин — 6 человек). Средний возраст больных составил 39,2 года, а средняя продолжительность заболевания — 4,7 года. Пациенты, участвующие в исследовании, проходили полное клиническое обследование: учитывались возраст, пол, масса тела, рост, сопутствующие заболевания и проводимая терапия. Течение основного заболевания во всех случаях было осложнено развитием хронической сердечной недостаточности разной степени выраженности.

Доза Диротона подбиралась методом титрования, начиная с малых доз (2,5 мг), при однократном приеме в сутки. Постепенно доза препарата увеличива-

лась и составила, в среднем, 10 мг в сутки. Сопутствующая терапия включала сердечные гликозиды, антиагреганты, мочегонные и метоболические препараты. Контрольное обследование проводилось до и после 12 месяцев медикаментозной терапии и включало в себя оценку динамики клинического течения заболевания и данных, полученных при эхокардиографии (ЭхоКГ), реоэнцефалографии (РЕГ) и реопульмонографии (РПГ). У всех больных отмечалась хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов в течение всего периода наблюдения.

Группу контроля составили лица без клинических признаков сердечно-сосудистой патологии (30 человек), сопоставимые с исследуемой группой по возрасту и полу.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 97. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При обследовании у всех больных было выявлено значительное увеличение линейных размеров и объемов левого желудочка (КДО, КСО), правого желудочка и левого предсердия, давления в легочной артерии. Определено четкое уменьшение фракции выброса ЛЖ, что говорит о систолической дисфункции миокарда, снижении его глобальной и регионарной сократимости. Выявлено повышение МОК, видимо, за счет тахикардии на фоне сопутствующей хронической сердечной недостаточности.

На фоне терапии Диротоном (уже спустя 1,5–2 месяца) наблюдались признаки субъективного улучше-

Таблица 1

**Динамика показателей общей и внутрисердечной гемодинамики
на фоне приема Диротона у больных ДКМП (n= 39)**

Показатели	Больные ДКМП до лечения	Больные ДКМП после лечения	$\Delta S\%$	p
ЧСС	92±1,28	85,39±1,29	-11,1	0,01
АД ср.	96,12±1,7	85,3±1,6	-12,6	0,001
ОПСС	886,5±24,27	750,6±19,7	-15,3	0,001
МОК	9792±297,43	9089,±194,41	-7,2	0,05
КДР	72,36±0,73	70,27±0,72	-2,9	0,05
КСР	59,18±0,69	57,18±6,83	-3,3	-
КДО	276,1±5,02	254,6±6,45	-7,8	0,01
КСО	174,1±4,34	159,1±3,43	-8,9	0,001
УО	101,5±2,67	102,8±3,05	1,2	-
ФВ %	36,61±0,61	39,16±0,89	6,9	0,02
ТМЖП	10,76±0,22	10,98±0,2	2	-
ТЗСЛЖ	10,64±0,15	10,73±1,87	0,84	-
ЛП	53,48±1,31	50,07±1,89	-6,4	0,001
ПП	53,6±0,17	51,4±0,11	-4,1	0,001
ПЖ	42,12±0,36	41,11±0,19	2,3	0,02

ния состояния больных. По данным ЭхоКГ обнаружено достоверное увеличение ФВ с 36,6 % до 39 % ($p<0,001$), что клинически проявилось в уменьшении одышки, приступов удушья (особенно по ночам), слабости и отеков на нижних конечностях. Наблюдалась тенденция к уменьшению КДО и КСО ($p<0,001$), КДР, КСР ($p<0,05$), увеличение УО ЛЖ ($p<0,01$), уменьшение линейных размеров ПП ($p<0,001$) и ПЖ ($p<0,02$), снижение ОПСС и МОК (табл. 1). У большинства из 39 больных был достигнут положительный эффект. Хороший эффект был отмечен у 19 больных (48,7 %), удовлетворительный — у 10 (25,6 %), неудовлетворительный — у 9 больных (23 %). При этом результаты наших исследований выявили связь между тяжестью сердечной недостаточности и эффективностью терапии. Наиболее значительно и статистически достоверно изменились показатели у больных с ХСН I, II А стадии. Эти изменения касаются, в основном, показателей, отражающих процесс дезадаптивного ремоделирования миокарда (прежде всего — дилатации полостей сердца). Так, у больных с ХСН I, и II А стадии КСР уменьшился на 2,1 % и 3,2 % соответственно, КДО — на 5 % в обоих случаях, КСО — на 7 % и 7,5 %. Прием Диротона привел к достоверному снижению ОПСС на 8 % у больных с ХСН I стадии и на 3,4 % — у больных с ХСН II А стадии. В этой же группе больных увеличивается ФВ на 6 % и 5,8 % соответственно.

У больных с более выраженными признаками ХСН — II Б и III стадий изменения указанных показателей были менее значительными или даже отрицательными. Так, например, в группе больных с недостаточностью кровообращения III стадии замечена тенденция к ухудшению показателей внутрисердечной и общей гемодинамики: возрастают значения КСР и КДР на 9,2 % и 1,3 % соответственно и, как

следствие, увеличивается КСО и КДО на 18 % и 3,4 %; катастрофически снижается ФВ — на 26 %, УО — на 23,6 %, ведущие к снижению МОК у данной категории больных. Указанные изменения, по-видимому, являются результатом тяжелого диффузного поражения миокарда с его прогрессирующей дилатацией и систолической дисфункции, резистентной к медикаментозной терапии.

Анализ изменений периферической гемодинамики (церебральной и малого круга кровообращения) проводился по изучению временных и скоростных показателей. У больных основной группы, по сравнению с контрольной, с высокой степенью достоверности удлинено время распространения пульсовой волны Qa, (Q-рпг); снижены реографический индекс (РИ) и скоростные показатели (Vb макс, и Vm ср.), повышено давление в легочной артерии (СДЛА), что говорит о снижении кровенаполнения органа и затруднении притока крови по артериям как крупного, так и мелкого калибра.

В зависимости от степени выраженности этих изменений больные основной группы были разделены на три подгруппы. В первую подгруппу вошли 5 человек (16 %) с неизменными показателями РЭГ и РПГ и нормальной формой реографической кривой. Средний возраст этих больных составил $35 \pm 0,48$ лет, средняя продолжительность заболевания — $2,1 \pm 0,69$, СДЛА — 29,8 мм рт.ст. Клинические признаки начальной стадии ХСН определялись у всех больных. Вторую подгруппу составили 18 человек с «умеренными» нарушениями церебральной гемодинамики и гемодинамики малого круга кровообращения (58,06 %). Их средний возраст составил $40 \pm 1,02$ лет, средняя продолжительность заболевания — $4,15 \pm 0,63$ лет, СДЛА — 38,59 мм рт.ст. Умеренная артериальная гипертензия сопутствовала основному за-

Таблица 2

Изменение показателей малого круга кровообращения у больных ДКМП на фоне терапии Диротоном (n=39)

Показатели	Больные ДКМП до лечения	Больные ДКМП после лечения	ΔS	p
РИ	$0,68 \pm 0,06$	$0,97 \pm 0,07$	42,65	0,01
Q-РПГ	$0,2 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,01$	-10	н.д.
СДЛА	$41,79 \pm 1,95$	$36,51 \pm 1,61$	-12,63	0,05
V быстр.	$0,61 \pm 0,05$	$0,89 \pm 0,06$	48,33	0,01
V медл.	$0,42 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,03$	21,43	0,05

болеванью у 8 человек (44 %) в этой подгруппе. В анамнезе перенесённый вирусный миокардит определялся у 5 человек (27,7 %). Клинические признаки сердечной недостаточности также определялись у всех больных в данной группе, но более выраженные, чем в предыдущей. Характеризуя форму реографических кривых, отметили снижение амплитуды, более пологий подъём, закруглённая вершина, сглаженность или отсутствие инцизуры (12,66 %), встречались так же и платообразная (4-22 %) и горбовидная (2-11 %) формы кривой.

В третью подгруппу вошли 16 человек со значительными нарушениями регионарной гемодинамики (25 %) в возрасте $53 \pm 0,85$ лет, продолжительностью заболевания $6,4 \pm 0,52$ года и СДЛА $41,9$ мм рт.ст. У всех больных данной подгруппы отмечены клинические признаки тяжелой степени ХСН (у 8 человек определена ХСН III). Сглаженность или отсутствие инцизуры реографической волны зарегистрировано у 48,6 %, платообразная форма — у 35,1 % и горбовидная — у 16,2 % больных. Таким образом, определяется взаимосвязь степени выраженности изменений реографических показателей с возрастом больных, продолжительностью заболевания, стадией ХСН, сопутствующей АГ и уровнем систолического давления в легочной артерии.

При контрольном обследовании, спустя 12 месяцев, относительно регионарной гемодинамики (ма-

лого круга кровообращения и церебральной гемодинамики) можно отметить: увеличились скоростные показатели (РИ, Vб, Vм), уменьшились СДЛА и Q-а, что свидетельствует об улучшении периферической гемодинамики (табл. 2, 3). Примечателен тот факт, что при оценке эффективности лечения “хороший” и “удовлетворительный” результат были отмечены в основном в I и II подгруппах больных, тогда как “неудовлетворительный” результат преимущественно характеризовал больных III подгруппы.

Таким образом, можно предположить, что ключевая роль иАПФ — Диротона — в лечении ДКМП скорее связана не только с гемодинамическими эффектами, а со всем многообразием положительного влияния на разные звенья патогенеза сопутствующей ХСН. Кроме того, что очень важно, Диротон отличается хорошей переносимостью и безопасностью. Так, в нашей работе применение Диротона не сопровождалось сколько-нибудь выраженной гипотонией, свойственной препаратам этого класса, и особо опасной для больных ДКМП: среднее снижение систолического и диастолического АД не превышало 4 мм рт.ст. Это могло быть связано как с хорошей переносимостью Диротона, так и, скорее всего, с правильной тактикой применения препарата — медленным титрованием, начиная с малых доз.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ, в частности, Диротон

Таблица 3

Показатели церебральной гемодинамики на фоне лечения Диротоном у больных ДКМП (n= 39)

Показатели	До лечения	После лечения	ΔS	p	
РИ	справа	$0,839 \pm 0,03$	$0,871 \pm 0,04$	3,8	-
	слева	$0,854 \pm 0,03$	$0,940 \pm 0,06$	10	-
Q РЭГ	справа	$0,212 \pm 0,003$	$0,200 \pm 0,006$	-5,6	0,1
	слева	$0,210 \pm 0,004$	$0,201 \pm 0,005$	-4,7	-
L	справа	$0,191 \pm 0,003$	$0,18 \pm 0,005$	-5,7	0,1
	слева	$0,182 \pm 0,003$	$0,177 \pm 0,006$	-2,7	-
$\alpha 1$	справа	$0,041 \pm 0,003$	$0,391 \pm 0,025$	853,6	0,001
	слева	$0,051 \pm 0,004$	$0,04 \pm 0,001$	-21,5	0,01
$\alpha 2$	справа	$0,152 \pm 0,003$	$0,145 \pm 0,003$	-4,6	0,01
	слева	$0,146 \pm 0,003$	$0,141 \pm 0,004$	-3,4	-
V быстр.	справа	$0,827 \pm 0,03$	$0,923 \pm 0,035$	11,6	0,05
	слева	$0,917 \pm 0,04$	$0,976 \pm 0,04$	6,4	-
V медл.	справа	$0,415 \pm 0,01$	$0,431 \pm 0,016$	3,8	-
	слева	$0,442 \pm 0,01$	$0,456 \pm 0,014$	3,1	-

в составе комбинированной медикаментозной терапии являются эффективным средством лечения больных ДКМП с сопутствующей ХСН. Они достоверно уменьшают ФК ХСН (на 17,5 %), повышают толерантность к физическим нагрузкам (на 21,7 %), замедляют процессы ремоделирования миокарда. Кроме того, улучшается клиническое состояние больных, их качество и продолжительность жизни, уменьшается частота госпитализаций [2, 3, 5].

Выводы

1. Терапия Диротоном в дозе 10–20 мг/сутки привела к достоверному улучшению показателей общей и регионарной гемодинамики у больных ДКМП (повысилась ФВ ЛЖ, уменьшились объемы и размеры дилатированного миокарда, ОПСС; сре-

ди реографических показателей наблюдалась тенденция к уменьшению временных и увеличению скоростных величин). Кроме того, Диротон способствовал нормализации суточного профиля АД при назначении его как в утреннее, так и в вечернее время.

2. Диротон повышает качество жизни, уменьшает клинические проявления ХСН, улучшает самочувствие больных, хорошо переносится. Ни в одном случае Диротон не вызвал нежелательных реакций. Препарат не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен и другие биохимические показатели.

3. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать Диротон в качестве препарата выбора при ДКМП.

Литература

1. Барт Б.Я., Беневакая В.Ф. Дилатационная кардиомиопатия в практике терапевта и кардиолога // Тер. архив. 2004. № 1; 12–17.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Влияние ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину-II на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью и относительно сохранной систолической функцией левого желудочка: результаты исследования "ПИРАНЬя" // Сердечн. недост. 2005. Том 6. № 1; 4–14.
3. Гендлин Г.Е. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента // Сердечн. Недост. 2005, Том 6, № 1; 46.
4. Беленков Ю.Н., Белянко И.Э., Герасимова В.В. Имплантация экстракардиального сетчатого каркаса в лечении дилатационной кардиомиопатии. Рандомизированное клиническое исследование ТОЛК (Терапевтическое и Оперативное Лечение Кардиомиопатии) // Кардиология. 2005. Том 45; № 7; 4–9.
5. Moyssakis I, Pantazopoulos NJ, Hallag Y et al. Left ventricular systolic and diastolic indices in dilated cardiomyopathy with biventricular involvement versus isolated left ventricular involvement // Chest. 2003; 124 (Suppl 4): 185S.
6. Michels VV, Driscoll DJ, Miller FA et al. Progression of familial and non-familial dilated cardiomyopathy: long term follow up // Heart. 2003; 89 (7); 757–761.

Abstract

The study was aimed at investigating the effects of a second-generation ACE inhibitor, lisinopril (Diroton), on central and peripheral hemodynamics in patients with dilated cardiomyopathy (DCMP). In total, 39 persons with DCMP and chronic heart failure (CHF), aged 35–55 years, were examined. Diroton dose was titrated from low (2,5 mg/d) to high (10 mg/d). The treatment lasted for 12 months.

Long-term Diroton therapy, as a part of complex pharmaceutical treatment, was associated with significant improvement in total and regional hemodynamics in DCMP patients: left ventricular ejection fraction increased, dilated myocardium volumes and sizes reduced, together with reduction in temporal rheography parameters and increase in velocity ones. Diroton therapy also improved clinical course of CHF and circadian blood pressure profile.

Keywords: Dilated cardiomyopathy, chronic heart failure, long-term treatment, Diroton, central and peripheral hemodynamics, rheography.

Поступила 11/01-2008

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

КОНТРОЛЬ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Воловец С.А., Асанов А.Ю., Умарова Х.Я., Глушков К.С., Камчатнов П.Р.

Российский государственный медицинский университет— кафедра неврологии и нейрохирургии с курсом ФУВ лечебного факультета.

Резюме

Исследование предпринято с целью оценки эффективности антигипертензивной терапии у больных с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт. Материал исследования составили 2 группы больных с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (длительность наблюдения — $10,7 \pm 3,1$ мес). Больные получали квадроприл (спираприл) по 3 мг в сутки ($n=56$) или индапамид (1,5 мг) и эналаприл (10 — 20 мг в сутки) ($n=53$). Оценивали динамику эпизодов повторной острой церебральной ишемии, уровня артериального давления (амбулаторный контроль и суточное мониторирование), кровоток по экстра- и интракраниальным артериям головы (ультразвуковая доплерография).

Применение антигипертензивного препарата квадроприла сопровождалось стабильным контролем артериального давления, снижением числа повторных инсультов на фоне систематического лечения.

Квадроприл эффективен для контроля артериального давления у больных с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, ишемический инсульт, квадроприл.

В Российской Федерации ежегодно регистрируется 400–450 тысяч случаев мозгового инсульта, при этом более 80 % пациентов утрачивают трудоспособность и лишь 20 % выживших больных возвращаются к трудовой деятельности [1]. Вероятность развития повторного инсульта в 10 раз выше, чем в популяции и достигает 15 % на протяжении первого года [2]. Одна из основных причин ишемического инсульта (ИИ) — артериальная гипертензия, распространенность которой исключительно высока, тогда как эффективность выявления и адекватной коррекции оказываются недостаточными [3].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о возможности снижения риска развития как первичного, так и повторного инсульта при адекватном лечении артериальной гипертензии [4, 5, 6, 7]. Важным фактором недостаточной эффективности антигипертензивной терапии является недостаточная приверженность больных к лечению [8]. Применение пролонгированных форм лекарственных препаратов связано с повышением готовности продолжать лечение — в частности, у больных с когнитивными нарушениями [9]. Наряду с контролем уровня артериального давления (АД), установлена целесообразность применения антиагрегантов как средства вторичной профилактики ИИ [10].

Материалы и методы

Для оценки эффективности контроля АД как средства вторичной профилактики ИИ у больных

с артериальной гипертензией, наблюдались 109 больных (мужчин — 68, женщин — 41) в возрасте от 58 до 73 лет, в среднем — $65,7 \pm 7,2$ лет). Длительность наблюдения составила от 8 до 14 мес (в среднем — $10,7 \pm 3,1$ мес). Первую группу составили 56 больных, получавших ингибитор АПФ квадроприл (спираприл, “Pliva”) по 3 мг в сутки, вторую ($n=53$) — получавших индапамид (1,5 мг) и эналаприл (28 больных — 10 мг и 25 — 20 мг в сутки). При необходимости допускался одновременный прием иных антигипертензивных препаратов (как правило — блокаторов кальциевых каналов короткого действия, диуретиков). Первоначально в исследование были включены 136 пациентов, на протяжении исследования от участия в нем отказались 7 больных из 1-й и 13 — из 2-й группы.

Группу сравнения составили 48 больных, перенесших ишемический инсульт, не получавших систематической антигипертензивной терапии. Группы сопоставимы между собой по характеру и тяжести инсульта, сопутствующих соматических заболеваний и по основным демографическим показателям.

В исследование включались больные, перенесшие ишемический инсульт давностью не более 28 суток, подтвержденный результатами КТ или МРТ. Через 12, 18 и 24 месяца после перенесенного инсульта регистрировалось количество острых сердечно-сосудистых заболеваний (мозговой инсульт/ТИА, инфаркт миокарда, сосудистая смерть), уровень АД, показатели кровотока по магистральным артериям головы.

Таблица 1

Основные клиничко-демографические характеристики обследованных пациентов

	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=53)	Группа сравнения (n=48)
Возраст (лет)	62,5±8,4	64,2±7,1	60,9±7,8
Мужчины	35 (62,5 %)	33 (62,2 %)	28 (58,3 %)
ТИКС ¹	11 (19,6 %)	9 (17,0 %)	9 (18,8 %)
ПИКС ²	16 (28,7 %)	17 (32,1 %)	11 (22,9 %)
Лакунарный	17 (30,4 %)	17 (32,1 %)	16 (33,3 %)
Вертебрально-базилярный	12 (21,4 %)	10 (18,9 %)	12 (25,0 %)
Сахарный диабет 2 типа	9 (16,1 %)	8 (15,1 %)	7 (14,6 %)
Курение	10 (17,9 %)	18 (34,0 %)*	11 (22,9 %)
Избыточная масса тела	11 (19,6 %)	8 (13,6 %)	9 (18,8 %)

Примечание: * – отличия достоверны по сравнению с первой группой ($p < 0,05$).

Обозначения: ¹ – ТИКС – тотальный инсульт в каротидной системе; ² – ПИКС – парциальный инсульт в каротидной системе.

Оценка размеров и локализация очага инсульта осуществлялась по результатам нейровизуального исследования, рубрификация проводилась на основании классификации OCSF [11]. Кровоток по магистральным и интракраниальным артериям оценивался при помощи ультразвуковой доплерографии [12]. Артериальное давление контролировалось амбулаторно, в том числе – с использованием мониторингирования (n=48). Все пациенты были информированы о характере исследования и подтвердили свое согласие на участие в нем.

Полученные результаты обработаны статистически с применением программного пакета SPSS 11.0; использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Достоверным считали различие сравниваемых величин при значении $p < 0,05$.

Результаты

При сопоставлении основных демографических показателей оказалось, что средний возраст больных существенно не отличался в трех основных группах и группе контроля, также отсутствовали существенные отличия в гендерном составе групп – преобладали мужчины (соотношение составило 2/3) (табл. 1).

Основными причинами ишемического инсульта явились: артериальная гипертензия у 38 больных (34,9 %) – в сочетании со стенозирующим поражением магистральных артерий головы; у 15 – кардиоэмболии (13,8 %). Обращает внимание достаточно высокая частота выявляемости сахарного диабета 2 типа (14–16 % во всех наблюдавшихся группах). Количество пациентов с избыточной массой тела находилось в пределах от 13,6 % до 19,6 % (отличия между группами не достоверны). Высокой оказалась частота курения, как фактора сердечно-сосудистого риска, в группе контроля (22,9 %) и 2-й группе (30,5 %), что оказалось достоверно выше по сравнению с 1-й группой (17,9 %; $p < 0,05$).

В зависимости от локализации и размеров, в 1-й и 2-й группах преобладали парциальные инсульты в каротидной системе (n=16; 28,7 % n=17; 32,1 %), а также лакунарные инфаркты, которые имели место соответственно у 30,4 % (n=17) и у 32,1 % (n=17) больных (табл. 1). Отсутствовали существенные отличия в частоте тотальных инсультов в каротидной системе, а также вертебробазилярных инсультов.

В обеих группах больных отмечалась хорошая переносимость препаратов и отсутствие тяжелых побочных эффектов лечения.

При последующем наблюдении оказалось, что у пациентов первой группы за период наблюдения было зарегистрировано 10 случаев повторного инсульта (17,9 %): к 12-му месяцу повторный инсульт развился у 5 больных (8,9 %), к 18-му – у 3 (5,1 %) и к 24-му – у 2 (3,4 %) (рис. 1). У больных 2-й группы за период наблюдения было зарегистрировано 13 случаев инсульта (24,5 %), что оказалось выше, чем в 1-й группе (отличия не достоверны): к 12-му месяцу повторный инсульт развился у 6 больных (11,3 %), к 18-му – у 3 (5,7 %) и к 24-му – у 4 (7,5 %). Достоверных отличий между группами в указанные сроки получено не было. Значительно большее число повторных инсультов оказалось зарегистрировано в группе сравнения (n=17; 35,4 %). На 12-й месяц их количество составило 8 (16,7 %), на 18-й – 5 (10,4 %) и на 24-й – 4 (8,3 %). Указанные отличия носили достоверный характер по сравнению как с первой, так и со второй группами ($p < 0,05$).

По ведущему патогенетическому механизму преобладали кардиогенные эмболии и атеротромботические инсульты по сравнению с лакунарными и неустановленной природы (отличия достоверны – $p < 0,05$), хотя, учитывая недостаточный размер выборки, не представляется возможным судить об особенностях распределения патогенетических подтипов повторных инсультов. У 2-х больных 2-й группы и у 3-х больных группы сравнения за пери-

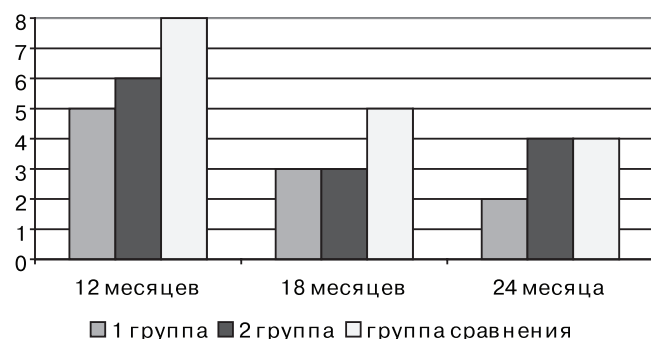


Рис. 1. Количество случаев острого инсульта за период наблюдения.

од наблюдения развились геморрагические инсульты на фоне стойкой артериальной гипертензии, резистентной к проводимой терапии.

Достоверные отличия частоты летальных исходов за период наблюдения в 1-й ($n=3$; 5,1 %), 2-й ($n=4$; 7,5 %) группах отсутствовали. В группе сравнения было зарегистрировано 6 случаев летального исхода (12,5 %), что оказалось достоверно больше, чем в группах лечения ($p<0,05$ по сравнению с 1-й и 2-й группами).

В результате анализа комплаентности оказалось, что 54 больных (96,4 %) 1-й группы продолжали прием препаратов на протяжении всего периода наблюдения, и только двое прекратили лечение. Во 2-й группе к окончанию периода наблюдения назначенное лечение продолжали 47 больных (88,7 %), а 8 прекратили лечение (отличия между группами достоверны — $p<0,05$). Ни у одного из пациентов, прекративших лечение, не было зарегистрировано клинически значимых побочных эффектов, потребовавших отмены принимаемых препаратов.

При анализе эффективности контроля уровня АД было установлено, что у больных 1-й группы к 12-му месяцу терапии имело место снижение, по сравнению с исходным, уровня систолического АД (САД) на $21,5\pm 3,6$ мм рт. ст. ($p<0,05$), а диастолического АД (ДАД) — на $8,4\pm 4,1$ мм рт. ст. Во второй группе снижение составило соответственно $17,2\pm 6,3$ мм рт. ст. и $6,8\pm 4,2$ мм рт. ст. (отличия по сравнению с исходным уровнем достоверны — $p<0,05$). При дальнейшем наблюдении указанная тенденция сохранялась, но на 18-м месяце выраженность ее уменьшилась, хотя изучаемые показатели и были достоверно ниже исходных (для всех показателей — $p<0,05$), но достоверные отличия по сравнению с результатами, полученными при исследовании на 6-й и 12-й месяцы, отсутствовали.

При исследовании на 24-м месяце оказалось, что, по сравнению с исходным уровнем, суммарное снижение САД в 1-й группе составило

$26,8\pm 4,2$ мм рт. ст. ($p<0,05$), ДАД — $17,7\pm 3,4$ мм рт. ст. ($p<0,05$), а во 2-й группе соответственно — $23,4\pm 5,0$ мм рт. ст. ($p<0,05$) и $15,4\pm 4,2$ мм рт. ст. ($p<0,05$). Более выраженный антигипертензивный эффект наблюдался у пациентов 1-й группы, хотя достоверные отличия его выраженности между группами в этот период не имели места.

Как при контроле АД во время посещения врача, так и при суточном мониторинговании АД, более стабильные результаты наблюдались у пациентов 1-й группы. Важно также, что стабильное его снижение в ночное время чаще наблюдалось у пациентов 1-й группы, тогда как у 4-х больных 2-й группы имело место повышение АД в ночное время, что потребовало включения в схему лечения дополнительных препаратов.

Контроль состояния кровотока по магистральным артериям головы позволил установить, что у больных 1-й и 2-й групп на протяжении периода наблюдения оставались практически стабильными показатели кровотока по экстракраниальным сегментам внутренних сонных и позвоночных артерий. Несмотря на имевшееся нарастание скорости кровотока у отдельных больных, достоверных отличий по сравнению с исходным уровнем в обеих группах не было получено.

Также не были достоверными изменения кровотока по внутричерепным сосудам (передним и средним мозговым артериям) у больных первой и второй групп. Отличия указанных показателей не были достоверны и при сопоставлении с группой сравнения.

Заключение

Установлено, что отсутствие адекватного контроля уровня артериального давления является важным фактором риска повторного ИИ. Важной причиной отсутствия адекватного контроля уровня АД при лечении у значительного числа больных с артериальной гипертензией является низкая приверженность пациентов к систематическому лечению на фоне отсутствия готовности к изменению образа жизни и устранению потенциально модифицируемых факторов сосудистого риска [5, 8].

Решение проблемы вторичной профилактики ИИ у больных с артериальной гипертензией включает не только подбор оптимального лекарственного препарата (или комбинации препаратов), но и поиск путей повышения приверженности пациентов к лечению. Имеются убедительные данные о высокой эффективности применения антигипертензивных препаратов с целью предупреждения мозгового инсульта, инфаркта миокарда, смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы (блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, диуретики) [6,7].

Выраженность превентивного эффекта в отношении развития инсульта определяется, в первую очередь, адекватностью контроля уровня артериального давления. Определенное преимущество для поддержания стабильного уровня АД, удобства дозирования, имеют препараты длительного действия — в частности, спираприл (квадроприл) [13].

Полученные данные подтверждают эффективность контроля АД как средства вторичной профи-

лактики мозгового инсульта. Представляется важным, что применение препаратов длительного действия, помимо непосредственно гипотензивного эффекта, обеспечивает стабильность уровня давления на протяжении суток и повышает приверженность пациентов к лечению. Указанные особенности имеют большое значение для больных, перенесших инсульт и имеющих двигательные нарушения и когнитивные расстройства.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Ж. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2003; 8: 4–9.
2. Sacco R.L., Foulkes M.A., Mohr J.P. et al. Determinants of early recurrence of cerebral infarction. The Stroke Data Bank// Stroke 1989; 20: 983–989.
3. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике// Кардиология 1999;39:2:4–9.
4. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н. и соавт. Гипотензивная терапия мезилом эпросартана в остром и отдаленном периодах ишемического инсульта// Ж. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2003, 11: 15–20.
5. Rodgers A., Neal B., Mac Mahon S. The effects of blood pressure lowering in individuals with cerebrovascular disease: an overview of randomised controlled trials// Neurol. Rev. Int. 1997;2:12–15.
6. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program //SHEP). JAMA 1991;265:3255–3264.
7. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)// JAMA. 2002; 288:2981–2997.
8. Савенков М.П. Пути повышения эффективности лечения больных артериальной гипертензией Consilium Medicum// Артериальная гипертензия 2005; 5: 7; 41–48.
9. Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. Consilium Medicum// Артериальная гипертензия 2004; 10: 3; 54–61.
10. Gorelick P. B. Stroke Prevention Therapy Beyond Antithrombotics: Unifying Mechanisms in Ischemic Stroke Pathogenesis and Implications for Therapy// Invited Review Stroke. 2002;33:862–869.
11. Adams H.P. Jr., Kapelle L.J., Biller J. et al. Ischemic stroke in young adults: experience in 329 patients in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults// Arch Neurol. 1995; 52: 491–495.
12. Гусев Е.И., Коновалов А.Н. и соавт. Функциональная диагностика заболеваний нервной системы. М., Нолидж, 2000.
13. Карпов Ю.А., Деев А.Д., Архипов М.В. и соавт. Российское исследование эффективности и переносимости Квадроприла (спираприла) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (КВАДРИГА — КВАДРоприл И Гипертония Артериальная)// Сердце 2005; 2: 3; 35–41.

Abstract

The aim of the study was to assess the effectiveness of antihypertensive therapy in two groups of patients with arterial hypertension (AH) and ischemic stroke. The length of the follow-up was 10, 7±3, 1 months. Fifty-six participants received quadrapril (spirapril; 3 mg/d), and 53 - indapamide (1,5 mg/d) and enalapril (10–20 mg/d). The dynamics of recurrent acute cerebral ischemia, blood pressure (BP) level (ambulatory control and 24-hour monitoring), extra- and intracranial cerebral blood flow (Doppler ultrasound) was assessed.

Long-term quadrapril therapy was associated with stable BP control and reduced number of recurrent strokes.

Quadrapril was effective for BP control in AH patients after ischemic stroke.

Keywords: Arterial hypertension, antihypertensive therapy, ischemic stroke, quadrapril.

Поступила 08/02-2008

ВЛИЯНИЕ ЭПРОСАРТАНА НА СОСТОЯНИЕ ИНТРАВАСКУЛЯРНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Медведев И.Н., Кумова Т.А.

Курский институт социального образования — филиал Российского государственного университета

Резюме

Цель работы — оценить терапевтическое влияние эпросартана на состояние внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме. 32 больным назначен на 4 месяца эпросартан по 600 мг в сутки. Оценивались динамика перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантная защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также внутрисосудистая активность тромбоцитов. Результаты обработаны согласно критерию Стьюдента.

Результаты: применение эпросартана у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом оказывает позитивное влияние на синдром перекисидации и оптимизирует внутрисосудистую активность тромбоцитов. Продолжительное применение эпросартана способно закрепить достигнутый эффект.

Заключение: с целью снижения массы тела у больных АГ при МС необходимо сочетать применение эпросартана с немедикаментозными средствами.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, тромбоциты, эпросартан.

Во всем цивилизованном мире в настоящее время все шире распространяется такая патология как метаболический синдром (МС), поражая, в основном, население трудоспособного возраста. МС включает в себя артериальную гипертонию (АГ), инсулинорезистентность (ИР), андройдное ожирение (АО), гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию и нарушение толерантности к глюкозе — НТГ [9]. При МС нередко возникают тромботические осложнения, во многом обуславливающиеся внутрисосудистой активацией тромбоцитов (ВАТ), приводящей к формированию тромбофилических состояний [1]. При этом механизмы активации тромбоцитарного звена гемостаза у больных АГ при МС нельзя считать полностью изученными. Не оценены возможности в плане коррекции тромбоцитарных дисфункций одной из наиболее перспективных по органопротекции групп гипотензивных средств — блокаторов ангиотензиновых рецепторов, одним из ярких современных представителей которых является эпросартан. Является актуальным определение возможностей эпросартана позитивно влиять на первичный гемостаз у больных АГ при МС. Авторами было высказано предположение, что этот препарат способен позитивно влиять на внутрисосудистую активность тромбоцитов у больных АГ при МС и может стать одним из компонентов системы профилактики тромбозов у данного контингента пациентов.

Сформулирована цель исследования: определить эффективность терапевтического влияния эпросартана на внутрисосудистую активность тромбоцитов у больных АГ при МС.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 32 больных среднего возраста с АГ 1–3 степени, риск 3–4 (критерии ВОЗ/МОАГ, 1999). У больных имелся метаболический синдром, включающий в себя АГ, НТГ, гиперлипидемию II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м², отношение объема талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). В группу контроля вошли 28 здоровых людей аналогичного возраста. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) [3], тиобарбитуровой кислоты (ТБК) — активных продуктов — набором фирмы ООО “Агат-Мед” и антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови [2]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли содержание АГП [3], базального и стимулированного уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты [11] в модификации [6]. Для косвенной оценки обмена арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах, а также активности в них циклооксигеназы и тромбоксансинтазы использованы три пробы переноса по методу Ермолаевой Т.А. и соавт. [4] с регистрацией агрегации тромбоцитов на фотоэлектроколориметре [5]. Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева. Морфологически внутрисосудистая активность тромбоцитов определялась визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа по Шитиковой А.С. и соавт. [8]. Для коррекции артериального давления и попытки коррекции ВАТ всем больным АГ при МС на 16 недель назначался блокатор ангиотензивных рецепторов — эпросартан в дозе

Таблица

Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных АГ при МС на фоне лечения эпросартаном

Параметры	Эпросартан (n = 32, M±m)				Контроль (n = 28, M±m)
	Исходные значения	4 нед.	16 нед.	4 нед. после отмены	
Дискоциты, %	50,84± 0,19	56,13± 0,05 p1<0,05	76,48± 0,034 p1<0,01	53,84± 0,18 p1<0,01	83,5± 0,06 p<0,01
Диско-эхиноциты, %	28,41± 0,13	27,57± 0,26 p1<0,05	13,48± 0,03 p1<0,01	27,06± 0,13 p1<0,01	8,8± 0,12 p<0,01
Сфероциты, %	15,11± 0,14	12,36± 0,12 p1<0,01	5,76± 0,02 p1<0,01	14,32± 0,09 p1<0,01	2,8± 0,04 p<0,01
Сферо-эхиноциты, %	3,98± 0,02	2,86± 0,03 p1<0,01	3,42± 0,01 p1<0,01	3,57± 0,07 p1<0,01	1,9± 0,02 p<0,01
Биполярные формы, %	1,66± 0,01	1,08± 0,08 p1<0,01	0,86± 0,04 p1<0,01	1,21± 0,06 p1<0,01	0,50± 0,05 p<0,01
Сумма активных форм, %	49,16± 0,06	43,87± 0,16 p1<0,05	23,52± 0,18 p1<0,01	46,16± 0,03 p1<0,01	16,5± 0,08 p<0,01
Число тромбоцитов в агрегатах, %	13,42± 0,18	11,52± 0,07 p1<0,05	8,45± 0,13 p1<0,01	13,87± 0,07 p1<0,01	6,21± 0,02 p<0,01
Число малых агрегатов по 2–3 тромб.	18,24± 0,08	16,12± 0,07 p1<0,05	7,65± 0,02 p1<0,01	17,47± 0,11 p1<0,01	3,10± 0,04 p<0,01
Число средних и больших агрегатов, по 4 и более тромб.	4,9±0,04	4,01± 0,03 p1<0,01	1,05± 0,06 p1<0,01	4,6± 0,02 p1<0,01	0,12± 0,005 p<0,01

Условные обозначения: p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p1 – достоверность изменений показателей в группе больных на фоне лечения по сравнению с исходом; * – достоверность не получена.

600 мг 1 раз в сутки. Все пациенты проходили полное обследование с помощью изложенных методов в начале лечения, через 4 и 16 нед. применения эпросартана и через 4 нед. после его отмены с возвращением к прежним схемам лечения. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента [10].

Результаты исследования

В ходе лечения эпросартаном побочных эффектов выявлено не было ни в одном случае; 16-недельная терапия больных АГ при МС сопровождалась достоверной динамикой артериального давления (АД): в исходе систолическое АД – 174,6 ± 3,9 мм рт.ст., диастолическое – 105,2 ± 2,5 мм рт.ст. На фоне лечения эпросартаном АД удалось стабилизировать на уровне: систолическое – 126,1 ± 4,6 мм рт.ст, диастолическое – 88,2 ± 2,4 мм рт.ст.

В конце 16-недельного курса терапии отмечено увеличение АОА плазмы (29,15±0,01 %) и снижение пероксидации липидов крови. Так, уровень первичных продуктов ПОЛ – АГП снизился до 1,86±0,03 Д₂₃₃/1мл (p<0,01). Содержание вторичных продуктов свободно-радикального окисления липидов – ТБК активных соединений – также подверглось достоверной динамике (4,18±0,01 мкмоль/л.). Эпросартан тормозил активированное внутритромбоцитарное ПОЛ. Уровень АГП в тромбоцитах на фоне применения препарата составил 2,92 ± 0,01 Д₂₃₃/10⁹ тр. (в исходе – 3,38 ± 0,04 Д₂₃₃/10⁹ тр.), базальный и стимулированный МДА так же снизились, составив 1,23 ± 0,002 нмоль/10⁹ тр. и 8,11±0,03 нмоль/10⁹ тр. соответственно. На фоне 16-недельного лечения эпросартаном произошло достоверное уменьшение секреции МДА тромбоцитами – 6,88±0,01 нмоль/10⁹ тр.

В результате лечения выявлена положительная динамика исследованных показателей тромбоцитарного гемостаза. Количество тромбоцитов на фоне лечения не изменилось. Исходно укороченная длительность кровотечения у пациентов – 83,2±0,35с., в контроле – 141,0±1,20с. претерпела положительную динамику и составила на фоне 16-недельного приема эпросартана 120,1±0,12с. (p<0,01).

Определена достоверная позитивная динамика активности арахидонового обмена в тромбоцитах по данным трех проб переноса. Снижение тромбоксанообразования в простой пробе (39,8±0,08 %) наступало в результате ослабления активности основных ферментов обмена АА в тромбоцитах (циклооксигеназы – до 69,4±0,03 % и тромбоксансинтетазы – до 60,3±0,01 %). Очевидно, стабильность гемодинамики у больных АГ при МС на фоне приема эпросартана во многом обусловлена снижением активности тромбоцитов, уменьшая риск тромботических осложнений.

У больных на фоне эпросартана происходила выраженная оптимизация ВАТ (табл.). Так, у пациентов на фоне лечения отмечалось достоверное увеличение в кровотоке дискоидных форм кровяных пластинок, снижение активных форм тромбоцитов (23,52±0,18 %) за счет уменьшения всех их разновидностей (диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм). Уменьшилось количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов – до 7,65±0,02 %, средних и больших агрегатов – до 1,05±0,06 %, число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты в конце лечения, составило 8,45±0,13 %. Эти данные свидетельствуют о позитивном влиянии эпросартана на микроциркуляцию у больных АГ при МС. Через 4 нед. после отмены препарата антропометрические параметры не изме-

нились, а биохимические и гематологические показатели восстановились на уровне, близком к исходному.

Обсуждение

Ослабление свободнорадикального окисления в жидкой части крови и нормализация артериального давления на фоне эпросартана во многом оптимизируют состояние сосудистого эндотелия, обеспечивая уменьшение различных стимулирующих влияний на тромбоциты, имеющих место при АГ на фоне МС. Уменьшение активности ПОЛ в мембранах тромбоцитов обеспечивает оптимизацию активности ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности. В частности, понижение активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах со снижением образования в них тромбоксана обеспечивает антитромботический эффект эпросартана у больных АГ при МС.

Улучшение показателей ВАТ у больных на фоне приема эпросартана говорит о его позитивном влиянии на микроциркуляцию в результате суммации его оптимизирующих влияний на различные проявления метаболического синдрома. При отсутствии прямого дезагрегирующего действия эпросартан уменьшает

ВАТ, опосредуя свое влияние на тромбоциты через нормализацию гемодинамики, снижение ПОЛ и стабилизацию сосудистой стенки.

Оптимизация ВАТ, сочетающаяся с ослаблением синдрома пероксидации, говорит о значении препарата в плане первичной профилактики тромботических осложнений. Для стойкой нормализации тромбоцитарных функций проводимая терапия должна быть продолжительной, т. к. положительное действие эпросартана на тромбоцитарный гемостаз больных АГ при МС постепенно нивелируется после его отмены.

Заключение

Эпросартан позитивно влияет на синдром пероксидации и корректирует внутритромбоцитарные механизмы регуляции кровяных пластинок у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. Эпросартан способен ингибировать повышенную активность тромбоцитов *in vivo*. Стабилизация этого эффекта возможна при длительном применении препарата. Для стойкой коррекции функций тромбоцитов у больных АГ при МС требуется назначать эпросартан длительно.

Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: Изд. СПб. ГМУ;1999.
2. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск.2000:150.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови //Лабор. дело.1983; 3: 33–36.
4. Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клинико-лабораторного исследования больных тромбоцитопатиями. СПб.:1992:12–13.
5. Захария Е.А., Кипах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов // Лабораторное дело. 1989; 1: 36–38.
6. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз// Бюлл. экспер. биологии и медицины.1979; 5: 414–417.
7. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н. и др. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией// Тер.архив.1998; 12: 19–23.
8. Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации и его значение в клинической практике// Клинич. и лабор. диагностика.1997; 2: 23–35.
9. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статистического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев.-1982:28–29.
10. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years//Eur. Heart J. 1998; 19: 3–11.
11. Schmith J.B., Jngerman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin, production by human platelet// J. lab. Clin.Med.1976; 88: 167–172.

Abstract

Aim: To study therapeutic effects of eprosartan on intravascular platelet activity in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods: In total, 32 participants received eprosartan (600 mg/d) for 4 months. Dynamics of lipid peroxidation in plasma and platelets, antioxidant potential of blood serum and platelets, intravascular platelet activity were assessed. The data were analyzed using Student's *t* test.

Results: In individuals with AH and MS, eprosartan therapy reduced lipid peroxidation and optimized intravascular platelet activity. Long-term eprosartan treatment could strengthen this beneficial effect.

Conclusion. To decrease body weight in persons with AH and MS, eprosartan should be combined with non-pharmaceutical methods.

Keywords: Arterial hypertension, metabolic syndrome, platelets, eprosartan.

Поступила 27/12-2006

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОГОСПИТАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-БЛОКАТОРА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Баитова Г.М., Мадярова Ы.М., Бейшенкулов М.Т.

Отделение urgentной кардиологии НЦКиТ имени академика М.Миррахимова, Бишкек, Киргизстан

Резюме

С целью изучения эффективности догоспитального применения бета-блокаторов у больных острым коронарным синдромом (ОКС) обследовано 76 больных Q-волновым (QИМ) и 62 — не Q-волновым инфарктом миокарда (НQИМ). Больные QИМ получали аспирин, стрептокиназу, гепарин, бета-блокатор и эналаприл, они были разделены на 2 группы в зависимости от достижения реперфузии после тромболитической терапии (ТЛТ): группа 1 — больные с реперфузией, группа 2 — больные без реперфузии. В зависимости от сроков введения бета-блокатора каждая группа была разделена на подгруппы: 1а и 2а — больные с догоспитальным введением, подгруппы 1б и 2б — с госпитальным введением. Больные НQИМ (группа 3) также были разделены на подгруппы: 3а — с догоспитальным, 3б — с госпитальным введением бета-блокатора. Выявлено, что раннее (догоспитальное) применение бета-блокатора уменьшает зону некроза миокарда, улучшает систолическую и диастолическую функции, геометрию левого желудочка и прогноз заболевания у больных ИМ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, бета-блокатор, функции и геометрия левого желудочка, догоспитальное лечение, прогноз.

В последние годы в лечении инфаркта миокарда (ИМ) достигнуты большие успехи, появились новые представители тромболитиков, антикоагулянтов, антиагрегантов, активно внедряются инвазивные методы реперфузии [5,6]. Однако в учреждениях практического здравоохранения, которым эти нововведения недоступны, очень важно совершенствовать известные методы лечения. Одним из путей повышения эффективности лечения ОКС может служить сокращение сроков начала терапии — догоспитальное применение медикаментов, позволяющее ограничить размер некроза и предотвратить возможные осложнения [1,2,4]. Ранее была изучена роль догоспитального применения тромболитиков [2,4], аспирина [10]. Большую роль в лечении ИМ играют бета-блокаторы, позволяющие ограничить зону некроза миокарда, обладающие антиаритмическими свойствами [7,8,9]. В настоящем исследовании планировалось выяснить эффективность догоспитального начала лечения бета-блокатором у больных Q- и не Q-волновым ИМ.

Цель исследования: изучить эффективность догоспитального применения бета-блокатора у больных ОКС с элевацией сегмента ST и без такового.

Материал и методы

Обследовано 76 больных (мужчин) Q-волновым ИМ (QИМ) и 62 — не Q-волновым ИМ (НQИМ); возраст обследуемых — 35–65 лет.

Диагноз ИМ базировался на исследовании ферментов крови (тропонин I), клинических и ЭКГ данных.

Критерии включения в исследование:

данные ЭКГ;

QИМ — элевация ST >0,2mv в точке J в V₁–V₂ и >0,1mv V₃–V₄, с последующим формированием патологических зубцов Q;

НQИМ — депрессия сегмента ST на 0,1mv в 2^х и более сопряженных отведениях с последующим формированием отрицательных зубцов T без изменения комплекса QRS.

Критерии исключения из исследования:

1. ИМ в анамнезе, ишемическая кардиопатия;
2. острая и хроническая СН;
3. нарушения A-V проводимости, частота сердечных сокращений < 60 в мин;
4. гипертрофия левого предсердия (ЛП), левого желудочка (ЛЖ), правого предсердия (ПП), правого желудочка (ПЖ);
5. сопутствующие тяжелые заболевания печени, почек;
6. обструктивные заболевания легких.

Рандомизация больных

Больные QИМ были разделены на 2 группы в зависимости от достижения реперфузии после стрептокиназы: 1 гр. (n=29) — больные с реперфузией после ТЛТ, 2 гр. (n=47) — больные без реперфузии. В зависимости от сроков введения бета-блокатора каждая группа была разделена на подгруппы: 1а гр. (n=13, ср. возраст — 53,4±1,6 лет) — больные с догоспитальным, 1б гр. (n=16, ср. возраст — 53,9±2,3 лет) — с госпитальным введением; 2а гр. (n=21, ср. возраст — 52,8±0,9 лет) — с догоспитальным введением, 2б гр. (n=26, ср.

Таблица 1

**Размер некроза, систолическая, диастолическая функции ЛЖ
у больных QИМ с реперфузией после ТЛТ на 3-й и 30-е сутки заболевания**

Показатели	Сроки	Группы больных		Достоверность р _{1а-1б} < 0,05
		1а	1б	
nQ, ед	3 сутки	3,0±0,98	2,4±0,46	нд
	30 сутки	2,8±0,01	2,9±0,35	нд
sQ, мм ²	3 сутки	24,1±4,8	26±2,42	нд
	30 сутки	16,7±4,46	17,72±4,18	нд
КДО ЛЖ, мл ³	3 сутки	149,26±5,16	150,71±2,68	нд
	30 сутки	136,93±4,92	156,28±3,36	<0,05
КСО ЛЖ, мл ³	3 сутки	79,9±1,12	83,86±2,51	нд
	30 сутки	68,47±2,04*	81,94±4,33	<0,05
ФВ ЛЖ, %	3 сутки	46,54±0,90	46,36±1,11	нд
	30 сутки	50,2 ±0,97*	46,79±4,33	<0,05
Е/А, ед	3 сутки	1,07±0,11	0,96±0,06	нд
	30 сутки	1,19±0,11	1,15±0,12	нд

возраст — 54,7±1,5 лет) — с госпитальным введением бета-блокатора. Достижение реперфузии оценивали по неинвазивным критериям: снижению сегмента ST на 50 % и более от исходного через 3 часа после введения стрептокиназы, купированию болевого синдрома, реперфузионным нарушениям ритма.

Больные НQИМ (3гр.) разделены на 2 подгруппы: 3а (n=28, ср. возраст — 53,8±1,7лет) — с догоспитальным и 3б (n=34, ср. возраст — 54,1±1,9лет) — с госпитальным введением бета-блокатора. Группы больных были сопоставимы по возрасту и сопутствующим заболеваниям.

Методика применения препаратов

Догоспитально:

- Аспирин 250 мг (разжевать).
- Стрептокиназа 1,5 млн внутривенно капельно в течение 30 мин (больным с элевацией ST)
- Гепарин 4 тыс.Ед струйно (больным без элевации ST).
- Бета-блокатор 15 мг в/в дробно за 10–20 минут (больным 1а, 2а, 3а гр.).

Госпитально:

- Аспирин внутрь 125 мг.
- Гепарин по 7,5 тыс. ЕД 2 раза в сутки подкожно 5 дней.
- Бета-блокатор 15 мг в/в дробно за 10–20 минут (больным 1б, 2б, 3б гр.), затем бета-блокатор 100 мг/сутки внутрь всем больным.
- Нитроглицерин 10–80 мкг/мин внутривенно капельно первые 24–48 часов.
- Эналаприл 20мг в сутки в два приема.

Методы исследования.

- Клинический осмотр
- Стандартная ЭКГ —

догоспитально, через 3 часа после ТЛТ (для больных QИМ), на 3-и, 30-е сутки, 6-й месяц. У больных QИМ рассчитывали: nQ, ед — количество отведений

с патологической Q; sQ, мм²— сумма площадей патологических Q.

• **Двухмерная ЭхоКГ** на 3-и, 30-е сутки и 6-й месяц заболевания; анализировались следующие показатели: конечный диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ, мл³), конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ, мл³), фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ, %).

• Допплерэхокардиография

Рассчитывались следующие показатели: Е, см/с — максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ; А, см/с — максимальная скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, Е/А, ед — диастолический показатель, отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к позднему.

Оценка ремоделирования ЛЖ производилась путем расчета геометрических показателей ЛЖ: индекс сферичности диастолический (ИСд, ед), рассчитываемый по формуле: ИСд = КДР ЛЖ/Нд, где Нд — высота ЛЖ в диастолу; миокардиальный стресс диастолический (МСд, ед), рассчитываемый по формуле: МСд = АДс х КСР ЛЖ / 4 х ТЗСс х (1 + ТЗСс/КСР ЛЖ); относительная толщина стенок ЛЖ (2Н/Д) по А. Сапау et al (1992), 2Н/Д = (ТЗС ЛЖд + Т МЖПд) / КДР ЛЖ, конечно — диастолическое напряжение стенки ЛЖ (КДНС, дин см²), КДНС = КДД х КДР / 4 х ТЗС ЛЖ д.

Результаты и обсуждение

Размер ИМ, а, следовательно, и прогноз заболевания, зависят от длительности ишемии, поэтому очень важным является раннее начало лечения. Время, в течение которого можно повлиять на перинфарктную зону, очень ограничено и исчисляется минутами и часами. В связи с этим, является необходимым ограничить размер некроза в первые часы развития ИМ, для чего необходимо найти пути макси-

Таблица 2

Геометрия ЛЖ у больных ҚИМ на 3-и, 30-е сутки и 6-й месяц заболевания

Группы	Сроки	ИС ЛЖ, ед	2H/D	МСд, ед	КДНС, дин. см ²
1а группа	3сут	0,52±0,03	0,36±0,02	154,9±17,34	13,86±2,66
	30сут	0,51±0,03	0,36±0,02	165,8±8,6*	12,41±1,67
	6 мес	0,48±0,02	0,34±0,02	161,3±8,03	11,59±1,07
1б группа	3сут	0,56±0,02	0,34±0,01	171,89±12,57	14,06±0,79
	30сут	0,54±0,02	0,33±0,01	185,2±14,9*	15,23±1,88
	6 мес	0,49±0,02	0,36±0,01	192,25±18,45*	18,39±4,01

Примечание: * – $p_{1a-1б} > 0,05$.

мального укорочения сроков начала лечебных мероприятий, начав их еще на догоспитальном этапе [2,4]. Хронометраж работы кардиологических бригад СМП г. Бишкек показал, что экономия времени при догоспитальном лечении в среднем составляет 1,5 часа [1].

Анализ ЭКГ данных больных ҚИМ с реперфузией после стрептокиназы (1а и 1б группы) показал (табл.1), что пQ и sQ на 3-и сутки заболевания в группах не различались ($p_{1a-1б} > 0,05$).

На 3-и сутки заболевания достоверных различий показателей СФ, ДФ ЛЖ между больными 1а и 1б групп не было (табл.1). Процесс ремоделирования

ЛЖ у больных, перенесших ИМ, запускается в результате гибели значительной части кардиомиоцитов, и этот процесс носит адаптивный характер, направленный на поддержание нормального сердечного выброса и адекватного миокардиального стресса [12]. Однако известно, что у значительной части больных процесс ремоделирования приобретает дезадаптивный характер с прогрессирующей дилатацией ЛЖ, нарушением его геометрии и конечным падением насосной функции [3]. В результате нашего исследования выяснилось, что на 3-и сутки заболевания систолическая эллиптификация ЛЖ (ИС ЛЖ) была одинаково нарушена у больных обеих групп, и значи-

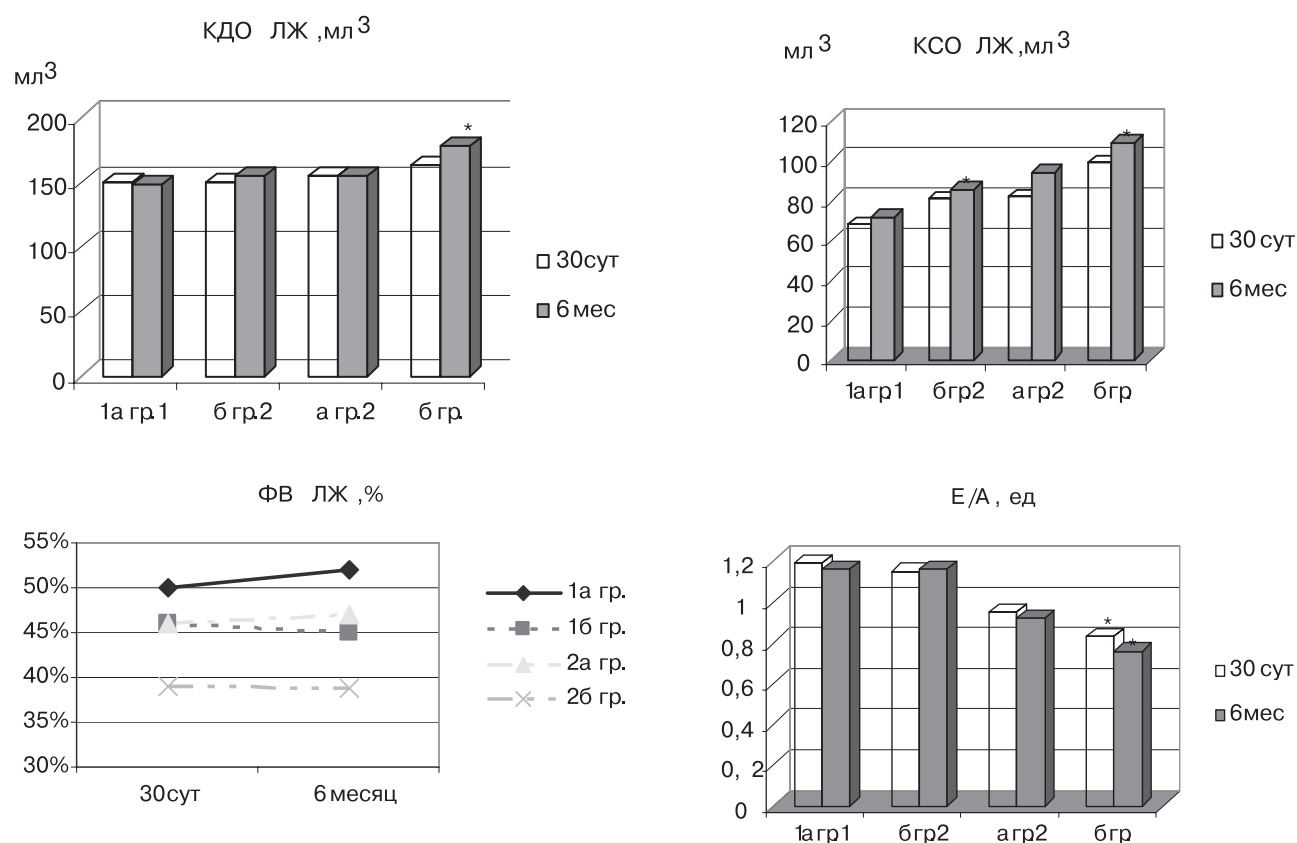


Рис. 1. Динамика показателей СФ и ДФ ЛЖ у больных ҚИМ.

Примечание: * $p_{1a-1б, 2a-2б} < 0,05$.

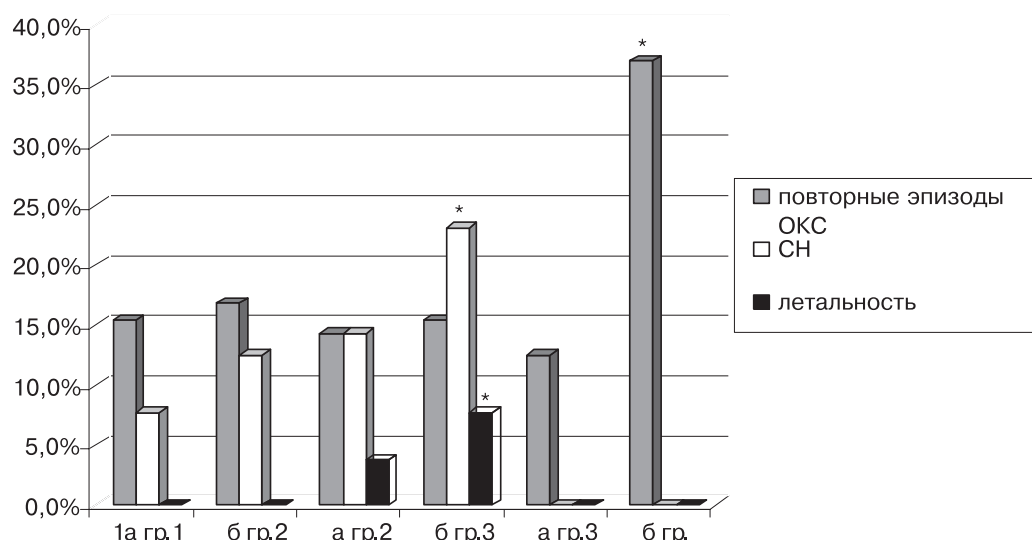


Рис. 2. Шестимесячный прогноз заболевания больных QИМ.

тельно повышенными оказались значения миокардиального стресса (МСд) (табл.2).

К 30 суткам заболевания различий в размерах некроза между группами не наблюдалось (табл.1). Различия были при анализе СФ и ДФ ЛЖ. Так, у больных с догоспитальным введением бета-блокатора (группа 1а) достоверно был меньше КДО и КСО ЛЖ, выше ФВ ЛЖ ($p_{1a-2a} < 0,05$). К 30 суткам заболевания в обеих группах изменений геометрии ЛЖ не произошло, лишь МСд достоверно увеличился ($p_{30д-3с} < 0,05$), (табл.2).

На 6-й месяц в исследуемых группах при одинаковых размерах КДО ЛЖ (1а гр. — $148,7 \pm 6,9$ мл³, 1б гр. — $149,8 \pm 8,1$ мл³, $p_{1a-2a} > 0,05$), были различия в КСО ЛЖ (1а гр. — $88,2 \pm 3,4$ мл³, 1б гр. — $98,7 \pm 2,9$,

$p_{1a-1б} < 0,05$) и ФВ ЛЖ (1а гр. — $52,8 \pm 2,1$ %, 1б гр. — $45,1 \pm 1,01$ %, $p_{1a-1б} < 0,05$) (рис.1). В группе с поздним введением бета-блокатора (1б гр.) на 6-м месяце прогрессивно увеличился МСд ($p_{1a-1б} < 0,05$), (табл.2).

В течение 6 месяцев СН развивалась чаще в 1б гр. (14,3 % против 7,7 %), различий в повторных случаях ОКС не было (1а гр. — 15,4 %, 1б гр. — 14,3 %), летальных случаев в обеих группах не наблюдалось (рис. 2).

Анализ данных между группами у больных QИМ без реперфузии после стрептокиназы показал еще более достоверные изменения в зависимости от сроков введения бета-блокатора. Анализ ЭКГ данных групп больных (2а и 2б гр.) показал (табл.3), что пQ на 3-и сутки в группах не различались ($p_{2a-2б} > 0,05$), тогда

Таблица 3
Размер некроза, систолическая и диастолическая функции ЛЖ у больных QИМ без реперфузии после ТЛТ на 3-и и 30-е сутки заболевания

Показатели	Сроки	Группы больных		Достоверность $p_{2a-2б} < 0,05$
		2а	2б	
ΣAST, мм	Догоспитально	$14,8 \pm 0,6$	$16,9 \pm 0,6$	нд
pQ, ед	3 сутки	$4,86 \pm 0,3$	$5,99 \pm 0,48$	нд
	30 сутки	$6,14 \pm 0,74$	$8,11 \pm 0,79^*$	$< 0,05$
sQ, мм ²	3 сутки	$23,44 \pm 4,18$	$41,57 \pm 6,11$	$< 0,001$
	30 сутки	$24,54 \pm 3,74$	$39,4 \pm 6,14$	$< 0,05$
КДО ЛЖ, мл ³	3 сутки	$143,3 \pm 3,63$	$156,65 \pm 3,29$	$< 0,05$
	30 сутки	$155,55 \pm 4,99$	$163,2 \pm 2,63$	нд
КСО ЛЖ, мл ³	3 сутки	$85,44 \pm 1,70$	$91,62 \pm 2,28$	нд
	30 сутки	$82,62 \pm 4,41$	$99,6 \pm 2,84^{**}$	$< 0,05$
ФВ ЛЖ, %	3 сутки	$41,79 \pm 1,0$	$40,84 \pm 1,48$	нд
	30 сутки	$46,65 \pm 1,57^*$	$39,74 \pm 1,2$	нд
Е/А, ед	3 сутки	$1,09 \pm 0,1$	$0,79 \pm 0,07$	$< 0,05$
	30 сутки	$0,95 \pm 0,04$	$0,83 \pm 0,03$	нд

Таблица 4

Геометрия ЛЖ у больных QИМ на 3-и, 30-е сутки и 6-й месяц заболевания

Группы	Сроки	ИС ЛЖ, ед	2H/D	МСд, ед	КДНС, дин. см ²
2а группа	3сут	0,50±0,02	0,34±0,01	196,8±8,94	18,29±1,85
	30сут	0,54±0,01	0,34±0,01	195,24±9,87	13,25±1,13
	6 мес	0,53±0,01	0,40±0,03	179,07±8,3*	13,08±1,94
2б группа	3сут	0,54±0,02	0,36±0,01	198,56±8,67	17,37±4,17
	30сут	0,64±0,03*	0,31±0,01*	207,97±10,15*	18,85±3,46
	6 мес	0,67±0,03	0,34±0,02	255,26±20,51*	24,6±1,46

Примечание: * – $p_{2a-26} < 0,05$.

как sQ на 3-и сутки была почти вдвое и достоверно больше при позднем введении бета-блокатора ($p_{26-2a} < 0,05$), (табл.3). На 3-и сутки заболевания в обеих группах больных ИМ была выявлена дилатация полостей и сниженная ФВ ЛЖ. При позднем введении бета-блокатора к тому же имело место нарушение ДФ ЛЖ (табл.3), увеличение миокардиального стресса (МСд) (табл.4).

К 30 суткам заболевания значимого уменьшения размера некроза не наблюдалось, хотя у больных с догоспитальным введением бета-блокатора (группа 2а) значения nQ и sQ были достоверно меньше, чем при позднем начале лечения бета-блокаторами ($p_{2a-26} < 0,05$), (табл.3). У больных 2б группы КСО ЛЖ достоверно увеличился, но оставалась низкой ФВ ЛЖ, тогда как в 2а группе ФВ ЛЖ достоверно выросла ($p_{2a-26} < 0,05$). У больных с поздним началом терапии бета-блокаторами (2б гр.) наблюдалось прогрессирование патологического ремоделирования ЛЖ: уменьшился 2H/D, достоверно увеличились ИС ЛЖ и МСд ($p_{30c-3c} < 0,05$, табл. 4).

Геометрия, СФ и ДФ ЛЖ у больных QИМ на 6-й

месяц заболевания стали еще больше различаться между группами в зависимости от сроков введения бета-блокаторов. Так, в группе с поздним введением бета-блокатора (2б гр.) наблюдалась дальнейшая дилатация ЛЖ: увеличились КДО ЛЖ со 163,2±2,63 мл³ на 30-и сутки до 184,5± 5,71 мл³ на 6-й месяц, ($p_{30c-6m} < 0,05$), КСО ЛЖ – с 99,6±2,84 до 112,7±2,84 ($p_{30c-6c} < 0,05$), оставалась низкой ФВ ЛЖ (39,74±1,2 % – на 30-е сутки, 38,9±2,3 % – на 6-й месяц; $p_{30c-6m} > 0,05$), (рис.2). В данной группе изменения СФ ЛЖ сопровождалась диастолической дисфункцией (ДД) ЛЖ. Процессы ремоделирования ЛЖ в динамике у этих больных не улучшались, несмотря на то, что в исследование включались пациенты без клинических признаков СН (табл.4). У больных 2б гр. увеличился ИС ЛЖ и МСд ($p_{30c-6m} < 0,05$), то есть форма ЛЖ приобрела более шарообразную форму (табл.4). Найденные изменения в модели сердца еще раз подтверждают, что функциональные характеристики в первую очередь зависят от ранней реперфузионной терапии и других методов ограничения размера некроза миокарда – в частности, применения бета-бло-

Таблица 5

Систолическая, диастолическая функции ЛЖ у больных HQИМ на 3-и и 30-е сутки заболевания

Показатели	Сроки	Группы больных		Достоверность $p_{3a-36} < 0,05$
		3а	3б	
ФВ ЛЖ, %	3 сутки	60,32±1,33	58,12±1,06	нд
	30 сутки	58,22±1,24	59,44±1,12	нд
	6 месяц	59,54±1,01	58,12±0,64	нд
Е/А, ед	3 сутки	1,03±0,05	0,87±0,04	<0,05
	30 сутки	1,02±0,04	0,92±0,05	<0,05
	6 месяц	1,09±0,04	1,04±0,04	нд
ИС ЛЖ, ед	3 сутки	0,58±0,04	0,60±0,01	нд
	30 сутки	0,56±0,03	0,59±0,02	<0,05
	6 месяц	0,55±0,04	0,56±0,03	нд
2H/D	3 сутки	0,35±0,006	0,34±0,004	нд
	30 сутки	0,34±0,01	0,32±0,01	<0,05
	6 месяц	0,34±0,02	0,33±0,02	нд
МСд, ед	3 сутки	166,0±10,6	187,5±5,0	<0,05
	30 сутки	168,92±5,13	195,01±0,42	<0,05
	6 месяц	167,26±6,63	169,67±7,33	нд
КДНС, дин. см ²	3 сутки	13,62±0,93	16,41±0,87	<0,05
	30 сутки	14,82±0,74	16,54±0,22	<0,05
	6 месяц	13,25±1,13	14,82±0,74	нд

каторов [3]. На 6-й месяц самый плохой прогноз был у больных без реперфузии после ТЛТ с поздним введением бета-блокаторов (26 гр.): СН развилась в 23,1 % случаев, летальные исходы встречались в 7,7 % случаев (рис.2).

У больных НQИМ (3 гр.) сократимость ЛЖ была нормальной в обеих группах, в динамике (на 30-е сутки и 6-й месяц) достоверно не менялась (табл.5). Диастолическая дисфункция ЛЖ при КБС, как известно, проявляется в более ранние сроки, чем нарушение СФ ЛЖ. Так, Е/А ЛЖ на 3-и сутки была достоверно меньше у больных с поздним началом приема бета-блокаторов (табл.5, $p_{3a-36} < 0,05$), в динамике на 30-и сутки оставалась достоверно сниженной, однако к 6 месяцу заболевания ДФ ЛЖ нормализовалась (табл.5, $p_{3a-36} > 0,05$).

На 3-и сутки заболевания ИС ЛЖ, 2Н/D между группами не различались (табл.5, $p_{3a-36} > 0,05$). На 30-е сутки в 3а группе ИС ЛЖ достоверно снизился, тогда как в 3б группе не изменился, 2Н/D уменьшился в 3б группе, но к 6 месяцу ИС ЛЖ и 2Н/D между группами не различались ($p_{3a-36} > 0,05$). На 3-и и 30-е сутки МСд и КДНС были достоверно больше при позднем начале лечения бета-блокаторами, но и эти показатели ремоделирования ЛЖ нормализовались к 6-му месяцу заболевания ($p_{3a-36} > 0,05$). Подводя итоги изучению ремоделирования ЛЖ, можно констатировать, что догоспитальное применение бета-блокаторов положительно влияет на геометрию ЛЖ у больных НQИМ с исходной депрессией сегмента ST: при длительном применении бета-блокаторов у больных НQИМ про-

исходит нормализация формы ЛЖ. В обеих группах не было летальных случаев, развития застойной СН; повторные эпизоды ОКС наблюдались в обеих группах, хотя достоверно меньше встречались в 3а группе — 12,5 % случаев против 37 % в 3б гр. ($p < 0,05$, рис 2).

Результаты многочисленных исследований показали, что бета-адреноблокаторы одинаково эффективны при остром коронарном синдроме как с элевацией сегмента ST, так и без таковой [7,8,9,11]. Наше исследование к тому же продемонстрировало, что раннее догоспитальное применение бета-блокаторов у больных QИМ с элевацией сегмента ST привело к ограничению зоны некроза, улучшению СФ, ДФ, геометрии ЛЖ и прогноза заболевания не только с реперфузией, но и без реперфузии после тромболитической терапии. У больных НQИМ подобное лечение улучшило ДФ, геометрию ЛЖ и прогноз заболевания.

Выводы

1. Догоспитальное применение бета-блокаторов у больных QИМ уменьшает зону некроза миокарда, улучшает СФ, ДФ и геометрию ЛЖ в дебюте заболевания независимо от достижения реперфузии.
2. Раннее догоспитальное применение бета-блокаторов у больных НQИМ приводит к улучшению ДФ, геометрии ЛЖ.
3. Постоянный, длительный прием бета-блокаторов (начиная с 1-х суток заболевания) у больных ОКС улучшает прогноз заболевания — снижает летальные исходы, случаи развития застойной СН, уменьшает частоту острых коронарных атак.

Литература

1. Бейшенкулов М.Т., Кудайбергенова Н.Т., Кудайбергенова Ф.О. Догоспитальное лечение не-Q-волнового инфаркта миокарда с исходной депрессией сегмента ST // ЦАМЖ. — 1999. — № 4—5. Т. V. — С. 246—248.
2. Карпов Р.С., Марков В.А., Даниленко А.М. и соавт. Эффективность тромболитической терапии на догоспитальном этапе // Кардиология 1992; 9—10:23—25.
3. Мазур Н.А., Викентьев В.В. Постинфарктное ремоделирование ЛП и ЛЖ сердца: влияние длительного лечения β — адреноблокаторами и ИАПФ // Тер. архив. — 2001. — № 2. Т. 73. — С. 29—33.
4. Миррахимов М.М., Балтабаев Т.Б., Цой Н.Л. Клинический опыт применения стрептодеказы на догоспитальном этапе лечения острого инфаркта миокарда // Кардиология 1987; 2:21—23.
5. Чазов Е.И. Инфаркт миокарда— прошлое, настоящее и некоторые проблемы будущего // Сердце 2002; 1: 6—8.
6. Antman et al., Management of Patients With STEMI: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines// J Am Coll Cardiol 2004; 44:671—719.
7. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-blockers of the European Society of Cardiology// Eur. Heart J. 2003; 25: 1341—1362.
8. Gheorghade M, Goldstein S. Blockers in the post-myocardial infarction patient// Circulation 2002; 106:394—8.
9. Gottlieb S.S., McCarter J., Vogel R.A. Effect of beta-blockers on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. — 1998. — v. 339. — p. 489—497.
10. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // Lancet. — 1988. — № 2. — p. 349—360.
11. Nozawa T, Inoue H. Treatment with beta-blockers in patients with acute coronary syndrome // Nippon Rinsho — Japan. J. Clin. Med. — 1998. — № 56. V. 10. — P. 2612—6.
12. White HD. Remodelling of the heart after myocardial infarction // Austr. a New Zealand J. Med. 1992; 22:601—6.

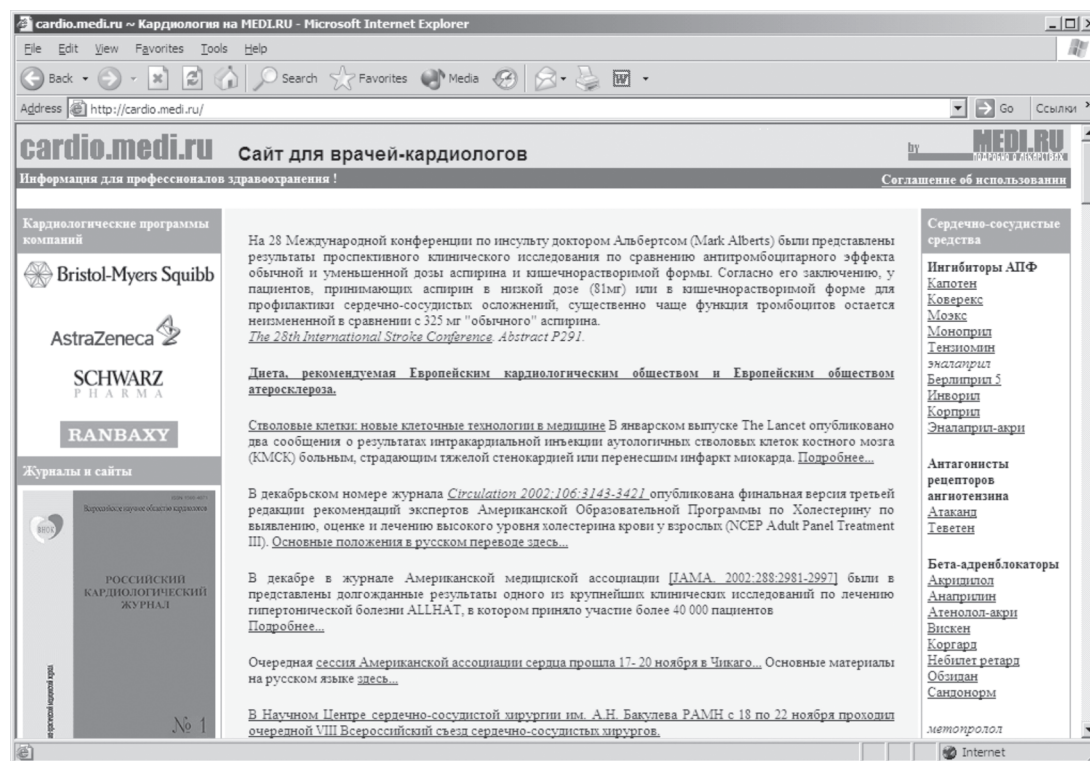
Abstract

To assess the effectiveness of pre-hospital beta-blocker therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS), 76 individuals with Q-wave myocardial infarction (Q-MI), and 62 persons with non-Q wave MI (non-Q-MI) were examined. Q-MI patients received aspirin, streptokinase, heparin, beta-blocker, and enalapril. They were divided into two groups, according to reperfusion status after thrombolysis (TL): Group I (reperfusion), Group II (no reperfusion). Each group was divided into subgroups, by the time of beta-blocker administration: subgroups Ia and IIa — pre-hospital administration, Ib and IIb — hospital treatment. Patients with non-Q-MI (Group III) were also divided into subgroups: IIIa — pre-hospital beta-blocker administration, IIIb — hospital beta-blocker treatment. Early (pre-hospital) beta-blocker therapy was associated with reduced area of myocardial necrosis, improved systolic and diastolic function, left ventricular geometry and clinical prognosis in MI patients.

Keywords: Acute coronary syndrome, myocardial infarction, beta-blocker, left ventricular function and geometry, pre-hospital treatment, prognosis.

Поступила 20/05-2007

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



НАСКОЛЬКО ЧАСТО ВОЗМОЖНО РАЗВИТИЕ ГИПОКАЛИЕМИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНДАПАМИДОМ?

Люсов В.А.¹, Харченко В.И.¹, Евсиков Е.М.¹, Корякин М.В.², Вирин М.М.³, Харченко А.В.¹, Потиевский Б.Г.⁴, Видьманова И.Е.⁴

Российский государственный медицинский университет¹, ФГУ Лечебно-реабилитационный центр МЗ и СР России², Академия экономики, финансов и права³, Центральная клиническая больница гражданской авиации⁴, Москва.

По данным научного досье «Арифон ретард (индапамид 1,5 мг). Фармацевтическая группа Сервье» [1], (далее по тексту — «Досье»), Лаборатория «Servier» выпускает индапамид под коммерческими названиями Арифон (2,5 мг индапамида в одной таблетке) и пролонгированную форму — Арифон ретард (1,5 мг индапамида в одной таблетке).

Таблетированная форма арифона, содержащая 2,5 мг препарата, была зарегистрирована во Франции в 1974 году. Затем этот препарат был зарегистрирован более чем в 100 странах, включая все страны Европы, США, Канаду, Австралию и Японию [1].

По данным исследования ПИФАГОР [2], в России третье место в структуре назначаемых врачами гипотензивных препаратов занимает класс диуретиков — 22%, (иАПФ — 32%, бета-адреноблокаторы — 27%, антагонисты кальция — 15%) [2]. По данным опроса больных, класс диуретиков представлен 6-ю препаратами, при этом 2 препарата — индапамид и гипотиазид — составляют 87%. Больные используют 4 торговых наименования индапамида, среди которых 5% составляет дженерик индап и 36% — оригинальный препарат арифон [2].

Авторы «Досье» подчеркивают, что арифон ретард, как и арифон-диуретик, создан специально для лечения гипертонической болезни. Его не рекомендуется применять у больных с декомпенсированным циррозом печени с отеками и асцитом, его нецелесообразно использовать как препарат первого выбора при монотерапии объемзависимой АГ у больных ХПН, которым проводят гемодиализ [1]. Б.А.Сидоренко и соавт. пишут, что «прямое сосудорасширяющее действие индапамида может быть полезным при хронической сердечной недостаточности (ХСН) для снижения повышенного общего периферического сопротивления (ОПС), а, значит, после нагрузки на левый желудочек, поэтому недавно в США индапамид был разрешен для лечения больных ХСН» [3].

Авторы «Досье» подчеркивают также, что «арифон ретард создан в соответствии с самыми последними международными научными требованиями относительно соотношения дозы и эффективности, а также безопасности лекарственных средств. Благодаря новой технологии, стало возможным снизить дозу препарата для достижения более благоприятного соотно-

шения между его эффективностью и переносимостью. При этом арифон ретард в дозе 1 таблетка в день сохраняет антигипертензивный эффект на протяжении 24 часов» [1].

Индапамид чрезвычайно широко разрекламирован как препарат эффективный, современный, абсолютно безвредный и безопасный при длительном применении. Больные ГБ нередко принимают его ежедневно годами.

Однако этот препарат сравнительно недостаточно изучен с помощью лабораторных методов исследования: в частности, нам не известны данные независимых исследований в соответствии с протоколами доказательной медицины о влиянии этого препарата на водно-электролитный обмен больных ГБ, в том числе на динамику экскреции электролитов с мочой и на концентрацию электролитов в плазме крови при его назначении.

В связи с вышеизложенным, особый интерес представляют уникальные данные, опубликованные в «Досье» фармацевтической группы Servier — производителя и хозяина торговой марки «арифон» и «арифон ретард» о возможности развития гипокалиемии при лечении этими препаратами. Мы считаем целесообразным ознакомить с этими данными российских врачей.

Приводим наш анализ «Научного досье» фармацевтической группы Servier «Арифон ретард — индапамид 1,5 мг» и данных отечественной литературы по данному вопросу (см. фото) [1].

Механизм действия арифона и арифона-ретард [1].

Индапамид, является сульфонамидным антигипертензивным диуретиком, имеющим в своей структуре индольное кольцо. Несмотря на различия в химической структуре, индапамид по своим фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам [1]. Местом действия является тот же участок нефрона — проксимальный сегмент дистальных отделов канальцев. Антигипертензивное действие препарата обусловлено вазодилатирующим эффектом, что находит свое отражение в коррекции реактивности сосудов к катехоламинам. Вазодилатирующий эффект достигается за счет двух синергических механизмов [1]:

— почечного салуретического действия, сходного с действием тиазидных диуретиков, позволяющего уст-

ранить у больных артериальной гипертензией избыточное содержание натрия в сосудистой стенке;

- прямого влияния на сосуды, обусловленного регуляцией входа кальция в гладкомышечные клетки (трансмембранного транспорта кальция);

- усиление синтеза ПГЕ₂ (простагландина, вырабатываемого почками и обладающего сосудорасширяющим действием) и простаглицлина (ПГ_{I2}, вырабатываемого эндотелиальными клетками и также вызывающего расширение сосудов).

По сравнению с другими диуретиками непосредственное действие арифона ретард на сосуды значительно более выражено, благодаря избирательному связыванию, обусловленному выраженной липофильностью индапамида.

Индапамид обладает рядом свойств, отличающих его от других диуретиков:

- быстро и эффективно снижает степень гипертензии левого желудочка;

- не нарушает липидный и углеводный обмен даже у больных сахарным диабетом [1].

Несмотря на снижение дозы, новая лекарственная форма — арифон-ретард — обеспечивает такую же высокую клиническую эффективность на протяжении 24 часов, как и после приема 2,5 мг индапамида в лекарственной форме арифон.

Выраженность гипотензивного действия и клиническая эффективность арифона и арифона-ретард.

По данным Servier, фармакокинетика арифона ретард была изучена в 10 высококвалифицированных исследованиях, которые показали, что препарат обеспечивает равномерную терапевтическую концентрацию на протяжении 24 часов, обеспечивает улучшенное соотношение между эффективностью препарата и его переносимостью при снижении ежедневной дозы до оптимального уровня, не нарушая при этом физиологические циркадные ритмы и полностью устраняя утренний пик подъема артериального давления [1]. Профиль концентрации препарата приобрел форму псевдоплато на всем временном промежутке между двумя последовательными приемами [1]. Различия в фармакокинетике арифона 2,5 мг и арифона ретард 1,5 мг продемонстрированы на рис.1.

По данным «Досье» [1], через три месяца лечения двух групп больных АГ арифоном ретард 1,5 мг и арифоном 2,5 мг сделано заключение, что оба препарата обладают, по-видимому, одинаковой гипотензивной эффективностью (рис.2).

Через 2 месяца лечения на фоне приема арифона 2,5 мг контролировать АД удавалось в 61% случаев, поддавалось эффективному лечению 69% больных. На фоне приема арифона ретард в дозе 1,5 мг процент больных, у которых удавалось контролировать АД, составил 57%, процент больных, у которых был положительный эффект лечения, составил 66%. Через 9

месяцев применения эффективность арифона ретард не снижалась [1].

Гипотензивный эффект и клиническая эффективность индапамида (арифона и арифона ретарда) при лечении АГ, равно как и дженериков этого препарата [8 -9], не вызывает сомнений [4 — 7].

По данным А.И. Мартынова, максимальное повышение растяжимости аорты отмечено на фоне лечения арифоном ретард (на 138,5%) [4]. Изменение растяжимости в группе фозиноприла также было достоверным, но составило лишь 46%. Повышение растяжимости аорты в группах амлодипина и метопролола было недостоверным. Выявленное положительное влияние арифона ретард на растяжимость плечевой артерии, по-видимому, обусловлено тем, что этот препарат оказывает сосудопротективное действие, поддерживает постоянство магниевого состава тканей, снижает поступление кальция и фосфатных ионов в гладкомышечные клетки, что, как полагают, является одним из центральных патогенетических звеньев в повышении ригидности сосудистой стенки [10].

Способность индапамида существенно снижать абсолютный и относительный сердечно-сосудистый риск у больных артериальной гипертензией была убедительно доказана Л.И. Ольбинской и соавт. [11]. У 28 больных (11 мужчин и 17 женщин, средний возраст — 55,8 года) с эссенциальной артериальной гипертензией 1-3 степени (ВОЗ/МОАГ,1999) оценен 10-летний абсолютный (АР) и относительный (ОР) сердечно-сосудистый риск с учетом классических факторов риска (ФР). АР, рассчитанный по систолическому/диастолическому АД до лечения составил 37/40%, через 48 недель терапии индапамидом (1,5 мг/сутки) достоверно снизился до 19,9/23,2%. Снижение риска было обусловлено не только снижением АД, но и регрессией гипертрофии миокарда и отсутствием отрицательной динамики уровней липидов и углеводов в крови.

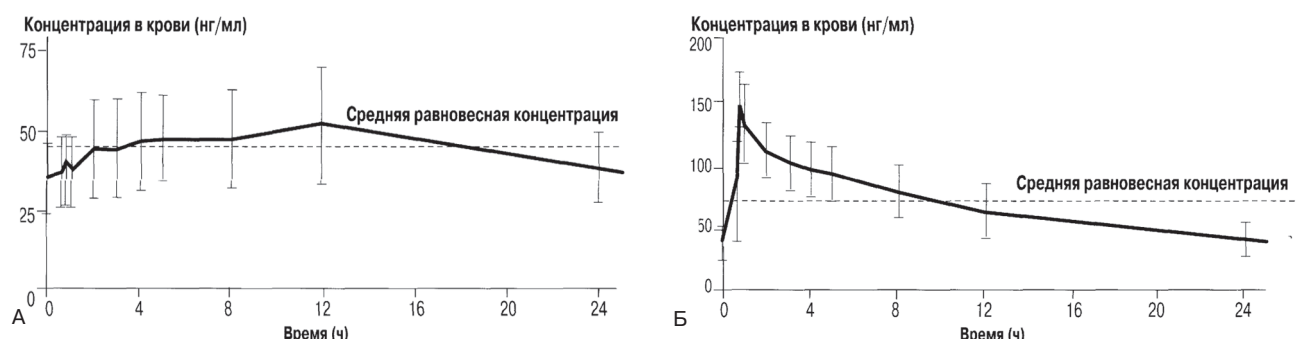
Также убедительно доказано положительное влияние индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста [11].

Способность индапамида, индапамида ретард, а также нолипрела и нолипрела-форте вызывать развитие гипокалиемии по данным отечественных исследований.

Относительно выраженности побочных эффектов индапамида мнения самых авторитетных исследователей эффективности диуретиков в кардиологической клинике разнятся [12,13,14]. В данной работе нас интересует возможность индапамида (арифона и арифона-ретард) вызывать развитие гипокалиемии.

Из наиболее крупного российского исследования индапамида МИНОТАВР:

«У 573 больных с мягкой АГ и метаболическим синдромом сравнивали эффективность и переноси-



А. Концентрация индапамида в крови в условиях равновесия при многократном приеме арифона ретард в дозе 1,5 мг

Б. Концентрация индапамида в крови в условиях равновесия при многократном приеме арифона в дозе 2,5 мг

Рис. 1. Фармакокинетика препаратов арифона ретард - 1,5 мг и арифона - 2,5 мг [1].

мость арифона ретард с эффективностью нефармакологической терапии.

В обеих группах наблюдалось уменьшение массы тела и окружности талии. Терапия арифоном ретард привела к достоверно более выраженному снижению АД, значительному улучшению углеводного и липидного обмена на фоне неизменных показателей мочевой кислоты и электролитного состава» (2006, апрель). Переносимость лечения арифоном ретард была хорошей. Ни у кого из пациентов не наблюдалось побочных эффектов. Достоверных изменений показателей водно-электролитного обмена, в том числе и гипокалиемии, отмечено не было», табл. 1. [6].

Не было отмечено гипокалиемии и в других цитируемых нами работах по изучению индапамида.

А.А.Некрасова считает индапамид и, особенно, арифон ретард «мягким пролонгированным диуретиком с одновременным вазодилатирующим эффектом; он метаболически нейтрален и не вызывает существенных сдвигов внутрисосудистых объемов» [12].

Исключением является научный обзор Д.В.Преображенского, Б.А.Сидоренко и соавт., в котором указывается, что в дозах до 2,5 мг/сутки, которые рекомендуются при лечении ГБ, индапамид действует в основном как артериолярный вазодилататор. Суточный объем мочи существенно не изменяется при лечении индапамидом в дозе до 2,5 мг/сутки, но увеличивается на 20% при назначении препарата в дозе 5 мг/сутки. Следовательно, по основному механизму действия индапамид является периферическим вазо-

дилататором, который при назначении в высоких дозах способен вызывать диуретическое действие. При назначении препарата в субдиуретических дозах ОПСС снижается на 10-18% [13]. Индапамид отличается от других диуретиков превосходной переносимостью. Лишь в 1-2% случаев его приходится отменять из-за побочных эффектов, хотя, в связи с развитием гипокалиемии, у 5-10% его приходится комбинировать с калий-сберегающими препаратами. Гипокалиемия реже развивается при лечении ретардной формой индапамида по сравнению с его обычной лекарственной формой [13].

Д.В.Преображенский, Б.А.Сидоренко и соавт. считают, что «тиазидоподобный диуретик с вазодилатирующими свойствами — индапамид — обладает некоторыми преимуществами перед ГХТ и ХТ, т.к. оказывает меньшее влияние на метаболизм глюкозы и липидов, что дает основание предполагать, что он больше подходит для лечения АГ у больных сахарным диабетом, метаболическим синдромом или атерогенными дислипидемиями. С другой стороны, нельзя не отметить недостатки индапамида, главный из которых заключается в том, что его эффективность и безопасность никогда не изучались в крупных рандомизированных исследованиях. Иначе говоря, несмотря на 40-летний опыт клинического применения индапамида до сих пор нет доказательств его способности предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом. Индапамид оказывает более дли-

Таблица 1

Влияние 12-недельной терапии арифоном ретард на динамику показателей мочевой кислоты, натрия и калия в сыворотке крови [6]

Параметры сыворотки крови	Период	Контроль	Арифон ретард
Мочевая кислота (ммоль/л)	Исходно	315,2±14,7	330,7±7,7
	После лечения	314,7±15,0	324±6,9
Калий (ммоль/л)	Исходно	4,4±0,1	4,3±0,03
	После лечения	4,3±0	4,3±0,02
Натрий (ммоль/л)	Исходно	143,7±0,3	143,6±0,2
	После лечения	143,3±0,3	143,3±0,2

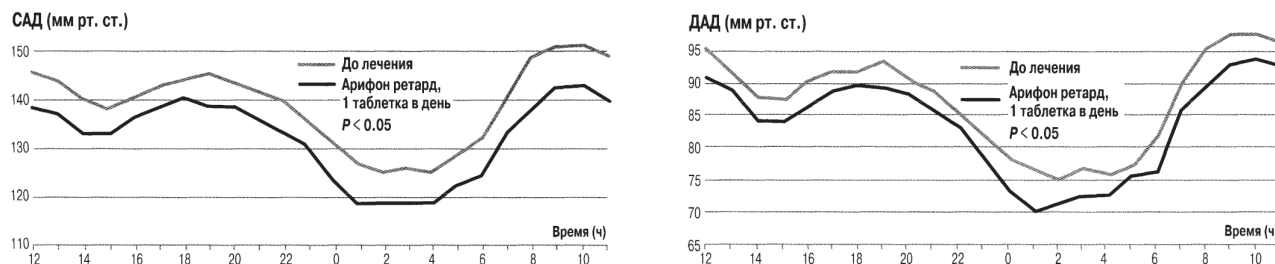


Рис.2. Профиль антигипертензивного действия арифона ретард в течение суток после приема [1].

тельное диуретическое действие, чем гидрохлортиазид, поэтому он чаще вызывает развитие гипокалиемии. Кроме того, в отличие от гидрохлортиазида и хлорталидона об индапамиде известно, что он может удлинять интервал QT и предрасполагать к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт» [14].

Д.В. Преображенский и Б.А. Сидоренко делают парадоксальный, отличный от всех исследователей проблемы лечения ГБ вывод: «С точки зрения медицины, основанной на доказательствах, для длительной терапии ГБ подходит лишь ГХТ. Следовательно, выбор тиазидного диуретика при длительной терапии пока ограничен ГХТ» [14].

Б.А.Сидоренко и соавт. [3] предостерегают, что «при использовании индапамида у больных с ХСН (в отличие от других диуретиков) требуется большая осторожность». Дело в том, что, инактивируя калиевые каналы, индапамид удлиняет потенциал действия мембран кардиомиоцитов, что проявляется удлинением интервала QT на ЭКГ. Удлинение интервала QT, как известно, предрасполагает к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт», особенно на фоне гипокалиемии и при совместном применении с другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT. Конечно, эти данные известных российских исследователей хорошо бы подтвердить несколькими независимыми рандомизированными исследованиями, выполненными двойным слепым плацебо-контролируемым методом, и, соответственно, ознакомиться с данными мета-анализа этих работ, но и игнорировать эти данные нельзя. Профессор Б.А.Сидоренко — авторитетнейший исследователь применения диуретиков в клинической практике в нашей стране. Его первые работы: «Влияние триамтерена на водно-солевой обмен при лечении больных с недостаточностью кровообращения» (Тер. Арх. 1966); «Применение фуземеда у больных с недостаточностью кровообращения: влияние на гемодинамику и водно-солевой обмен» (Кардиология, 1966). Как видим, эти работы вышли более 40 (сорока!) лет назад. Вместе с соавторами Б.А.Сидоренко продолжает исследование проблемы применения диуретиков в клинике внутренних болезней и в настоящее время.

Несомненный интерес для практической кардиологии представляют приводимые в нашем обзоре отечественные работы по изучению гипотензивной эффективности комбинации арифона и арифона ретард с периндоприлом (препараты нолипрел и нолипрел форте). Изучение влияния этих препаратов на водно-электролитный обмен или не проводилось, или было отмечено отсутствие такого влияния, или отмечено минимальное влияние по снижению концентрации калия в плазме крови.

По данным, полученным на основе анализа научной литературы О.Д.Остроумовой и соавт. [15], частота развития нежелательных эффектов составила 4,8%, (на основе данных, полученных о 1585 пациентах, получавших нолипрел). Препарат хорошо переносится, частота отмены препарата сопоставима с плацебо — 2,4%. Глюкоза крови, липиды, электролиты оставались стабильными в течение 3 и 15 месяцев. Во всех клинических исследованиях частота гипокалиемии (калий ниже 3,4 ммоль/л) через 12 недель лечения составила 2%, среднее снижение уровня калия при лечении нолипрелом составило 0,1 ммоль/л [15].

По данным Р.Г.Оганова и соавт., среди многих зарегистрированных фиксированных комбинаций особое место занимает препарат нолипрел. Принципиальным отличием этого препарата от других комбинированных препаратов является использование его компонентов в значительно более низких, чем применяемых в виде монотерапии, дозах: периндоприл 2 мг (против 4–8 мг) и индапамид 0,625 мг (против 2, 5 мг). Уровень калия в первые 3 месяца терапии нолипрелом снизился с 4,46 до 4,32 ммоль/л ($p < 0,01$). Т.е. мягкий диуретический эффект индапамида сочетается с калий-сберегающим действием периндоприла [16,17].

По данным Ю.М.Лопатина и соавт., при лечении нолипрелом — форте (фиксированная комбинация 4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида) уровни калия и натрия плазмы статистически значимо не изменились по сравнению с исходными показателями. Первоначальная концентрация калия равнялась в среднем 4,2 ммоль/л а через 3 и 6 месяцев лечения — 4,1 и 4,2 ммоль/л соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что в процессе 6-месячной терапии ни у

Таблица 2

Влияние арифона ретард на концентрацию калия в сыворотке крови в разные периоды от начала лечения [1]

Арифон-ретард 1,5 мг	Неделя 0	%	Неделя 6	%	Неделя 52	%
n (все больные)	206		200		128	
n ($K^+ < 3,4$ ммоль/л (%))	0	0	19	9,5	3	2,3

одного пациента содержание калия в плазме не было ниже 3,7 ммоль/л [18].

В других работах, посвященных изучению нолипрела и нолипрела форте динамика концентрации натрия и калия в плазме крови не изучалась, однако выраженных клинических признаков гипокалиемии отмечено не было [19-20].

Способность индапамида и индапамида ретард вызывать развитие гипокалиемии по данным «Досье», основанных на данных зарубежных исследований [21-23].

В «Досье» указывается, что индапамид в дозе 1,5 мг обеспечивает оптимальный водно-электролитный баланс. Тройным перекрестным способом, с назначением плацебо 18 здоровым лицам обнаружили, что в течение 24 часов арифон ретард 1,5 мг оказывал достоверно меньший диуретический, натрийуретический и калийуретический эффект, чем арифон 2,5 мг [1].

Частота развития гипокалиемии после приема препарата оценивалась на 4-й и 6-й неделе. Отмечалось снижение концентрации калия в сыворотке крови на 0,3-0,2 ммоль/л.

Этот временной интервал был выбран для увеличения точности и достоверности исследования. Известно, что наиболее сильно концентрация калия в сыворотке крови на фоне приема диуретиков изменяется через 4-6 недель. Со временем развиваются определенные компенсаторные реакции, которые восстанавливают нормальный уровень калия [1]. Следовательно, 4-6 недель — период, когда содержание калия максимально изменено и на этом фоне можно легко сравнить действие двух препаратов. По окончании этого периода уровень калия постепенно восстанавливается, что и показано в табл.2 [1].

Арифон ретард гораздо реже приводил к развитию гипокалиемии, нежели арифон.

Этот результат не зависел от критериев и способов оценки содержания калия в сыворотке крови. На 4-й

неделе лечения арифоном ретард процент больных, у которых концентрация калия в результате лечения снижалась до цифр $< 3,4$; $< 3,2$ и < 3 ммоль/л, был значительно ниже, чем при лечении арифоном (в 2,8 -3 раза), а процент больных, нуждающихся в восполнении утраченного калия ($< 3,5$ ммоль/л), был в 3 раза ниже при лечении арифоном ретард, нежели при лечении арифоном.

В табл. 3 показана частота развития гипокалиемии на четвертой неделе приема препаратов и количество больных, которым назначали препараты калия [1].

Частота развития гипокалиемии на шестой неделе приема препаратов и количество больных, которым назначали препараты калия, были близки к таковым на 4-й неделе лечения (табл. 4) [1].

Арифон-ретард в дозе 1,5 мг эффективен и безопасен у пожилых больных с АГ; практически не влияет на метаболические процессы в организме (арифон увеличивал концентрацию мочевой кислоты на 51 ммоль/л; арифон ретард — на 34 ммоль/л. Глюкоза, холестерин сыворотки крови, креатинин практически не изменялись при длительной терапии арифоном-ретард [1]. При назначении арифона ретард отмечалась лучшая переносимость, а , гипокалиемия (менее 3,4 ммоль/л) развивалась в меньшем проценте случаев (3%) по сравнению с 22% при использовании арифона ($p=0,44$) и меньшее количество больных нуждалось в дополнительном назначении препаратов калия (7% по сравнению с 24%; $p=0,05$).

В разделе «Досье» «Побочные действия», указано, что большинство побочных эффектов, связанных с изменениями клинических и лабораторных показателей, являются дозозависимыми. Тиазидные диуретики, к которым относится и индапамид, имеют следующие побочные действия(коснемся лишь гипокалиемии).

Уменьшение содержания калия и гипокалиемия, особенно выраженная у больных из группы повышенного риска

Таблица 3

Частота развития гипокалиемии на четвертой неделе приема препарата (различия между сравниваемыми группами статистически достоверны [1])

Препарат	Арифон 2,5 мг	Арифон-ретард 1,5 мг
Количество больных	59	57
Количество больных с уровнем калия в сыворотке крови:		
$< 3,4$ ммоль/л (%)	17 (29%)	6 (11%)
$< 3,2$ ммоль/л (%)	9 (15%)	3 (5%)
$< 3,0$ ммоль/л (%)	1 (2%)	0 (0%)
Количество больных, получавших препараты калия	15 (25%)	5(9%)

Люсов В.А. — Насколько часто возможно развитие гипокалиемии при лечении индапамидом?

Таблица 4

**Частота развития гипокалиемии на шестой неделе приема препарата
(различия между сравниваемыми группами статистически достоверны) [1]**

Препарат	Арифон 2,5 мг	Арифон-ретард 1,5 мг
Количество больных с уровнем калия в сыворотке крови:		
<3,4 ммоль/л (%)	50 (24%)	19 (9,5%)
<3,2 ммоль/л (%)	18(9%)	7 (3,5%)
<3,0 ммоль/л (%)	7 (3%)	3(1,5%)
Количество больных, получавших препараты калия	55(27%)	28 (24%)

При проведении клинических исследований индапамида в дозе 1,5 мг у некоторых больных наблюдалось снижение содержания калия в крови после 4-6 недель приема препарата: калий сыворотки крови снижался до уровня менее 3,4 ммоль/л у 10 % исследуемых и менее 3,2 ммоль/л — у 4% исследуемых. Через 12 недель приема препарата снижение уровня калия в сыворотке крови в среднем составило 0,23 ммоль/л. Как указано в «Досье», индапамид ретард в дозе 1,5 мг/сутки не увеличивает величину суточного диуреза, поэтому мы можем предположить, что препарат обладает изолированным калийуретическим действием, что может приводить к гипокалиемии.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами — в частности, с калий-сберегающими диуретиками (амилорид, спиронолактон, триамтерен).

Клинические исследования арифона ретард показали, что в 65% случаев его можно применять в виде монотерапии для достижения желаемого уровня артериального давления. Однако в ряде случаев целенаправленно или вынужденно приходится применять этот препарат с другими лекарственными препаратами. Когда имеет место снижение уровня калия в крови показано назначение калий-сберегающего диуретика [1].

Однако прием арифона с калий-сберегающим препаратом полностью не исключает возможность развития гипокалиемии, а при почечной недостаточности и при сахарном диабете возможно развитие гиперкалиемии. Считают, что такая комбинация оправдана в редких случаях, когда развивается гипокалиемия, и при этом необходим контроль концентрации калия в сыворотке крови. Рекомендуется постоянно следить за содержанием калия в сыворотке крови и, по возможности, регистрировать ЭКГ [1].

Противоаритмические препараты

В рандомизированных клинических исследованиях с применением плацебо под наблюдением находилось 700 больных артериальной гипертензией. На фоне приема арифона ретард не было отмечено появления аритмий.

Антиаритмические препараты, обладающие аритмогенным действием: антиаритмические препараты Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), амио-

дарон, бретилиум, соталол. При совместном назначении препаратов этой группы с арифоном ретард возможно появление нарушений ритма сердца, в частности, пароксизмальной тахисистолической аритмии. Предрасполагающими факторами являются гипокалиемия, брадикардия и удлиненный интервал Q-T [1]. У таких больных рекомендуется предупреждать появление и своевременно устранять гипокалиемию, а также следить за изменениями длительности интервала Q-T на ЭКГ. При возникновении пароксизмальной тахисистолической аритмии не следует назначать антиаритмические препараты (электрокардиостимуляция). Вышеизложенное относится и к назначению совместно с индапамидом ретард неантиаритмических средств, способствующих возникновению аритмий (эритромицин, винкамин и др) [1]. На вероятность удлинения Q-T на ЭКГ и на потенциальную возможность развития тахикардии типа «пируэт» при лечении индапамидом и другими тиазидными и тиазидоподобными диуретиками указывает, по результатам анализа литературных данных по данному вопросу, известный исследователь диуретиков Б.А. Сидоренко [14]. По данным С.П. Голицына, условная разница безопасности интервала Q-T соответствует примерно 500-550 мс; за пределами этой величины можно говорить уже о приобретенном синдроме удлиненного интервала Q-T, [24]. Характерным и специфичным проявлением этого состояния является полиморфная желудочковая тахикардия типа «torsade de pointes» или, как ее еще называют, «пируэт», которая относится к злокачественным аритмиям и которая может трансформироваться в фибрилляцию желудочков [24,25].

Таким образом, гипокалиемия и удлинение интервала Q-T встречаются при лечении ТД и ТПД и могут приводить к злокачественной аритмии типа «пируэт» с последующей фибрилляцией желудочков.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия способствует проявлению токсического действия сердечных гликозидов. Следует контролировать уровень содержания калия в сыворотке крови и при необходимости проводить его коррекцию. Особую осторожность следует соблюдать при совместном приеме арифона ретард и сердечных гликозидов. Рекомендуется пользоваться слабитель-

ными, не стимулирующими моторику кишечника (препараты, размягчающие каловые массы, слабительные с осмотическими свойствами, препараты, увеличивающие объем кишечного содержимого). Такая же тактика применяется и в отношении других препаратов, обладающих гипокалиемическим действием (глюкокортикоиды при приеме внутрь, минералкортикоиды, слабительные, стимулирующие перистальтику кишечника) [1].

Таким образом, данные фирмы — производителя (“Лаборатория Сервье”, Франция) свидетельствуют о том, что при назначении арифона в дозе 2,5 мг в 22%

случаев отмечается гипокалиемия, при лечении арифоном ретард последняя имеет место в 10% случаев. Это значительно чаще, чем отмечено в российских научных исследованиях по данному вопросу, и позволяет делать выбор диуретика при лечении АГ в пользу арифона ретард.

В заключение мы хотим выразить благодарность фармакологической группе Сервье за объективную информацию о производимых ее фирмой препаратах - арифоне и арифоне ретард — в частности, о способности названных препаратов вызывать гипокалиемию.

Литература

1. Арифон ретард. (индапамид 1,5 мг). Научное досье. Фармацевтическая группа Сервье.
2. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии в России (Пифагор). : Сб. научных трудов кафедры клинической фармакологии / Под ред. Ю.Б.Белоусова и М.В. Леоновой.— М.: Реглант, 2004. — Вып.3. с.63-73.
3. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А., Першуков И.В. и др. Место диуретиков в лечении хронической сердечной недостаточности. Ч.1 // Кардиология. 2005, №8, с.76-83.
4. Мартынов А.И., Терновой С.К., Остроумова О.Д. и др. Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами гипотензивных препаратов (по данным магнито— резонансной томографии) // Кардиология 2002, 35, с.19-25.
5. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Открытая, многоцентровая рандомизированная научно-практическая программа МИНОТАВР: промежуточный анализ результатов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006, №5(2), с. 81-88.
6. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Пациенты с метаболическим синдромом— эффективность и переносимость Арифона ретард в лечении артериальной гипертензии. Исследование МИНОТАВР. 2006, апрель.
7. Тренина О.А., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.Е. Исследование частоты АГ и эффективности гипотензивной терапии тиазидоподобным препаратом с диуретическим эффектом арифон-ретард у пациентов после АТГ // Сердце 2006, том 5, №4 с. 204-208.
8. Кутищенко Н.П., Якусевич В.В., Деев А.Д. и др. Терапия артериальной гипертензии I и II степени. Оценка терапевтической эквивалентности дженерика индапамида в сравнении с обычной и ретардированной формой оригинального препарата // Справочник поликлинического врача, 2006, №5. с.33-37.
9. Марченко И.В., Чаляби Т.А., Брель У.А. и др. Влияние различных дженериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. // Сердце. 2007, том 6, №3 (35), с.150-153.
10. Mironneau J. Indapamide — induces inhibition of calcium movement in smooth muscle // Am J Hypertens 1988;84: Suppl 1B;10-14
11. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А., Железных Е.А. Динамика абсолютного и относительного сердечно-сосудистого риска у больных с артериальной гипертензией при лечении индапамидом // Кардиология. 2001, №10, с.42-44.
12. Некрасова А.А. Когда и как использовать тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении больных артериальной гипертензией (дискуссия) // Сердечная недостаточность 2005, т. 5, №4, с. 152-154.
13. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е. и др. Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов // Consilium medicum 2000, Т. 2, №3. с. 99-127.
14. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова К.М. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место гидрохлортиазидов // Артериальная гипертензия. Репринт, 2005. С 3-7.
15. Остроумова О.Д., Сергеев В.А., Сергеева Т.Е. Нолипрел — первая фиксированная низкодозовая комбинация для лечения артериальной гипертензии // Российский медицинский журнал, 2001, №6, с.74-80.
16. Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Клиническая эффективность нолипрела при лечении артериальной гипертензии. Основные результаты исследования ЭТАЛОН // Кардиология 2004, №3, с.66-69.
17. Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В., Калинина А.М. Лечение артериальной гипертензии в амбулаторной практике. Основные результаты Российского многоцентрового исследования НОК-ТЮРН. Проспект фирмы «Сервье».
18. Лопатин Ю.М., Капланов Т.Д., Иваненко В.В. и др. Влияние фиксированной комбинации периндоприла и индапамида на ремоделирование сердца и сосудов у пациентов с артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005, №4(1), с. 20-25.
19. Андреева О.Н., Корочкин И.М., Речнова Н.П. и др. Оценка эффективности, безопасности комбинированного применения периндоприла и индапамида в низких дозах у больных с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная профилактика и терапия, 2005, №4(3), с. 46-52.
20. Тренина О.А., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.Е. Современные аспекты комбинированной антигипертензивной терапии. Использование фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла/индапамида (нолипрел) с точки зрения доказательной медицины // Сердце 2006, том 5, №6, с.319-323.
21. Asmar R., Safar M., Guez D et al. Benefice therapeutique d' une faible dose d' indapamide: resultats d' une etude europeenne controlee tn double aveugle contre placebo // Arch Mal Coeur, 1995;88:1083-1087.
22. Asmar R., Safar M., Guez D et al. Comparaison du ratio efficacite/acceptibilite d' indapamide 1,5 a liberation ralentie a indapamide 2,5 mg a liberation immediate // Arch Mal Coeur, 1994; 87 (special issue):60.
23. Safar M. Dossier d' Expertise Clinique. Paris, France; 1994.)
24. Голицын С.П., Савельева И.В., Бакалов С.А. Лечение больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца: возможности и ограничения // Кардиология 1998, №10, с. 67-76.
25. Jackman W.V., Friday K.J., Anderson J.L. et al. The long QT syndromes; critical review, new clinical observations and unifying hypothesis // Progress Cardiovasc. Dis. 1998, 31:115-172.

Поступила 4/11-2007

АМБУЛАТОРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

РОЛЬ ТЕРАПЕВТА ПОЛИКЛИНИКИ В УЛУЧШЕНИИ КАЧЕСТВА МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Палфёрова Е. А.

Бутурлиновская ЦРБ Воронежской области; кафедра клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования Росздрава, Москва

Резюме

В рамках рандомизированного клинического исследования изучена возможность повышения эффективности медикаментозной профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа с помощью обучения и динамического амбулаторного наблюдения терапевтом поликлиники. Через 12 месяцев от начала вмешательства удалось повысить приверженность пациентов лечению (комплаентность). В обследуемой популяции зарегистрировано достоверное улучшение показателей контроля липидов крови. Большинство пациентов добились целевых значений артериального давления. Кроме того, улучшилось самочувствие и качество жизни больных СД 2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистая патология, профилактика, лечение, тера-

Больные сахарным диабетом 2 типа (СД 2) относятся к категории высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), и главное значение для улучшения прогноза таких пациентов имеет комплексное фармакологическое воздействие, направленное на коррекцию уровня гликемии, концентрации липидов крови, значений артериального давления (АД) и снижение тромбогенного потенциала крови [1 – 5].

Для успешного решения этих задач требуются не только грамотные рекомендации и контроль их исполнения, но и личные качества врача как специалиста — призвание и энтузиазм.

Однако наблюдения за врачами показали, что в значительной части случаев с их стороны имеется заметная инертность — недостаточная приверженность существующим стандартам лечения и нередкое отсутствие готовности к интенсификации терапии (из-за страха побочных эффектов, осложнений, боязни увеличения стоимости лечения, отсутствия субъективной убежденности в необходимости жесткого контроля показателей у конкретного пациента) [6]. Другая проблема связана с низкой комплаентностью больных: в настоящее время приходится констатировать тот факт, что при хронических заболеваниях около половины назначенных лекарственных средств пациентами не принимаются [7–9]. Создание мотивации к длительному лечению — непростая задача и напрямую зависит от квалификации врача. Этому способствует санитарно-просветительская работа среди населения для повышения уровня знаний в области медицины, терапевтичес-

кое обучение пациентов (ТО) по структурированным программам [10], личный психологический контакт. Само внимание врача к проблеме комплаентности, соответствующий опрос больного и оценка показателя в динамике способствуют его повышению [11]. Так, в исследовании Faragon J.J. и соавт. в результате вмешательства при посещении врача или телефонном контакте удалось повысить долю больных сахарным диабетом, получающих аспирин, с 33 % до 82 % [12].

Практическая реализация современных подходов к профилактике и лечению патологии системы кровообращения у больных СД 2 типа предусматривает интегрированный мультидисциплинарный подход с участием специалистов разного профиля, в том числе терапевтов амбулаторно-поликлинического звена.

Целью работы было изучение возможности улучшения качества медикаментозной профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа с помощью обучения и динамического наблюдения, осуществляемых терапевтом поликлиники.

Материал и методы

В амбулаторно-поликлинических условиях проведено рандомизированное клиническое исследование, включавшее в себя 100 больных СД 2 с высоким риском развития ССО. Срок наблюдения составил 12 месяцев. Пациенты группы воздействия (50 чел.) получили обучающие материалы, содержащие общую информацию о заболеваниях и вызываемых ими осложнении-

Таблица 1

Исходные клинико-демографические характеристики исследуемых

Показатель/значение	Группа вмешательства (n = 50), %	Группа контроля (n = 50), %	Значения p
Средний возраст, годы	63,3 ± 9,3	62,94 ± 10,1	0,644
Пол, м/ж	19/31	12/38	0,072
Давность верификации диагноза СД 2, годы	8,7 ± 8,3	9,46 ± 7,1	0,767
Легкая форма СД 2	6 (12)	4 (8)	0,610
Средне-тяжелая форма СД 2	33 (66)	38 (76)	0,639
Тяжелая форма СД 2	17 (34)	8 (16)	0,354
Давность установления диагноза АГ, годы	10,9 ± 8,4	10,86 ± 9,7	0,938
ИБС: стенокардия	33 (66)	21 (42)	0,453
ИМ в анамнезе	10 (20)	2 (4)	0,064
МИ в анамнезе	7 (14)	4 (8)	0,124
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	47 (94)	48 (96)	1,000

Обозначения: ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт, ИМТ – индекс массы тела.

ях и рекомендации по самоконтролю за своим состоянием (как правильно принимать препараты, питаться, следить за весом, общим состоянием, биохимическими показателями крови, АД, какая рекомендуется физическая активность, в каких случаях обращаться к врачу и пр.). Во время визитов на прием к терапевту проводилось обсуждение и разъяснение полученной информации с использованием наглядных пособий, напоминание и повторение пройденного, анализировались результаты ее практического применения. Ведение пациентов из группы контроля осуществлялось так, как обычно принято в общей практике.

Каждые 3 месяца оценивалось клиническое состояние пациентов сравниваемых групп, антропометрические характеристики, уровень АД, гликемии и липидов крови, качество жизни пациентов. АД измерялось в положении сидя по стандартной методике, фиксировалась средняя величина 3-х измерений. Качество жизни (КЖ) определяли на основании данных самооценки пациентов по шкалам SF-36 [13]. В статье представлен средний балл КЖ – среднеарифметическая величина 8 показателей.

Математическая обработка результатов исследования осуществлялась методами вариационной статистики. Различие величин считалось достоверным при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По исходным клиническим и демографическим характеристикам больные группы вмешательств и группы контроля статистически значимо не отличались (табл.1); 100 % из них имели артериальную гипертензию (АГ), повышенный холестерин липопротеидов низкой плотности сыворотки крови (ХС ЛПНП > 2,6 ммоль/л), сердечно-сосудистые заболевания или не менее 3 факторов риска последних. В исследование не включались лица, имеющие тяжелые осложнения диабета (ХПН, гангрена нижних конечностей) или клинически значимую сопутствующую патологию – из-за повышения риска летальности, болезненности и влияния на качество жизни.

К концу года из исследования выбыли четверо лиц контрольной группы (перемена места жительства, отказ от участия), и окончательный анализ проводился по данным 96 пациентов.

Таблица 2

Динамика медикаментозного лечения

Группы препаратов, (n – %)	Группа вмешательств			Группа контроля		
	Исходно (n = 50)	Через год (n = 50)	p	Исходно (n = 50)	Через год (n = 46)	p
иАПФ	33 – 66	47 – 94	<0,0001	32 – 64	37 – 80,4	0,033
Бета-блокаторы	17 – 34	31 – 62	0,003	16 – 32	18 – 39,1	0,126
Диуретики (с антигипертензивной целью)	26 – 52	46 – 92	<0,0001	31 – 62	33 – 71,7	0,09
Гипотиазид*	16 – 61,5	27 – 58,7		13 – 41,9	14 – 42,4	
Индапамид*	10 – 38,5	19 – 41,3		18 – 58,1	19 – 41,3	
АК (амлодипин)	5 – 10	10 – 20	0,056	8 – 16	6 – 13	1,000
Среднее число ЛС	1,62	2,68		1,74	2,04	
Аспирин	30 – 60	49 – 98	<0,0001	28 – 56	33 – 71,7	0,047
Статины	–	11 – 22	0,022	1 – 2	4 – 8,7	0,115

Примечания: иАПФ – ингибиторы АПФ, ББ – β-адреноблокаторы, АК – антагонисты кальция, среднее число ЛС – препараты антигипертензивного действия на 1 пациента, * – в % от общего числа больных, принимающих диуретики с гипотензивной целью.

Таблица 3

Динамика липидов крови

Показатель/ значение	Группа вмешательства			Группа контроля		
	Исходно	Через год	p	Исходно	Через год	p
ОХС, ммоль/л	6,01 ± 1,5	5,21 ± 0,63	0,001	6,18 ± 1,12	6,02 ± 0,9	0,095
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,94 ± 0,7	3,18 ± 0,57	0,010	4,02 ± 1,0	3,94 ± 0,6	0,327
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,95 ± 0,3	1,01 ± 0,11	0,115	1,0 ± 0,24	1,02 ± 0,2	0,721
ТГ, ммоль/л	2,77 ± 1,2	2,31 ± 0,42	0,004	2,52 ± 1,3	2,99 ± 1,1	0,826
КА (ОХС/ЛПВП)	6,19 ± 1,4	5,15 ± 0,8	0,054	6,1 ± 1,14	5,9 ± 0,4	0,469

К окончанию срока исследования зарегистрировано улучшение приверженности лечению пациентов обеих групп. Как свидетельствуют данные табл. 2, в группе вмешательства отмечено статистически значимое увеличение частоты приема иАПФ, диуретиков, бета-блокаторов, аспирина и статинов; на 65,4 % возросло среднее число принимаемых антигипертензивных средств. В группе контроля достоверно увеличилось лишь число больных, регулярно принимающих иАПФ и аспирин. Среднее число используемых антигипертензивных препаратов повысилось на 17,2 % от исходного. (Сведения о приеме лекарственных средств получены путем опроса пациентов).

Анализ динамики липидов крови

Результаты анализа динамики биохимических показателей отражены в табл. 3: к окончанию срока исследования в группе вмешательства достоверно снизились уровни ОХС, ХС ЛПНП и ТГ, но средние величины последних существенно превышали целевые значения. Целевых значений ХС ЛПНП добились только 3 человека из числа получавших статины. В контрольной группе также наметилась тенденция к улучшению параметров липидемии, не преодолевшая, однако, порога статистической значимости. Концентрации ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л не наблюдалось ни в одном случае.

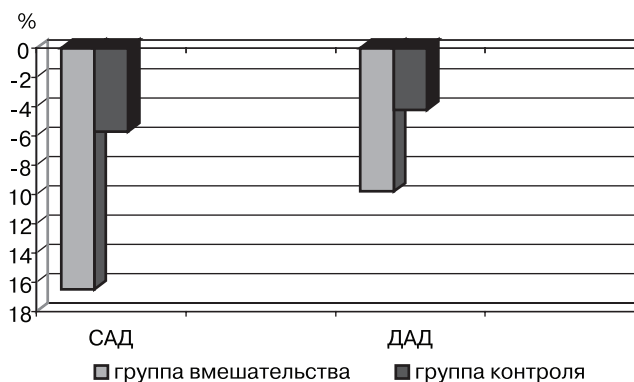


Рис. 1. Снижение значений АД через год наблюдения (в % от исходных).

Анализ динамики контроля АД

За время участия в исследовании значения АД достоверно улучшились у пациентов обеих групп, но только в группе вмешательства практически приблизились к целевым. Динамика показателей АД представлена в табл. 4 и на рис. 1. Снижение АД, в особенности САД, произошло в большей степени в группе вмешательства. Стали поддерживать АД на желаемом уровне 62 % больных СД 2 из группы вмешательства и 30,4 % из контрольной группы. То есть, за счет обучения и амбулаторного наблюдения за пациентами терапевтом поликлиники контроль АД улучшился вдвое.

Таблица 4

Динамика показателей АД

Показатель	Группа вмешательств			Группа контроля			p
	Исходно	Через год	Δn (%)	Исходно	Через год	Δn (%)	
САД, мм рт. ст.	155,8 ± 17,3	130,1 ± 12,2	- 25,7 (16,5)	156,3 ± 15,5	147,4 ± 14,9	- 8,9 (5,7)	*
ДАД, мм рт. ст.	90,1 ± 9,7	81,3 ± 7,7	- 8,8 (9,8)	91,8 ± 8,3	87,95 ± 9,1	- 3,85 (4,2)	*
Доля больных с целевыми значениями АД, n – %	3 – 6	31 – 62		3 – 6	14 – 30,4		**

Примечания: D – прирост (убыль) показателя через год наблюдения, * – значения $p < 0,0001$ между группой вмешательства и группой контроля через год от начала исследования, ** – значение $p < 0,005$.

Таблица 5

Динамика качества жизни

	Исходно			Через год			
	1 группа	2 группа	p	1 группа	Δ	2 группа	Δ
Средний балл	38,4 ± 22,7	41,65 ± 22,8	0,391	54,6 ± 24,7	+42,2	45,3 ± 9,5	+8,9
							p*

Примечание: 1 группа – группа вмешательства, 2 группа – контрольная; Δ – прирост (убыль) среднего балла КЖ в каждой группе через год наблюдения; * – значение p между сравниваемыми группами через год от начала исследования

Анализ динамики качества жизни

В начале исследования между пациентами обеих групп не отмечалось достоверных различий в самооценке качества жизни по опроснику SF-36. Через год выявлено статистически значимое улучшение показателей в группе вмешательства по 5 шкалам. В целом, в результате обучения и динамического наблюдения терапевтов поликлиники прирост среднего балла качества жизни больных СД 2 из группы вмешательств в 4 раза превосходит аналогичный параметр пациентов контрольной группы.

Выводы

1. В результате врачебной тактики, примененной в исследовании, удалось повысить приверженность пациентов лечению, достоверно улучшить показатели

метаболического, гемодинамического контроля и качества жизни.

2. Своевременная коррекция гипотензивной терапии, энтузиазм и настойчивость врача в достижении поставленных целей позволили добиться желаемого уровня АД у 30,4 % участников контрольной группы. Обучение пациентов методам самоконтроля, привлечение их к самостоятельному управлению АД способствовало достижению целевых значений АД у 62 % пациентов группы вмешательства.

3. Для повышения эффективности профилактики и лечения ССЗ больные СД 2 наряду с лекарственными средствами должны обеспечиваться соответствующей медицинской литературой обучающего характера.

Литература

1. И.И.Дедов, М.И.Балаболкин, Е.М.Клебанов и др. Сахарный диабет: патогенез, классификация, диагностика и лечение. Пособие для врачей. М 2003: 79–80; 83; 106–109.
2. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes// Lancet 1998; 16: 716–30.
3. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel ???)// JAMA 2001;248: 2486–2497.
4. American Diabetes Association. Position statement – management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care// 2002; 25: S74 – S77.
5. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes (Technical Review)// Diabetes Care 1997; 20: 1767 – 1771.
6. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al. Clinical inertia// Ann Intern Med 2001; 135: 825 – 834.
7. JP Feuer, B Zinman. Комплаенс и эффективность длительной терапии у пациентов с диабетом 2 типа// Медикография, выпуск 62, том 21, № 4, 1999: 36 – 40.
8. Конради А. О., Полуничева Е. В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции// Артериальная гипертензия, т 10, № 3, 2004 г.
9. Lip GY, Beevers GD, Doctors, nurses, pharmacists and patients. The rational evaluation and choice in hypertension (REACH) survey of hypertension delivery// Blood pressure 1997; 6:6 – 11.
10. Терапевтическое обучение больных. Отчет рабочей группы ВОЗ. Москва, 2001г: 1 – 96.
11. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients// J Cardiovasc Pharmacol 2000; 36 (suppl. 3): S23 – S 26.
12. Faragon JJ, Wait NM, Hobson EH. et al. Improving Aspirin Prophylaxis in Primary Care Diabetes Population// Pharmacotherapy 2003; 23 (1): 73 – 79.
13. Ware JE, Sherburne CD, The MOS 36-item short-form health survey (SF 36): Conceptual framework and item selection// Med Care 1993; 30: 473 – 85.

Abstract

As a part of a randomized clinical trial, the potential of patients' education and monitoring by ambulatory therapists for improving pharmaceutical prevention and treatment effectiveness in Type 2 diabetes mellitus (DM-2) was evaluated. After 12 months, patients' compliance and lipid level control improved significantly, as well as self-rated health and quality of life.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, prevention, treatment, therapist, ambulatory clinic.

Поступила 20/11-2007 г.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, РАЗВИВШЕЙСЯ ДО ШЕСТИДЕСЯТИ ПЯТИ ЛЕТ

Изможерова Н.В., Попов А.А.

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Резюме

Работа предпринята с целью оценки факторов риска атеросклероза у женщин с ИБС, развившейся до 65 лет. В исследование случай-контроль включены 167 женщин в климактерии с клиническими проявлениями стабильной стенокардии напряжения; контрольную группу составили 167 женщин без ИБС. Оценены антропометрические параметры, показатели липидного обмена, частота артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, острых нарушений мозгового кровообращения, депрессии.

ИБС ассоциировалась со значимо большей частотой АГ, абдоминального ожирения, сахарного диабета 2 типа, снижением ЛПВП, депрессии, остеоартроза коленных суставов, большей тяжестью климактерических расстройств. У страдавших ИБС значимо выше были шансы развития ОНМК и стойкой утраты трудоспособности. Доля лиц с высшим образованием была значимо выше в контрольной группе.

Заключение: развитие ИБС у женщин моложе 65 лет ассоциируется с наличием множественных факторов риска.

Ключевые слова: исследование “случай-контроль”, климактерический период, ИБС, атеросклероз, факторы риска, женщины.

Несмотря на снижение показателей общей смертности от ИБС, частота летальных исходов у женщин продолжает расти. Основной причиной этого является старение популяции [4]. Наиболее часто ИБС дебютирует клиническими проявлениями стабильной стенокардии. До 65 лет у женщин возникновение симптомов ишемической болезни сердца наблюдается относительно редко [8].

Целью настоящего исследования явилась оценка факторов риска атеросклероза у женщин с ИБС, развившейся до 65 лет.

Материал и методы

В исследование “случай-контроль” на условиях добровольного информированного согласия были включены 167 женщин в климактерии, имевшие клинические проявления стабильной стенокардии напряжения (основная группа). Диагноз ИБС верифицировали согласно “Национальным рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии” [2]. Из исследования были исключены пациентки с клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома. Контрольную группу составили 167 женщин, не имевших клинических проявлений ИБС.

Обследование включало клинический осмотр, измерение артериального давления (АД), массы тела, роста, с последующим вычислением индекса массы тела (ИМТ), объема талии (ОТ). Тяжесть менопау-

зального синдрома оценивали в баллах модифицированного менопаузального индекса (ММИ), позволяющего определить нейро-вегетативные, обменно-эндокринные и психо-эмоциональные симптомы, ассоциированные с дефицитом эстрогенов.

Наличие депрессии верифицировали согласно диагностическим критериям МКБ-10 [8, 13]. Тяжесть депрессии оценивалась с помощью опросника Бека [15] и Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Измеряли рост, массу тела, рассчитывали индекс массы тела, окружность талии (ОТ). Содержание общего холестерина (ОХС), определяли ферментативным способом на анализаторе Cobas Integra (“Roche”): тест-системой “Roche Chol-2”, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли тест-системой “Roche HDL-C plus 2 gen”, триглицеридов (ТГ) — “TG Roche”. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле $КА = ОХС / ЛПВП$. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Аполипоротеиды (Апо-А1 и Апо-В) определяли методом иммунотурбидиметрии с использованием наборов и стандартных образцов фирмы “Spinreact” (Испания) на анализаторе “Stat-Fax”. Кровь для исследования брали натощак в 8 часов из локтевой вены после 14-ти часового голодания.

Таблица 1

Антропометрические данные и показатели тяжести климактерического синдрома (Ме, 25-й и 75-й процентиля)

Показатель	ИБС (n=167)	Без ИБС (n=167)	p
Возраст	54,00 (51,00 ÷ 59,00)	54,00 (51,00 ÷ 59,00)	0,990
Длительность менопаузы	5,00 (1,00 ÷ 9,00)	4,00 (0,10 ÷ 8,00)	0,611
Начало приливов	48,00 (44,00 ÷ 51,00)	49,00 (46,00 ÷ 62,00)	0,056
ИМТ, кг/м ²	28,94 (26,30 ÷ 32,72)	26,78 (24,09 ÷ 29,38)	< 0,001
Объем талии, см	93,00 (85,00 ÷ 100,00)	84,00 (78,00 ÷ 93,00)	< 0,001
Нейровегетативные симптомы, баллы	17,00 (14,00 ÷ 21,00)	14,00 (10,00 ÷ 18,00)	< 0,001
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	6,00 (4,00 ÷ 8,00)	5,00 (3,00 ÷ 7,00)	0,002
Психо-эмоциональные симптомы, баллы	12,00 (7,00 ÷ 15,00)	10,00 (6,00 ÷ 13,00)	0,002
ММИ, баллы	35,00 (28,00 ÷ 44,00)	29,00 (22,00 ÷ 36,00)	< 0,001

Таблица 2

Показатели липидного обмена (Ме, 25-й и 75-й процентиля)

Показатель	ИБС (n=167)	Без ИБС (n=167)	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,89 (5,10 ÷ 6,85)	5,94 (5,20 ÷ 6,72)	0,655
ЛПВП, ммоль/л	1,35 (1,04 ÷ 1,70)	1,48 (1,20 ÷ 1,76)	0,026
ТГ, (ммоль/л)	1,61 (1,14 ÷ 2,14)	1,30 (0,96 ÷ 1,75)	< 0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,74 (3,05 ÷ 4,75)	3,74 (2,97 ÷ 4,54)	0,556
Индекс атерогенности	4,49 (3,43 ÷ 6,08)	3,98 (3,33 ÷ 4,81)	0,009
ЛПВП/ЛПНП	0,40 (0,23 ÷ 0,48)	0,48 (0,30 ÷ 0,52)	0,015
АпоА, мг/дл	135,20 (122,55 ÷ 164,45)	151,00 (120,00 ÷ 172,15)	0,402
АпоВ ₁ , мг/дл	116,70 (97,05 ÷ 155,30)	111,50 (87,90 ÷ 127,90)	0,226
АпоВ ₁ /АпоА	0,79 (0,67 ÷ 1,09)	0,69 (0,57 ÷ 0,86)	0,052

Таблица 3

Частота важнейших факторов риска ИБС

Фактор риска	ИБС n=167	Без ИБС n=167	ОШ (95 % ДИ)
Артериальная гипертензия	145 (86,8 %)	103 (61,7 %)	4,10 (2,37 - 7,07)
Курение	7 (4,2 %)	11 (6,6 %)	0,62 (0,23 - 1,64)
Абдоминальное ожирение	139 (83,2 %)	116 (69,5 %)	2,18 (1,29 - 3,68)
Нарушенная толерантность к глюкозе	11 (6,6 %)	5 (3,0 %)	2,28 (0,78 - 6,73)
Сахарный диабет 2 типа	22 (13,2 %)	2 (1,2 %)	12,51 (2,89 - 54,15)
Гипотиреоз	34 (20,4 %)	23 (13,8 %)	1,60 (0,90 - 2,86)
Повышение триглицеридов	55 (32,9 %)	44 (26,3 %)	1,35 (0,84 - 2,17)
Повышение ЛПНП	100 (59,9 %)	124 (74,3 %)	0,52 (0,33 - 0,82)
Снижение ЛПВП	83 (49,7 %)	36 (21,6 %)	3,60 (2,23 - 5,80)
Депрессия	58 (34,7 %)	38 (22,8 %)	1,81 (1,12 - 2,93)
Остеоартроз	93 (55,7 %)	69 (41,3 %)	1,78 (1,15 - 2,75)
ИБС у матери	55 (32,9 %)	61 (36,5 %)	0,85 (0,54 - 1,34)
Инфаркт миокарда у матери	18 (10,8 %)	22 (13,2 %)	0,80 (0,41 - 1,55)
ИБС у отца	43 (25,7 %)	43 (25,7 %)	1,00 (0,61 - 1,63)
Инфаркт миокарда у отца	29 (17,4 %)	18 (10,8 %)	1,74 (0,92 - 3,27)
Низкая физическая активность	63 (37,7 %)	79 (47,3 %)	0,67 (0,44 - 1,04)
Высшее образование	52 (31,1 %)	86 (51,5 %)	0,44 (0,28 - 0,68)
Брак	94 (56,3 %)	101 (60,5 %)	0,84 (0,54 - 1,30)

Диагностика артериальной гипертензии (АГ) осуществлялась согласно “Российским национальным рекомендациям” 2004 года. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностировалась на основании “Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН”.

Учитывали наличие ИБС, инфаркта миокарда у отца и матери, курение.

Диагностика остеоартроза проводилась в соответствии с клиническими и рентгенологическими критериями Института Ревматологии РАМН и Американской Коллегии Ревматологов.

Статистическая обработка данных проведена с помощью СУБД “Paradox 5.0”, статистического пакета “Statistica for Windows 5.0”. При анализе использованы критерии Манна-Уитни, χ^2 [3]. В таблицах приве-

Таблица 4

Частота осложнений

Осложнения	ИБС (n=167)	Без ИБС (n=167)	ОШ (95 % ДИ)
Хроническая сердечная недостаточность	155 (92,8 %)	52 (31,1 %)	28,57 (14,58 – 55,96)
Острые нарушения мозгового кровообращения	16 (9,6 %)	2 (1,2 %)	8,74 (1,98 – 38,65)
Сердечно-сосудистые катастрофы (ОНМК + инфаркты миокарда)	31 (18,6 %)	2 (1,2 %)	18,67 (4,39 – 79,41)
Стойкая утрата трудоспособности	27 (16,2 %)	3 (1,8 %)	10,54 (3,13 – 35,50)

дены медианы, 25-й и 75-й проценти. Отношение шансов (ОШ) и 95 %-е доверительные интервалы (95 %ДИ) рассчитывали с помощью программного продукта “Epicalc” (Eclipse Digital Imaging, 1997).

Исследование одобрено этическим комитетом Центральной городской больницы № 6 г. Екатеринбурга.

Результаты исследования

Страдавшие ИБС женщины имели значимо большие значения ИМТ, ОТ. Тяжесть климактерических расстройств по группам нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных симптомов также была значимо выше (табл. 1).

По уровням ОХС и ЛПНП группы не различались. У страдавших ИБС уровень ЛПВП оказался значимо ниже, а содержание ТГ и коэффициент атерогенности — выше, чем в контрольной группе (табл. 2). Основное аполипотеидное соотношение имело тенденцию к повышению у женщин с ИБС.

ИБС ассоциировалась со значимо более частой АГ, абдоминальным ожирением, сахарным диабетом 2 типа, снижением ЛПВП, депрессией, остеоартрозом коленных суставов. Не выявлено различий с контрольной группой по частоте гипотиреоза, курения, низкой физической активности, случаев ИБС и инфаркта миокарда у родственников первой степени родства, семейному положению. Доля лиц с высшим образованием была значимо выше в контрольной группе. У женщин с ИБС значимо чаще встречались множественные факторы риска (диаграмма).

Группы значимо различались по частоте ХСН. Во всех случаях ХСН имело место нарушение диастолической функции, сопровождавшееся развитием патологической одышки и других клинических проявлений (табл. 3). Систолическая функция у всех обследованных была сохранена.

Инфаркт миокарда ранее перенесли 15 женщин. По сравнению с контрольной группой у страдавших ИБС значимо выше были шансы развития ОНМК (ОШ= 8,74; 95 % ДИ 1,98 – 38,65) и стойкой утраты трудоспособности (ОШ=10,54; 95 % ДИ 3,13 – 35,50).

Обсуждение

Несмотря на относительную редкость развития ИБС у женщин до 65 лет, ее клинические проявления существенно влияют на прогноз и качество жизни. Наиболее типичным дебютом ИБС у женщин яв-

ляется стенокардия напряжения [4,8]. Универсальное атеросклеротическое поражение сосудов приводит к возникновению не только инфаркта миокарда, но и ОНМК, сопровождающихся стойкой утратой трудоспособности (табл. 4).

В обследованных группах не получено различий по частоте курения. Вероятно, это обусловлено низкой частотой его среди женщин, достигших менопаузы. Рост распространенности курения среди российских женщин более молодых возрастных групп, может, к сожалению, значительно повысить риск ИБС [5]. Результаты 30-летнего наблюдения за здоровьем жителей Рейкьявика показали, что на основании более ранних исследований степень негативного влияния курения на здоровье недооценивалась на 15 – 40 % даже в популяциях, где распространенность курения неуклонно снижается [11].

Известно, что к наиболее значимым факторам риска ИБС относятся: сахарный диабет, абдоминальное ожирение, АГ, которые, как правило, патогенетически взаимосвязаны и составляют метаболический синдром [1,3,7].

Обращает на себя внимание высокая частота депрессии у больных ИБС. Известно, что наличие коморбидной депрессии у страдающих ИБС повышает риск развития инфаркта миокарда [10].

Выявление ассоциации остеоартроза с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний

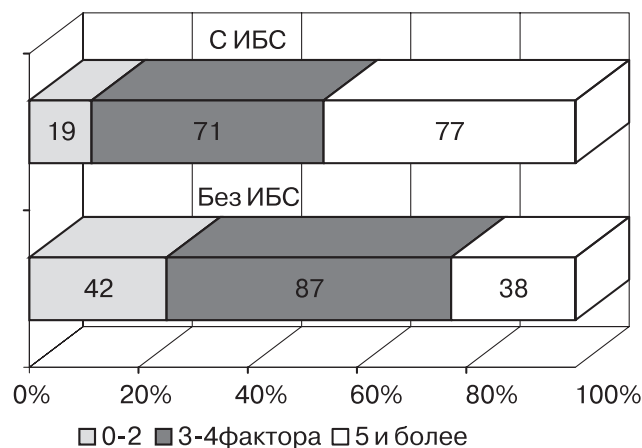


Диаграмма. Частота факторов риска у женщин.

Примечание: $\chi^2 = 23,52$; $df = 2$; $p < 0,001$.

и преждевременной смерти женщин подтверждает результаты, полученные в популяциях других стран [6].

Не выявлено различий по частоте ИБС у родственников первой степени родства. Следует отметить, что пациентки с клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома были исключены из исследования. Кроме того, анализ данных анкетирования, особенно семейного анамнеза, должен учитывать индивидуальные особенности долгосрочной памяти, что может приводить как к недооценке, так и переоценке значимости некоторых факторов риска.

Наличие более тяжелого климактерического синдрома, вероятно, может отражать большую выраженность симптомов эстрогенного дефицита у женщин с ИБС, тем не менее, большинство симптомов, входящих в так называемый менопаузальный индекс, не являются специфичными и могут присутствовать при широком круге патологических процессов.

Значимо более редкое раннее развитие симптомов ИБС у женщин, имеющих высокий уровень образования, также заслуживает внимания. Аналогичные

данные были получены в проспективном когортном исследовании мужской популяции Санкт-Петербурга [9]. По-видимому, уровень образования позитивно влияет на образ жизни, характер питания, обращение за медицинской помощью и другие аспекты поведения, определяющие продолжительность жизни.

Выводы

1. У женщин с ИБС, развившейся до 65 лет, выявлен более низкий уровень ЛПВП, но более высокий уровень триглицеридов и коэффициента атерогенности, чем у женщин контрольной группы.

2. У женщин с ИБС значимо чаще встречались сочетания таких факторов риска, как АГ, абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2 типа, депрессия, остеоартроз.

3. ИБС значимо чаще развивалась у женщин с тяжелым климактерическим синдромом, не имеющих высшего образования и ассоциировалась с повышением шансов развития ХСН, ОНМК, стойкой утраты трудоспособности.

Литература

1. Доборджинидзе Л.М., Нечаев А.С., Грацианский Н.А. Метаболические факторы риска у женщин с преждевременной ишемической болезнью сердца// Кардиология 1999; 9: 31 – 40.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; приложение: 28.
3. Свистов А.С., Галлиулина Р.Х., Обрезан А.Г. Особенности факторов риска ишемической болезни сердца, данных велоэргометрических проб, суточного мониторирования ЭКГ и коронарографии у женщин молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда// Кардиология 2003; 3: 54 – 58.
4. Bello N., Mosca L. Epidemiology of Coronary Heart Disease in Women// Progr. Cardiovasc. Dis. 2004; 46(4):287–295.
5. Bobak M, Gilmore A, McKee M. et al. Changes in smoking prevalence in Russia, 1996–2004. //Tob Control. 2006;15(2):131–5.
6. Erb N., Pace A.V., Douglas K.M. et al. Risk assessment for coronary heart disease in rheumatoid arthritis and osteoarthritis// Scand. J. Rheumatol. 2004; 33(5): 293–9.
7. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome// Diabetes Care 2001; 24: 683–689.
8. Lerner D.J., Kannel W.B. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population// Am Heart J 1986; 111:383–390.
9. Plavinski SL, Plavinskaya SI, Klimov AN. Social factors and increase in mortality in Russia in the 1990s: prospective cohort study// B.M.J. 2003;326:1240–1242 (7 June).
10. Rumsfeld JS, Jones PG, Whooley MA. et al. Depression predicts mortality and hospitalization in patients with myocardial infarction complicated by heart failure// Am. Heart J. 2005;150(5): 961–7.
11. Sigfusson N, Sigurdsson G, Aspelund T. et al. // Laeknabladid. 2006; 92(4): 263 – 9.

Abstract

The study aimed at assessing atherosclerosis risk factors in women with early (<65 years) development of coronary heart disease (CHD). This case-control study included 167 climacteric women with stable effort angina and 167 CHD-free females (controls). Anthropometry and lipid profile parameters, rates of arterial hypertension (AH), chronic heart failure, stroke, and depression were assessed. CHD was associated with higher rates of AH, abdominal obesity, Type 2 diabetes mellitus, depression, knee osteoarthritis, low level of high-density lipoprotein cholesterol, and more severe climacteric syndrome. Women with CHD had higher odds of stroke and long-term disability. Percentage of females with higher education was greater in the controls.

Conclusion: Early CHD development in women was associated with multiple atherosclerosis risk factors.

Keywords: Case-control study, climacteric period, coronary heart disease, atherosclerosis, risk factors, women.

Поступила 13/03-2007

АЛЬФА-АДРЕНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Демина Н.Л.¹, Циркин В.И.², Тарловская Е.И.², Костяев А.А.³

¹ Вятский государственный гуманитарный университет; ² Кировская государственная медицинская академия; ³ Кировский НИИ гематологии и переливания крови, Киров

Резюме

В опытах с циркулярными полосками почечной артерии коров сыворотка крови женщин и мужчин без артериальной гипертензии (АГ) и при АГ II стадии (ст.) в разведениях 1:100, 1:500, 1:1000 и 1:10000 не влияла на тонотропный эффект адреналина (10^{-6} г/мл), реализуемый за счет активации α -адренорецепторов (АР), а в разведении 1:50 повышала его, т. е. проявляла α -адреносенсибилизирующую активность. При АГ III ст. сыворотка крови женщин не влияла на тонотропный эффект адреналина, а сыворотка крови мужчин снижала его в разведениях 1:50, 1:100, 1:1000, т. е. проявляла α -адреноблокирующую активность. Все это означает, что: 1) сыворотка крови нормотензивных людей и пациентов с АГ II ст. содержит эндогенный сенсибилизатор α -АР, или ЭСААР, содержание которого у женщин и мужчин снижается при АГ III ст.; 2) в сыворотке крови мужчин с АГ III ст. выявляется эндогенный блокатор α -АР, или ЭБААР. Обсуждается вопрос о природе ЭСААР и ЭБААР и их участии в патогенезе АГ.

Ключевые слова: эндогенные модуляторы альфа-адренореактивности, артериальная гипертензия, экспериментальное исследование.

Методы исследования

Считается [3,5,6,7], что в сыворотке крови и других жидких средах организма человека имеется система эндогенных модуляторов хемореактивности прямого действия, которые быстро и обратимо изменяют ответ мышечной ткани на действие катехоламинов, ацетилхолина и гистамина. В частности, на основе результатов опытов с гладкими мышцами артерий и вены пуповины новорожденных выявлено наличие эндогенного сенсибилизатора α -адренорецепторов (АР) или ЭСААР, и высказано предположение о существовании эндогенного блокатора α -АР или ЭБААР [5,6]. Однако до настоящего времени не было данных о наличии ЭСААР и ЭБААР в крови взрослых людей и об участии этих факторов в патогенезе соматических заболеваний, в том числе АГ. В связи с этим в данной работе была поставлена цель — оценить α -адреномодулирующую активность сыворотки крови мужчин и женщин без АГ и при наличии АГ II или III ст. по влиянию 50^{-} , 100^{-} , 500^{-} , 10^3 — и 10^4 -кратных разведений сыворотки крови на тонотропный эффект адреналина в опытах с циркулярными полосками почечной артерии коровы. При этом мы учитывали отсутствие сведений в отношении адренореактивности гладких мышц этого сосуда как потенциального тест-объекта для идентификации ЭСААР и ЭБААР. Поэтому в работе была поставлена вторая задача — изучить ее по реакции мышц на адреналин (10^{-9} – 10^{-6} г/мл), в том числе на фоне блокады α -АР — ницерголином (10^{-10} – 10^{-6} г/мл) и β -АР — обзиданом и метопрололом (10^{-10} – 10^{-5} г/мл).

Проведено 16 серий опытов с 520 циркулярными полосками почечной артерии 40 коров. В 12 сериях исследовали кровь 20 мужчин и 19 женщин — нормотензивных доноров крови, а также кровь 6 мужчин и 11 женщин с АГ II ст. и 11 мужчин и 12 женщин с АГ III ст. Возраст женщин и мужчин без АГ составил $45,6 \pm 0,8$ и $46,1 \pm 0,3$ лет, при АГ II ст. — соответственно $51,2 \pm 1,2$ и $48,7 \pm 2,7$ лет, а при АГ III ст. — $55,0 \pm 0,5$ и $48,9 \pm 1,8$ года. Длительность заболевания у женщин и мужчин с АГ II ст. составила соответственно $6,6 \pm 0,8$ и $5,0 \pm 1,0$ лет, а с АГ III ст. — $8,7 \pm 1,1$ и $7,2 \pm 1,5$ лет. Среди пациентов с III ст. в сравнении со II ст. АГ было больше лиц, имеющих 4 группу риска (у женщин — 100,0 % против 27,3 %, у мужчин — 100,0 % против 28,6 %); и больше лиц со II стадией хронической сердечной недостаточности (у женщин — 100,0 % против 63,6 %, у мужчин — 80,0 % против 0 %). Лекарственная терапия (чаще — комбинированная) включала прием β -блокаторов, блокаторов кальциевой проницаемости, диуретиков и ингибиторов АПФ.

Забор крови (5–8 мл) из локтевой вены (в условиях стационара или на станции переливания крови) проводили в 8–9 ч. утра и подвергали центрифугированию (15 мин при 1000 об/мин). Сыворотку разводили раствором Кребса в 50, 100, 500, 1000 и 10000 раз и исследовали в течение 2–6 часов от момента забора крови.

Забор почек у коров проводили на мясокомбинате. Из почечной артерии иссекали циркулярные по-

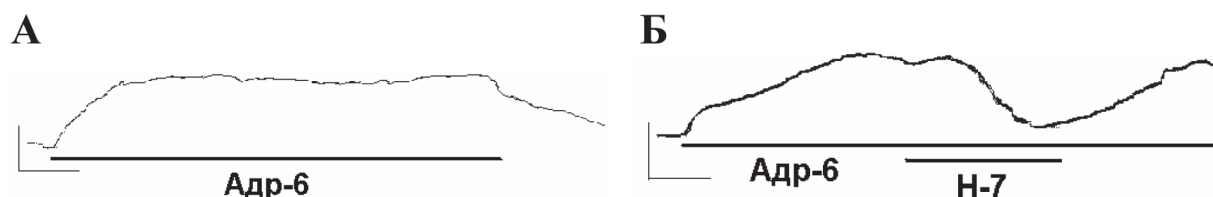


Рис. 1. Механограммы циркулярных полосок почечной артерии коровы, демонстрирующие тоническую активность при длительном (60 мин) непрерывном воздействии адреналина (10^{-6} г/мл, панель А) и α -адреноблокирующую активность ницерголина (10^{-7} г/мл, панель Б). Горизонтальные линии под механограммами отражают момент воздействия ницерголина (Н-7) и адреналина (Адр-6). Калибровка – 10 мН, 10 мин.

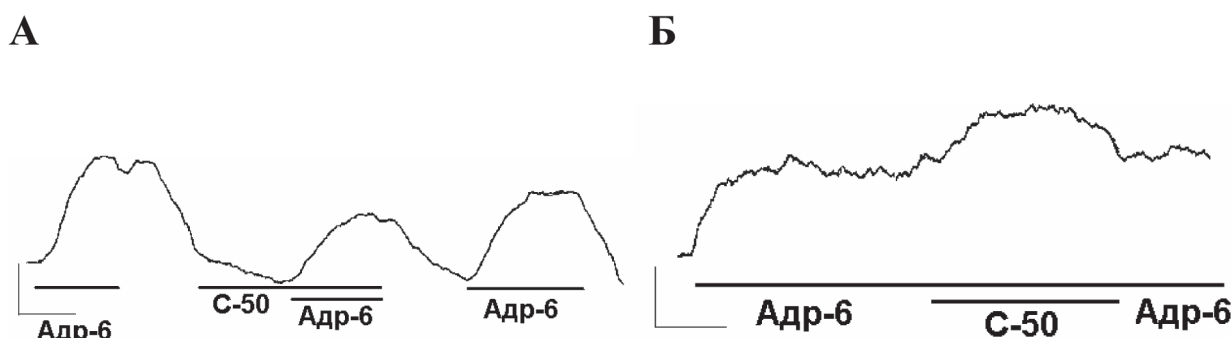


Рис. 2. Механограммы циркулярных полосок почечной артерии коровы при воздействии адреналина в концентрации 10^{-6} г/мл: А– α -адреноблокирующая активность сыворотки крови (1:50) мужчин с АГ III стадии (опыты по схеме 3); Б– α -адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови (1:50) женщин без АГ (схема 4); Горизонтальные линии под механограммами отражают момент воздействия адреналина (Адр-6, Адр- 5×10^{-7}) и соответствующих разведений сыворотки (С-50...). Калибровка – 10 мН, 10 мин.

лоски (2–3 мм х 6–8 мм). Регистрацию их сокращений (при 38°C) проводили по методике Циркина В.И. и соавт. с помощью 6-канального “Миоцитографа”, используя механотроны типа 6МХ1С. Полоски помещали в рабочие камеры и перфузировали (шприцевым дозатором) со скоростью 0,7 мл/мин раствором Кребса, содержащим (мМ): NaCl – 136, KCl – 4,7, CaCl₂ – 2,52, MgCl₂ – 1,2, KH₂PO₄ – 0,6, NaHCO₃ – 4,7, C₆H₁₂O₆ – 11.

Опыты по изучению влияния адреналина на тоническую активность полосок проводили по схеме 1, состоявшей из 11 этапов: раствор Кребса (РК) → адреналин (Адр., 10^{-9} г/мл) → РК (Адр, 10^{-8} г/мл → ... (РК → Адр, 10^{-6} г/мл (РК. При исследовании влияния α -адреноблокатора ницерголина (Н) опыты вели по схеме 2, в которой на всех этапах адреналин использовали в концентрации 10^{-6} г/мл, а блокатор – в возрастающих концентрациях. Схема состояла из 12 этапов: РК → Адр → Адр + Н, 10^{-10} г/мл → Адр → ... → Адр → Адр + Н, 10^{-6} г/мл → РК. Аналогичные схемы (из 14 этапов) применяли при исследовании влияния β -адреноблокаторов – обзидана (10^{-10} – 10^{-5} г/мл) и метопролола (10^{-10} – 10^{-5} г/мл) – на тонотропный эффект адреналина (10^{-6} г/мл). Изучение α -адреномодулирующей активности сыворотки крови проводили по схемам 3 и 4 (при использовании адреналина в концентрации 10^{-6} г/мл). Схема 3, предусматривающая также оценку собственного тонот-

ропного эффекта сыворотки крови, состояла из 8 этапов: РК → Адр → РК → сыворотка → сыворотка + Адр → РК → Адр → РК. Схема 4 состояла из 5 этапов: РК → Адр → Адр + сыворотка → Адр → РК. На каждой полоске исследовали не более 2 разведений сыворотки – вначале 1:10000 или 1:1000, а затем – 1:500 или 1:100, или 1:50. Тонотропный эффект адреналина выражали в мН и в процентах к 1-му (т. е. до воздействия сыворотки или блокатора) тестированию адреналином. В работе использовали адреналина гидрохлорид (Россия), ницерголин (Польша), метопролол и обзидан (Германия).

Результаты исследования подвергнуты статистической обработке и представлены в виде $M \pm m$. Различия оценивали по критерию Стьюдента, считая их достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При перфузии раствором Кребса полоски артерии имели низкий базальный тонус. Адреналин в концентрациях 10^{-8} и 10^{-7} г/мл не влиял на него, а в концентрациях $0,5 \times 10^{-6}$ и 10^{-6} г/мл повышал (рис.1,2), до величины равной соответственно $2,7 \pm 0,5$ мН (варьирование от 3,1 до 8,8 мН) и $8,5 \pm 1,5$ мН (4,5 – 11,9 мН). Тонус достигал максимума через 5–10 минут от начала воздействия, сохранялся устойчивым (не менее 60 минут) и снижался после удаления адреналина, т. е. эффект адреналина обратим (рис.1А).

Таблица

Достоверное наличие эндогенного сенситизатора α -адренорецепторов (ЭСААР) и блокатора α -адренорецепторов (ЭБААР) в сыворотке крови женщин и мужчин, выявляемые в опытах с циркулярными полосками артерии коровы

Группы	n	Разведения сыворотки крови				
		1:10000	1:1000	1:500	1:100	1:50
Женщины						
Без АГ	19	-	-	-	-	ЭСААР
АГ II ст.	11	-	ЭСААР	-	-	ЭСААР
АГ III ст.	12	-	-	-	-	-
Мужчины						
Без АГ	20	-	-	-	-	ЭСААР
АГ II ст.	6	-	-	-	-	ЭСААР
АГ III ст.	11	-	ЭБААР	-	ЭБААР	ЭБААР

Примечание: ЭСААР и ЭБААР выявлены в опытах, проведенных соответственно по схемам 4 (РК (Адр (Адр + сыворотка (Адр (РК) и 3 (РК (Адр(РК (сыворотка (сыворотка + Адр (РК (Адр (РК). Символ “-” означает отсутствие α -адреномодулирующей активности; АГ – артериальная гипертензия; ст. – стадия.

Ницерголин уже в концентрации 10^{-10} снижал тонус, вызванный адреналином (10^{-6} г/мл), до $17,6 \pm 6,4$ % от исходного уровня (рис.3А). Такое же снижение тонуса он вызывал в концентрациях 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл (соответственно до $20,6 \pm 5,8$ %; $20,6 \pm 5,5$ %; $21,1 \pm 5,4$ % и $22,7 \pm 9,3$ % от исходного уровня). Метопролол и обзидан в концентрациях 10^{-10} , 10^{-9} и 10^{-8} г/мл не влияли на вызванный адреналином тонус (рис. 3Б и В), а в концентрациях 10^{-7} , 10^{-6} и 10^{-5} г/мл дозозависимо снижали его (метопролол – до $88,5 \pm 5,2$ %, $61,9 \pm 7,2$ % и $21,7 \pm 5,8$ %, обзидан – до $73,9 \pm 10,0$ %, $75,2 \pm 7,4$ % и $47,7 \pm 9,6$ %). С учетом данных [2] о способности высоких концентраций β -адреноблокаторов оказывать мембраностабилизирующее действие, результаты исследования позволяют считать, что тонотропный эффект адреналина на гладких мышцах почечной артерии коровы реализуется за счет активации, преимущественно, α -АР и, в меньшей степени, β -АР. Это позволяет использовать полоски артерии в качестве тест-объекта при оценке α -адреномодулирующей активности сыворотки крови, что подтверждается приводимыми ниже результатами исследования.

Установлено, что сыворотка крови (1:50, ..., 1:10000) нормотензивных доноров и пациентов с АГ II ст. и III ст. не влияет на базальный тонус почечной артерии, в то же время она проявляет α -адреномодулирующую активность. Опыты, проведенные с адреналином (10^{-6} г/мл) по схеме 4, показали (рис.2Б, рис.4, табл.), что у нормотензивных доноров (женщин и мужчин) сыворотка крови в разведении 1:50 проявляет α -адренсенситизирующую активность, т. е. повышает положительный тонотропный эффект адреналина. Остальные 4 разведения не изменяли эффект адреналина. Так, в опытах с 50-кратным разведением сыворотки крови женщин без АГ тонус полосок под влиянием адреналина повысился до $10,8 \pm 1,7$ мН, при добавлении к адреналину

сыворотки крови он возрос до $13,9 \pm 2,6$ мН или до $123,7 \pm 10,0$ % от значений, наблюдаемых при 1-м тестировании адреналина, а удаление сыворотки приводило к частичному восстановлению тонуса до $13,0 \pm 2,6$ мН или до $116,7 \pm 9,6$ % от первоначальных значений. Аналогичные данные получены при исследовании 50-кратного разведения сыворотки крови мужчин без АГ (рис.4В). Это означает, что сыворотка крови нормотензивных доноров содержат ЭСААР. Сыворотка крови пациентов с АГ II ст. (опыты по схеме 4) также достоверно ($p < 0,05$) повышала тонотропный эффект адреналина только в разведении 1:50 (табл.): в частности, у женщин она повышала тонус с $9,8 \pm 2,0$ мН до $11,8 \pm 2,6$ мН, или до $121,5 \pm 9,1$ % от первоначального; для мужчин эти значения составили соответственно $4,5 \pm 1,0$ мН, $6,3 \pm 1,5$ мН, и $138,9 \pm 15,5$ %.

При АГ III ст. у женщин сыворотка крови не влияла на эффект адреналина (схема 3 и 4), а у мужчин (схема 3) снижала его в разведениях 1:50, 1:100, 1:1000, т. е. проявляла α -адреноблокирующую активность (рис.2А; рис. 4, табл). Так, в опытах с 50-кратным разведением сыворотки крови мужчин тонус полосок под влиянием адреналина возрастал до $13,4 \pm 3,5$ мН, при добавлении к адреналину сыворотки крови он снижался до $9,6 \pm 4,7$ мН или до $64,6 \pm 12,5$ % от его первоначальной величины. Учитывая, что ни один из пациентов с АГ не получал α -адреноблокаторы, а “средняя условная доза блокаторов кальцевой проницаемости” у трех мужчин с АГ III ст. была даже ниже, чем у 5 мужчин с АГ II ст. – $8,0 \pm 4,4$ против $15,7 \pm 7,9$ мг в сутки; для женщин эти значения составили соответственно $22,0 \pm 12,0$ против $19,0 \pm 10,4$ мг в сутки; ($n=8$ и $n=7$), полагаем, что при АГ III ст. в сыворотке крови женщин и мужчин снижается содержание ЭСААР и одновременно в сыворотке крови мужчин появляется ЭБААР.

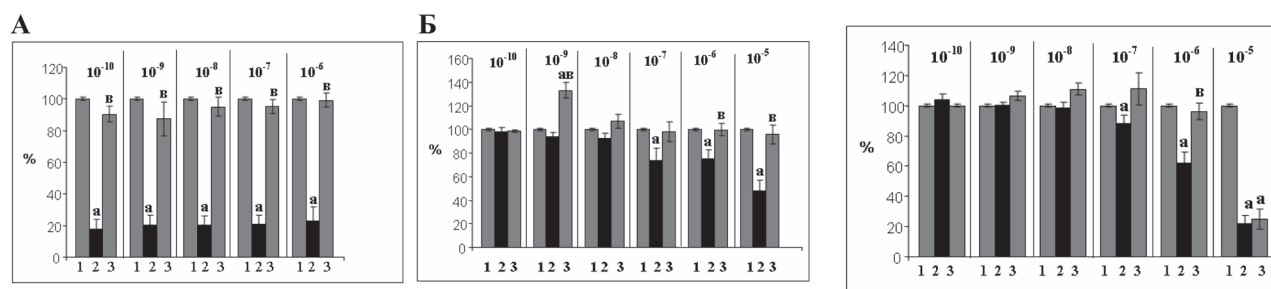


Рис. 3. Тонус циркулярных полосок почечной артерии коровы, вызванный адреналином (10^{-6} г/мл): до, при воздействии блокатора и после его удаления (соответственно – столбцы 1, 2 и 3) в % к 1-му тестированию адреналином. Панель А – опыты с нифедипином (10^{-10} – 10^{-6} г/мл), панель Б – с обзиданом (10^{-10} – 10^{-5} г/мл), панель В – с метопрололом (10^{-10} – 10^{-5} г/мл).

Примечание. ^a и ^b – различия с 1-м (^a) и 2-м (^b) этапами эксперимента достоверны ($p < 0,05$).

В целом, наши данные свидетельствуют о наличии в крови нормотензивных доноров ЭСААР, о снижении его содержания при АГ III ст. (женщины и мужчины) и о появлении в крови (мужчины) при АГ III ст. ЭБААР.

Обсуждение

В последние годы развивается представление о том, что АГ является следствием снижения эффективности β -адренергических воздействий на миокард, что компенсаторно вызывает повышение продукции катехоламинов и тем самым приводит к развитию гипертрофии и фиброза миокарда [1,8]. Исследуя β -адреносенсибилизирующую активность сыворотки крови в опытах с миометрией крысы и миокардом лягушки нам удалось показать [4], что у 40–55-летних нормотензивных доноров по сравнению с 18–22-летними женщинами и мужчинами эта активность снижена. Она также снижена у пациентов с АГ II ст. и, особенно, у пациентов в АГ III ст. В то же время кровь пациентов с АГ III ст. (особенно у женщин) приобретает способность проявлять β -адреноблокирующую активность. Эти данные позволили заключить, что фоном для формирования АГ является низкое содержание ЭСБАР, а само заболевание также протекает в условиях низкого содержания этого фактора, причем с повышением тяжести заболевания возрастает содержание ЭББАР. Все это подтверждает вышеупомянутую концепцию о патогенезе АГ. Результаты изучения α -адреномодулирующей активности сыворотки крови, представленные в данной работе, указывают на то, что формирование АГ также происходит на фоне низкого содержания ЭСААР и (на более поздних стадиях АГ) повышенного содержания ЭБААР. Это означает, что формирование АГ происходит в условиях снижения эффективности активации и β -АР, основная доля которых сконцентрирована в миокарде, и α -АР, преимущественно локализованных в гладких мышцах сосудов. Такая аре-

активность сердечно-сосудистой системы инициирует необходимость избыточной продукции катехоламинов, следствием чего является гипертрофия миокарда и повышенное развитие мышечного слоя сосудов. Таким образом, гипотезу о дефиците β -адренергических воздействий как первопричины развития АГ [1,8] мы предлагаем дополнить положением о дефиците α -адренергических воздействий как второй причине развития АГ.

По нашему мнению, в основе снижения эффективности β - и α -адренореактивности у людей зрелого и более старшего возраста является повышение продукции в кардиомиоцитах и миоцитах сосудов лизофосфатидилхолина (ЛФХ), который, как показано [9], увеличивается при активации перекисного окисления липидов и при стрессе, т. е. при условиях, способствующих формированию АГ.

Согласно нашим данным [7], ЛФХ способен снижать β -адренореактивность миокарда крысы и α -адренореактивность гладких мышц почечной артерии коровы. Не исключено, что ЛФХ и является одним из компонентов ЭББАР и ЭБААР. Важно отметить, что в организме человека имеется фактор, который препятствует действию ЛФХ. Он находится в сыворотке крови, так как, по нашим данным [7], сыворотка крови способна восстановить β -адренореактивность миокарда крысы и α -адренореактивность гладких мышц почечной артерии коровы, сниженные под влиянием ЛФХ. Этими факторами, вероятно, и являются ЭСБАР и ЭСААР. Их компонентами, с нашей точки зрения, являются гистидин, триптофан и тирозин, так как эти аминокислоты (как и кардиопротективные препараты), подобно сыворотке крови, восстанавливают сниженную ЛФХ β -адренореактивность миокарда крысы и α -адренореактивность гладких мышц почечной артерии коровы [7]. Это говорит о перспективности применения гистидина, триптофана и тирозина, а также кардиопротективных препаратов при профилактике и лечении АГ.

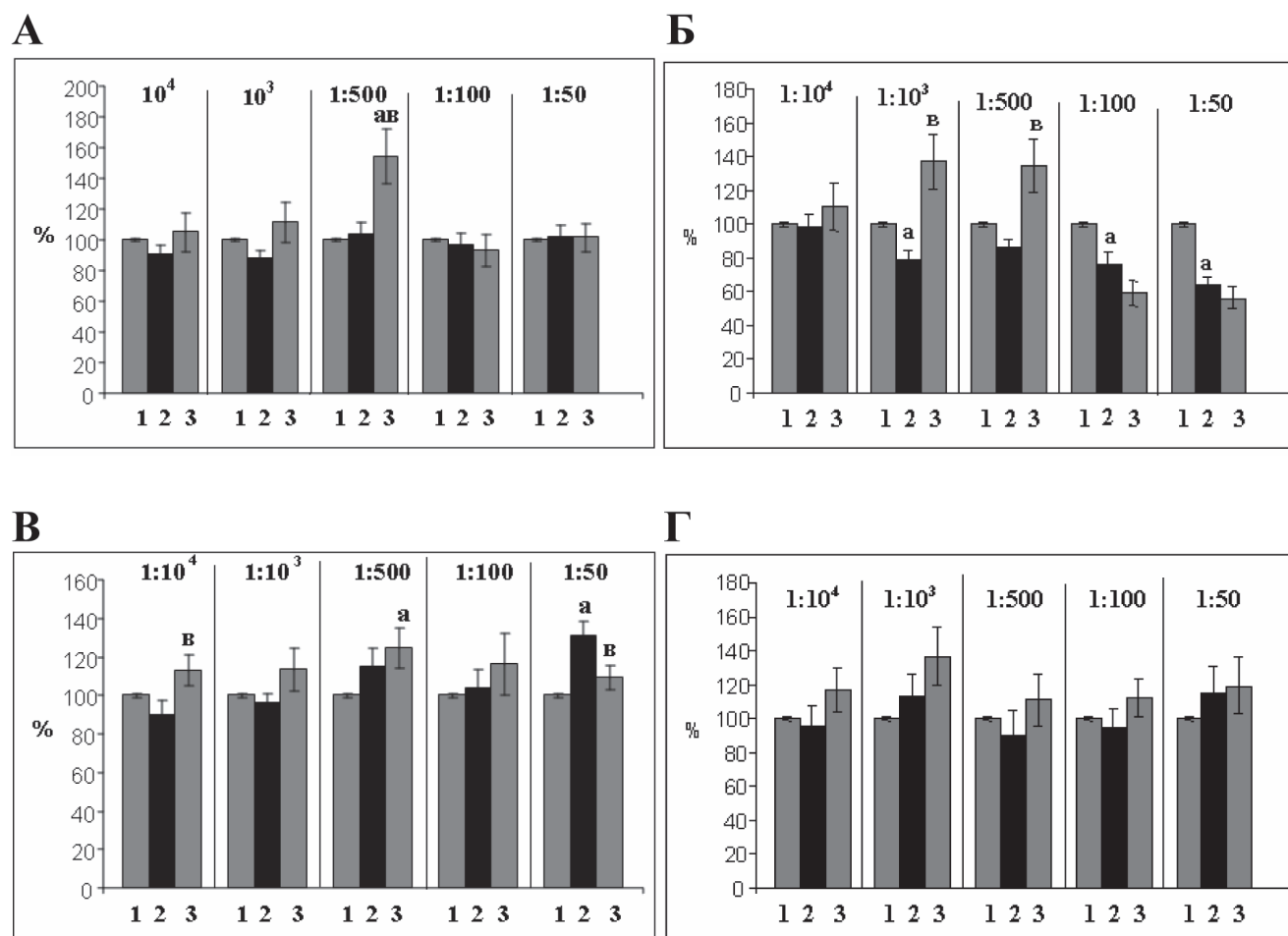


Рис. 4. Тонус циркулярных полосок почечной артерии коровы, вызванный адреналином до, при воздействии разведений (10^4 , ..., 1:50) сыворотки крови здоровых мужчин (панели А и В) и мужчин с АГ III ст. (панели Б и Г) и после удаления сыворотки (соответственно – столбцы 1, 2 и 3), в % к 1-му тестированию адреналином.

Примечания 1: Панели А и Б – опыты проведены по схеме 3 (РК → Адр → РК → сыворотка → сыворотка + Адр → РК → Адр → РК). 2. Панели В и Г – опыты проведены по схеме 4: (РК → Адр → Адр + сыворотка → Адр → РК). 3. ^a и ^Б – различия с 1-м (^a) и 2-м (^Б) этапами эксперимента достоверны ($p < 0,05$).

Выводы

1. Адреналин ($0,5 - 1,0 \times 10^{-6}$ г/мл) дозозависимо и обратимо повышает базальный тонус циркулярных полосок почечной артерии коровы. Это обусловлено активацией α -АР и, частично, активацией β -АР, так как эффект преимущественно снижается ницерголином ($10^{-10} - 10^{-6}$ г/мл).

2. Сыворотка крови (в разведении 1:50) 40–55 нормотензивных людей и пациентов с АГ II ст. проявляет α -адреносенсибилизирующую активность, а сыворотка крови пациентов с АГ III ст. утрачивает ее, приобретая при этом (у мужчин) способность ока-

зывать α -адреноблокирующую активность в разведениях 1:50, 1:100, 1:1000. Все это указывает на наличие в крови людей ЭСААР (его компонентом, возможно являются гистидин, триптофан и тирозин) и ЭБААР (его функцию, вероятно, выполняет лизофосфатидилхолин).

3. Обосновывается представление о том, что повышение при АГ содержания ЭСААР и рост содержания ЭБААР уменьшает эффективность активации α -АР, что, вместе с подобными изменениями в содержании ЭСБАР и ЭББАР, имеет прямое отношение к формированию АГ.

Литература

1. Красникова Т.Л., Габрусенко С.А. β -адренергические рецепторы сердца в норме и при сердечной недостаточности. // Усп. физиол. наук. 2000. Т. 31. № 2:35–50.
2. Кулес В.Г. Клиническая фармакология. — М.: ГЭОТАР, 2004. — 944 с.
3. Сизова Е.Н., Циркин В.И. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов β -адрено- и М-холинореактивности. — Киров: Изд-во ВСЭИ, 2006. — 183 с.
4. Снигирева Н.Л., Тарловская Е.И. Адрено- и М-холиномодулирующая активность сыворотки крови при артериальной гипертензии // Вопросы трансфузиологии и клинической медицины: Материалы научно-практ. конф. молодых ученых — Киров, КНИИГПК. 2007:108–110.
5. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сизова Е.Н. и др. Система эндогенной модуляции, регулирующая деятельность периферических автономных нервных структур // Доклады РАН. 2002. Т. 383. № 5:698–701.
6. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сазанова М.Л. и др. Физиологические свойства миоцитов артерий и вены пуповины человека и влияние на них сыворотки пуповинной крови // Доклады РАН. 2003. Т. 388. № 3: 426–429.
7. Циркин В.И., Пенкина Ю.А., Кашин А.Ю. и др. Способность гистидина, триптофана и тирозина восстанавливать сниженную лизофосфатидилхолином адренореактивность миокарда и сосудистых гладких мышц // Успехи современного естествознания. 2007. № 7: 64–65.
8. Rockman H., Koch W., Lefkowitz R. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function // Nature. 2002. V.415. № 68:206–212.
12. Watanabe T., Koba S., Katagiri T. et al. Lysophosphatidylcholine potentiates the mitogenic effect of the various vasoactive compounds on rabbit aortic smooth muscle cells // Jpn. Heart J. 2002. V.43. № 4: 409–416.

Abstract

In experiments with longitudinal stripes of cow renal artery, serum taken from healthy people and patients with Stage II arterial hypertension (AH), in titrations 1:100, 1:500, 1:1000, and 1:10000, did not influence tonotropic, alpha-adrenoreceptor (AR) activating effect of adrenaline (10^{-6} g/ml). In titration 1:50, this effect was enhanced, due to serum alpha-adrenosensitizing activity. In Stage III AH, female serum did not affect tonotropic effect of adrenaline, and male serum reduced it in titrations 1:50, 1:100, and 1:1000, due to alpha-adrenoblocking activity. Therefore, 1) serum of normotensive people and patients with Stage II AH could contain endogenous sensitizer of alpha-AR (ESAAR), and in Stage III AH its level might be reduced; 2) serum of males with Stage III AH could contain endogenous blocker of alpha-AR (EBAAR). The nature of ESAAR and EBAAR and their role in AH pathogenesis is discussed.

Keywords: Endogenous modulators, modulators of alpha-adrenoreactivity, arterial hypertension, experimental study.

Поступила 20.08.07

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

АНАТОМИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ, ОКСИД АЗОТА И ЭНДОТЕЛИН

Титов В.Н.

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий МЗ и СР РФ, Москва

В XX веке заболевания сердечно-сосудистой системы и диабета в популяции *homo sapiens*, особенно в развитых странах мира, достигли столь большого распространения, что их стали именовать “метаболическими пандемиями”. Для решения подобных популяционных проблем уже недостаточно усилий самых развитых систем здравоохранения и всего арсенала накопленных знаний и медикаментов. Несмотря на высокий уровень здравоохранения в США, американские специалисты прогнозируют, что к середине XXI века более 40 % популяции будут иметь повышенное артериальное давление. Объем накопленной научной информации, особенно в области генетики и молекулярной биологии, позволил нам существенно продвинуться в понимании механизмов регуляции артериального давления и патогенеза артериальной (эссенциальной) гипертензии. Однако для систематизации большого объема накопленной информации необходимы новые точки зрения, новые идеи. Мы полагаем, настало время возвратить в медицину основополагающие принципы общей биологии, особенно системный подход, который в медицине упустили со времени успехов молекулярной биологии и генетики. Нет системного подхода — нет систематизации всего объема накопленной фактической информации.

Мы предлагаем рассматривать фундаментальную медицину как раздел медицинских знаний, который призван использовать основные методические приемы общей биологии для выяснения этиологии и патогенеза наиболее распространенных заболеваний человека, включая атеросклероз, артериальную гипертензию и диабет. Такими методическими приемами являются: единая технология становления в филогенезе функциональных систем, единение структуры и функции, общность фило- и онтогенеза, сохранение в генофонде всех вариантов метаболических превращений, которые сформировались последовательно на разных ступенях филогенеза и на основании этого — компенсация в раннем эмбриогенезе функций, утраченных особями при спорадических мутациях [10]. Крайне необходимо для

медицины понимание принципов регуляции не только на уровне функциональных систем (сердечно-сосудистая, дыхательная, эндокринная) но и на более высоком уровне регуляции биологических функций — таких, как воспаление, поддержание чистоты межклеточной среды многоклеточного организма, локомоции, длительной адаптации к внешним воздействиям и функции стресса.

В последние десятилетия тысячи работ на страницах журналов и книг посвящены функциональным аспектам гуморальной регуляции функции артериол мышечного типа; всех их объединяет единое понятие — эндотелий-зависимая вазодилатация [28, 53]. В настоящее время в клинической и экспериментальной кардиологии нет раздела, в котором бы не рассматривали неясные вопросы функциональной ассоциации эндотелий-зависимой вазодилатации и действия оксида азота (NO) [54]. Это относится и к фармакологической коррекции эндотелий-зависимой вазодилатации при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, терапии эстрогенами и синтетическими прогестинами [34]. Общепринятым является мнение, что основной причиной формирования эссенциальной артериальной гипертензии является нарушение функции дилатации артериол мышечного типа и повышение по этой причине периферического сопротивления кровотоку. Это приводит к тому, что сердце, для поддержания оптимальной перфузии тканей и снабжения клеток всеми необходимыми субстратами, вынуждено увеличивать гидравлическое давление в локальном пуле внутрисосудистой жидкости, т. е. повышать АД.

Многие работы детально разбирают

— физиологические параметры специфического монослоя клеток эндотелия (мезотелия) и большое число секретируемых ими гуморальных регуляторов,

— специфичную по физикохимическим параметрам *in vivo* гуморальную регуляторную систему оксида азота (NO) и

— механизмы сочетанной, скоординированной функции эндотелия и сокращения гладкомышечных клеток артерий на аутокринном и паракрин-

ном уровнях. Однако эндотелий-зависимая вазодилатация не является функцией; это только половина функции. Функция регуляции просвета артериол и кровотока через них состоит из вазодилатации и вазоконстрикции и рассматривать действие двух гуморальных факторов сокращения и расслабления гладкомышечных клеток надо вместе; функция эндотелина (вазоконстриктора) является неотъемлемой частью действия NO как вазодилатора. Сформировалось мнение, что артериолы мышечного типа являются функциональными сфинктерами, которые сокращаясь (закрываясь) позволяют *in vivo* перераспределять потоки крови преимущественно к тем органам, функция которых в данный момент является наибольшей, и необходимо усилить перфузию “работающих” тканей. Мы полагаем, что активность сфинктеров и перераспределение кровотока является только одной из функций артериол мышечного типа.

Множество работ посвящено выяснению механизмов эндотелий-зависимой вазодилатации — тому, как функционирует эта система, но не поставлен вопрос на каких принципах и для чего на ранних ступенях филогенеза было сформировано функциональное единение клеток рыхлой соединительной ткани (эндотелий и гладкомышечные клетки) и отработаны филогенетически ранние механизмы их гуморальной ауто- и паракринной регуляции. Необходимо понять для чего и как на ранних ступенях филогенеза произошло формирование той биологической системы, которая включает эндотелий-зависимую вазодилатацию. По мнению Н.В. Тимофеева-Рессовского [9], любое биологическое исследование оправдано только лишь в том случае, если оно имеет близкий или далекий, но обязательно эволюционный выход. Мы предлагаем рассмотреть эндотелий-зависимую вазодилатацию с позиций фундаментальной медицины, которая призвана решать вопросы этиологии и патогенеза наиболее распространенных заболеваний человека при использовании методических подходов общей биологии [11]. Хотя мы и называем себя *homo sapiens*, ничто общебиологическое нам не чуждо; поэтому мы при дальнейшем изложении воспользуемся системным подходом общей биологии. Мы предлагаем рассмотреть наши представления, согласно которым артериолы мышечного типа анатомически и функционально являются филогенетически древними перистальтическими насосами, которые функционируют *in vivo* и по настоящее время.

1. Становление в филогенезе функции перистальтических насосов

Еще с института мы усваиваем важную роль анамнеза в постановке диагноза; мы полагаем, име-

ются все основания считать, что филогенез является общим анамнезом *homo sapiens* и обращение к нему всегда полезно и своевременно. В течение миллионов лет все живое существовало на земле в форме одноклеточных, которые жили в мировом океане и постоянно совершенствовали функциональные системы. В мировом океане все одноклеточные жили в окружении “изначально данной” внеклеточной среды с высокой концентрацией ионов Na^+ и низким содержанием K^+ . Какие же процессы инициировали то, что в цитозоле клеток стал доминировать катион K^+ и относительно малым осталось содержание Na^+ , пока непонятно. Вероятно, это можно понять при детальном рассмотрении физикохимических свойств двух катионов щелочноземельных металлов, которые Д.И. Менделеев в таблице периодических элементов поместил на основании их молекулярной массы (22,99 для Na и 39,01 для K) в первую группу, но в разные — третий и четвертый — периоды. Это обусловлено различием числа орбиталей и общим числом электронов, которые вращаются вокруг ядра атома: 1–8–2 для атома Na и 1–8–8–2 для K. Не вдаваясь в изотопный состав каждого из элементов, можно сказать, что мол. масса K^+ в 2 раза больше, чем у Na^+ , да и сам ион K^+ больше, чем Na^+ . Использование в качестве специфических молекулярных фильтров краундэфиров (сферанов) и антибиотика валиномицина (природное молекулярное сито) дает тому прямые доказательства.

Заметим, что столь высокий электрохимический градиент для K^+ и Na^+ по обе стороны плазматической мембраны требует постоянной функции клеточных насосов, которые потребляют энергию; концентрация K^+ в цитозоле животных клеток составляет 110–120 мэкв/л и только 4–5 мэкв/л — во внеклеточной среде. Содержание же натрия, высокое во внеклеточной среде и мировом океане (140–150 мэкв/л), составляет всего 8–10 мэкв/л в цитозоле клеток. Эту функцию в каждой животной клетке поддерживает клеточная помпа — Na^+ , K^+ АТФ-аза, которая закачивает в клетку три иона K^+ и выводит два иона Na^+ , затрачивая на это молекулу АТФ [5]. Каковы были те механизмы, которые поддерживали столь высокий электрохимический градиент у самых ранних одноклеточных организмов (до синтеза макроэргического АТФ) остается только предполагать. Окружающую животных организмы среду характеризуют, как правило, окислительные условия, внутриклеточное состояние поддерживается в области восстановительных значений [4]. Приходится гипотетично говорить и о тех стимулах, которые инициировали первые этапы становления многоклеточных организмов в филогенезе [2], хотя, с позиций термодинамики,

ассоциация всегда энергетически предпочтительна, а диссоциация — энергетически затратна.

В течение многих тысяч лет одноклеточные жили в гармонии с мировым океаном, получая из него все необходимое для жизни и выделяя в него катаболиты. Не имея вначале системы пищеварения, одноклеточные секретируют протеолитические ферменты вне клеток и за пределами плазматической мембраны гидролизуют растительные и животные субстраты. Далее они поглощали субстраты путем жидкостного эндоцитоза (пиноцитоза) в составе формируемых мембраной клеток эндосом все органические нутриенты. Со временем система пищеварения переместилась в цитозоль, сформировались лизосомы и иные субклеточные образования, между которыми стали образовываться функциональные пути переноса субстратов и катаболитов. Однако столь древняя система внеклеточного протеолиза продолжает функционировать у приматов и человека; она представлена, в частности, большим семейством металлопротеиназ, которые для внеклеточного протеолиза используют резидентные макрофаги.

Можно полагать, что основные закономерности термодинамики и более высокая гидрофобность плазматической мембраны клеток в гидрофильной среде явились основой того, что веками существующие одноклеточные еще в мировом океане стали формировать многоклеточные системы. В ходе этого процесса даже самые малые и примитивные организмы “приватизировали” кусочек мирового океана, используя его как межклеточную среду для всех животных организмов. Однако, когда одна из клеток многоклеточного организма оказалась изолированной от внешней среды (мирового океана) и ее со всех сторон окружила межклеточная среда, встал вопрос: как теперь клетка сможет поглощать все необходимые для жизни субстраты и как будут удалены те катаболиты (мочевина, холестерин, CO_2) которые она ранее свободно выбрасывала во внешнюю, а теперь — в межклеточную среду. В условиях ранних многоклеточных биология клеток не претерпела существенных изменений: клетки и по настоящее время продолжают воспринимать пул межклеточной жидкости как внешнюю среду.

Однако если одноклеточных миллионы лет не интересовали “праздные” вопросы — какими способами мировой океан поддерживает постоянство ионов, в первую очередь Na^+ и K^+ , Ca^{++} и Mg^{++} , то сразу после формирования многоклеточных встала проблема сохранения ионного состава “приватизированного” ими кусочка мирового океана — межклеточной среды. Постоянство состава ионов цитозоля клеток является “обязанностью” самих клеток и при нарушении ее они гибнут; при изме-

нении содержания ионов в межклеточной среде происходила гибель всего организма. Если Na^+ , K^+ -АТФаза поддерживает высокий уровень ионов K^+ в клетках и избавляется от Na^+ , то в межклеточной среде необходимо сохранять высокий уровень Na^+ и избавляться от K^+ . Для поддержания ионного состава межклеточной среды необходима такая система, которая функционально является противоположной “клеточной помпе”.

Можно только догадываться, как первично была устроена эта система, но функционально она выполняет те же “обязанности”, что у млекопитающих, приматов и человека исполняет система альдостерона. Именно альдостерон выполняет биологическую функцию поддержания состава ионов и объема межклеточной среды; именно альдостерон позволяет животным жить на суше, а клеткам организма как и прежде жить в воде. Используя биологический принцип единения основных этапов филогенеза, мы имеем все основания утверждать, что основная биологическая роль системы ренин-ангиотензин-альдостерон у приматов и человека состоит в поддержании постоянства состава ионов (в первую очередь — ионов Na^+) единого пула межклеточной среды многоклеточного организма. Она призвана поддерживать постоянство объема межклеточной жидкости, задерживать Na^+ и избавляться от K^+ путем экскреции его из многоклеточного организма. По сути, две функционально противоположные системы — Na^+ , K^+ -АТФаза и система регуляции альдостероном ионов K^+ и Na^+ стали в синергизме обеспечивать постоянство двух внутренних сред организма (внутриклеточной и межклеточной).

На ранних ступенях филогенеза природа испробовала разные варианты и были “выбраны” пути дифференцировки клетки, которые, кроме функции собственного жизнеобеспечения, стали исполнять и определенные более или менее специализированные “производственные обязанности”, обеспечивая множественные функции многоклеточного организма. Это привело как к усложнению самих клеток, в которых функции жизнеобеспечения и “производственные”, даже если они являются сходными, всегда структурно разобщены (компартиментализованы). Заметим, что ни у одного одноклеточного организма протоплазма не является единым пулом; цитозоль поделен на отдельные участки — компартменты, субклеточные образования, между которыми постепенно установились функциональные и транспортные связи. На ранних ступенях филогенеза произошла дифференцировка клеток, которые стали поддерживать постоянство межклеточной среды многоклеточных и исполнять первичную функцию системы альдостерона у позвоночных.

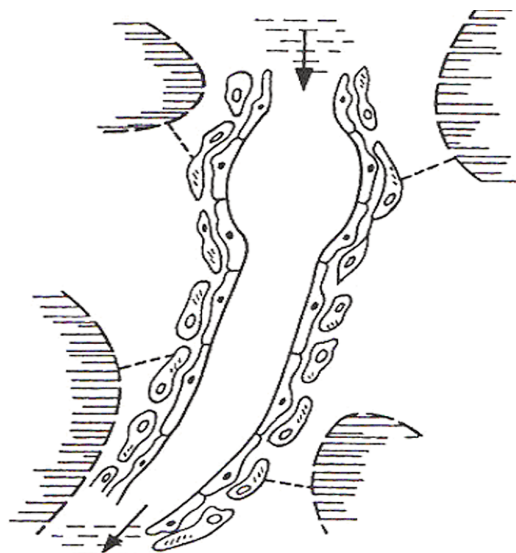


Рис. 1. Схема первичного трубчатого перистальтического насоса в межклеточной среде организма. Внутренний слой – клетки эндотелия; наружный – гладкомышечные клетки. Дилатация гладкомышечных клеток – процесс всасывания, за которым следует перистальтическая волна сокращения и проталкивание жидкости. Фиксация насоса к окружающим клеткам.

Большинство обменных процессов во внеклеточной среде у ранних многоклеточных, перемещение жидкости в межклеточном пространстве, обмен с клетками, происходили путем диффузии по градиенту концентрации или при использовании механизмов “облегченной”, активированной диффузии (клатриновые системы). Однако движение жидкости путем диффузии не является функционально ориентированным и медленным; при низкой температуре мирового океана диффузия происходит наиболее медленно. Необходимость направленного потока жидкости в межклеточном пространстве явилась основой формирования принудительных векторных потоков в рамках единого пула межклеточной среды; это направленное перемещение межклеточной среды, можно полагать, стали осуществлять внеклеточные насосы. Вероятно, это были множественные насосы, которые формировали короткие, направленные потоки в пуле межклеточной жидкости и имели разное назначение. Заметим, эти насосы не разделяли единую среду организма на отдельные пулы; они перемещали среду только в пределах одного межклеточного пула (рис.1). По форме более вероятно это были трубчатые насосы, открытые с обеих сторон, принципом передвижения жидкости в них было синхронное перистальтическое сокращение стенок, возможно спиралеобразно [40].

В системе направленного перекачивания межклеточной жидкости, мы полагаем, что “функциональные обязанности” распределились между элементами трубчатого насоса следующим образом:

– структурообразующий монослой эндотелия формирует внутреннюю трубку и является инициатором функции (включения и выключения насоса)

путем синтеза, секреции и аутокринной регуляции (чередования) гуморальных медиаторов;

– первичные сократительные гладкомышечные клетки, которые покрывают монослой эндотелия снаружи и являются исполнителями функции движения жидкости по трубчатому перистальтическому насосу [35].

– NO – гуморальный медиатор, который инициирует (секретирует) монослой эндотелия и который регулирует вначале дилатацию, а затем синхронное, волнообразное сокращение слоя первичных гладкомышечных клеток по длине сосуда;

– эндотелин, который вслед за дилатацией, вызванной оксидом азота, вызывает умеренное сокращение гладкомышечных клеток первичного перистальтического насоса.

Функция первичных перистальтических насосов у ранних многоклеточных была реализована на принципе паракринной регуляции – локальной регуляции клеток на уровне сообществ функционально разных клеток, которые позже сформировали основные функциональные и структурные единицы всех органов.

Имеются все основания полагать, что синхронно (циклически) чередуя периоды расслабления (дилатация) и последующего сокращения (констрикция) гладкомышечные клетки перистальтического насоса перемещали жидкость из одних мест (компартов) единого пула межклеточной среды в иные – в соответствии с топологией первичной дифференцировки субпопуляций клеток и первичных органов многоклеточных организмов. Синхронное чередование периодов гуморально инициированной дилатации (насосывания жидкости) сопровожда-

лось последующим периодом сокращения и инициировало движение (проталкивание) межклеточной жидкости в первичном трубчатом перистальтическом насосе. Поскольку насосы не имели клапанов для предотвращения обратного тока жидкости по градиенту концентрации, стенки перистальтического насоса по окончании цикла проталкивания жидкости и все остальное время оставались умеренно сокращенными (миогенный базальный тонус сосудов). Инициированная дилатация (насосывание жидкости) и последующее сокращение гладкомышечных клеток стенки перистальтического насоса и формировало ту силу, которая обуславливала ламинарный, пульсирующий направленный поток межклеточной среды [5]. Можно полагать, что системе перистальтических насосов как артериол мышечного типа сохранили приматы и человек [25].

Гуморальные стимулы при паракринной регуляции вызывают активное расслабление стенки перистальтического насоса и последующее спонтанное сокращение гладкомышечных клеток формирует перистальтическую волну. Если нет первой фазы расслабления умеренно спазмированных гладкомышечных клеток трубчатого насоса, не происходит последующего сокращения и формирования перистальтической волны. Активное сокращение гладкомышечных клеток трубчатого насоса происходит только после того, как они будут дилатированы при действии гуморального фактора, секретированного монослоем эндотелия. Чем более глубоким будет расслабление (дилатация) гладкомышечных клеток насоса, тем более значительным будет и их последующее сокращение. Следовательно, монослой эндотелия регулирует все параметры перистальтического насоса: длительность периода расслабления, степень заполнения трубчатого насоса жидкостью и, в конечном счете, его производительность.

Эндотелий — регулятор всех параметров трубчатых насосов. Видимо на ранних ступенях филогенеза по неясным пока причинам, часть клеток многоклеточных стала дифференцироваться в плоские клетки первичного эндотелия, точнее мезотелия [35]. Эти клетки сформировали первичную структуру перистальтического насоса. Можно полагать, что когда длины одного насоса оказывалось недостаточно для направленного перемещения катаболитов или метаболиты потоком межклеточной среды надо было доставить одновременно в несколько мест, организм задействовал последовательно несколько перистальтических насосов. Между отдельными насосами в цепи (на перекрестках перистальтических насосов), можно полагать, располагались полости, выстланные также эндотелием — целомические полости. Полагают, что позже, при формировании органов, они явились прообразами серозных полостей,

которые, вероятно, сохранили древнюю функцию депонирования межклеточной среды. Эту функцию серозные полости, вероятно, продолжают исполнять и у человека при перегрузке внутрисосудистого пула межклеточной среды по объему. Возможно, накопление жидкости в серозных полостях, выстланных эндотелием (мезотелием), является проявлением древней функции временного депонирования части перемещаемой межклеточной среды, к примеру, между перистальтическими насосами с разной производительностью [5]. Как показали сравнительные данные биологии, физиологии и использование методического единения структуры и функции, именно клетки монослоя эндотелия стали координаторами функции перистальтических насосов; не исключено, что они являются руководящими и в серозных полостях [40].

Можно полагать, что на плазматической мембране эндотелиальных клеток, которые выстилали внутреннюю поверхность перистальтического насоса, в начале и конце трубки произошло формирование первичных барорецепторов или иных сенсоров, возможно чувствительных к концентрации катаболитов. Сопоставление информации с этих сенсоров, более вероятно, и инициировало механизмы включения или выключения перистальтических насосов. В качестве примера преемственности в филогенезе укажем, что первичная структура Toll-рецепторов, которые локализованы на мембране клеток эндотелия и призваны *in vivo* дифференцировать молекулы белка по принципу “свой—не свой” идентична (гомологична) у мухи дрозофилы и человека. Именно клетки первичного эндотелия и стали генератором тех гуморальных медиаторов, которые паракринно (на уровне клеточных сообществ) регулировали функцию первичных перистальтических насосов [15].

Более вероятно, что рецепторы эндотелиальных клеток регулировали синтез и секрецию NO в соответствии с механочувствительностью эндотелия в ответ на такой параметр сенсоров как “напряжение сдвига”, который на поверхности мембраны, обращенной в полость насоса, вызывает ускорение (пульсацию) потока межклеточной жидкости, лимфы, гемолимфы и позже — крови. Можно полагать, что “ощущение” эндотелием напряжения сдвига явилось первичной сенсорной информацией с мембраны эндотелия, которая обращена в полость сосуда [21]. В дальнейшем различие рецепторных сенсорных полей на двух сторонах монослоя эндотелия стали основой функциональной роли этих клеток, во многом предопределяя особенности формирования разных пулов внеклеточной среды организма и обменных процессов между ними [25]. Можно полагать, что именно монослой первичного

эндотелия стал сенсорными клетками в системе направления передвижения межклеточной жидкости [42]. Эндотелий, вероятно, мог также определять гемодинамические параметры потока, которые различались на концах перистальтического насоса. Заметим, что более сложно устроенный и с большим числом функций эндотелий остался основными сенсорными клетками — регуляторами не только периферического, но и большого круга кровообращения у приматов и человека [53].

Получая информацию о состоянии межклеточной среды в пределах паракринных функциональных сообществ клеток, клетки эндотелия формируют адекватную ответную реакцию — запускают или изменяют параметры перистальтических насосов и кровообращения. Перистальтические насосы, используя информацию о метаболизме (концентрации субстратов — O_2 и катаболитов) регулируют локальную гемодинамику в пределах каждого паракринного сообщества клеток, формируя “муниципальный” уровень кровообращения. Эти локальные уровни гемодинамики сотни тысяч лет обеспечивали (и обеспечивают сейчас) протекание у многоклеточных организмов всех процессов жизни, функцию всех органов. Периферические перистальтические насосы являются основными в ежеминутной базальной, периферической регуляции всех органов и систем и у человека, и при наличии столь совершенного центрального насоса как сердце. Поэтому первым уровнем регуляции кровообращения и коррекции возникающих нарушений метаболизма на уровне паракринных сообществ клеток является адаптация периферической гемодинамики. Можно с уверенностью полагать, что система периферической гемодинамики в полном объеме функционирует у позвоночных, приматов и у человека.

В филогенезе более вероятно, что эндотелий в едином пуле межклеточной жидкости сформировал направление и протяженность первичных перистальтических насосов, которых, вероятно, в межклеточной среде многоклеточного организма одновременно было много. Далее с трубками из эндотелия с внешней стороны происходила ассоциация иных клеток, функциональной специализацией которых стало формирование сократительных миофибрилл. Напоминали ли миофибриллы первичных гладкомышечных клеток те, которые в настоящее время имеют тромбоциты, сказать трудно, но со временем эти первично слабо-дифференцированные предшественники сформировали те гладкомышечные клетки рыхлой соединительной ткани, которые функционируют в ассоциации с эндотелием и интимой в составе артерий мышечного типа.

Однако трубчатый насос любой длины и произ-

водительности может работать только в том случае, если гладкомышечные клетки на всем его протяжении будут сокращаться синхронно, чередуя периоды активно инициированного расслабления, заполнения и последующего сокращения, формируя перистальтические волны. Для функции перистальтического насоса необходим циклический процессор — осциллятор с такими параметрами, при которых

- инициирующие импульсы (медиаторы) были бы гуморальными;
- медиатор обладал бы способностью быстро проникать из клетки в клетку и действовать в условиях паракринной реализации импульса (регуляция на уровне клеточных сообществ эндотелий + гладкомышечные клетки) и

- частота генерирования импульсов в циклическом процессоре должна быть достаточно высокой. Последнее определено тем, что именно частота импульсов осциллятора при стабильном числе гладкомышечных клеток определяет производительность (мощность) перистальтического трубчатого насоса. Гуморальные импульсы должны следовать с такой частотой, чтобы они могли обеспечивать заполнение перистальтического насоса, что, в конечном итоге, определяет его производительность [37]. Частота импульсов осциллятора должна соотноситься и с параметрами возобновления и чередования самих гуморальных медиаторов и рефрактерности, которыми обладают гладкомышечные клетки. Можно сказать, что в физической химии перечень циклических процессов достаточно велик. Однако для регуляции перистальтических насосов природа предпочла цикл образования и разрушения окислов азота — цикл NO [59].

2. Оксид азота —

гуморальный медиатор перистальтических насосов

Молекула азота N_2 , который является основным газом в атмосфере земли, является крайне инертной. Это определено наличием тройной ковалентной связи между двумя атомами азота $N \equiv N$. В силу этого сложно, используя химические реакции, включить атом N в состав органических соединений; легче это исполняют азотофиксирующие бактерии. Они реализуют ферментативные, биохимические реакции, при которых фермент нитрогеназа катализирует восстановление атмосферного N_2 в аммиак NH_3 . В отличие от молекулярного N_2 скорость циклических превращений (окисление и восстановление) окислов азота происходит с высокими константами скорости реакций, которые превосходят окислы многих элементов в таблице Д.И. Менделеева. Эти параметры химических превращений окислов азота использовала биология и много позже — космическая технология; ракетное топливо содержит нитрогидразины. В какой же ме-

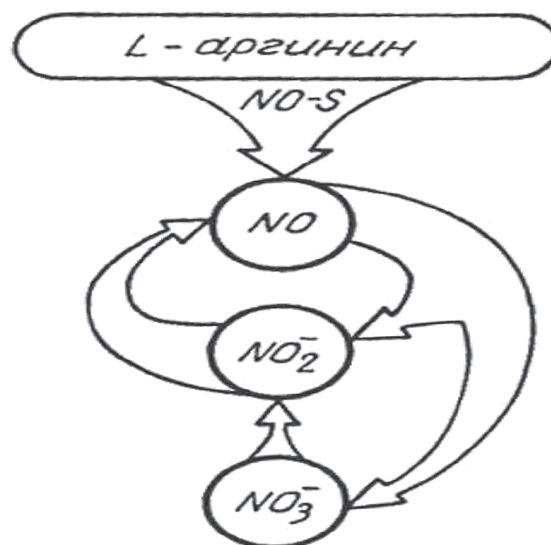


Рис. 2. Схематичное изображение цикла оксида азота: синтез NO из аргинина при действии NO-синтазы, окислительное превращение NO в нитриты и далее в нитраты и восстановление нитритов в оксид азота [7].

ре NO удовлетворяет тем условиям, которые необходимы химическому осциллятору, чтобы он стал гуморальным медиатором функции перистальтического насоса?

Оксид азота (NO) — нейтральная молекула газа. Малые размеры и отсутствие заряда обеспечивают высокую проникаемость через плазматические мембраны клеток и субклеточных структур. Эти параметры позволяют NO осуществлять паракринную регуляцию клеток (эндотелиальных и гладкомышечных) и сформированного ими перистальтического насоса [26]. Коэффициент диффузии для NO в гидрофильной (водной) среде при температуре тела в 1,4 раза выше, чем у O_2 [6]. Молекула NO обладает парамагнитными свойствами: она содержит нечетное число электронов, один из которых имеет “неспаренный спин”. Это придает молекуле NO высокую реакционную способность и уменьшает число механизмов, которые могут отвечать за образование и инактивацию NO [1]. Это позволяет достичь тех наномольных концентраций NO, которые и являются гуморальным медиатором. NO как межклеточный и внутриклеточный медиатор, быстро вступает в окислительно-восстановительные превращения, при которых происходит окисление NO (инактивация медиатора) и *in vitro* образуются оксиды азота, которые имеют иные физикохимические параметры [3].

Для NO среднее время жизни в тканях составляет 5,6 сек., в ткани почек — 6,4 сек., в миокарде — 0,1 сек., в изотоническом растворе NaCl — от 6 до 30 сек, а в воде без кислорода NO можно сохранить несколько суток. При метаболизме NO образуются азотсодержащие соединения, в которых валентность атома N может быть разной. Наличие

в NO неспаренного электрона определяет его взаимодействие с активными формами O_2 при формировании пероксинитритов ($ONOO^-$), что может быть одним из способов нарушения биодоступности NO *in vivo* [46]. Оксид азота активно взаимодействует с гемсодержащими белками, а также с низкомолекулярными соединениями Fe [1]. Способность NO к быстрым окислительно-восстановительным реакциям с образованием нитро- и нитрозосоединений обуславливает цикличность его формирования и деструкции [67], рис. 2.

Если цикл NO выбран природой в качестве оптимального осциллятора, используя который *in vivo* синхронизированы биохимические реакции гладкомышечных клеток, то синтез NO должен происходить постоянно и из эндогенных предшественников. Основным предшественником синтеза NO является аминокислота L-аргинин; она участвует в синтезе иных аминокислот и в цикле образования мочевины. Для взрослых млекопитающих, приматов и человека L-аргинин не является незаменимой аминокислотой и синтез его происходит *in vivo* в цикле мочевины. В цикле задействованы две аминокислоты, которые у млекопитающих не участвуют в построении первичной структуры полипептидов — орнитин и цитруллин и две аминокислоты — аргинин и аспартат. Атомы C и N в цикле мочевины переносит орнитин, а L-аргинин является непосредственным предшественником синтеза NO [7].

Синтаза NO — это комплекс ферментов, которые активируют образование NO из L-аргинина; фермент имеет три изофермента, синтез которых кодируют разные гены: NO-синтаза эндотелия, нейрональная синтаза оксида азота и индуцибельная синтаза. Изоферменты имеют единую функцию,

но разные каталитические параметры. Фермент именуют синтазой (не синтетазой), поскольку для синтеза NO не требуется АТФ. Вероятно, формирование гуморального медиатора без макроэргов явилось основой того, что NO природа задействовала на самых ранних ступенях филогенеза. Три изоформы NO-синтазы функционируют *in vivo*: из них нейрональная и эндотелиальная экспрессированы постоянно, а индуцибельную синтазу активируют первичные гуморальные медиаторы биологической реакции воспаления. Нейрональную и эндотелиальную NO-синтазу именуют также конститутивной; для ее активации необходимо повышение в цитозоле клеток Ca^{++} . Фермент постоянно синтезирует NO для поддержания базальных реакций перфузии тканей и снабжения клеток всем необходимым; концентрация NO в тканях составляет несколько мкМоль.

Эндокринная система и гипоталамус не оказывают влияния на активность конститутивной синтазы. Врожденная или приобретенная недостаточность ее может быть причиной формирования АГ, а ее гипофункция — артериальной гипотонии. Помимо конститутивной, Са-зависимой синтазы выделяют индуцибельную, Са-независимую NO-синтазу. Она функционирует в макрофагах, гепатоцитах, фибробластах, гладкомышечных клетках артерий и иных органах. Индуцибельная NO-синтаза является составной частью синдрома системного воспалительного ответа. Ее экспрессируют в межклеточной среде инфекционные патогены (липополисахариды) и эндогенные флогены (инициаторы воспаления) — белки большой мол. массы, удалить которые из межклеточной среды можно только путем фагоцитоза функциональными фагоцитами, т. е. путем воспаления. Инициировать экспрессию индуцибельной NO-синтазы способны первичные медиаторы воспаления — провоспалительные цитокины [1].

В клетках эндотелия в покое активность индуцибельной NO-синтазы не определяется. Активность ее при воспалении повышается на порядок больше, по сравнению с конститутивной. Продуцируемый NO предназначен для защиты организма хозяина; он способствует гибели внутриклеточных микроорганизмов и паразитов, торможению агрегации тромбоцитов и улучшает локальный кровоток [55]. В почках одновременно функционируют три NO-синтазы — эндотелиальная, конститутивная и индуцибельная. Они, синтезируя NO, отдельно регулируют (1) кровоток в почках и гидродинамическое давление над базальной мембраной (2) реабсорбцию белков и ионов в проксимальных канальцах нефрона; (3) реабсорбцию и секрецию ионов в дистальных канальцах и, наконец, реабсорбцию

воды в собирательных трубочках. Функция в одном органе трех разных NO-синтаз, становление которых происходило на разных ступенях филогенеза, можно рассматривать как особенности становления почек как органа. Вероятно, почки (точнее — нефрон) сформирован из разных предшественников со сходной функцией (первичных, структурных единиц), которые образовали вначале многоклеточные в разных локальных путях организма и на разных ступенях филогенеза, а позже, при формировании замкнутой системы кровообращения, объединили в один орган.

В гладкомышечных и иных исполнительных клетках NO активирует растворимую гуанилатциклазу, которая в цитозоле катализирует превращение гуанидинтрифосфата в циклический гуанидинмонофосфат (цГМФ). Последний активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу, которая и обуславливает феномен расслабления миофибрилл и функцию вазодилатации. Когда действие медиатора в гладкомышечных клетках заканчивается, NO превращается в ионы NO_2^- (нитриты) и далее в ионы нитраты NO_3^- : нитриты при недостатке O_2 вновь могут превращаться (восстанавливаться) в NO [8]. Так,

— NO-синтаза, используя аргинин, обеспечивает высокую скорость эндогенного синтеза NO, который по окончании действия его как медиатора

— превращается (окисляется) в ионы нитратов и нитритов, а затем

— быстрое восстановление нитритов в нитраты и далее в NO создает условия,

— чтобы эта последовательность реакций формировала цикл; его и именуют *циклом NO*.

Циклические реакции характеризует то, что прямые и обратные процессы разделены во времени. Основным же в циклическом процессе является то, чтобы образование продуктов реакции и их ресинтез происходили при использовании разных реакций. Это основное отличие циклического процесса от обратимого; последний осуществляет одна и та же прямая и обратная реакция. Специфичность цикла NO определяет еще и то, что ферментативный синтез NO происходит в определенных клетках, восстановление же исполнившего свою роль NO осуществляют все клетки при участии иных протеинов. При этом NO-синтазная реакция в цикле оксида азота является окислительной, а нитрит редуцирующие реакции — восстановительными [7]. Можно полагать, что в цикле NO природа реализовала принцип естественной самоорганизации. Не исключено и наличие множественных форм гуморального медиатора. NO и его метаболиты — нитраты и нитриты являются стабильными только короткое время; однако они могут превращаться

в S-нитрозотиолы с более длительным периодом полужизни [1,39]. Длительно же существующие динитрозильные комплексы железа авторы рассматривают как депонированные формы NO [36]. Возможно, что комплекс химических превращений *in vivo* являет собой медиаторы, способные вызвать разное по длительности сокращение гладкомышечных клеток [52].

Соединения азота в биологии участвовали в окислительно-восстановительных реакциях и до того, как в качестве окислителя начато применение O_2 . В цикле мочевины для синтеза NO использован молекулярный O_2 воздуха. Следовательно NO-синтазный путь образования оксида азота происходит в присутствии O_2 . При дефиците кислорода в тканях, при гипоксии и ишемии синтез NO может быть нарушен. Одновременно при гипоксии происходит активация иных нитрит- и нитрат-редуцирующих систем, которые осуществляют гемсодержащие протеины. Так, гемоглобин, миоглобин и система цитохрома P-450 микросом могут восстанавливать ионы нитритов и нитратов в NO и замыкать все химические превращения в его цикле. NO обладает широким биологическим действием; он является мессенджером (медиатором) вне- и внутриклеточных процессов. NO вызывает релаксацию артерий мышечного типа, ингибирует агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов на поверхности эндотелия. Механизмы перистальтики кишечника, желчных протоков, мочеточников и эрекция также являются NO-зависимыми [50]. Клетки-киллеры используют NO для уничтожения бактерий и неопластических клеток. Одновременно с ростом числа биологических функций стал увеличиваться и перечень заболеваний, основу которых составляло нарушение синтеза NO и реализации его действия как медиатора. Этот список включает артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, первичную легочную гипертензию, бронхиальную астму, сахарный диабет и эмоциональный стресс [38].

Пристальное внимание кардиологов и физиологов привлечено к NO в связи с тем, что оксид азота это гуморальный медиатор, “endothelium-derived relaxing factor” [28], синтезируя и секретируя который эндотелий регулирует параметры трубчатых насосов. Именно NO используют клетки эндотелия приматов и человека с целью расслабления гладкомышечных клеток и дилатации артерий мышечного типа [27]. Фармакологические вазодилататоры проявляют свое действие путем активации синтеза NO клетками эндотелия: так действуют нитроглицерин и нитраты как антиангинальные препараты, нитропруссид Na; все они вызывают дилатацию коронарных артерий [30]. Введение *per os* L-аргинина

(несколько граммов) вызывает эндотелий-зависимую вазодилатацию и увеличение диаметра артерий мышечного типа. Введение конкурентного ингибитора NO-синтазы — асимметричного нитро-L-аргинина приводит к спастическому состоянию артерий мышечного типа, в том числе и коронарных [41]. Столь выраженная реакция коронарных артерий на действие NO проявляется и у рыб. На фрагменте удаленной при операции артерии щитовидной железы Ortega et al. [43] показали, что преинкубация с конкурентным ингибитором NO-синтазы уменьшает реакцию на ацетилхолин.

Наиболее активно инициирует синтез NO и реакцию вазодилатации гладкомышечных клеток ацетилхолин, действие которого проявляется в дозах — 10^{-8} моля. При более высоких концентрациях проявляет действие дилататор серотонин — 10^{-6} – 10^{-4} М. Введение метиленового синего — ингибитора гуанилатциклазы приводит к сокращению артерий мышечного типа и коронарных артерий у позвоночных [31]. В то же время действие ацетилхолина можно заблокировать путем предварительного введения с пищей конкурентного ингибитора NO-синтазы — нитро-L-аргинина в дозе 10^{-8} – 10^{-4} моля. В последнее время поставлен вопрос, не может ли увеличение поступления с пищей конкурентных ингибиторов NO-синтазы вызвать понижение NO и развитие функциональных нарушений артерий мышечного типа. Показано, что содержание в плазме крови асимметричного диметил-L-аргинина может быть причиной нарушения мозгового кровообращения [56]. Уровень в плазме крови асимметричного диметил-L-аргинина позитивно коррелирует с первичными и вторичными маркерами воспаления, апо (а) и нарушением эрекции [57]. Для проявления *in vivo* регуляторного действия эндотелия и реакции эндотелий-зависимой вазодилатации необходимо

— сохранение всех этапов реакции, начиная от наличия субстрата для синтеза NO, активности синтеза оксида азота в эндотелиальных клетках,

— осуществление паракринной регуляции — секретиция NO клетками эндотелия и поглощение оксида азота гладкомышечными клетками и

— функция всех вторичных посредников (мессенджеров) передачи гуморального сигнала, вплоть до реализации его в форме расслабления миофибрилл гладкомышечных клеток.

Атропин способен редуцировать активность ацетилхолина как вазодилататора. ON активирует растворимую гуанилатциклазу и в тромбоцитах, ингибируя агрегацию тромбоцитов. Активированные клетки рыхлой соединительной ткани — нейтрофилы и оседлые (резидентные) макрофаги также синтезируют и секретируют оксид азота. Избыточное

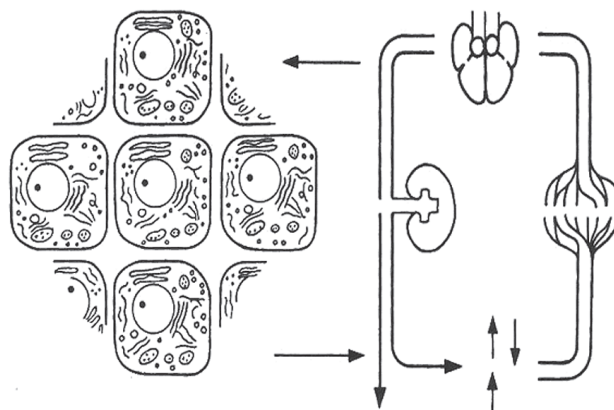


Рис. 3. Функциональное единение трубчатых насосов межклеточной среды многоклеточных организмов и сердечно-сосудистой системы человека.

количество NO, которое синтезируют клетки рыхлой соединительной ткани, может быть причиной потери тонуса артерий — атония стенки артерий мышечного типа. Это может привести к формированию выраженной гипоксии тканей и некротическим изменениям в миокарде и ткани мозга. На грани патологии является усиление синтеза NO клетками рыхлой соединительной ткани при шоковых состояниях разной этиологии — септический, кардиогенный, анафилактический и геморрагический шок [17].

Интерес к химической природе фактора дилатации артерий мышечного типа возник при описании рабочей или функциональной гиперемии. Сохранение эндотелия является необходимым для того, чтобы ацетилхолин мог вызвать релаксацию артерий. И только в восьмидесятых годах XX века стало ясно, что таким медиатором является NO или NO-содержащие соединения. Физиологическое действие NO проявляется в наномольных концентрациях, которые значительно ниже токсичных. Синтез NO в эндотелии стимулирует ацетилхолин, брадикинин, гистамин, норадреналин, серотонин и лейкотриены. Базальный уровень синтеза NO в артериях мышечного типа существенно выше, чем в венах [22].

Ингибирование NO-синтазы аналогами аргинина на 40 % повышает артериальное давление в эксперименте; вероятно, усиление синтеза NO клетками эндотелия может быть условием понижения артериального давления [45]. При отсутствии NO артерии мышечного типа возвращаются в физиологическое для них спастическое состояние. Способность расслаблять гладкую мускулатуру является универсальным свойством NO; оксид азота регулирует моторику кишечника, вызывает релаксацию круговых мышц прямой кишки и привратника желудка, уретры и пищевода [23]. Медиаторами релаксации артерий мышечного и мышечно-эластического типа могут быть (1) непосредственно NO, (2)

S-нитрозотриолы или (3) динитрозильные комплексы железа. Большинство авторов считают, что медиатором релаксации гладкомышечных клеток является NO. Известно, что не только NO, но и ионы нитратов и нитритов присутствуют в биологических жидкостях *in vivo* и тканях млекопитающих. Содержание ионов NO_2^- (нитратов) и NO_3^- (нитритов) может достигать соответственно 10^{-6} и 10^{-5} моля. В этих же концентрациях содержатся нитриты и вода океана.

Каким же образом организм млекопитающих сдерживает содержание *in vivo* NO, нитритов и нитратов? Источником образования оксида азота является аргинин, содержание которого в плазме крови составляет примерно 500 мкМ. Уровень NO, синтезированного всеми синтазами, не превышает 10^{-7} или 10^{-8} М. Некоторый вклад в содержание NO может вносить микрофлора кишечника, восстанавливая ионы нитратов в нитриты и оксид азота, несколько увеличивая при этом уровень NO. Однако и в этих условиях содержание NO в плазме крови не превышает 10^{-7} М. Начиная с концентрации нитратов 10^{-4} , развивается интоксикация. NO и метаболиты его способны окислять SH-группы аминокислоты цистеина в первичной структуре белков, разрывать ковалентную связь —S-S—, изменять третичную структуру протеинов и их функциональные свойства.

3. Становление в филогенезе замкнутого круга кровообращения и сердца

В физиологии изложение сердечно-сосудистой системы начинают с сердца, далее рассматривают аорту, сосуды эластического, мышечно-эластического и мышечного типов, артериолы, прекапилляры и капилляры; изложение функционально и последовательно. Все хорошо, кроме одного: в таком изложении сердце мы рассматриваем как “начало” кровообращения, в то время как для природы в филогенезе сердце — это “финал” формирования сер-

дечно-сосудистой системы, рис. 3. Создается впечатление, что каждое “музыкальное произведение”, посвященное кардиологии, мы начинаем прослушивать с финального аккорда. В течение миллионов лет передвижение в едином пуле межклеточной среды многоклеточного организма осуществляли перистальтические насосы, которые направленно перекачивали межклеточную жидкость из одного места дифференцировки клеток в иное место, где происходило формирование иного органа.

Много трубчатых насосов *in vivo* функционировали раздельно при локальной паракринной регуляции; в едином многоклеточном организме постепенно формировались паракринные сообщества клеток — структурная и функциональная основа каждого из органов и, наконец, сами органы. Для этого требовалось направленное, не всегда локальное, перемещение межклеточной жидкости. Уже на этапе ранних многоклеточных началось формирование региональных потоков, которые со временем сформировали локальные пулы межклеточной среды: пул спинномозговой жидкости, пул амниотической среды, пул первичной мочи и т. д. Первичные перистальтические насосы конструктивно просты, с низкой производительностью, постоянно открытые с обоих концов. Они не имели клапанов и, чтобы не было обратного тока жидкости по градиенту давления после перистальтической волны, стенки насоса вне дилатации постоянно находились в базальнотонизированном состоянии, открытые с обоих концов. Создается впечатление, что клетки эндотелия постоянно синтезируют эндотелин, который поддерживает гладкомышечные клетки перистальтического насоса постоянно в состоянии умеренного сокращения. Это физиологическое их сокращение прерывается только на время синтеза и секреции клетками эндотелия NO и состояния вазодилатации, которое преодолевает постоянное вазоспастическое действие эндотелина. Перистальтические насосы не имеют проблем с перегрузкой по давлению и объему. Каждый насос перекачивал межклеточную среду из одного места в другое; когда возникала потребность перемещать межклеточную среду одновременно в несколько мест, можно полагать, сформировались выстланные эндотелием целомические полости, в которые один насос закачивал межклеточную среду, а несколько других перекачивали ее из целого *in vivo* в разные стороны.

Уже на этом этапе возникла необходимость координировать действие перистальтических насосов; со временем это привело к формированию более сложной первичной системы гемо-лимфо-кровообращения, скоординированной функции перистальтических насосов и формированию незамкнутой системы кровообращения. Можно полагать, что ре-

гуляцию такой системы насосов могли совместно начать гуморальные факторы муниципальной (паракринной) регуляции и дополнительные гуморальные медиаторы — гормоны региональной регуляции. Пока система гемодинамики не была замкнутой, единого насоса в ней не было. На более поздних этапах филогенеза целомические полости *in vivo* были редуцированы; из них, вероятно, сформировались серозные полости: полость брюшины, плевральные, полость перикарда и тестикул. Все они выстланы эндотелием (мезотелием) и, можно полагать, что клетки эндотелия *in vivo* оставались (остаются) ассоциированными с функцией перистальтических насосов и могут депонировать избыток межклеточной среды, а позднее и жидкой части гемолимфы и крови из внутрисосудистого пула.

Можно говорить, что миллионы лет многоклеточные жили с функцией перистальтических насосов, которые в полной мере обеспечивали все потребности организмов в плане

- сохранения ионного состава внутриклеточной среды,

- поддержания состава ионов межклеточной среды,

- осуществления функции внешнего питания (экзотрофии) и

- поддержания “чистоты” межклеточной среды путем реализации биологической реакции воспаления, фильтрации через базальную мембрану и экскреции. После того как перистальтические насосы длительно обеспечивали все функциональные потребности многоклеточных организмов в рамках незамкнутой системы кровообращения, из предшественников артериол мышечного типа произошло формирование и первичных полостных, клапанных насосов, каким является сердце. На разных ступенях филогенеза у животных таких сердец было несколько — “периферические” сердца. Все они генерировали электрические импульсы. Заметим, что на столь ранних ступенях филогенеза о функции локомоции — активного движения — речи вообще не шло. Со временем произошло образование замкнутой системы кровообращения и сформировалось сердце.

Гладкомышечные сократительные клетки артериол и артерий мышечного типа не имеют поперечной исчерченности, которая характерна для поперечнополосатых мышечных волокон, которые в миокарде ассоциированы в синцитий. Со временем, клетки стали многослойными и сокращались как единое целое по длине перистальтического насоса. Расположенные по спирали вокруг трубки из эндотелия гладкомышечные клетки при действии гуморального NO стали чередовать расслабление и сокращение, формируя волну перистальтики. Со вре-

менем при действии системного гуморального медиатора (как адреналин), все мышечные сосуды приобрели способность сокращаться вместе, изменяя объем пула внутрисосудистой жидкости, при этом образовался еще один, последний из локальных пулов межклеточной среды — пул внутрисосудистой жидкости, пул крови. При сокращении первичных гладкомышечных клеток монослой эндотелия также подвергался деформации; возможно, это и стало одной из причин того, что между клетками эндотелия и слоем гладкомышечных клеток сформировался гелеобразный гидрофильный слой протеогликанового матрикса.

Волнообразное сокращение гладкомышечных клеток может произойти только при условии, что эта система (эндотелий + протеогликановый матрикс + слой гладкомышечных клеток) будет фиксирована снаружи и сокращение не обернется скручиванием трубчатого насоса. Поэтому первичные перистальтические насосы были фиксированы к окружающим образованиям. Эта фиксация является основой того, что при расслаблении и последующем сокращении гладкомышечных клеток и изменении просвета, перистальтический насос сдвигается незначительно. В дальнейшем перистальтические насосы оказались плотно фиксированными в тканях за счет формирования адвентиции — наружного слоя стенки сосудов. Вазодилатацию артериол мышечного типа (да и артерий мышечного типа — таких, как коронарные) вызывает NO в ответ на введение ацетилхолина, и это происходит у всех позвоночных от форели до приматов и человека [29].

На более поздних ступенях филогенеза сформировалось и активированное сокращение гладкомышечных клеток уже более совершенных перистальтических насосов. Это произошло не на уровне локальной паракринной регуляции, а на этапе системной регуляции, хотя тоже гуморальными медиаторами — гормонами, в частности адреналином [18]. Гормоны как филогенетически более поздняя система централизованной гуморальной регуляции надстроена над филогенетически более рано сформированной паракринной гуморальной регуляцией. Гормоны сформировали свою систему сенсоров, рецепторов, посредников передачи гормонального сигнала в цитозоль и транспортных протеинов цитозоля [33]. Гормоны первыми стали регулировать не расслабление, а сокращение гладкомышечных клеток артериол и артерий мышечного типа. Можно полагать, что одной из функций адреналина при стрессе является быстрая адаптивная реакция в ответ на возможную потерю крови; эта жизненно важная реакция состоит в возможности быстро уменьшить объем сосудистого русла в случае кровопотери и сохранить в системе кровообращения гидравли-

ческое давление, достаточное для перфузии жизненно важных органов [19, 20].

Когда филогенетически более поздняя регуляция оказывает влияние на филогенетически более ранние процессы, она использует механизмы более ранней гуморальной регуляции. Так, если адреналин намерен инициировать вазоконстрикцию перистальтических артериол мышечного типа, они активируют синтез монослоем эндотелия более значительные количества эндотелина (иные изоформы пептида?) или повышает чувствительность гладкомышечных клеток к его действию. Можно полагать, что перистальтические насосы из физиологического состояния умеренного сокращения в состояние вазодилатации переводит фактор релаксации — NO, а в состояние полного сокращения — усиление секреции эндотелина эндотелием при действии адреналина. Можно полагать, что сочетанное физиологическое действие эндотелина и NO регулируют артериолы как перистальтический насос, а спазмирование артериол при активации синтеза эндотелина адреналином формирует иную функцию артериол — функцию артериального сфинктера. Организм использует эту функцию на более поздних ступенях филогенеза с целью в условиях стресса и физических нагрузок перераспределить потоки крови между отдельными тканями и органами.

На более поздних ступенях филогенеза сформировалась вегетативная нервная система — вначале парасимпатическая и позже — симпатическая [49], которая в отличие от гуморальной (эндокринной) стала регулировать те же перистальтические насосы, но уже с целью формирования региональных потоков гемолимфы и позже — крови для целей компенсации и адаптации целостного организма [6]. При этом на плазматической мембране гладкомышечных клеток сформировались специфичные системы восприятия нервного сигнала. Таким образом, на разных ступенях филогенеза природа сформировала три последовательные функционально разные системы регуляции перистальтических насосов — артериол (артерий) мышечного типа: локальную паракринную гуморальную регуляцию NO и эндотелином, системную гуморальную регуляцию *in vivo* гормонами и действие вегетативной нервной системы [32]. Все три системы функционируют сочетанно, но каждая из них надстроена над предыдущей и выполняет те функции, которые предписаны ей природой на разных ступенях филогенеза [44]. Это, несомненно, является отражением биологического принципа единой технологии становления в филогенезе функциональных систем [8].

Со временем все три системы стали функционировать сочетанно, и в регуляции перистальтических насосов с разными целями могут быть одновремен-

но задействованы как паракринные гуморальные медиаторы NO и эндотелин, так и системный гуморальный медиатор — адреналин [58]. При этом базальная регуляция метаболических процессов на уровне паракринных сообществ клеток, которые являются структурными и функциональными единицами всех органов, и которую осуществляют NO и эндотелин, более вероятно не подвержена влиянию ни эндокринной, ни вегетативной нервной системы [24]. Все механизмы прямой и обратной регуляции замыкаются в пределах паракринно регулируемого функционального сообщества клеток как структурной единицы будущих разных органов. Локальный характер этой гуморальной регуляции определяет и то, что все медиаторы, которые функционируют в рамках паракринно регулируемых сообществ клеток, имеют очень короткий период жизни и малое время проявления активности [47]. Это относится к NO, эндотелину, простациклину, тромбоксану, лейкотриену, гидроксид- и эпокси-производным арахидоновой эссенциальной жирной кислоты [13]. Гормональная регуляция может вовлекать перистальтические насосы в формирование патофизиологических состояний, в частности артериальной гипертензии, но она не в силах вмешаться в филогенетически ранее сформированную регуляцию и функцию. Так, в патогенезе артериальной гипертензии, инициированной глюкокортикоидами, наряду с изменением активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон, понижается и секреция клетками эндотелия и NO — фактора релаксации гладкомышечных клеток, однако эту реакцию осуществляют не физиологические, а патофизиологические или патологические факторы [48].

Дальнейшие исследования показали, что ослабление гладкомышечных клеток перистальтических насосов вызывает действие не одного фактора релаксации — NO, а его совместное действие с фактором гиперполяризации мышечных клеток, которым является простациклин, синтезированный из эссенциальной полиеновой жирной кислоты [58]. Имеются основания говорить, что филогенетически древняя система перистальтических насосов в форме артериол (артерий) мышечного типа функционирует у всех позвоночных, приматов и человека, осуществляя регуляцию метаболизма на уровне отдельных органов, регионов целостного организма *in vivo* и изменяя соотношение внутрисосудистого и внесосудистого пулов межклеточной среды [51]. Можно полагать, что перистальтические насосы — это гуморально регулируемые помпы, которые со временем превратились в артериолы мышечного типа и сформировали децентрализованную периферическую систему кровообращения. Именно периферическая регуляция кровообра-

щения призвана компенсировать все преходящие нарушения метаболизма и локальные очаги патологии, которые часто формируются в сообществах клеток, местных очагов воспаления (ворота инфекции) и начальных стадиях патологии отдельных органов [16]. Нарушение функции перистальтических насосов и компенсаторную реакцию артериол мышечного типа при локальных патологических процессах и выявляет функциональная проба, которую мы именуем эндотелий-зависимой вазодилатацией.

На более поздних ступенях филогенеза сформировался замкнутый круг кровообращения и произошло образование центрального многополостного, клапанного, электрически управляемого насоса — сердца. Если хорошо приглядеться, создается впечатление, что сердце — это до неузнаваемости измененный в филогенезе перистальтический насос. Какой была образована трехслойная структура артерий мышечного типа, такой на более поздних ступенях филогенеза сформировалась и структура миокарда. Каковыми в филогенезе были механизм спиралеобразного сокращения стенки мышечных артерий, таким же стали и механизмы сокращения миокарда. При этом сердце (центральный насос) оказалось встроенным в веками работающую систему кровообращения, сформированную многочисленными периферическими насосами. Естественно, что сердце оказалось “зависимым” от принципов регуляции той системы, членом которой оно стало и на принципах которой оно и было сформировано. Поэтому регуляция функций перистальтических насосов оксидом азота и эндотелином действует и в отношении артерий сердца. Сердце как филогенетически молодой орган кровообращения не в силах изменить функцию филогенетически более ранних перистальтических насосов; сердце призвано компенсировать периферическое кровообращение, когда для коррекции локально нарушенного метаболизма возможностей перистальтических насосов оказывается явно недостаточно. Можно обоснованно полагать, что в организме позвоночных, приматов и человека одновременно функционируют два насоса: (1) филогенетически более ранний, децентрализованный гуморальный периферический перистальтический насос в форме артериол (артерий) мышечного типа и (2) филогенетически более поздний, наиболее совершенный центральный, электрически управляемый полостной, клапанный насос — сердце.

Основная роль децентрализованных гуморальных перистальтических насосов состоит в том, что они, используя гидравлическое давление как физический фактор, обеспечивают основные процессы жизнедеятельности и функцию всех органов на ба-

зальном уровне. Кроме того, повышая гидравлическое перфузионное давление, перистальтические насосы регулируют (компенсируют) локальные нарушения метаболизма *in vivo* на ранних сроках их развития, начиная с процессов, локализованных в отдельных паракринно регулируемых сообществах клеток и далее — в отдельных органах. Когда усиления локальной гемодинамики оказывается недостаточно и компенсировать нарушение перфузии и метаболические нарушения не удастся, организм использует возможности центрального насоса, “рассматривая” повышение гидравлического давления как физический фактор компенсации нарушенного метаболизма. Однако в отличие от перистальтических насосов, сердце не может регулировать кровообращение локально, в одном месте, в одном органе и для нормализации местной перфузии оно увеличивает гидравлическое давление во всем локальном пуле внутрисосудистой жидкости, т. е. путем повышения артериального давления. В каком органе нарушены процессы метаболизма по причине локального развития гипоксии, для сердца не столь важно, и возникает вопрос, патология каких органов может инициировать повышение АД и к какому разделу клинической медицины более целесообразно отнести артериальную гипертонию. Мы полагаем, что артериальное давление является физическим фактором регуляции нарушенного метаболизма. Физическими факторами регуляции метаболизма *in vivo* являются: температура, гидравлическое давление, вероятно, гравитация и магнитные поля; определять последние факторы мы пока не умеем, однако меточувствительность пациентов в клинической практике является объективно установленной.

За исключением спорадических мутаций и врожденных ошибок метаболизма, основной причиной нарушения функции периферических насосов является разное по этиологии нарушение такой биологической функции как “чистота” межклеточной среды многоклеточного организма. Это происходит в результате накопления в среде эндогенных флогенов (инициаторов воспаления), макромолекул белка, которые при гибели клеток выходят в межклеточную среду и становятся биологическим “мусором”. Удалить “мусор” можно путем реализации неспецифичной, биологической реакции воспаления, формирования синдрома системного воспалительного ответа и последующего фагоцитоза флогенов оседлыми фагоцитами, макрофагами-мусорщиками [12]. На первых этапах воспаления флогены надо физиологично денатурировать; эту функцию совершают нейтрофилы путем секреции в межклеточную среду активных форм O_2^- главным образом, супероксида анионов (O_2^-). Однако физиологично денатурируя флогены, супероксид ани-

онов в межклеточной среде, в паракринно регулируемых сообществах клеток химически взаимодействуют с NO, образуя ионы пероксинитрита ($ONOO^-$), и не остается оксида азота, как фактора релаксации для инициирования вазодилатации гладкомышечных клеток артериол — перистальтических насосов. При отсутствии фактора релаксации артериолы мышечного типа принимают функциональное для них состояние умеренной вазоконстрикции. И чем число таких неработающих перистальтических насосов будет больше, тем выше станет периферическое сопротивление кровотоку. В этих условиях, руководствуясь проприоцептивной информацией с сенсоров метаболических процессов в тканях, сердце будет увеличивать гидравлическое давление в локальном пуле внутрисосудистой жидкости, т. е. повышать артериальное давление.

Когда мы, используя метод коронарографии или феномен постишемической вазодилатации плечевой артерии методом сонографии, определяем тест эндотелий-зависимой вазодилатации, мы оцениваем функцию периферических перистальтических насосов, функцию артериол мышечного типа. И часто, в случаях формирования в организме неясного по этиологии синдрома системного воспалительного ответа, эндотелий-зависимая вазодилатация, функция периферических насосов оказывается нарушенной и при пока неповышенных цифрах артериального давления. Однако независимо от локализации пока небольшого хронического, деструктивного, воспалительного процесса, нарушение функции периферических насосов является предшественником того, что далее в компенсаторный процесс будет вовлечен и центральный насос — сердце, которое будет повышать артериальное давление с целью компенсировать функцию периферических перистальтических насосов. Мы полагаем, что перистальтическими, периферическими насосами являются артериолы мышечного типа. Однако в тесте эндотелий-зависимой вазодилатации мы измеряем изменение просвета отнюдь не артериол, а брахиальной и коронарной артерий, при втором методе — в ответ на активацию ацетилхолином синтеза эндотелием NO как фактора релаксации. Это дает основание полагать, что свойствами перистальтических насосов обладают все артерии мышечного типа, и что систолу левого желудочка сопровождает волна перистальтики, которая продолжается на всем протяжении сосудистого русла, образованного артериями мышечного типа. Все наши представления мы выносим на обсуждение биологов, физиологов и кардиологов, ибо только в спорах рождается истина.

Литература

- Ванин А.Ф. // Биохимия. — 1998. — Т. 63. — Вып. 7. — С. 867 — 869.
- Гродницкий Д.Л. // Успехи совр. биологии. — 2000. — Т. 120. — № 4. — С. 323 — 328.
- Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. // Биохимия. — 2000. — Т. 65. — Вып. 4. — С. 485 — 503.
- Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В. // Биохимия. — 2007. — Т. 72. — Вып. 2. — С. 158 — 174.
- Проссер Л. Сравнительная физиология животных. Изд-во "Мир", Москва. 1978. С. 286— 319.
- Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С. // Успехи совр. биологии. — 2005. — Т. 25. — № 1. — С. 41 — 65.
- Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. Москва. "Наука". 1998. С. 3 — 156.
- Салтыков А.Б. // Успехи совр. биологии. — 2007. — Т. 127 — № 5. С. 435 — 444.
- Тимофеев-Рессовский Н.В. // Философия и теория эволюции. М. "Наука", 1974. С. 114 — 120.
- Титов В.Н. // Клин. лаб. диагностика. — 2007. — № 2. — С. 23 — 39.
- Титов В.Н. // Первичный и вторичный атеросклероз. Атероматоз и атеротромбоз. 2008. Тверь. "Триада". — С. 19 — 38
- Титов В.Н. // Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. 2008. Тверь. "Триада".
- Титов В.Н., Лисицын // Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина. Тверь. "Триада". 2006. — С. 559 — 580.
- Уголев А.М. // Естественные технологии биологических систем. Л. Наука. 1987.
- Allen T., Iftinca M., Cole W.C. et al. // J. Physiol. — 2002. — Vol. 545. — P. 975 — 986.
- Alves J.D., Clapp B.R., Stidwill R. et al. // Atherosclerosis. — 2006. — Vol. 185. — P. 246 — 253.
- Barth E., Rademacher P., Thiernemann C. et al. // Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 34. — P. 307 — 313.
- Bridgham J.T., Carroll S.M., Thornton J.W. // Science. — 2006. — Vol. 312. — P. 97 — 101.
- Castellano M., Rizoni D., Beschi M. et al. // J. Hypertens. — 1995. — Vol. 13. — P. 1153 — 1161.
- Chen J.X., Ma S.X. // J. Altern. Complement. Med. — 2005. Vol. 11. — P. 423 — 431.
- Cheng C., van Haperen R., de Waard M. et al. // Blood. — 2005. — Vol. 106. — P. 3691 — 3698.
- Collier J., Vallance P. // Brit. J. Pharmacol. — 1989. — Vol. 97. — P. 639 — 641.
- Conklin J.L., Christensen J. // Annu. Rev. Med. — 1994. — Vol. 45. — P. 13 — 22.
- Cui J., Zhang R., Wilson T.E. et al. // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2003. — Vol. 285. — P. 2105 — 2110.
- Esper R.J., Nordaby R.A., Vilarino J.O. et al. // Cardiovasc. Diabetol. — 2006. — Vol. 5. — P. 4.
- Feletou M., Busse R., Edwards G. et al. // Med. Sci. — 2003. — Vol. 19. — P. 1242 — 1250.
- Furchgott R.F., Khan M.T., Jothianandan D. // Thromb. Res. — 1987. — Vol. 7. — P. 5.
- Furchgott R.F., Zawadzky J.V. // Nature. — 1980. — Vol. 288. — P. 373 — 376.
- Gamperl A.K., Pinder A.E., Grant R.R. // J. Exp. Biol. — 1994. — Vol. 193. — P. 209 — 232.
- Gruetter C.A., Gruetter D.Y., Lyon J.E. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1981. — Vol. 219. — P. 181 — 186.
- Gruetter C.A., Kadowitz P.J., Ignarro L.J. // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1981. — Vol. 59. — P. 150 — 156.
- Hansen J., Jacobsen T.N., Victor R.G. // Hypertension. — 1994. — Vol. 24. — P. 439 — 444.
- Hood L., Heath J.R., Phelps M.E. et al. // Science. — 2004. — Vol. 306. — P. 640 — 643.
- Hu P., Greendale C.A., Palla S.L. et al. // Atherosclerosis. — 2006. — Vol. 185. — P. 347 — 352.
- Kuprijanov V.V. // Gegenbaurs. Morphol. Jahrb. — 1990. — Vol. 136. — P. 201 — 217.
- Kytzia A., Korth H.G., de Groot H. et al. // Org. Biomol. Chem. — 2006. — Vol. 4. — P. 257 — 267.
- Leffer A.M., Murohara T. // Intern. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 50. — P. 239 — 242.
- Lindqvist M., Melcher A., Hjemdahl P. // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2004. — Vol. 287. — P. 2309 — 2315.
- Lippton H.L., Gruetter C.A., Ignarro L.J. et al. // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1982. — Vol. 60. — P. 68 — 75.
- Munoz-Chapuli R., Carmona R., Guadix J.A. et al. // Evol. Dev. — 2005. — Vol. 7. — P. 351 — 354.
- Mustafa T., Agnisola C., Hansen J.K. // J. Comp. Physiol. — 1997. — Vol. 167. — P. 98 — 104.
- Noris M., Morigi M., Donadelli R. et al. // Circ. Res. — 1995. — Vol. 76. — P. 536 — 543.
- Ortega J., Vila J.M., Mauricio M.D. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 152. — P. 551 — 556.
- Rascado R.R., Bendhack L.M. // Vascul. Pharmacol. — 2005. — Vol. 42. — P. 63 — 68.
- Rees D.D., Palmer R.M., Moncada S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1989. — Vol. 86. — P. 3375 — 3378.
- Ricciardolo F.L.M., Sterk P. J. et al. // Physiol. Rev. — 2003. — Vol. 84. — P. 731 — 965.
- Sander M., Hansen J., Victor R.G. // Hypertension. — 1997. — Vol. 30. — P. 64 — 70.
- Saruta T. // Hypertens. Res. — 1996. — Vol. 19. — P. 1 — 8.
- Shigei T., Tsuru H., Ishikawa N. et al. // J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 87. — P. 253 — 260.
- Teng B., Murthy K.S., Kuemmerle J.F. et al. // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 275. — P. 342 — 351.
- Toda N., Okamura T. // Pharmacol. Rev. — 2003. — Vol. 55. — P. 271 — 324.
- d'Uscio L.V., Baker T.A., Mantilla C.B. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2001. — Vol. 21. — P. 1017 — 1022.
- Vapaatalo H., Mervaala E. // Med. Sci. Monit. — 2001. — Vol. 7. — P. 1075 — 1085.
- Verma S., Anderson T.J. // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 546.
- Vila E., Salasces M. // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2005. — Vol. 288. — P. 1016 — 1021.
- Wanby P., Teerlink T., Brudin L. et al. // Atherosclerosis. — 2006. — Vol. 185. — P. 271 — 277.
- Wierzbicki A.S., Solomon H., Lumb P.J. et al. // Atherosclerosis. — 2006. — Vol. 185. — P. 421 — 425.
- Xu S., Guo S., Jiang X. et al. // Neurosci. Lett. — 2005. — Vol. 383. — P. 231 — 235.
- Yamazaki J., Kitamura K. // J. Physiol. — 2001. — Vol. 536. — P. 67 — 78.

Поступила 30/01-2008

СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Ахметзянова Э.Х., Алтынбаева Г.Р., Бакиров А.Б.

Башкирский государственный медицинский университет— кафедра терапии последипломного образования; Республиканская клиническая больница, Уфа.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов прогрессирования хронических заболеваний почек. Хроническая болезнь почек (chronic kidney disease) — это наличие повреждения почек или снижение уровня функции почек в течение трех месяцев или более, независимо от диагноза; стадии болезни зависят от выраженности снижения функции почек [58]. Распространенность АГ при заболеваниях почек превышает аналогичный показатель в популяции в 2 — 3 раза [2] и зависит от нозологической формы, развития почечной недостаточности, возраста больных [2, 13]. Почечная гипертензия — самая большая группа среди вторичных гипертензий [48]. Артериальная гипертензия встречается при хроническом гломерулонефрите (ХГ) до 60 — 70 % случаев, реже — при тубулоинтерстициальном нефрите 35 % [24, 36, 92], у больных почечнокаменной болезнью в 18,3 % [87]. По мере снижения функции почек частота АГ резко возрастает, достигая 85 — 90 % в стадии почечной недостаточности, вне зависимости от нозологии почечного процесса [1], а прогрессирование хронических заболеваний почек неизбежно ведет к увеличению числа больных, получающих заместительную почечную терапию [56].

При заболеваниях почек развитие АГ редко можно объяснить одним единственным механизмом. Как правило, имеет место, сочетанное воздействие нескольких факторов. Возникновение АГ на любом этапе почечного заболевания резко ухудшает прогноз болезни, ускоряя прогрессирование почечной недостаточности. Во-первых, АГ приводит к снижению кровоснабжения почек и развитию ишемии; последняя сопровождается активацией почечной ренин-ангиотензиновой системы и еще большим снижением почечных функций. Во-вторых, системная АГ вызывает нарушение внутрпочечной гемодинамики — повышение давления внутрпочечных капилляров и гиперфильтрацию. Последние два фактора считают ведущими причинами неиммунного прогрессирования почечной недостаточности [2].

Наряду с общими изменениями существуют выраженные нозологические особенности, обуславливающие характер течения почечной гипертензии при различных вариантах патологии почек [1, 21]. При хроническом гломерулонефрите выражены из-

менения ренин-ангиотензиновой системы и простагландиновой системы. На первый план выходят повреждения базальной мембраны клубочков (чаще иммунокомплексного генеза), активация мезангиоцитов и повышение объема внеклеточной жидкости. Активация юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) обусловлена ишемией почек в связи с поражением клубочков и повышением тонуса симпатической нервной системы. При хроническом пиелонефрите патогенез изменений эндокринной системы почек имеет свои особенности. Под действием бактериального эндотоксина и клеток воспалительного инфильтрата развиваются дистрофические и некротические изменения интерстициальных клеток мозгового вещества, канальцев и собирательных трубок, это сопровождается повреждением простагландинового аппарата почки. Склероз медуллы и очаговый склероз коркового вещества приводит к выключению ряда нефронов, что также уменьшает количество синтезируемых простагландинов, кининов и ренина. Компенсаторно развивается гиперплазия ЮГА сохранных клубочков, активация РАС почек, но простагландин-кининовая система не обладает запасом компенсации, что и определяет развитие АГ. Степень активации ЮГА у больных пиелонефритом ниже, чем при хроническом гломерулонефрите [1, 21], что, возможно, определяет различия частоты регистрации АГ при данных заболеваниях.

Различие частоты регистрации АГ зависит не только от нозологии ХЗП, но также и от морфологического варианта хронического гломерулонефрита. Исследования И.М. Кутыриной с соавт. подтвердили зависимость частоты АГ от морфологического варианта нефрита с преобладанием форм, сопровождающихся активным иммунным воспалением и выраженными склеротическими изменениями [3]. Б.Р. Джаналиев с соавт., по данным биопсийного материала почек нефрологических больных, установил, что только при минимальных изменениях не регистрировались клинические варианты, связанные с гипертензией.

Снижение функции почек сочеталось с достоверным повышением распространенности АГ — с 72,1 до 90,1 %. Контроль АГ (АД менее 140/90) при хроническом гломерулонефрите достигается только в половине случаев (55,4 %) [2]. По данным

М. Швецова и С. Мартынова, среди больных хроническим гломерулонефритом с АГ уровень АД менее 125/75 мм рт.ст., рекомендованный больным с выраженной протеинурией, отмечался только у 4 % пациентов [55].

АГ при хроническом гломерулонефрите значительно ухудшает прогноз болезни как ведущий фактор прогрессирования почечной недостаточности [23, 76]. Степень снижения функции почек — важный фактор учащения АГ [2], но обращает на себя внимание и высокая частота АГ у лиц с хроническим гломерулонефритом без нарушения выделительной функции почек. По мнению И.М. Кутыриной и А.А. Михайлова, “между характером поражения почек и выраженностью почечной АГ нет строго параллелизма, хотя обострение хронического гломерулонефрита, развитие нефросклероза чаще сопровождаются нарастанием гипертонии” [23, 38].

В то же время при некоторых состояниях выделяют особенности нефрогенной АГ. Например, характерной чертой АГ при ишемической болезни почек является резистентность ее к терапии и преимущественно систолический характер, что может рассматриваться, по мнению Н.А. Мухина с соавт., в качестве маркера ишемической болезни почек [15]. Cutler J.A. et al. считает, что систолическое АД — один из наиболее достоверных прогностических признаков, свидетельствующих о возможности тяжелых поражений почек [68].

Систолическое и диастолическое АД у больных нефрогенной АГ анализируют в настоящее время раздельно [5]. Например, в отчете по данным регистра Российского диализного общества: систолическое АД в условиях программного гемодиализа к декабрю 2003 г. было ниже 140 мм рт. ст. у 34,2 % больных, диастолическое — ниже 90 мм. рт. ст. — у 54,1 % пациентов. При хронических заболеваниях почек не определяют степени АГ согласно ВОЗ/МОАГ (1999), ВНОК (2004), которые используются для оценки больных гипертонической болезнью [3, 46]. Некоторые авторы ставят вопрос о необходимости определять степень АГ и при нефрогенной гипертонии [4].

Суточное мониторирование АД (СМАД) стало одним из важнейших достижений в кардиологии, хотя использование этого метода в клинической практике на сегодняшний день далеко от оптимального [37]. Работы по СМАД при заболеваниях почек недостаточно представлены в литературе, посвящены различным состояниям (гемодиализу, гломерулонефриту, нефропатии (Ig A) или изменениям у детей [8, 10, 25, 26, 51, 59, 61, 69, 74, 78].

Современные рекомендации по контролю АД основаны на измерениях этого показателя в условиях относительного покоя. Традиционные

разовые измерения не всегда отражают истинное АД, оставляя открытым вопрос о корректности диагностики повышения АД [16, 17], поэтому современным методом адекватной оценки изменений артериального давления у больных с артериальной гипертензией является СМАД, которое позволяет выявлять индивидуальные особенности циркадных колебаний давления. За два десятилетия широкого клинического применения СМАД стало одним из важнейших достижений в кардиологии, особенно в области ведения больных с артериальной гипертензией. СМАД позволяет по-новому интерпретировать суточные колебания АД и контролировать эффективность антигипертензивной терапии, что в конечном итоге должно привести к снижению частоты развития осложнений и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди больных АГ [18]. Признанием высокой клинической ценности этого метода явилось его включение в последние международные рекомендации по ведению больных с АГ [7, 19, 33, 41]. СМАД уже включено в последние российские [43] и международные рекомендации по ведению больных с артериальной гипертензией [2, 8, 47, 48]. На сегодняшний день продолжают разрабатываться нормативные показатели [63] и схемы анализа данных СМАД [2, 40, 45, 47, 48]. По мнению М. Швецова и С. Мартынова, можно ожидать, что мониторирование АД будет шире использоваться для контроля антигипертензивной терапии хронических заболеваний почек и будут определены целевые цифры АД, полученного этим методом [55].

Нормальным уровнем АД предлагается считать среднесуточное — менее 135/85 мм рт. ст., ориентировочные границы АД в зависимости от периодов бодрствования и сна предложены для оптимального, нормального и повышенного давления [86]. Учитывая, что офисным значениям АД 140/90 мм рт.ст. соответствуют среднесуточные показатели — 125/80 мм рт.ст., последние используются как пороговые значения для диагностики АГ [43, 44, 63]. Для среднесуточных значений предложен уровень 129/84 мм рт.ст. [63], но пороговые значения для дня и ночи установить сложнее, поскольку они существенно зависят от поведения человека [44].

Согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии [86] заключение должно содержать информацию об основных показателях (среднесуточное, дневное и ночное систолическое и диастолическое АД, график). Показатели, рассчитываемые по итогам суточного мониторирования, подразделяют на три класса: подтвержденные популяционными и проспективными исследованиями и получившими одобрение на согла-

сительных конференциях по СМАД; подтвержденные в клинко-физиологических и/или единичных проспективных исследованиях и некоторых национальных рекомендациях по СМАД; выявленные в научных медицинских исследованиях [45].

К первому классу отнесли только величины средних значений АД в дневное, ночное время и за сутки, в меньшей степени — суточный ритм АД, ко второму классу — индекс времени, вариабельность АД и пульсовое АД. К перспективным показателям третьего класса относят модификации показателей нагрузки давлением, вариабельности и утренней динамики АД, комбинированные показатели АД и частоты сердечно-сосудистых сокращений (ЧСС), спектральные характеристики суточного профиля АД и ЧСС [86].

Возможность изучения нарушений суточного ритма АД при вторичной гипертензии продемонстрировал Lemmer et al. на экспериментальной модели крыс с первичной и вторичной гипертензией [69].

При анализе данных СМАД установлено, что суточные колебания АД имеют двухфазный ритм [90]. Выделяют основные типы суточного ритма АД “dipper” с нормальным снижением АД в ночное время ($10\% \leq \text{СИ} \leq 20\%$), “non-dipper” с недостаточным ночным снижением АД ($0 \leq \text{СИ} < 10\%$), “night-peaker” с гипертензией в ночное время ($\text{СИ} < 0$), “over-dipper” больные с чрезмерным снижением АД ночью ($20\% < \text{СИ} < 22\%$) [16, 17, 40, 49]. Ночное снижение АД и суточный индекс (перепад “день — ночь”) имеют криволинейную взаимосвязь с возрастом [85], отношение “день — ночь” зависит от уровня АД меньше в сравнении с ночным падением давления, поэтому предпочтителен для оценки суточного индекса [85]. Суточный ритм значительно меняется в сторону недостаточного снижения в ночное время при синдроме злокачественного течения АГ, вазоренальной гипертензии, хронической почечной недостаточности [23, 42].

В ранних исследованиях, когда впервые было обнаружено, что нарушение суточного ритма АД чаще встречается у больных со вторичными формами АГ, предполагалось, что этот показатель может служить эффективным критерием при дифференциальной диагностике некоторых вторичных форм АГ и гипертензионной болезни. В последующем это положение не подтвердилось, поскольку нарушение суточного ритма артериального давления обнаруживается у значительной части больных гипертензионной болезнью [19, 50]. По данным некоторых авторов, недостаточное ночное снижение АД взаимосвязано с увеличением поражения органов мишеней. При наличии почечной недостаточности у больных с недостаточным ночным снижением

ДАД отмечалось более выраженное ухудшение почечной функции, чем в группе больных “dipper” [31, 82, 100]. Нарушения суточного ритма АД, возможно, более важны для формирования гипертрофии левого желудочка, чем среднесуточные значения давления при мониторинговании [31]. Ряд исследователей рассматривают нарушенный суточный ритм АД в качестве самостоятельного неблагоприятного прогностического фактора. Люди с недостаточным снижением АД в ночное время имеют повышенный риск цереброваскулярных или кардиоваскулярных осложнений в сравнении с лицами с суточным ритмом “dipper” [100]. Показано, что чрезмерное снижение АД в ночное время увеличивает поражение головного мозга, поэтому у больных преобладает церебральная симптоматика [82]; у пациентов с недостаточным снижением АД в ночные часы и ночной гипертензией преобладает кардиальная симптоматика [16]. По данным некоторых авторов, нарушения суточного ритма с недостаточным снижением АД в ночное время ассоциируются и с выраженностью микроальбуминурии — наиболее раннего маркера поражения почек [54].

Ряд исследователей критически относятся к показателю степени ночного снижения АД в связи с низкой ее воспроизводимостью и чувствительностью к качеству сна, выбранным интервалам времени для оценки ночного АД, степени активности в дневное время [2]. Вместе с тем некоторые исследователи считают, что степень ночного снижения (СНС) АД достаточно хорошо воспроизводится, включая ночные часы. Л. И. Ольбинская и соавт. отмечают хорошую воспроизводимость количественных и ритмических характеристик АД и частоты сердечно-сосудистых сокращений [40].

Нарушение суточного ритма выявляют при многих заболеваниях и синдромах [39, 52, 71, 57, 66, 61]. Еще в 80-х годах проведено исследование суточного профиля АД при первичном альдостеронизме, в 90-х годах при беременности [57], почечной недостаточности [66]. Ночное снижение АД бывает уменьшенным при заболеваниях, которые вызывают увеличение жидкого объема, такие как первичный альдостеронизм [71], токсикоз беременных [57] и почечная недостаточность [66]. Ночная гипертензия или недостаточное ночное снижение АД чаще выявляется при IgA-нефропатии [61].

Csiky et al. (1999) предполагают, что недостаточное снижение ночного АД способствует прогрессированию нефропатии [61]. При анализе показателей суточного мониторингования АД 126 больных с IgA нефропатией 71 из них с АГ принимали монотерапию ингибиторами АПФ или в комбинации с антагонистами кальция. Авторы считают, что ингибиторы АПФ и антагонисты кальция лучше влияют

на дневные значения, чем на ночную гипертензию. Тип суточного ритма “dipper” регистрировался в 82 % случаев при нормальном АД у этих больных и только в 7 % случаев при АГ. Rahman et al. (2005) показали, что у 59 больных, находящихся на программном гемодиализе, чаще регистрируется нарушение суточного ритма АД типа “non-dipper” [99]. С.А. Игнатенко с соавт. у 20 больных хроническим гломерулонефритом и у пациентов с нормальной функцией почек выявили ритм “non-dipper”, а у пациентов со сниженной функцией — “night-peak-er” [51]. Следует отметить, что в исследовании было небольшое количество больных, а тип “night-peak-er” зарегистрирован только у 3 больных. Бургал Айман при исследовании 61 ребенка с гломерулонефритом установил, что для смешанной формы гломерулонефрита типичны варианты ритма АД “non-dipper” и “night-peak-er”, при нефротической и гематурической формах — “over-dipper” [8]. Н.В. Мосина и соавт. считают, что только при сочетании достаточной степени ночного снижения АД и достижении целевых уровней АД возможно замедление темпов прогрессирования хронической почечной недостаточности [35]. Достаточно сложно сравнивать результаты, полученные исследователями, вследствие небольшого количества наблюдаемых больных, а также различий в возрастном составе и причинах хронических болезней почек.

СМАД является единственной неинвазивной методикой, обеспечивающей измерение АД во время сна. Мнения о важности ночной гипертензии оставались достаточно противоречивыми, но данные последних лет подтвердили, что отсутствие адекватного ночного снижения АД в ночные часы (“non-dipper”) является мощным независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Установлена линейная взаимосвязь между смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и степенью снижения АД в ночные часы. В целом каждое увеличение соотношения день/ночь (для систолического и диастолического АД) на 5 % ассоциировалось с увеличением риска смерти на 20 %, причем это соотношение сохранялось даже в тех случаях, когда средние за 24 часа значения АД не превышали норму (135/80 мм рт. ст.). Кроме того, показано, что отсутствие адекватного снижения АД в ночные часы ассоциируется с повышенной вовлеченностью в патологический процесс органов-мишеней и может быть полезным (хотя и не специфическим) индикатором вторичных форм АГ [45].

Нарушенная динамика вариабельности суточного ритма — важный показатель сердечной и общей смертности, так как взаимосвязан со снижением функции почек. Суточный ритм АД считают важ-

ным фактором влияния на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и общую смертность, так как нарушение ритма АД взаимосвязано со снижением функциональной способности почек и изменениями структуры и функции левого желудочка. По мнению Covic et Goldsmith, нарушение суточного ритма может быть связано с функциональными изменениями барорефлексов с аорты и каротидных артерий вследствие уремии [67]. Среди всех параметров суточного мониторирования АД у больных с заболеваниями почек степень ночного снижения АД (суточный индекс) — наиболее обсуждаемый показатель. М. Швецов и С. Мартынов предлагают внести степень ночного снижения АД в целевые показатели для лечения больных хроническими заболеваниями почек [55].

До настоящего времени в литературе дискутируется вопрос о том, какой показатель суточного профиля АД наиболее тесно связан с поражением мозга, сердца, почек, сосудов, что значимее дневной уровень или ночной уровень АД.

Важность ночного и дневного давления для поражения органов — мишеней различается у мужчин и женщин [73]. У женщин сердечно-сосудистая смертность была выше при типе суточного ритма “dipper” в сравнении с типом “non-dipper”, у мужчин такой взаимосвязи не определялось [64].

В формирование суточного ритма АД вовлечен ряд нейрогуморальных механизмов, которые являются регуляторами сердечно-сосудистой системы (аргинин, вазопрессин, соматотропин, инсулин, адренотропный гормон и т. д.) [22]. Многие исследователи признают изменение общего периферического сопротивления (ОПС) главным фактором, определяющим выраженность ночного снижения АД. Предполагается возможность и других влияний на суточный ритм АД и ЧСС. Роль центральных механизмов в поддержании нормального суточного ритма АД косвенно подтверждается и его утратой у больных, перенесших инсульт [16, 17].

Артериальное давление изменяется в течение суток, в настоящее время отсутствуют единые взгляды на механизмы регуляции и формирования суточной динамики показателей кровообращения [14], большое значение придают вариабельности АД, которая считается перспективным показателем [45, 88, 93]. В формировании долговременной вариабельности АД принимает участие многоконтурная система регуляции давления, включающая центральную и периферическую нервную системы, существенное влияние оказывают баро- и хеморецепторы [14, 16]. Вариабельность АД состоит из ритмических и неритмических колебаний, что в спектральном анализе регистрируется в виде пиков и широкой полосы, соответственно. Выявлена обратная связь

между вариабельностью АД и ЧСС у людей (за счет влияния барорефлекса) в течение суток, а также отдельно в дневное и ночное время [99]. Laitinen T. et al. считают, что симпатовагальный баланс в кардиоваскулярной регуляции — решающий фактор вариабельности АД [97]. Кроме того, возраст, пол, индекс массы тела и систолическое АД вносят свой вклад в вариабельность давления. Гормональная активность (концентрация в плазме адреналина и норадреналина, активность ренина) с вариабельностью АД не взаимосвязана [97]. Вариабельность АД в дневное время положительно коррелирует с двигательной активностью. У здоровых уровень и вариабельность АД уменьшается в период медленного сна [98].

M. Kikuya et al. в исследовании Ohasama выявили взаимосвязь увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при увеличении вариабельности САД в дневное время; подобная тенденция наблюдалась для дневного ДАД и для ночного АД (систолического и диастолического АД) [88].

Единичные авторы показали значение вариабельности для больных с заболеваниями почек. Увеличение индекса вариабельности давления у больных хроническим гломерулонефритом с почечной недостаточностью свидетельствует о высокой вероятности развития сосудистых катастроф [51], которые могут быть связаны с существенным увеличением частоты атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с повышенной вариабельностью АД [45].

Увеличение вариабельности АД при артериальной гипертензии — независимый фактор риска поражения органов-мишеней [93, 72]. Вариабельность САД — сильный предсказатель фактора риска атеросклероза каротидных артерий [72], вариабельность САД в дневное время — лучший показатель для предсказания утолщения стенки интимы сосуда. Увеличение вариабельности САД днем ассоциируется с увеличением относительного риска развития раннего атеросклероза и кардиоваскулярных событий.

Информация, полученная в результате проведения СМАД, не заменяет собой данные стандартного клинического измерения АД [16, 17], но может рассматриваться как дополнительные клинические сведения, поскольку имеются многочисленные данные о более тесной корреляции между степенью поражения органов-мишеней при АГ и данными СМАД по сравнению с разовыми измерениями [14, 16, 17, 19]. F. N. Uzdemirli et al. метод СМАД оценивают как более чувствительный в сравнении с клиническим АД для диагностики лиц с АГ [65]. Эти авторы при отборе потенциальных доноров почки для трансплантации методом СМАД в группе лиц с нормаль-

ным клиническим давлением выявляли пациентов с гипертензией, а среди лиц с пограничной и мягкой АГ выявляли здоровых.

Накоплены многочисленные доказательства того, что значения СМАД более точно отражают характер изменений массы миокарда левого желудочка. Это предположение находит подтверждение в целом ряде исследований [16, 17, 20, 30]. G. Mancina et al. продемонстрировали незначительную зависимость или отсутствие связи между показателями уровня АД при обычном измерении и степенью регресса гипертрофии левого желудочка, однако связь явно прослеживалась с показателями СМАД [32]. Отсутствие снижения АД в ночные часы является более точным прогностическим фактором гипертрофии левого желудочка [32].

Многие факторы влияют на артериальное давление. Возраст, пол пациента, индекс массы тела и курение достоверно влияют на показатели СМАД [63, 94].

С возрастом показатели СМАД так же, как и клиническое АД, увеличиваются у мужчин и у женщин [63]. У мужчин системное сосудистое сопротивление положительно коррелировало с дневным и ночным систолическим и диастолическим АД; сердечный выброс отрицательно коррелировал только с дневным диастолическим АД (ДАД). У женщин взаимосвязей между гемодинамическими параметрами и данными СМАД не выявлено [60].

В большинстве работ артериальная гипертензия оценивается по индексам нагрузки давления и времени [28, 29, 45], реже используются индексы времени и площади [34]. Индекс времени относится ко второму классу показателей (подтвержденных в клинко-физиологических и/или единичных проспективных исследованиях и некоторых национальных рекомендациях по СМАД). Использование двойного произведения для оценки нагрузки давлением можно найти в рекомендациях Л. И. Ольбинской с соавт. [40], этот показатель используется в единичных работах, посвященных собственно АГ [14, 19, 80]. А.В. Гринчук и А.А. Дзизинский (2001) у 20 больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита нагрузку давлением оценивали отдельно по временному индексу систолического и диастолического АД [11]. В работе Бургала Айман выявлена взаимосвязь индексов площади и времени гипертонии с выраженностью фибропластических изменений в почечной ткани у детей с гломерулонефритом [8].

Утренний подъем АД определяют в первые два часа после подъема [53], в период с 4 до 10 утра (30), с 6 до 10 часов [16, 17], как разницу между максимальным утренним и минимальным ночным

АД [40]. К. Kario et al. при длительном наблюдении выявили положительную корреляционную связь между частотой мозговых инсультов и величиной утреннего подъема АД, при этом степень повышения утреннего давления не зависела от уровня среднесуточного АД и ряда других показателей. По мнению авторов, этот показатель является независимым и прогностически значимым фактором в развитии мозговых осложнений [81]. Величина утреннего подъема АД не зависит от тяжести АГ и ее продолжительности [53]. Отмечена умеренно выраженная положительная корреляционная связь между величиной утреннего подъема и возрастом больного. Утренний подъем АД имеет самостоятельное значение как независимый фактор [53, 81]. Большой вклад в повышение утреннего подъема АД вносят именно повышенные значения утреннего подъема АД, а не снижение ночного [53]. По данным А.В. Гринчук и А.А. Дзизинского, у больных хроническим гломерулонефритом основная масса краткосрочных колебаний АД зарегистрирована в ранние утренние часы, а также поздние ночные часы [12].

Сложность оценки взаимоотношения ЧСС и АД может быть связана с отсутствием нормативов ЧСС. По мнению В. Waebler, полностью отсутствуют какие-либо международные рекомендации по измерению ЧСС, что вынуждает в повседневной клинической практике пользоваться значениями ЧСС, измеренной в состоянии покоя в условиях клинического отделения [9]. ЧСС может рассматриваться как фактор, предшествующий развитию артериальной гипертензии, показана линейная зависимость между ЧСС и систолическим АД. Клиническая ЧСС в покое значимо коррелирует с уровнем АД, эта связь более выражена у мужчин и лиц европейского происхождения [89, 102]. Большая ЧСС в покое ассоциируется с повышенным риском развития гипертензии, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью [96]. Единичные авторы исследовали активность вегетативного отдела нервной системы у больных хроническим гломерулонефритом: при спектральном и временном анализе сердечного ритма выявлены лабильные периоды в течении нефрогенной артериальной гипертензии [11].

Имеются разные суждения о превосходстве СМАД над клиническим давлением и важности дневного или ночного АД [73, 80]. СМАД теснее коррелирует с поражением органов-мишеней при артериальной гипертензии и прогнозом при сравнении с клиническим АД [43, 62, 81, 82] — в частности, средние значения и вариабельность прямо взаимосвязаны с поражением органов — мишеней [70, 79]. Частота мозговых инсультов взаимосвязана с величиной утреннего подъема АД [81], значения

пиков и провалов являются индикатором регрессии индекса массы миокарда левого желудочка [79]. Преимущества СМАД (по сравнению с обычными методами) не зависят от того, оцениваются ли средние значения, полученные при регистрации АД днем или ночью [82], хотя некоторые авторы взаимосвязь показателей СМАД с прогнозом обнаружили только у женщин [64], другие изучали прогностическое значение СМАД при рефрактерной гипертензии [91].

Кардиоваскулярный риск прямо и независимо взаимосвязан со среднесуточным систолическим, диастолическим и пульсовым АД, но имеет обратную связь со степенью ночного снижения АД; также кардиоваскулярный риск ассоциируется с разницей между значениями СМАД и офисным АД [101].

По мнению R. H. Fagard, сила взаимосвязи массы миокарда левого желудочка с показателями СМАД увеличивается с нарастанием количества измерений [73]; подобная тенденция наблюдается и для клинического давления, но если количество клинических измерений составляют уже 10, только диастолическое АД становится более информативным в сравнении с клиническим АД. Масса и толщина стенки левого желудочка лучше коррелируют с дневным, чем с ночным АД только при раздельном анализе данных мужчин и женщин. Таким образом, при увеличении количества клинических измерений АД усиливается взаимосвязь этого показателя с массой миокарда и толщиной стенки левого желудочка [73].

Вместе с тем в литературе имеются данные об отсутствии достоверной взаимосвязи между степенью ночного снижения АД и состоянием миокарда левого желудочка. Выявлена достоверная корреляция с ММЛЖ только дневных значений АД [73]. Работа Ohkubo T. et al. по рекомендациям значений АД при СМАД, основанных на прогностических критериях показала, что при давлении более 134/79 мм рт. ст. увеличивается риск кардиоваскулярной смертности; АД менее 119/64 мм рт. ст. увеличивает риск смертности, не связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями [95].

Таким образом, СМАД эффективно используется в клинической практике, однако в нефрологии этот метод применяется недостаточно. В научной литературе чаще обсуждается значение степени ночного снижения АД, для больных с заболеваниями почек практически не оценена значимость таких показателей, как площадь нагрузки систолического и диастолического АД, двойное произведение, вариабельность и утренний подъем АД, не определена взаимосвязь этих показателей со стадией хронической болезни почек и степенью АГ.

Литература

- Абрарова, Э.Р., Косорукова Н.Н. Некоторые вопросы лечения нефрогенной артериальной гипертензии // *Терапевтический архив*. - 1996. - № 6. - С. 77-82.
- И.М. Кутырина, С.А. Мартынов, М.Ю. Швецов и др. Артериальная гипертензия при хроническом гломерулонефрите: частота выявления и эффективность лечения // *Терапевтический архив*. - 2004. - № 9. - С. 10 - 15.
- Артериальная гипертензия. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного общества по Артериальной Гипертензии (МОАГ) / Под ред. Р.Г. Оганова и др. - М., 1999. - 18 с.
- Ахметзянова, Э.Х. Вопросы дифференциальной диагностики артериальной гипертензии в структуре классификаций и терминологии // *Российский кардиологический журнал*. - 2006. - № 2. - С. 83-87.
- Бикбов, Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2003 гг. // *Нефрология и диализ*. 2005. - Т.7. - № 3. - С. 204-265.
- Бикбов, Б.Т., Томилина Н.А. Значение способа индексации массы левого желудочка для отдаленного прогноза выживаемости больных на программном гемодиализе // *Нефрология и диализ*. - 2005. - Т.7. - № 3. - С. 323.
- Богачев Р.С., И.Б. Базица, С.А. Долгинцева. Эффективность и безопасность применения лизиноприла лечении больных артериальной гипертензией // *Кардиология*. - 2002. - № 6. - С. 55-57.
- Бургал, Айман. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления у детей с гломерулонефритом. Автореф. дис.... канд. мед. наук. - М., 2002. - 26с.
- Вебер, Б. ЧСС и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Статьи и комментарии // *Международные направления в исследовании артериальной гипертензии*. - 1997. - № 1. - С. 11.
- Шутов А.М., Кондратьева Н.И., Куликова Е.С. и др. Влияние суточной вариабельности артериального давления на геометрию левого желудочка у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью // *Терапевтический архив*. - 2002. - № 6. - С. 42-45.
- Гогин, Е.Е. Гипертоническая болезнь. - М., 1997. - 400 с.
- Гринчук А.В., Дзизинский А.А. Вариабельность ритма сердца и артериального давления у больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита // *Нефрология и диализ*. - 2001. - Т.3. - № 4. С. 420-422.
- Джаналиев, Б.Р., Варшавский В.А., Лауринавичюс А.А. Первичные гломерулопатии: частота, динамика и клинические проявления морфологических вариантов // *Архив патологии*. - 2002. - № 2. - С. 32 - 35.
- Заславская, Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. - М.: Медицина, 1991. - 320 с.
- Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // *Терапевтический архив*. - 2004. - № 6. - С. 39-46.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение - М., 1999. - 234 с.
- Кобалава, Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Особенности утреннего подъема артериального давления у больных гипертонической болезнью с различными вариантами суточного ритма // *Кардиология*. - 1999. - № 6. - С. 23-26.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия в вопросах и ответах: справочник для практических врачей - М., 2002. - 99 с.
- Комаров Ф.И., Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Циркадный ритм гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему у больных эссенциальной артериальной гипертензией - значение для рациональной фармакотерапии // *Клиническая медицина*. - 2001. - № 3. - С. 52-56.
- Кондратьева Н.И. Артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка у больных с хронической почечной недостаточностью // *Нефрология и диализ*. - 2005. - Т.7. - № 3. - С. 333-334.
- Котовой Ю.Ю. Изменения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при гломерулонефрите // *Урология и нефрология*. - 1989. - № 5. - С. 53-58.
- Кулиев Ф.А., Агаев М.М., Гусейнова А.А. Коррекция нарушений центральной гемодинамики у больных почечнокаменной болезнью с артериальной гипертензией // *Кардиология*. - 1997. - № 8. - С. 54-55.
- Кутырина, И.М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертензии // *Нефрология*. - 2000. - № 4(1). - 112-115.
- Мушаковский, М.С. Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии. - М.: Медицина, 1982. - 288 с.
- Конькова, Н.Е. III Международная школа педиатров-нефрологов // *Нефрология и диализ*. - 2004. - Т. 6. - № 6. - С. 360-362.
- Мурадымов С.Г., Приходина Л.С., Длин В.В. и др. Кризовое течение артериальной гипертензии у ребенка с гломерулонефритом // *Нефрология и диализ*. - 2001. - Т. 3. - № 1. - С. 100-105.
- Ледяев М.Я., Моисеева С.Л. Суточное мониторирование артериального давления у девочек-подростков со вторичным хроническим пиелонефритом в стадии клинико-лабораторной ремиссии // *Нефрология и диализ*. - 2001. - Т. 2. - № 3. - С. 88-89.
- Леонова М.В., Демонова А.В., Белоусов Ю.Б. Гипотензивная эффективность метопролола по данным суточного профиля артериального давления // *Кардиология*. - 2000. - № 3. - С. 22-26.
- Маколкин В.И., Подзолков В.И., Ренкова Т.В. Клиническая эффективность трандолаприла у больных гипертонической болезнью // *Кардиология*. - 2000. - № 6. - С. 51-54.
- Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Гипертрофия левого желудочка при артериальных гипертензиях: значение, диагностика, влияние антигипертензивных препаратов // *Клиническая медицина*. - 2000. - № 10. - С. 10-17.
- Мартынов С.А. и соавт. Нарушение суточного ритма артериального давления и их прогностическое значение у больных хроническим гломерулонефритом. Материалы научно-практической конференции Москва-Тула. - 2002. - С. 172.
- Манция Д. Повышенное артериальное давление: данные 1997 г. // *Международные направления в исследовании артериальной гипертензии*. - 1997. - № 1. - С. 4-6.
- Метелица В.И., Оганов Р.Г. Шестой доклад Объединенного Национального Комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению повышенного кровяного давления // *Клиническая медицина*. - 1999. - № 1. - С. 47-54.
- Милягин В.А., Милягина И.В., Хозяинова Н.Ю. Влияние эднита на суточный профиль артериального давления и морфофункциональные показатели сердца у больных с семейной и несемейными формами артериальной гипертензии // *Кардиология*. - 2000 - № 6. - С. 55 - 58.
- Мосина Н.В., Есаян А.М., Румянцев А.Ш. Суточные ритмы артериального давления и ремоделирование сердца у больных с хронической почечной недостаточностью // *Нефрология*. - 2003. - Том 7. - № 4. - С. 29-33.
- Мухин Н.А., Серов В.В., Козловская Л.В. Амилоидоз почек // *Нефрология: руководство для врачей* / Под ред. И.Е. Тареевой. - М.: Медицина, 2000. - С. 546-555.
- Нефрология: в 2-х т.* / Под ред. И.Е. Тареевой. - М.: Медицина, 1995. - Т. 1. - 496 с.
- Нефрология: рук-во для врачей* / Под ред. И.Е. Тареевой. - М.: Медицина, 2000. - 688 с.
- Мусаева З.А., Окнин В.Ю., Хапаев Б.А. и др. Особенности суточного ритма артериального давления у пациентов с первичной артериальной гипотонией и нейрогенными синкопальными состояниями // *Терапевтический архив*. - 2002. - № 10. - С. 85 - 88.
- Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии - М., 1998. - 99 с.

С остальными библиографическими источниками к обзору (с № 41 по № 100) можно ознакомиться в редакции РКЖ.

Поступила 28/10-2007

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При оформлении статей для печати редакция “РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА” просит придерживаться следующих правил:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором проведена данная работа, и визой научного руководителя на первой странице, заверенной круглой печатью учреждения.

2. В начале первой страницы указываются: название статьи (заглавными буквами); инициалы и фамилия автора (авторов); полное название учреждения; город.

3. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 с., заметок из практики 5–6 с. машинописного текста. Большой объем (до 25 с) возможен только для обзоров и лекций.

4. Текст печатается на одной стороне листа формата А4 (Word, 12 кегль) с полуторным интервалом между строчками и полями не менее 2 см. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может контактировать, точный почтовый адрес, адрес электронной почты, телефон. Необходимо предоставить бумажный и электронный вариант рукописи на CD, дискете 3,5 и/или по электронной почте: cardio-15@yandex.ru.

5. Оригинальные работы должны иметь следующие разделы: краткое введение по проблеме, ее актуальности, целях и задачах исследования, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, краткое заключение и выводы (только по собственному материалу).

6. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, год).

7. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить квадратом на полях.

8. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, проценты и показатели достоверности (р) должны соответствовать приводимым в тексте.

9. Цитируемая литература должна быть напечатана на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Рукописный текст не допускается. Статья предполагает не более 10–12 источников, обзор — не более 40. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные авторы). В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Не допускаются ссылки в тексте на работы, которых нет в списке литературы и наоборот. Не допускаются ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

10. В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего, для отечественных публикаций следует указать “и др.”, для зарубежных — “et al.”. При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

11. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более 1/3 страницы) для перевода на английский язык с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, наряду с резюме на русском языке, также его английского варианта.

12. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, не допускается.

13. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу.

14. Редакция имеет право размещать фрагменты статей, резюме в массовых электронных базах данных

и электронных [www](#) — страницах сети Интернет.

15. Работы, присланные с нарушением правил оформления и подачи материала, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

Статьи следует направлять по адресу:

111539, Москва, Вешняковская ул., 23, ГКБ № 15 Терапевтический корпус, Кафедра терапии, редакция “Российского кардиологического журнала” или по e-mail: cardio-15@yandex.ru Гордееву И.Г.

Надеемся на продолжение сотрудничества!

ОПЕЧАТКА

Статья *Л.Л. Берштейна* “Неинвазивная оценка результатов тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда: динамика элевации сегмента ST и зубца Т на электрокардиограмме” опубликованная в Российском кардиологическом журнале №6 за 2007 год поступила в портфель главного редактора 10/11-2006 г.